

Marzo
2024

Vol.
24

Supl.
1

1-102

FUNDADA EN 2001
ISSN 1852-236



ramr

Revista Americana de Medicina Respiratoria
American Review of Respiratory Medicine

www.ramr.org
revista@ramr.org

RECOMENDACIONES PARA EL ABORDAJE DEL PACIENTE ADULTO CON FIBROSIS QUÍSTICA AAMR/APAFIP AAMR Asociación Argentina de Medicina Respiratoria APAFIQ Asociación de Profesionales de la Fibrosis Quística

Coordinadores

Dra. María Eugenia Alais (Hospital Alemán, CABA)

Dra. Laura E. Osken (Hospital Dr. Francisco J. Muñiz/Instituto Prof. Dr. Raúl Vaccarezza, CABA)

Secretaria general

Dra. Gladys N. Kahl (Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA)

GRUPO MULTIDISCIPLINARIO DE FIBROSIS QUÍSTICA (FQ) ADULTOS DE ARGENTINA

Diagnóstico de laboratorio: Lic. Paola Jablonski (Centro Nacional de Genética Médica, ANLIS-Malbrán), Dr. Sebastián Menazzi (Hospital de Clínicas, CABA), Bioq. Patricia Granados (Centro Nacional de Genética Médica, ANLIS. Malbran), Bioq. Orlando Salvaggio (Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutierrez, CABA)

Neumonología: Dr. Federico Alaimo (Hospital de Rehabilitación Respiratoria María Ferrer, CABA, Hospital San Martín, La Plata), Dra. María Eugenia Alais (Hospital Alemán, CABA), Ezequiel Baran (HIGA Dr. Rodolfo Rossi, La Plata), Dra. Noelia Bergas (Hospital Luis Lagomaggiore, Mendoza), Dra. Lilian Cano (Hospital de Tórax Dr. Antonio A. Cetrángolo, Bs As), Dra. Gladys N. Kahl (Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA), Dra. María José Maracini (Nuevo Hospital San Roque - Córdoba), Dr. Marcelo Morali (CEMAR, Rosario), Dra. Laura Osken (Hospital Dr. Francisco J. Muñiz, Instituto Prof. Dr. Raúl Vaccarezza, CABA), Dra. Betiana Pereyra (Hospital San Roque, Córdoba), Dr. Oscar Rizzo (Hospital de Rehabilitación Respiratoria María Ferrer, CABA), Dra. Lorena Tamburi (Hospital de Tórax Dr. Antonio A. Cetrángolo, Bs As).

Imágenes: Dra. Cecilia Carrera (Hospital Alemán, CABA)

Microbiología: Bioq. Susana Amigot (CMAR, Rosario), Msc. Karina Ardizzoli (HIGA Dr. R. Rossi, La Plata), Dra. Marina Bottiglieri (Clínica Universitaria Reina Fabiola, Córdoba), Dra. Liliana Fernández-Canigia (Hospital Alemán, CABA), Bioq. María Belén Dalmasso (Nuevo Hospital San Roque, Córdoba), Bioq. Paula Funes (CEMAR, Rosario), Esp. María Jose Gallego (Hospital de Rehabilitación respiratoria María Ferrer, CABA), Bioq. Raquel Marí (CEMAR, Rosario), Esp. Nora Beatriz Peralta (Nuevo Hospital San Roque, Córdoba), Bioq. Cecilia Olocco (Nuevo Hospital San Roque, Córdoba), Bioq. Juan Orosco (Hospital de Rehabilitación Respiratoria María Ferrer, caba), Lic. Noelia Pierini (HIGA Dr. R. Rossi, la Plata), Bioq. María Mercedes Romero (CEMAR, Rosario), Bioq. Estela Martínez Segovia, Bioq. Fernanda Zuiani (HIGA San Martín- La Plata)

Nutrición: Lic. Florencia Butti (HIGA Dr. Rodolfo Rossi, La Plata), Lic. Silvina Camisacca (Hospital San Roque, Córdoba), Lic. María Rose Cash Rasch (HIGA Dr. Rodolfo Rossi, La Plata), Lic. María Eugenia Iribarne (HIGA Dr. Rodolfo Rossi, La Plata), Lic. Julieta Muniategui (CEMAR, Rosario), Lic. Luciana Olivero (Hospital de Gastroenterología Dr. Carlos Udaondo, Bs As), Lic. Patricia Ruscitti (HIGA Rossi, La Plata).

Diabetes: Dra María T. Enrico (Hospital Udaondo, Bs As), Dra. Ivana L. Esteban (Hospital San Martín, La Plata), Dr Javier N. Giunta (Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA), Dra María P. Martinez (Hospital Aleman, CABA).

Gastroenterología: Dra. Sandra Basso (Hospital de Gastroenterología Dr. Carlos Udaondo, CABA) Dra. María Virginia D´Ascenzo (HIGA Dr. Rodolfo Rossi). La Plata, Buenos Aires), Dra. Dora del Greco (CEDiR-CEMAR. Rosario), Dra. María Laura Marchi (Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas, Buenos Aires) Dra. Analia Pasqua (Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA) Dra. Lorena Aldana Perna (Hospital. Nacional Prof. Alejandro Posadas, Buenos Aires).

Hepatología: Dra. Mónica Marino (Hospital de Gastroenterología Dr. Carlos Udaondo, CABA), Dra. Florencia Pollarsky (Hospital de Gastroenterología Dr. Carlos Udaondo, CABA).

Otorrinolaringología: Dr. Diego Folgueira (Hospital Alemán, CABA).

Kinesiología: Lic Ana Campobasso (Hospital de Rehabilitación Respiratoria María Ferrer, CABA), Lic. María Estela Brassesco (Hospital de Rehabilitación Respiratoria María Ferrer, CABA), Lic. Walter Huntter (Hospital de Tórax Dr. Antonio A. Cetrángolo, Bs As).

Salud Mental: Lic. Patricia M. Calderon, Lic Daniel Di Marco, Lic. María Florencia Ipuche, Lic. Andrea K. Miranda (Hospital de Rehabilitación María Ferrer, CABA).

Trabajo social: Lic. Claudia Schneider (Hospital de Tórax Dr. Antonio Cetrángolo. Bs. As), Lic. María Elena Fernández (HIGA Dr. Rodolfo Rossi Gral. San Martín La Plata, Bs. As) Lic. Mariana Coforto (Nuevo Hospital San Roque, Córdoba), Lic. Silvana Saracco (Hospital Italiano de Buenos Aires, CABA), Analía G. Correa (Hospital Luis Lagomaggiore, Mendoza).

Trasplante pulmonar: Dr. Juan Manuel Ossés (Fundación Favalaro, CABA).

NO POSEEMOS NINGUN CONFLICTO DE INTERES

eugeniaalais@hotmail.com

laudoc1@hotmail.com

1. Introducción	1
2. Metodología	1
3. Diagnóstico: manifestaciones clínicas, estudios complementarios (pesquisa neonatal, test del sudor, estudio molecular).....	1
4. Evaluación general del paciente (historia clínica, microbiología, función pulmonar, imágenes).....	6
5. Evaluación nutricional.....	9
6. Exacerbación respiratoria.....	14
7. Diabetes relacionada a la fibrosis quística	34
8. Manifestaciones gastrointestinales.....	40
9. Manifestaciones hepáticas	46
10. Manifestaciones renales.....	48
11. Manifestaciones osteoarticulares	49
12. Manifestaciones rinosinusales.....	50
13. Complicaciones pulmonares: neumotórax, hemoptisis, ABPA.....	52
14. Tratamientos adyuvantes: Antibióticos inhalados, terapia osmótica, mucolíticos, antiinflamatorios, moduladores.....	55
15. Higiene bronquial	61
16. Fertilidad, embarazo, lactancia.....	64
17. Asesoramiento genético	67
18. Trasplante pulmonar.....	69
19. Salud mental.....	72
20. Trabajo social	75
21. Transición	76
22. Centros de atención de pacientes adultos con FQ.....	78
23. Lucha contra la enfermedad.....	79
24. Conclusiones	79
25. Anexo 1	80
26. Glosario	83
27. Bibliografía	85

Recomendaciones para el abordaje del paciente adulto con fibrosis quística AAMR/APAFIP

1. INTRODUCCIÓN

La Fibrosis Quística (FQ) es una enfermedad genética con afectación multisistémica, de herencia autosómica recesiva más frecuente en la raza caucásica. La prevalencia en nuestro país es de aproximadamente 1 cada 6700 recién nacidos vivos. Su primera descripción clínica fue en el año 1938 por la patóloga Dorothy Andersen y en el año 1989 se identificó como causa de la enfermedad, la alteración de la proteína reguladora de conductancia de transmembrana (CFTR), cuyo gen se ubica en el brazo largo del cromosoma 7. Esta proteína CFTR funciona como un canal de cloro por el que se mantiene en forma apropiada el equilibrio entre el sodio, cloro, agua y bicarbonato dentro de una célula.

Actualmente debido al diagnóstico temprano (ley de pesquisa neonatal), la atención por equipos especializados en centros de FQ y los nuevos tratamientos específicos han mejorado la evolución y el promedio de vida de esta enfermedad. Como consecuencia hay un mayor número de pacientes en la edad adulta que en la edad pediátrica, lo que conlleva a la necesidad de mayor capacitación sobre esta enfermedad para los profesionales de las distintas disciplinas que atienden adultos con esta patología.

2. METODOLOGÍA

Se convocó a profesionales dedicados al diagnóstico y tratamiento del paciente FQ adulto de la Argentina para la realización de recomendaciones para el manejo de estos pacientes. Participaron 18 centros de todo el país y se organizaron grupos de trabajo de distintas áreas tales como: diagnóstico, neumonología, gastroenterología, diabetes, microbiología, kinesiología, asistencia social, psicología, entre otros. Para definir el modelo de trabajo, se realizaron reuniones presenciales y virtuales con representantes de todos los grupos. La metodología elegida fue la realización de preguntas PICO, que fueron respondidas por cada grupo, mediante la búsqueda bibliográfica en guías, consensos y artículos relevantes de los últimos años. La integración de todos los temas fue realizada por los coordinadores y luego fue enviada a todos los grupos para su corrección.

3. DIAGNÓSTICO

La mayoría de los pacientes (dependiendo el genotipo y fenotipo) desarrollan destrucción de la vía aérea y pulmón. Esto es debido a la alteración del aclaramiento mucociliar con la retención de moco en la vía aérea y la consecuente infección y daño estructural.

Es esencial el monitoreo de la función pulmonar y el reconocimiento de complicaciones pulmonares debiendo llevar una historia clínica exhaustiva, evaluación clínica y microbiología.

¿Cuáles son las manifestaciones clínicas sugestivas de FQ? (Tabla 3.1)

<p>Manifestaciones sinopulmonares crónicas</p> <p>Colonización/infección con patógenos típicos de FQ <i>Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae, Pseudomonas aeruginosa, Stenotrophomonas maltophilia, Burkholderia cepacia complex, Achromobacter xylosoxidans</i></p> <p>Síntomas Tos crónica productiva, hemoptisis</p> <p>Anormalidades en la Rx: bronquiectasias, atelectasias, hiperinflación, pansinusitis</p> <p>ABPA: aspergilosis broncopulmonar alérgica</p> <p>Obstrucción de la vía aérea</p> <p>Pansinusitis, poliposis nasal</p> <p>Dedos en palillo de tambor</p>
<p>Anormalidades gastrointestinales y nutricionales</p> <p>Síndrome de obstrucción distal (DIOS)</p> <p>Insuficiencia pancreática exocrina o endocrina, pancreatitis recurrente, pancreatitis aguda o crónica, suficiencia pancreática.</p> <p>Afección hepática: enfermedad hepática crónica por bioquímica, clínica o evidencia histológica de cirrosis biliar focal o multilobular, colangitis esclerosante primaria.</p> <p>Nutricional: Hipoproteinemia y edema, Déficit de vitaminas liposolubles</p> <p>Osteopenia, osteoporosis</p>
<p>Síndrome de pérdida de sal</p> <p>Depleción aguda de sal, alcalosis metabólica crónica</p>
<p>Infertilidad en hombres</p> <p>Azoospermia obstructiva por ausencia congénita de conductos deferentes</p>

¿Cuáles son los estudios complementarios para el diagnóstico?

– Pesquisa neonatal

En 2007 se sancionó la Ley 26.279 de pesquisa neonatal de FQ en Argentina mediante la determinación de la tripsina inmunorreactiva (TIR).

– Test de sudor

La prueba del Sudor (o test del sudor, Ts) es el estudio de referencia confirmatorio del diagnóstico de la patología (gold standard). Se debe realizar de acuerdo con lineamientos internacionales, con personal capacitado y entrenado. El sudor debe analizarse cuantitativamente para establecer la concentración de cloruros utilizando un método aprobado.

Una prueba del sudor cuantitativo consta de 4 etapas básicas:

- 1 Estimulación de la producción de sudor mediante iontoforesis con pilocarpina.
- 2 Recolección del sudor mediante gasa o papel filtro (método de Gibson y Cooke) o sistema Macroduct®.
- 3 Evaluación de la cantidad recolectada en peso (mg) o volumen (ml) para Macroduct®.
- 4 Medición de la concentración de cloruro en el sudor (Titulación manual, método de Schales y Schales con nitrato de mercurio).

Se recomienda la recolección y el análisis por duplicado debido a la variabilidad subyacente en la prueba y la posibilidad de una muestra insuficiente

¿Cuáles son las recomendaciones de interpretación y salvedades que debe tener un informe de prueba del sudor?, ¿qué datos complementarios/sugerencias debe contener?

Interpretación de la concentración de cloruro en mmol/L (mEq. /L):

Menor o igual a 30 mmol/ L = la FQ es poco probable independientemente de la edad*.

*Aunque hay mutaciones del CFTR asociadas a un resultado de Prueba del sudor menor a 30 mmol/L.

Entre 30 y 59 mmol/L = valores intermedios/dudosos/ *bordeline*. Se debe repetir el Ts. FQ es posible y se necesitan pruebas adicionales.

Cuando los resultados de la prueba de cloruro en el sudor se encuentran entre 30 y 59 mmol/L, se repite la prueba del sudor. Algunas condiciones y factores pueden estar asociados con estos resultados.

Mayor o igual a 60 mmol/L = FQ es probable.

Cerca del 98% de los pacientes FQ tienen concentración de cloruros superiores a 60 mmol/L.

Aproximadamente el 2% de los afectados con fenotipos atípicos de FQ pueden presentar valores normales o intermedios; en estos casos, se debe repetir el Ts, y de permanecer negativo o dudoso con sintomatología compatible se sugiere derivar a un Centro especializado en FQ.

Los resultados del Ts siempre deben ser evaluados dentro del cuadro clínico y de la edad del paciente, y no como único elemento diagnóstico.

¿Cuáles son las recomendaciones generales para sugerir/repetir una prueba del sudor?

Se debe repetir la prueba del sudor:

- Siempre que sea positiva. (Se requieren al menos 2 Ts positivos realizados en forma independiente para confirmación diagnóstica con sintomatología compatible).
- Cuando el resultado se encuentra en el rango de valores intermedios, además se sugiere una evaluación a un centro de FQ.
- Cuando se ha recolectado escasa muestra de sudor (Menor a 75 mg)

¿Por qué otro motivo puede dar alterado el Ts?

Falsos Negativos: Edema, Hipoproteinemia, esteroides sistémicos, desnutrición, algunas variantes genéticas.

Falsos Positivos: Dermatitis atópica, Eczema, Anorexia nerviosa, Disfunción autonómica, Disautonomía familiar, Hipotiroidismo no tratado, Hipoparatiroidismo familiar, Enfermedad celíaca, Síndrome de Klinefelter, Mucopolisacaridosis, Diabetes insípida nefrogénica, Glucogénesis del tipo I, Déficit de glucosa 6-fosfatasa, Fucosidosis, Colestasis familiar, Síndrome Mauriac, Malnutrición proteico-calórica, Síndrome nefrótico, Infusión de prostaglandina E1.

En algunas de estas condiciones el Ts se normaliza con la resolución de la patología de base.

¿Qué lugares del cuerpo son adecuados para realizar la estimulación de producción de sudor (iontoforesis con pilocarpina)?

El sudor debe recogerse únicamente en el antebrazo o la cara interna de los muslos, sobre piel sana.
Diagnóstico molecular

¿Qué es una mutación causal de FQ?

Una variante (mutación) se considera causal de FQ cuando se encuentra reportada en bases de datos como asociada a la patología y se la llama variante patogénica. Como se trata de una enfermedad autosómica recesiva, para su confirmación a nivel molecular el genotipo del paciente requiere la presencia de dos variantes patogénicas en trans.

Para la clasificación de variantes se utilizan principalmente las bases de datos: **CFTR 1, CFTR 2: <https://www.CFTR2.org>, CLINVAR, CFTR FRANCE.**

Actualmente existen más de 2000 mutaciones descriptas

Existe una clasificación funcional de variantes, que las agrupan en 7 clases (**Tabla 3.2**)

Dentro de la clase 1 se encuentran las mutaciones *frameshift nonsense* que producen una proteína más corta y por lo tanto trunca, con la consecuente ausencia de proteína CFTR en la membrana apical. Estas mutaciones constituyen un 16% y 8%, respectivamente.

En las variantes de clase 2 hay producción de proteínas con mal plegamiento, que no alcanzan la superficie apical al sufrir degradación intracelular. El tipo de variantes que constituyen esta clase suelen ser *missense* y deleciones como la NM_000492.4: c.1521_1523del, p. (Phe508del), comúnmente conocida como F508del, que representa alrededor del 70% de los alelos causantes de FQ.

Las mutaciones que constituyen la clase 3 son las que producen alteración de la regulación de la proteína, que está inserta en la membrana apical pero no activada por AMP cíclico y con tiempo de apertura reducido. Un ejemplo es NM_000492.4: c.1652G>A, p. (Gly551Asp), comúnmente conocida

como G551D, que produce una reducción marcada de la probabilidad de apertura del canal, dando una actividad escasa o nula de la proteína CFTR.

Las mutaciones *missense* de clase 4 se localizan principalmente en los dominios que atraviesan la membrana, constituyendo el poro del canal, y se asocian con una reducción de la conductancia del canal. La variante NM_000492.4: c.350G>A p. (Arg117His) o R117H, es la mejor caracterizada dentro de esta clase.

Las mutaciones de clase 5 reducen la cantidad total de proteína CFTR, ya que afectan al *splicing*, y pueden inducir la exclusión parcial o total de un exón. La más estudiada es la pérdida del exón 10 (*exonskipping*).

Las mutaciones de clase 6 producen endocitosis acelerada del CFTR.

Las mutaciones de clase 7 no tienen presencia de ARNm por lo cual no son pasibles de tratamiento con moduladores.

Tabla 3.2

	Clase I	Clase II	Clase III	Clase IV	Clase V	Clase VI	Clase VII
Alteración funcional	No hay expresión de la proteína	Defecto de plegamiento	Defecto de apertura del canal	Defecto de transporte de iones	Descenso de síntesis de proteínas	Descenso de la vida media de la proteína	No hay ARNm
Principales variantes	p.Gly542X p.Trp1282X p.Arg553X c.489+1G>T	p.Phe508del p.Asn1303Lys p.Ile507del p.Arg560Thr	p.Gly551Asp p.Gly178Arg p.Gly551Ser p.Ser549Asn	p.Arg117His p.Arg347Pro p.Arg117Cys p.Arg334Trp	c.3718-2477C>T c.2657+5G>A c.2988+1G>A c.1210-12T[5]	p.Cys1400X p.Gln1412X p.Ile1383AsnfsX3	g.(37526_37529) _(58606_58609) del o dele2,3(21 kb) c.1585-1G>A
Terapia	Terapia génica	Lumacaftor, Ivacaftor, Tezacaftor, Terapia génica	Ivacaftor, Terapia génica	Ivacaftor, Terapia génica, Tezacaftor (mut específicas)	Terapia génica, Tezacaftor (mut específicas)	Terapia génica	Terapia génica

¿En qué momento sugerir estudio genético?

1. Con diagnóstico confirmado por clínica y Ts patológico
2. con pesquisa neonatal positiva, síntomas consistentes y/o historia familiar con FQ, mas Ts dudoso
3. evaluación para la posibilidad del tratamiento con moduladores (ver moduladores)

¿Cuáles son los criterios diagnósticos para Fibrosis Quística en adultos?

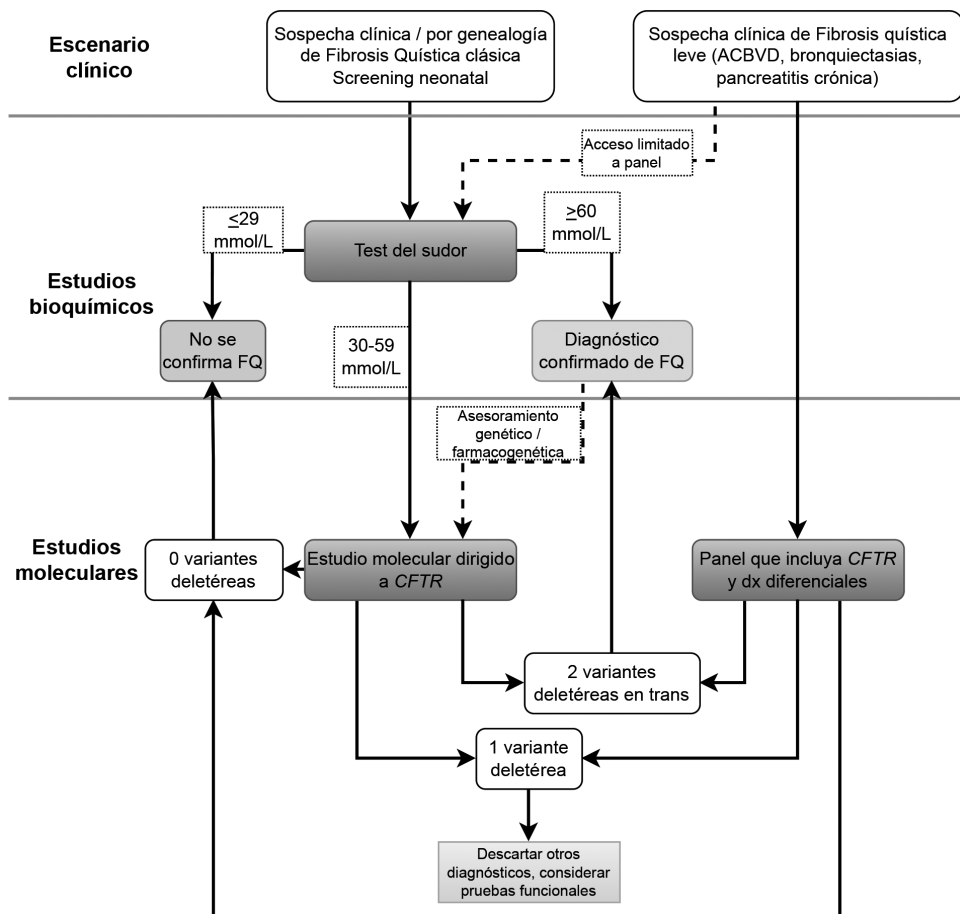
En presencia de síntomas clínicos compatibles o historia familiar de FQ, se establece lo siguiente:

FQ confirmada: cloruro en sudor mayor o igual a 60 mmol/L o la identificación de 2 mutaciones causantes de FQ en configuración trans (una en cada alelo, el materno y el paterno) y prueba del sudor con cloruro mayor a 30 mmol/L.

FQ probable: cuando los valores de cloruro en sudor estén en el rango de 30 a 59 mmol/L en dos determinaciones diferentes. Se debe realizar el estudio molecular para detectar variantes patogénicas en el gen CFTR y/o diferencia de potencial nasal de membrana (DVPN)/medición de corriente intestinal (MCI).

FQ improbable: cuando el valor de cloruro en sudor esté menor de 30 mmol/L.

Tabla 3.3



¿Cuál sería la conducta en el caso de recibir un reporte molecular con una variante de significado incierto o probablemente patogénica?

Para las variantes de significado incierto (VUS) se sugiere su seguimiento en un centro especializado. Las variantes "probablemente patogénicas" se usan virtualmente como sinónimo de mutaciones causales, si bien la evidencia de patogenicidad es algo menor comparada con las variantes patogénicas.

¿Qué otras pruebas funcionales se pueden hacer?

La medición de la diferencia de potencial nasal (DPN), la medición de la corriente intestinal (MCI) y los organoides intestinales (o nasales) pueden ser orientativos de FQ, o bien contribuir a resolver casos atípicos, incluyendo aquellos con VUS. En la DPN y la MCI se utilizan electrodos que miden diferencias de potencial eléctrico de la membrana en mucosa nasal e intestinal, respectivamente. Los organoides son modelos de microtejidos en 3D con células obtenidas del paciente, sobre los cuales se pueden realizar estudios o probar fármacos (como forma de investigación básica / traslacional). No son métodos usados en el diagnóstico en forma rutinaria.

¿Tiene sentido sugerir testeo a familiares de afectados?

Los padres y hermanos deben ser estudiados para asesoramiento genético. Salvo excepciones, ambos progenitores son portadores sanos del cuadro y tienen 25% de riesgo por embarazo de transmitir ambas

copias alteradas del gen. Debido a la relativa alta frecuencia de la patología, se sugiere incluso ampliar el testeo a familiares de segundo y tercer grado, como tíos y primos en edad reproductiva.

4. EVALUACIÓN GENERAL DEL PACIENTE (ANEXO 1)

Historia clínica (Tabla 4.1)

<p>Síntomas Tos: frecuencia, seca o productiva, cualquier cambio Espujo: cantidad, calidad (color, viscosidad, olor) y cualquier cambio hemoptisis: cantidad, color, síntomas concomitantes Disnea: en qué situación, cualquier cambio Sibilancias: en qué situación, detonantes Dolor torácico: tiempo de evolución, intensidad</p>
<p>Terapia Tratamiento actual: indicaciones, dosis, adherencia Técnica inhalatoria, limpieza de dispositivos Técnicas de aclaramiento de la vía aérea Actividad física Vacunación</p>
<p>Curso de la enfermedad Exacerbaciones Uso de antibióticos y su respuesta Cambios en el tratamiento y su respuesta</p>
<p>Status clínico Signos vitales Oximetría BMI Dedos en palillo de tambor Auscultación</p>

¿Cuáles son los exámenes complementarios para el paciente con diagnóstico de FQ?

1. Microbiología

¿Con qué frecuencia debe realizarse el estudio microbiológico de las muestras respiratorias?

La frecuencia de solicitud de estudios microbiológicos puede variar acorde a la situación clínica del paciente y el tipo de tratamiento antimicrobiano.

Se recomienda solicitar un esputo en las siguientes situaciones: en cada visita de control (3-4 meses); en caso de exacerbaciones; en paciente con deterioro generalizado y cuando se requiera internación. Como mínimo se recomienda el cultivo seriado de esputo una vez al año para la búsqueda de micobacterias.

¿Qué tipos de muestras respiratorias son más apropiadas?

En el paciente adulto la muestra más utilizada es el esputo, que puede ser obtenido por expectoración espontánea o inducido. El lavadobroncoalveolar se solicita ante la imposibilidad de tomar la muestra por expectoración espontánea. Con las nuevas terapias moduladoras la producción de muestras por expectoración se reduce y podrían ser necesarios estos métodos, aunque son más invasivos.

Se recomienda remitir las muestras junto con una ficha epidemiológica con los datos del paciente; que incluya: si es control; exacerbación; si es diabético; otros datos clínicos relevantes, si recibe tratamiento con corticosteroides y/o antibióticos, si comenzó tratamiento empírico post toma de muestra y los microorganismos aislados en los cultivos previos.

¿Cómo deben transportarse y conservarse las muestras?

Las muestras deberán ser remitidas al laboratorio dentro de las 2 horas de su recolección y se deben procesar inmediatamente. Sin embargo, si esto no fuera posible, pueden ser refrigeradas (2-8°C) por 24 horas hasta su procesamiento. No se recomiendan períodos más extensos de conservación, porque pueden producir la pérdida de recuperación de microorganismos lábiles como *Haemophilus influenzae* o *Streptococcus pneumoniae*.

¿Qué estudios microbiológicos deben realizarse?

Examen directo: examen en fresco y mediante diferentes coloraciones; para una valoración de la reacción inflamatoria, presencia de bacterias, micobacterias u hongos, entre otros. El examen directo no es obligatorio efectuarlo en paciente FQ.

Cultivos: los cultivos bacteriológicos están orientados a la búsqueda de los patógenos con mayor relevancia clínica. Los microorganismos más frecuentemente aislados son *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*. En menor proporción se pueden aislar miembros del complejo *Burkholderia cepacia* y otros bacilos gram negativos no fermentadores como *Achromobacter* spp. y *Stenotrophomonas maltophilia*. *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae* se aíslan con menor frecuencia en esta población y en forma esporádica. Se recomienda realizar la siembra en forma semi-cuantitativa, ya que permite conocer la proporción de los distintos microorganismos presentes en las secreciones respiratorias; es de utilidad para evaluar la carga bacteriana en los casos de los pacientes colonizados y permite interpretar el rol etiológico de aquellos microorganismos que solo se jerarquizan cuando el desarrollo de estos es significativo.

Los cultivos micológicos están orientados para la búsqueda de hongos miceliales y levaduras. Los aislamientos deben ser jerarquizados cuando se recuperan en al menos 3 cultivos consecutivos, ya que pueden ser parte del microbiota o del medio ambiente. *Aspergillus* sección *Fumigati* es el agente de mayor recuperación en pacientes con FQ, seguido de complejo *Scedosporium/Lomentospora*; *Aspergillus* sección *Flavi*; *Aspergillus* sección *Terrei*; *Exophiala dermatitidis*; especies de *Rasamsonia*, *Trichosporon*, *Magnusiomyces* y *Candida*.

Los cultivos para Micobacterias incluyen la búsqueda del complejo *Mycobacterium tuberculosis* y de micobacterias no tuberculosas (MNT). Para realizar el diagnóstico se requiere al menos dos muestras de esputo seriado.

Frente a una baciloscopia positiva en un paciente con sospecha de tuberculosis se sugiere solicitar PCR para identificación de Complejo *M. tuberculosis* y detección de mecanismos de resistencia a drogas de primera línea directamente de la muestra.

Las MNT se encuentran distribuidas en el medio ambiente pudiendo colonizar o infectar a pacientes con FQ. Las especies aisladas con más frecuencia son el Complejo *M. avium* (*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. chimaera*) y *M. abscessus*. Frente a un aislamiento de MNT en una muestra de esputo se debe confirmar con una segunda muestra. Se debe realizar la identificación a nivel de especie y pruebas de sensibilidad para las MNT cuando su aislamiento se considere clínicamente significativo.

Estudios de Sensibilidad: Las pruebas de sensibilidad deben realizarse según normas del CLSI/EUCAST (Clinical and Laboratory Standards Institute (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) para aquellas bacterias consideradas de relevancia clínica y en el caso de hongos no se sugiere de rutina, solamente ante complicaciones graves y falla de tratamiento

¿Son útiles los métodos moleculares para el diagnóstico microbiológico?

Actualmente existen pocos datos para la recomendación de métodos moleculares para la detección directa en muestras clínicas de bacterias y hongos a excepción de *Mycobacterium tuberculosis* como se refirió anteriormente.

Los métodos moleculares realizados directamente sobre una muestra clínica tienen utilidad comprobada para la detección de virus respiratorios.

¿Cómo debe interpretarse un cultivo de una muestra respiratoria en un paciente con FQ?

El informe debe incluir la identificación de todos los microorganismos potencialmente patógenos presentes y su antibiograma correspondiente, independientemente del grado de desarrollo.

En el caso de *P. aeruginosa* debe especificarse todos los morfotipos presentes, particularmente las cepas mucosas e incluir el antibiograma para cada uno de ellos.

Los informes de sensibilidad se basan en los niveles que alcanza el antimicrobiano en suero, por lo tanto, puede haber discordancia entre las pruebas de laboratorio y los resultados clínicos obtenidos.

La identificación de los agentes fúngicos es de vital importancia y debe ser relacionada con el cuadro clínico para su interpretación. Aún quedan desafíos como medios y procedimientos de cultivo, mejoría en las pruebas de sensibilidad y biomarcadores.

Es necesario realizar estudios multicéntricos usando procedimientos estandarizados para cultivar muestras de esputo, y así evaluar: la frecuencia real de la microbiota fúngica asociada a la FQ, determinar la importancia clínica de la colonización e identificar factores de riesgo para enfermedad fúngica.

En el caso de aislamientos de MNT en cultivos reiterados el informe debe incluir la especie y el antibiograma

2. Evaluación de Función pulmonar (Tabla 4.1, anexo 1)

Espirometría	En cada visita Ante sospecha de exacerbación Antes, durante o post tratamiento de una exacerbación
Prueba de reversibilidad	Ante clínica de HRB
Índice de aclaramiento pulmonar	Más usado en pediatría
Pletismografía	Anualmente
Difusión de monóxido	Anualmente
Gases en sangre	Ante sospecha de alteración de intercambio gaseoso, indicación de oxigenoterapia, VNI
Oximetría	En cada visita Monitorear ante progresión de enfermedad Nocturna: sospecha de hipoxemia nocturna
Capnografía	Sospecha de hipercapnia Para inicio de VNI
Poligrafía	Sospecha de apneas Adaptación de VNI
Test de marcha de 6 minutos	Evaluación de tolerancia al ejercicio Establecer un programa de entrenamiento Detección de hipoxemia en ejercicio Eficacia del tratamiento
Prueba de simulación de hipoxia	Ante VEF1 < 50%, SpO2 < 94% ante viaje aéreo para valorar necesidad de uso de oxígeno durante el vuelo

3. Estudio de imágenes

¿Cuál es el método de elección para la evaluación pulmonar?

Tanto la Radiografía de tórax como la tomografía de alta resolución (TCAR) se utilizan para la detección y monitoreo del daño estructural del pulmón. La TACR tiene mayor sensibilidad, permite evaluar la extensión y severidad, la detección de cambios tempranos y progresivos.

Hallazgos más frecuentes: bronquiectasias, engrosamiento de las paredes bronquiales, impactación mucosa, atrapamiento aéreo, patrón en mosaico sugestivo de atrapamiento aéreo, árbol en brote, atelectasias, entre otros (*Score Brody I, Brody II y CFCT score system*).

¿Cuándo se solicita una angiotomografía?

La angiotomografía se limita ante hemoptisis para localización del sitio de sangrado.

¿Es recomendable la realización de tomografía de los senos paranasales?

Si, por la alta prevalencia de pansinusitis, hipogenesia de los senos frontales y poliposis nasal.

¿Cuáles son los métodos para la evaluación hepática?

La ecografía abdominal evalúa el aumento de la ecogenicidad o nódulos irregulares hepáticos, signos de hipertensión portal (HTP) y dilatación de la vía biliar. Se puede complementar con un eco Doppler hepático.

La elastografía por fibroscan permite evaluar la presencia de fibrosis hepática.

La Tomografía de abdomen con contraste oral y endovenoso o RMN para evaluar fibrosis, esteatosis, hepatocarcinoma.

La Colangiografía: valoración del árbol biliar, colangitis esclerosante o litiasis.

¿Cuáles son los métodos para la evaluación pancreática?

Se utiliza la ecografía siendo el método inicial que visualiza el reemplazo de grasa del páncreas.

En el caso de requerir mayor especificidad se solicita la resonancia magnética nuclear (RMN) o Tomografía.

¿Cuál es el método para evaluación renal?

Se solicita tomografía con contraste EV, sin contraste oral y el eco Doppler renal. Otros: determinación de orina de 24 Hs (metabolismo fosfocálcico, proteinuria, etc).

¿Cuáles son los métodos de evaluación gastrointestinal?

Se solicita tomografía con contraste EV y oral.

5. EVALUACIÓN NUTRICIONAL

¿Cuándo realizar la evaluación nutricional (EN) en pacientes con fibrosis quística?

La EN deberá realizarse de manera completa desde la primera consulta y durante todo el seguimiento con la finalidad de determinar el diagnóstico nutricional, definir los objetivos, planificar una intervención oportuna, monitorear el tratamiento y realizar los ajustes pertinentes.

La EN está compuesta por el tamizaje nutricional (también denominado screening o cribado nutricional) y la valoración del estado nutricional (VEN). El tamizaje se realiza para identificar a los sujetos con riesgo nutricional, quienes deberán recibir posteriormente una VEN completa para determinar el diagnóstico nutricional. Existen diversas herramientas validadas para efectuar dicho tamizaje; dentro de ellas se encuentran Nutritional Risk Screening 2002 (NRS-2002), Malnutrición Universal Screening Tool (MUST), Mini-Nutritional Assessment (MNA) en su forma completa o corta (MNA-SF), Malnutrición Screening Tool (MST) y Short Nutritional Assessment Questionnaire (SNAQ).

La herramienta más adecuada es aquella que sea fácil de realizar, sensible a los cambios agudos y crónicos del estado nutricional, no invasiva y específica. La elección de la herramienta dependerá de cada institución.

Cabe destacar que las guías ESPEN 2017, reconocen y recomiendan al NRS-2002 para tamizaje nutricional en pacientes hospitalizados; el MUST para pacientes domiciliarios y al MNA para adultos mayores. Mientras que las guías ASPEN, agregan al MST y al SNAQ.

La VEN, por su parte, consiste en la combinación de parámetros subjetivos (que permiten identificar la presencia de malnutrición de forma cualitativa) y objetivos (que permiten identificar la presencia de malnutrición de forma cuantitativa), ya que ningún método por sí solo es seguro y completo para utilizar en todos los pacientes.

Para realizar la valoración subjetiva contamos con la Valoración Global Subjetiva (VGS), herramienta de fácil aplicación e interpretación por parte del operador, que abarca los siguientes parámetros: cambios en el peso corporal, cambios en los hábitos alimentarios, presencia de síntomas gastrointestinales, capacidad funcional, impacto de la enfermedad y examen físico.

En cuanto a la valoración objetiva, contamos con los siguientes parámetros:

a) antropométricos: peso (actual y habitual), talla, índice de masa corporal (IMC, cuyos puntos de corte se establecen en 22 kg/mts² para las mujeres y en 23 kg/mts² para los hombres), pliegues cutáneos

- (como el tricípital, el bicípital, el subescapular y el suprailíaco. Para la toma de estos se utiliza un plicómetro, que permite medir el espesor del pliegue, incluyendo dos porciones de piel y tejido celular subcutáneo subyacente, excluido el tejido muscular), perímetros (como el braquial) y circunferencias (como la circunferencia media muscular del brazo, que se obtiene con los datos del pliegue tricípital y el perímetro braquial). El porcentaje de pérdida (o cambio) de peso (PCP) valora la severidad y significación de la variación del peso producida en relación con el tiempo (pérdida mayor al 10% se considera una pérdida de peso grave), y no se correlaciona necesariamente con un IMC bajo.
- b) bioquímicos: la albúmina (proteína de fase aguda, no debe ser contemplada como indicador nutricional, sino como factor clínico-quirúrgico de gran importancia como predictor de morbimortalidad), la proteína C reactiva.
 - c) funcionales: la dinamometría (medida simple de la fuerza muscular y puede correlacionarse con el diagnóstico o pronóstico nutricional).
 - d) alimentarios: evaluación de la ingesta alimentaria (anamnesis completa, el cálculo de la ingesta por vía oral, que permite conocer en qué porcentaje se cubren los requerimientos nutricionales).

El resultado de la EN (que servirá además para ir comparando la evolución de cada paciente a lo largo del tiempo) debe documentarse en la historia clínica para que todo el equipo de salud conozca el diagnóstico nutricional del paciente y el plan de intervención que se implementará. La EN completa será aplicada por un licenciado en Nutrición debidamente especializado que disponga del equipamiento necesario para tal fin.

¿Que deberíamos tener en cuenta para el manejo nutricional?

El manejo nutricional debe ser individualizado porque hay gran variabilidad en las necesidades nutricionales de los pacientes. En aquellos con formas leves de la enfermedad, con suficiencia pancreática y estado nutricional aceptable puede ser suficiente aportar 100% de la recomendación para población general (**Tabla 5.1**).

Tabla 5.1

Energía y Nutrientes	Recomendaciones
ENERGIA	120-200% RDI*
PROTEÍNAS	100-150% RDI**
LÍPIDOS	35-45% de las calorías totales de la alimentación
ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES	3-5% de las calorías totales de la alimentación
HIDRATOS DE CARBONO	55-60% de las calorías totales de la alimentación***

*Recomendación internacional ESPGHAN-ESPEN-ECFS 2016

** Recomendación internacional ESPGHAN-ESPEN-ECFS 2016

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

Las necesidades energéticas varían mucho entre individuos dependiendo del grado de malabsorción, función pulmonar, nivel de inflamación crónica y presencia de exacerbaciones respiratorias agudas.

¿Como es el manejo de las vitaminas?

Es frecuente la deficiencia de vitaminas liposolubles: A, D, E y K, en general de modo subclínico, y aún con suplementación adecuada, por lo que se recomienda al menos la medición anual de 25-OH-vitamina D. (**Tabla 5.2**).

Tabla 5.2

Edad	Vitamina A UI/día	Vitamina E UI/día	Vitamina D UI/día	Vitamina K mg/día
>10años	10.000	400	Máx 4000	1-10

Los requerimientos de vitaminas con propiedades antioxidantes (Vitamina E, β caroteno) son mayores, por el estrés oxidativo que acompaña a las infecciones respiratorias crónicas y están contenidas en los preparados habitualmente usados en FQ. La vitamina K no sólo está involucrada en la síntesis de protrombina. Además, es un cofactor en la carboxilación de osteocalcina, necesaria para la osificación del hueso, por lo que su déficit, junto al de vitamina D, favorece la osteopenia. La disbiosis intestinal secundaria al uso intensivo de antibióticos contribuye también al déficit de vitamina K. Las vitaminas hidrosolubles deben aportarse según recomendaciones internacionales (RDI), a dosis habituales, excepto la vitamina B₁₂ en pacientes con resección ileal en quienes idealmente debiera medirse niveles plasmáticos, para el ajuste de la dosis a suplementar. Estos preparados vitamínicos liposolubles deben ser aportados después de una dosis de enzimas para optimizar su absorción.

¿Como es el manejo de Minerales y electrolitos?

Calcio: Los pacientes con FQ tienen una alta prevalencia de déficit en la osificación de causa multifactorial. Debe asegurarse el aporte según la recomendación de ingesta diaria propuesta para pacientes con FQ (**Tabla 5.3**)

Tabla 5.3

Edad	18-25 años	> 25 años
Calcio (mg/día)	1000	950

Hierro: Su déficit es de prevalencia variable y multifactorial. La administración debe ser alejada de las enzimas pancreáticas y de la alimentación. La dosis debe ser acorde al peso, habiéndose estudiado también otras causas de anemia, distintas a la ferropénica.

Zinc: Los pacientes con FQ tienen mayor utilización, mayores pérdidas fecales (en caso de esteatorrea significativa y persistente) y menor absorción intestinal de zinc (**Tabla 5.4**)

Tabla 5.4

Edad	Dosis recomendada	Período de tratamiento (meses)
Adultos > 18 años	25 mg/día	6

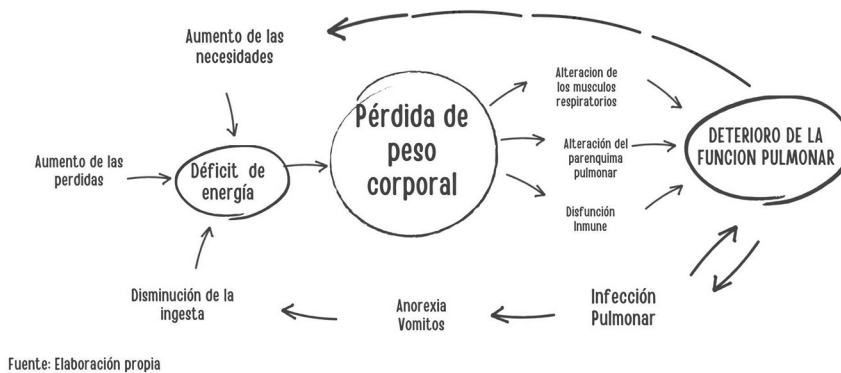
Sodio: Los pacientes con FQ tienen mayores pérdidas de sodio. Deben suplementarse con NaCl cuando hay aumento de pérdidas hídricas ante alto riesgo de deshidratación, sea por mayor sudoración (fiebre, clima cálido, abrigo excesivo), diarrea, vómitos frente al ejercicio intenso.

Ácidos grasos (AG) esenciales: debe ser considerado en pacientes con deficiente evolución nutricional; no existe suficiente evidencia a favor ni en contra de la suplementación rutinaria con AG Omega 3. Se recomienda la ingesta de 3 porciones de pescado por semana o más. La suplementación con ácido docosahexaenoico (DHA) se recomienda actualmente solo en aquellos con enfermedad hepática o hipertrigliceridemia.

¿Cuál es la correlación entre la función pulmonar y el estado nutricional en adultos con fibrosis quística? Patogénesis de la malnutrición en FQ.

La desnutrición está originada por un desbalance entre el consumo energético y el gasto calórico, determinado por los siguientes factores: aumento de las necesidades energéticas, disminución de la ingesta y aumento de las pérdidas.

PATOGENIA DE LA DESNUTRICION EN FQ



1. Aumento de las necesidades energéticas: el gasto energético basal (GEB) está incrementado, aunque existen controversias sobre el origen de este, diversos estudios experimentales y algunos clínicos, han sugerido que el genotipo influye incrementando el GEB, mayor en F508 homocigota Del. La enfermedad pulmonar junto con las reagudizaciones (la inflamación crónica asociada a la liberación de citoquinas) y el aumento del trabajo respiratorio, aumentan el gasto energético basal.

2. Disminución de la ingesta: el bajo consumo calórico está relacionado con esofagitis por reflujo, síndrome de obstrucción intestinal distal, colopatía fibrosante, alteraciones de la vía biliar extrahepática, colestasis o enfermedad hepática avanzada. Asimismo, las reagudizaciones respiratorias producen restricción dietética por anorexia, causando pérdida de peso y en estadios finales de la enfermedad pulmonar, la anorexia crónica es una característica persistente. Otras causas de la disminución de la ingesta podrían ser por cuestiones emocionales y polimedicación. Por otro lado, el tiempo invertido en ejercicios kinésicos y nebulizaciones, por ejemplo, reduce el tiempo dedicado a la implementación de una alimentación adecuada (planear, comprar, preparar e ingerir los alimentos indicados).

3. Aumento de las pérdidas: existen pérdidas de nutrientes a través de materia fecal debido a mala digestión y/o absorción, especialmente por la afectación exocrina del páncreas y/u otros órganos digestivos. A pesar del uso correcto de las enzimas pancreáticas, muchos pacientes persisten con esteatorrea, esto puede deberse a alteraciones en el pH intestinal y en la secreción de sales biliares, al incumplimiento en la toma de enzimas o incluso interferencias con el moco intestinal, que pueden favorecer la malabsorción. Además, la Diabetes Relacionada a Fibrosis Quística no controlada puede provocar un aumento de las pérdidas calóricas por glucosuria. Las resecciones intestinales previas pueden condicionar malabsorción de macro y/o micronutrientes.

La desnutrición afecta la musculatura respiratoria y con ello la función pulmonar, disminuye la tolerancia al ejercicio y lleva a una alteración inmunológica. La misma se comporta como un factor de riesgo predictor de morbimortalidad y deterioro en la calidad de vida. La intervención nutricional podría, además de mejorar los parámetros nutricionales, enlentecer el descenso progresivo de la función pulmonar.

Existe una clara interrelación entre desnutrición y deterioro de la función pulmonar, así como la colonización crónica principalmente por pseudomonas que aumenta con la edad.

En el paciente adulto el criterio absoluto de desnutrición es de valores de IMC inferior a 18,5 kg/m². En esta población el objetivo es alcanzar valores de IMC de 22 kg/m² en mujeres y 23 kg/m² en varones debido a que se asocia a una función pulmonar con afectación sólo moderada (FEV1 mayor al 60%).

¿Cuáles son las recomendaciones para el abordaje nutricional?

El soporte nutricional se va a considerar en función del estado nutricional, los requerimientos y la función gastrointestinal.

El soporte nutricional oral tiene como objetivo incrementar la energía total consumida sin reducir de forma significativa la ingesta calórica de alimentos naturales. Se indica en aquellos que con la ingesta habitual solo logran cubrir el 75% de su requerimiento calórico, pese a la implementación de una dieta hipercalórica y rica en grasas y/o presentan un estado nutricional deficiente.

Se sugiere suplemento de alta densidad calórica. La presentación líquida o en polvo, el sabor y el momento de consumo dependerá de las preferencias del paciente.

El Soporte nutrición enteral se indica en aquellos pacientes que con una dieta y suplementos orales no pueden alcanzar el 60 a 75 % de sus necesidades nutricionales para mantener un estado nutricional óptimo.

Durante exacerbaciones que pueden requerir hospitalización el soporte nutricional enteral constituye un apoyo temporal.

La vía, la fórmula y el momento de la alimentación enteral serán determinados por la preferencia y el estado clínico del paciente. Es de elegir una fórmula polimérica y de alta densidad calórica y en caso de no ser tolerada se administra una fórmula oligomérica.

En la actualidad se encuentran disponibles fórmulas con mayor contenido de triglicéridos de cadena media, lo que podría ser beneficioso en pacientes con consumos altos de enzimas pancreáticas por kilogramo de peso corporal. Será de elección la gastrostomía cuando el soporte se implemente por un periodo mayor a 4 a 6 semanas, en la mayoría de los casos. Es útil explicar detalladamente las necesidades y opciones de alimentación al paciente para aumentar la probabilidad de éxito.

Se sugieren infusiones continuas de forma nocturna ya que este método estimula a una ingesta normal durante el día. La fórmula generalmente se introduce gradualmente según la tolerancia. El método recomendado es a través de bomba de infusión. En caso de elegir una administración intermitente podrá ser en bolos a través de jeringas o bomba de infusión.

La toma de enzimas pancreática, en el caso de alimentación enteral, es a través de una sonda nasogástrica o gastrostomía.

Se debe ajustar la dosis según la presencia de esteatorrea y el contenido de grasa de la fórmula de alimentación enteral a administrar. La dosis calculada se dividirá en aportes fraccionados cada 3 horas, interrumpiendo la infusión de nutrición enteral para administrar la parte proporcional de enzimas necesarias en cada caso. Si el ritmo de infusión es intermitente o en bolos, se administrará la dosis de enzimas correspondiente antes de comenzar cada toma. En los casos donde la dosis total de enzimas sea elevada y/o se requiera de un tiempo prolongado para administrar cada bolo de alimentación, se fracciona el aporte de enzimas en dos tiempos: antes de comenzar y a mitad de la infusión del bolo.

Si la persona puede deglutir, la dosis de enzimas se debe administrar de la misma forma que la detallada anteriormente, pero por vía oral.

Se reserva el uso de nutrición parenteral en casos excepcionales, cuando la nutrición enteral no fuera posible.

¿Cuál es el manejo de la terapia de reemplazo enzimático?

Para disminuir la esteatorrea y lograr una adecuada absorción de nutrientes, se debe implementar el Tratamiento de reemplazo de enzimas pancreáticas (TREP). El mismo consiste en la administración vía oral de cápsulas que contienen una combinación de enzimas pancreáticas, durante las comidas. Son una mezcla de concentraciones variables de proteasa, lipasa y amilasa que se presentan en forma de microesferas.

Se deben considerar las siguientes pautas:

- Las enzimas deben administrarse antes o durante las comidas.
- Las cápsulas deben ingerirse intactas, sin triturar ni masticar, sin abrirlas ni espolvorear el contenido en las preparaciones, con suficiente líquido durante cada comida y colación.
- No restringir el aporte de grasa en la alimentación.
- Se deberá ajustar la dosis de enzimas en función del volumen y grasa de las comidas.
- La eficacia del TREP se monitorea con la disminución de los síntomas de malabsorción y la recuperación de los parámetros nutricionales.

- En caso de una no respuesta satisfactoria al TREP, se deberá descartar que esto no se deba a: a) un uso inadecuado de las cápsulas (por ej, consumirlas en ayunas; espolvorear el contenido en las comidas); b) dosis inadecuada de cápsulas por comida; c) presencia de sobrecrecimiento bacteriano; d) dosis inadecuada de inhibidores de la bomba de protones.

¿Cuáles son las recomendaciones nutricionales en DBT relacionada con FQ?

En cuanto a las recomendaciones nutricionales, serán similares a los pacientes con FQ sin diabetes; hipercalórica, con contenido normal/elevado de proteínas, grasas y sodio.

El conteo de carbohidratos se recomienda para guiar la terapia con insulina. La misma es la principal herramienta para lograr niveles normales de glucosa en sangre.

Los pacientes con DRFQ deben recibir educación diabetológica permanente, para mantener un óptimo estado nutricional, mantener valores de glucemia adecuados y promover el autocontrol de la enfermedad (ver DRFQ).

¿Cuáles son las recomendaciones nutricionales en enfermedad hepática relacionada a la FQ?

Se sugieren las mismas recomendaciones de calorías y proteínas sugeridas para personas con FQ sin enfermedad hepática.

No se recomienda la restricción proteica, excepto en presencia de encefalopatía hepática donde se evaluará la situación en particular.

En caso de tener aumentadas las pérdidas de sales biliares en el intestino puede presentarse deficiencia de la absorción de las grasas y de las vitaminas en un 50%. Se debe monitorizar semestralmente los niveles de vitaminas liposolubles, para detectar posibles deficiencias y compensar a través de la suplementación.

6. EXACERBACIÓN RESPIRATORIA

¿Qué es una exacerbación?

Se define como un cambio en la clínica habitual del paciente que hace necesaria una intervención terapéutica con el fin de revertir los cambios observados en relación con su situación basal previa.

¿Cómo reconocer una exacerbación?

Existen los Criterios de Fuchs que en la práctica habitual nos ayudan a definir una exacerbación cuando el paciente presenta cuatro de los siguientes 12 signos o síntomas: (**Tabla 6.1**)

Tabla 6.1

Criterios mayores de Fuchs	Criterios menores de Fuchs
Descenso de VEF1 >10%	Hemoptisis
Saturación de O ₂ <90% o caída >5%	Aumento de disnea
Nuevos infiltrados en RxTx	Cambios en la auscultación respiratoria
	Pérdida de peso del 5% o más
	Aumento de tos
	Menor tolerancia al ejercicio
	Cambios en las características en el esputo
	Fiebre
	Malestar general

¿Cómo podemos clasificar la gravedad?

Exacerbación leve: modificación leve en la sintomatología del paciente sin afectación del estado general ni alteración importante de su función pulmonar o tolerancia al ejercicio o actividades habituales.

Exacerbación moderada: signos claros de infección respiratoria con o sin fiebre, afectación leve del estado general y/o disminución moderada de su función pulmonar o tolerancia al ejercicio o de sus actividades habituales

Exacerbación grave: importante afectación del estado general, signos de insuficiencia respiratoria aguda o subaguda con hipoxemia, hipercapnia y alteración importante de la función pulmonar. Presencia de > de 2 criterios menores o un criterio mayor ó requerimiento de tratamiento antibiótico endovenoso.

El diagnóstico precoz y el adecuado manejo de estos procesos repercutirán en la mejora de la calidad de vida del paciente y en la ralentización de la velocidad de su deterioro global.

¿Cuáles serían los criterios de exacerbación en la era de los moduladores?

En nuestra experiencia consideramos que estamos asistiendo a un cambio en la presentación de las exacerbaciones. Estas suelen ser más leves con un perfil diferente de síntomas siendo más difíciles de detectar por el paciente y diagnosticar por parte del médico, como así con un tratamiento menos agresivo con menor uso de antibióticos endovenosos e incluso con un inicio más tardío. Se sugiere inicialmente reforzar la terapia de higiene bronquial durante 10 a 14 días con control estricto

Recomendaciones del tratamiento de la exacerbación. Generalidades

- Todo paciente con fibrosis quística que presente exacerbación pulmonar amerita su evaluación y debe recibir tratamiento antibiótico temprano y agresivo, previa toma de cultivos. Este punto es basado en la experiencia clínica más que en estudios clínicos controlados y de asignación aleatoria. El tratamiento antimicrobiano empírico inicial de las exacerbaciones debe basarse en los cultivos disponible de los últimos 6 meses hasta que se disponga del resultado del cultivo de la exacerbación actual.
- El tratamiento antimicrobiano definitivo depende del microorganismo aislado, del patrón de sensibilidad y de la respuesta clínica. La sensibilidad no siempre se correlaciona con la respuesta clínica.
- Las dosis de los antimicrobianos en los pacientes con fibrosis quística son usualmente más elevadas o frecuentes o poseen recomendaciones especiales para cada clase de antimicrobiano.
- Los aminoglucósidos y la vancomicina requieren de la determinación de sus niveles séricos para vigilar su eficacia y toxicidad. La función renal debe ser evaluada antes del uso de aminoglucósidos y de nuevo después de la octava dosis.
- La duración de los tratamientos antimicrobianos endovenosos para las exacerbaciones es de 10 a 14 días en la mayoría de los centros que manejan pacientes con fibrosis quística, aunque algunos pacientes requieren cursos más prolongados de hasta 21 días en caso de síntomas persistentes o falta de respuesta en la función pulmonar. La evidencia para determinar la duración óptima es limitada.
- Se deben seguir las indicaciones de control de infecciones para evitar la transmisión cruzada entre los pacientes.
- Aunque no hay evidencia suficiente para determinar si para el tratamiento de las exacerbaciones, es mejor un solo antibiótico o sus combinaciones, en el caso de *P. aeruginosa* (PA) se prefiere utilizar la combinación de dos antibióticos que tengan diferentes mecanismos de acción.
- El manejo domiciliario se debe seleccionar en algunos pacientes si se cumple con los requisitos básicos de un apropiado entrenamiento de la familia y siempre y cuando se reciban las primeras dosis en el medio hospitalario.
- La alergia medicamentosa puede no ser prevenida, pero debe ser identificada y manejada.

¿Cuál sería el mejor sitio para tratar una exacerbación?

Un análisis secundario preespecificado de STOP2 (estudio clínico) evaluó el impacto del lugar de atención (hogar versus hospital), la atención hospitalaria para las exacerbaciones observó una mejora en los

resultados clínicos clave. Aproximadamente un tercio (33%) de los participantes del ensayo recibieron todos sus tratamientos en el hospital y el 46% recibió una combinación de tratamiento hospitalario y ambulatorio. El tratamiento únicamente en el hogar se asoció con una menor respuesta al tratamiento de la función pulmonar y menores ganancias en la recuperación de los síntomas o la mejora nutricional. En un análisis de propensión emparejada, se observaron resultados similares, lo que sugiere que el sesgo de indicación puede no explicar estos resultados. De hecho, los participantes tratados únicamente en el hospital tienen una peor función pulmonar en el momento de la exacerbación y una función pulmonar más baja en los 6 meses anteriores. Los servicios a los que tienen acceso los pacientes son muy diferentes en el hospital que en el hogar, las diferencias pueden incluir apoyo nutricional, kinesioterapia respiratoria regular y administración monitorizada de antibióticos.

¿Cuáles son los indicadores clínicos y paraclínicos para supervisar la respuesta al tratamiento de los pacientes con fibrosis quística y exacerbación pulmonar?

Se recomienda considerar la mejoría en los síntomas y signos clínicos, la recuperación del VEF1 (volumen espiratorio forzado en el primer segundo) y los marcadores sistémicos de inflamación, como la proteína C reactiva, para supervisar la respuesta de la exacerbación a los antibióticos.

También es preciso conocer que existen pacientes que presentan una mala respuesta al tratamiento con dificultad en la recuperación del VEF1 previo. Los factores que pueden predecir esta mala respuesta son: sexo femenino, malnutrición, insuficiencia pancreática, diabetes, infección persistente por PA, SAMR (*Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina), *Burkholderia cepacia* (BCC) o ABPA; un tiempo prolongado desde el último control de función pulmonar y un gran descenso del VEF1 (estos dos últimos factores expresan la importancia de una detección precoz de la exacerbación respiratoria) o un VEF1 muy bajo, en estadios de enfermedad avanzada.

¿Cuál es la capacidad predictiva de las pruebas de sensibilidad antimicrobiana en los cultivos de esputo de pacientes con fibrosis quística?

Hay que realizar las pruebas convencionales de sensibilidad a los cultivos de esputo, tanto a los que deben realizarse de manera periódica como a los que se solicitan por exacerbaciones para orientar el tratamiento antimicrobiano.

En pacientes con infección crónica por PA, los resultados de las pruebas de sensibilidad son una guía para el manejo antimicrobiano, sin embargo, tales resultados no siempre son reproducibles y en ocasiones no se correlacionan con la forma como el paciente responde.

En pacientes con fibrosis quística y exacerbación pulmonar se recomienda seguir las indicaciones sobre antibióticos que se muestran a continuación:

***Pseudomonas aeruginosa* (PA)**

1. La mayoría de los pacientes con FQ presentan una infección bronquial crónica a PA en la edad adulta.
2. La infección crónica por PA se asocia con una disminución acelerada de la función pulmonar, peor calidad de vida (QoL), aumento de la mortalidad y por lo tanto, debe tratarse de manera agresiva.
3. Las exacerbaciones pulmonares debidas a una infección bronquial crónica a PA suelen ser tratadas con una combinación de dos antibióticos intravenosos dirigidos contra la bacteria. Es de práctica habitual la combinación de un antibiótico β -lactámico (ceftazidima, cefepima, piperacilina-tazobactam, imipenem o meropenem) junto con un aminoglucósido (tobramicina, amikacina) o con una fluoroquinolona (ciprofloxacina). Este último se puede administrar por vía oral, pero se reserva ante las exacerbaciones leves para manejo ambulatorio o ante la presencia de resistencia a aminoglucósidos.
4. Las cefalosporinas y penicilinas anti-pseudomonas, los carbapenémicos, el aztreonam y los aminoglucósidos requieren dosis más altas de lo habitual porque los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos difieren entre los individuos con y sin FQ.
5. Los carbapenémicos no son tan estables y requieren dosis repetidas (en general tres veces cada 24 hs).
6. Por el contrario, los aminoglucósidos, como la amikacina, son antibióticos dependientes de la concentración y deben administrarse en dosis altas una vez al día (lo que brinda la ventaja del efecto post-antibiótico y permitiendo evitar el efecto adaptativo).

7. Cuando sea posible, la elección de los antibióticos debe basarse en el fenotipo de susceptibilidad de PA (antibiograma). Sin embargo, la resistencia a múltiples antibióticos (MDR) definido como la resistencia adquirida a por lo menos un agente en tres o más categorías de antimicrobianos, es frecuente en pacientes adultos con FQ. Por lo tanto, hasta contar con las pruebas de sensibilidad *in vitro*, la terapia empírica debe combinar dos o tres clases de antibióticos según la situación del paciente (p. ej., β -lactámicos + aminoglucósido \pm ciprofloxacino, en situaciones excepcionales dos betalactámicos incluyendo un carbapenem y una penicilina/cefalosporina activa para PA o puede agregarse colistina IV a dichos regímenes). También debe considerarse la opción de ceftazidima/avibactam ó ceftolozane/tazobactam ante situaciones de pan resistencia del microorganismo, definida como la resistencia a todos los antimicrobianos de todas las categorías). Estos antibióticos son reservados dado que son la última línea de tratamiento con la que se cuenta para este tipo de microorganismos. Por lo tanto, su administración debe ser guiada por las pruebas sensibilidad *in vitro* y deben ser utilizados en el contexto de un Programa de Control de Antimicrobianos (PROA).
8. No se recomienda la monoterapia con ciprofloxacino oral para el tratamiento de la exacerbación con internación, pero a veces puede ser útil como puente para una internación con uso de forma IV o ante la resistencia a los aminoglucósidos.
9. No se ha demostrado que los antibióticos inhalados mejoren la eficacia de los antibióticos intravenosos para el tratamiento de las exacerbaciones respiratorias, posiblemente porque pueden no alcanzar áreas que tienen grandes tapones de moco. No deben utilizarse como único tratamiento de la exacerbación. (Tablas 6.2 y 6.3)

Tabla 6.2

Administración intermitente				
		Antibiótico	Dosis	Comentarios
IV	β -lactámicos			
	Carbapenem	Meropenem	Si <40kg 1,5g cada 8h	Máximo 6 g/24h
			Si >40kg 2g cada 8h	
		Imipenem	1 g cada 6-8h	Máximo 4 g/24h
			(60-100 mg/kg/día)	
	Cefalosporina	Ceftazidima	3-4 g cada 8h	Máximo 12 g/24h
			(150-250 mg/kg/día)	
			Ceftazidima-Avibactam*	
		Cefepime	2 g cada 8h	Máximo 6 g/24h
			(100-150 mg/kg/día)	
		Ceftolozano-Tazobactam	3 g cada 8h	
	Penicilinas	Piperacilina - tazobactam	4.5 g cada 6-8h	Máximo 16 g/24h (de piperacillin)
Monobactámico	Aztreonam	2 g cada 6-8h	Máximo 8 g/24h	
Aminoglucósidos	Amikacina	30-35 mg/kg cada 24h	Máximo 1.5 g/24h	
			Se requiere TDM	
	Tobramicina	7-10 mg/kg cada 24h	Máximo 660 mg/24h	
			Se requiere TDM	
Polimixina	Colistina	<40kg: 1MU cada 8h	Máximo 9 MU/24h	
		40-60kg: 1.5MU cada 8h		
		>60kg: 2MU cada 8h		
Asociar	+	Amikacina	1 g/24 hs	Max: 1.5 gr/dia
Oral	Quinolonas	Ciprofloxacina	750 mg cada 12h	Máximo 1.5 g/24h
		Levofloxacina	500 mg cada 12h	

TDM: monitorización de fármacos terapéuticos.

Tabla 6.3

Administración en infusión continua				
Antibiótico	Prolongado	Continuo	Comentarios	Termoestabilidad at 25°C
Ceftazidima	2 g durante 4 h cada 8h	100-150 mg/kg* 2 dosis/día*	Max: 12 g/24h	> 24h
Piperacilina-tazobactam	4,5 g durante 4 h cada 8h	13.5 g 1 dosis/día	Max: 16 g/24h	> 24h
Meropenem	2 g durante 4h cada 8h	-	Max: 6 g/24h	10h
Cefepima	2 g durante 4h cada 8h	100 mg/kg* 2 dosis/día*	Max: 8 g/24h	≤ 24h
Aztreonam	-	100 mg/kg	-	> 24h
*La ceftazidima y la cefepima son estables durante 24 horas a 20-25 °C, pero su estabilidad disminuye significativamente a la temperatura corporal. Si estos antibióticos se administran a través de sistemas portátiles como bomba, se debe usar una cubierta aislante o los antibióticos se deben dividir en 2 dosis administradas durante 12 horas.				

Sthaphylococcus aureus (SA)

El porcentaje de pacientes infectados de forma crónica con *S aureus* aumenta a través de la niñez y hacia la primera etapa de la adolescencia, llegando hasta un 60% de pacientes colonizados. Este porcentaje comienza a declinar en la adolescencia tardía y aproximadamente el 30% de los adultos son portadores de este microorganismo.

SA y PA son los dos patógenos aislados con mayor frecuencia en los pacientes con FQ de todas las edades. La coinfección de estos dos patógenos sumado al tratamiento profiláctico prolongado con cotrimoxazol, se ha asociado con la selección de cepas dependientes de timidina; se caracterizan por producir colonias con morfologías anómalas, de pequeño tamaño, (SCV por sus siglas en inglés small colonies variants) que incluso muchas veces no crecen en medios convencionales pudiendo pasar desapercibidas. Las variantes SCV, sumadas a la formación de biopelículas contribuyen a aumentar la resistencia antimicrobiana. La infección por *S aureus* meticilino resistentes (MRSA) tiende a ocurrir más frecuentemente en adultos jóvenes; la toxina Pantón Valentin Leucocidina (PVL) producida por cepas MRSA tiene una actividad necrotizante sobre el tejido pulmonar.

No existen directrices sobre el tratamiento de las exacerbaciones de SAMS en pacientes adultos con FQ. La misma debe guiarse por la exacerbación y gravedad de la enfermedad.

La elección de los antibióticos se basa en la sensibilidad in vitro y la duración del tratamiento suele ser de 14 días. En casos no graves, un antibiótico por vía oral debería ser suficiente. (Tabla 6.4)

Puntos importantes relacionados al tratamiento de SAMS (Tabla 6.4)

Deben evitarse las cefalosporinas de amplio espectro.
Debe evitarse la ciprofloxacina a excepción de la infección concomitante con <i>P. aeruginosa</i> o intolerancia/alergia a otras clases de antibióticos
En pacientes tratados crónicamente con azitromicina, se deben evitar los macrólidos debido a la alto riesgo de resistencia a los macrólidos
En las exacerbaciones de gravedad moderada, la administración de una penicilina antiestafilocócica o un Se debe considerar la administración de cefalosporina de espectro estrecho por vía intravenosa.
En caso de neumonía necrotizante por SAMS productor de PVL, se recomienda la asociación de un antibiótico antitoxina (clindamicina, linezolid)
En los casos de una exacerbación grave o en un paciente gravemente enfermo, se debe considerar la presencia de otros patógenos, como <i>P. aeruginosa</i> . En esta situación, se debe considerar una combinación de penicilina intravenosa (p. ej., tazobactam-piperacilina) o meropenem + ciprofloxacino oral o aminoglucósido intravenoso (p. ej. amikacina).

Antibióticos para SAMS (Tabla 6.5)

Antibióticos para SAMS			
	Antibiótico	Dosis	Comentarios
IV	Cefazolina	1.5 g cada 6h o 2 g cada 8h	max. 6g/day
	Cefuroxima	1.5 g cada 8h	
	Ampicilina-Sulbactam	1.5 g cada 8h	
Oral	Amoxicilina-Ac. Clavulánico	1000 mg cada 8h	
	Cefuroxima	500 mg cada 12h	
	TMP/SMX	160/800 mg cada 8h	puede seleccionar fuertemente <i>S. aureus</i> SCV*1
	Doxiciclina	200 mg el 1er día y luego 100-200 mg cada 24h	
	Minociclina	100 mg cada 12h	
	Claritromicina	500 mg cada 12h	
	Clindamicina	600 mg cada 6h	

Antibióticos para SAMR (Tabla 6.6)

Antibióticos utilizados para SAMR			
	Antibiótico	Dosis	Comentarios
IV	Vancomicina	1 g cada 12h	Riesgos: ototoxicidad, nefrotoxicidad, síndrome hombre rojo Concentración sérica objetivo: 15-20 mg/L
	Linezolid	600 mg cada 12h	
	Tigeciclina	100 mg en la primera dosis seguida por 50 mg cada 12h	
	Teicoplanina	400 mg en la primera dosis o 400 mg cada 12 h (si es grave la exacerbación) el primer día seguido por 200mg o 400mg cada 24h	
	Ceftarolina	600 mg cada 12 h	
Oral	Rifampicina	300 mg cada 12h	Siempre en combinación
	TMP/SMX	160/800 mg cada 8h o 320/1600 mg cada 12h	Puede seleccionar fuertemente para <i>S. aureus</i> VCS
	Linezolid	600 mg cada 12h	
	Acido fusídico	500 mg cada 8h	
	Doxiciclina	100 mg cada 12h	
	Minociclina	100 mg cada 12h	
	Levofloxacina	No recomendado	Alto riesgo de resistencia
Inhalada	Vancomicina	250 mg en 5 ml de H ₂ O estéril o 0.9% NaCl cada 12h	Como el broncoespasmo puede ocurrir: se recomienda la administración de broncodilatadores antes de cada dosis en caso de grave de obstrucción bronquial, se debe considerar suspender antibiótico
Tópica	Mupirocina 2%	Nasal : cada 8h por 5 días	
(erradicación)	Jabón de clorhexidina 4% o Povidona yodada 7,5%	Piel: todos los días durante 5 días (paciente y convivientes)	
	Clorhexidina 0,1%	Gargara: cada 6-8h durante 5 días	

IV: intravenoso, TMP/SMX: Trimetoprima/Sulfametoxazol, SCV: variantes de colonias pequeñas.

***Burkholderia cepacia* (BCC)**

El complejo *B. cepacia* consiste en un número de especies estrechamente relacionadas. Se asocian con un incremento significativo de la morbilidad y mortalidad incluso en pacientes trasplantados de pulmón, pero el pronóstico difiere para las diferentes especies. Las especies de mayor riesgo de mortalidad son *B. cenocepacia* y *B. multivorans*. En nuestro país se ha reportado una frecuencia creciente de aislamientos de *Burkholderia contaminans* en pacientes con FQ, que parece ser menos virulenta, aunque es un patógeno emergente con elevada capacidad de diseminación. Su rol patógeno todavía no es suficientemente conocido.

¿Qué es el Síndrome Cepacia?

Es un cuadro caracterizado por un rápido deterioro pulmonar, con neumonía necrotizante, distress respiratorio y bacteriemia, potencialmente mortal, en algunos reportes de hasta el 75%. Si bien puede darse con infección crónica es más frecuente asociado a la primoinfección por BCC.

¿Se intenta erradicación de la BCC?

Si, cuando un cultivo es positivo a BCC por primera vez, a menudo se intenta la erradicación, aunque no hay estudios que demuestren la efectividad de esta estrategia. Algunas especies de BCC son transitorias y el cultivo de esputo puede ser solo intermitentemente positivo.

¿Se deben cumplir medidas de segregación?

Si, se deben cumplir las medidas estrictas de segregación para reducir el riesgo de transmisión entre pacientes con FQ en el entorno hospitalario.

¿Cuáles son las consideraciones importantes ante el tratamiento?

1. El tratamiento antibiótico debe ser agresivo combinando múltiples antibióticos porque las cepas de *Burkholderia* son altamente resistentes (para alcanzar niveles mínimos por encima de la concentración inhibitoria mínima). Se recomienda la administración de altas dosis de antibióticos con monitoreo terapéutico de fármacos. La sugerencia es la combinación de más de 2 antibióticos basados en la sensibilidad in vitro.
2. Se sugiere considerar las pruebas de sinergia para seleccionar la mejor combinación de antibióticos, si bien, no está demostrado aun que mejore los resultados.
3. La duración del tratamiento recomendada inicialmente es de 14 días, pero el objetivo es tratar hasta que haya una respuesta clínica y los marcadores de inflamación disminuyan a un nivel basal, lo cual, puede tomar más tiempo.
4. ¿También, es importante controlar otros aspectos de la enfermedad FQ como la diabetes relacionada a FQ.

¿Cuáles son las opciones de tratamiento ante BCC? (Tablas 6.7 y 6.8)**Tabla 6.7**

Protocolos de tratamiento para la infección por complejo B. cepacia		
Protocolo 1	1ra Línea	TMP/SMX, Meropenem y/o Ceftazidima
	2da Línea	Minociclina o Tigeciclina, Piperacilina - Tazobactam, Ciprofloxacina
Combinar \geq 2 agentes de 1ª línea o 2ª línea		
	En casos severos considerar:	
	Meropenem + Ceftazidima + Ciprofloxacina + Minociclina + Tobramicina inhalada	
Protocolo 2	TMP/SMX + Minociclina para casos leves	
	3ra Línea	Se ha propuesto Aztreonam en combinación con otros agentes

Tabla 6.8

Antibióticos para el complejo B. cepacia			
	Antibiótico	Dosis	Comentario
IV	Meropenem	2 g cada 8h	Máximo 6 g/24h
	Ceftazidima	3-4 g mg cada 8h (150-250 mg/kg/día)	Máximo 12 g/24h
	Piperacilina-tazobactam	4.5 g cada 6-8h	Máximo 16g/24h (de piperacilina)
	Tigeciclina	100 mg en la primera dosis seguida de 50 mg cada 12 h	
	Aztreonam	2 g cada 6-8h	
	Amikacina	7.5 -15mg/kg cada 12 h	Máximo 1.5g/24h
Oral	TMP/SMX	160/800 mg cada 8h 320/1600 mg cada 12h	
	Doxiciclina	100 mg cada 12h	
	Minociclina	100 mg cada 12h	
	Ciprofloxacina	750 mg cada 12h	Hasta 750 mg cada 8h
Inhalado	Meropenem	250 mg diluidos en 5 ml de NaCl 0,9% cada 12h	Basado en informes de casos y en nuestra experiencia
	Tobramicina	300 mg cada 12h	

¿Cuál es el tratamiento ante el “Síndrome Cepacia”? (Tabla 6.9)

Tabla 6.9

Protocolos de tratamiento utilizados para el síndrome de Cepacia	
Protocolo basado en	Régimen
Adulto	Meropenem IV + Tobramicina Inhalada + TMP/SMX IV+ Ceftazidima IV + Prednisolona (30-40 mg) + Ciclosporina 50 mg IV 1x/día durante 5 días luego 50 mg vía oral 1x/día.
Experiencia Suiza	Meropenem + Ceftazidima IV e inhalada + Tobramicina Inhalada + TMP/SMX oral + Minociclina + Tigeciclina + Meprednisoma (20 mg/día) durante semanas

Bacterias emergentes ¿Qué importancia tiene su aislamiento?

Las principales bacterias emergentes son bacilos gram negativos no fermentadores como *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter* spp, *Ralstonia* spp, *Pandoraea* spp, *Inquilinus limosus*, enterobacteriales y bacterias anaerobias. Sin embargo, el impacto clínico de estos microorganismos en FQ aún no está resuelto y merece más estudio.

Según los datos publicados por la Cystic Fibrosis Foundation y European Cystic Fibrosis Society, las únicas especies que pueden considerarse emergentes son *Stenotrophomonas maltophilia*, y *Achromobacter* spp.

a. *Stenotrophomonas maltophilia*

No se encontraron diferencias significativas en la función pulmonar a largo plazo en pacientes con infección crónica por *S. maltophilia*.

b. *Achromobacterxylooxidans*

La relevancia de la infección crónica por *A. xylooxidans* y el papel de su tratamiento siguen sin estar claros.

Un problema principal es la alta tasa de resistencia antimicrobiana intrínseca de las especies de *A. xylooxidans*. Por el momento, piperacilina/tazobactam es probablemente el agente antimicrobiano más activo. Sin embargo, las pruebas de sensibilidad deben realizarse siempre que se requiera un tratamiento para esta bacteria.

Esquema recomendado (Tabla 6.10)

Tabla 6.10

	Antibiótico	Dosis	Comentarios
IV	Ceftazidima	3-4 g mg cada 8h (150-250 mg/kg/día)	Máximo 12 g / 24h
	Ciprofloxacina	400mg cada 12h	
	Colistina	Dmax 100mg cada 8h	5-7mg/Kg/día
	Imipenem	1g cada 6-8h (60-100 mg/kg/día)	
	Meropenem	If <40kg 1.5g cada 8h If >40kg 2g cada 8h	
	Piperacilina/tazobactam	4.5 g cada 6-8h	Máximo 16 g/24h (de piperacilina)
	Ampicilina/sulbactam	1 g cada 6-8h	
	TMP/SMX	160-240 mg de TMP cada 12h o 4-5 mg/kg de TMP cada 12h	
Oral	Ciprofloxacina	750 mg cada 12h	
	Levofloxacina	500 mg cada 12h	
	Minociclina	100 mg cada 12h	
	TMP/SMX	160/800 mg cada 8h o 320/1600 mg cada 12h	
Inhalada	Colistina	2 MU cada 12h	

Protocolos utilizados (Tabla 6.11)

c. *Escherichia coli* (*E. coli*) protocolos utilizados

Tabla 6.11

Protocolo 14	TMP/SMX por vía oral y/o minociclina por vía oral y/o cloranfenicol por vía oral
Protocolo 24	Piperacilina/tazobactam IV o meropenem IV o imipenem IV
Protocolo 35	Meropenem o imipenem + TMP/SMX o ciprofloxacina o minociclina
Protocolo 41	1.ª línea: piperacilina/tazobactam, meropenem, TMP/SMX
	2ª línea: ceftazidima, minociclina, colistina
	Combinación sugerida: meropenem + ciprofloxacina o levofloxacina
	Combinaciones alternativas:
	meropenem + minociclina
	levofloxacina + colistina inhalada

La *E. coli* un patógeno que se aísla con frecuencia en el esputo de pacientes con FQ (hasta en el 25% de los casos), pero no se considera un patógeno clásico de la FQ. En consecuencia, se sabe poco sobre la historia natural de este microorganismo en las vías respiratorias, como así también sobre el impacto clínico de la infección. No hubo evidencia de transmisión de paciente a paciente en los estudios analizados.

En su mayoría, el aislamiento es esporádico y se suele presentar como una infección bronquial crónica y es más frecuentes em pacientes muy jóvenes o mayores. Suele haber coinfección con SAMS y PA.

Se relaciona más comúnmente en pacientes con estado nutricional y función pulmonar bajos. Sin embargo, esto no predice el deterioro clínico.

El tratamiento dependerá de la sensibilidad *in vitro* ya que presenta variaciones en la resistencia dependiendo de la población estudiada.

a. **Las bacterias anaerobias** no se detectan mediante métodos de cultivo de rutina, lo que enmascara la verdadera prevalencia de infecciones por anaerobios. Los microorganismos en adultos más frecuentes detectados son Prevotella, Veillonella, Propionibacterium y Actinomyces. La relevancia clínica de estas bacterias en los pacientes con FQ no está clara.

b. Especies de *Bordetellas*

La incidencia notificada de cultivos positivos para *Bordetella* spp en FQ adultos es de aproximadamente el 5 %. Sin embargo, es probable que la tos ferina esté infradiagnosticada en la FQ porque el diagnóstico se requiere un alto índice de sospecha y pruebas específicas para su detección. Los síntomas son inespecíficos y se solapan con los de las exacerbaciones pulmonares de la FQ. Además, no se sabe de qué manera el uso crónico de antibióticos (como azitromicina o TMP/SMX) puede modificar las manifestaciones clínicas o el riesgo de desarrollar tos ferina.

¿Se deben cumplir medidas de aislamiento?

Si. Se recomienda:

- aislamiento con precauciones de gotitas hasta 5 días de tratamiento efectivo o después de 3 semanas en pacientes no tratados,
- los casos de tos ferina deben reportarse a salud pública,
- Se debe considerar la quimioprofilaxis posterior a la exposición para los contactos asintomáticos cercanos.

¿Cuál es el tratamiento?

La recomendación es iniciarlo dentro de las primeras 3 semanas de evolución:

- Azitromicina por vía oral durante 5 días: 500 mg 1x/día el día 1, seguido de 250 mg 1x/día durante los días 2 a 5 ó

- Claritromicina 500 mg 2 veces al día por vía oral durante 7 días ó
- TMP/SMX 800/160 mg por vía oral 2 veces al día durante 14 días.

¿Cuáles son las formas de prevención?

- Vacunación: La vacunación infantil contra la tos ferina debe ir seguida de una vacuna Tdap de refuerzo en la edad adulta (1 dosis entre los 25 y los 29 años). Esto se aplica a los pacientes con FQ y también a los familiares cercanos de los pacientes con FQ.
- Aunque en las guías actuales no se recomienda para la población general, los pacientes con FQ pueden beneficiarse del uso de Tdap (en lugar de DTaP) cada 10-20 años.

f. Hongos

Los sitios involucrados incluyen los pulmones, pero también las fosas nasales y senos paranasales.

Los hongos filamentosos más frecuentes son: a) *Aspergillus* sección *fumigati*, b) *Scedosporium* spp, c) complejo *Candida albicans*

Aspergillus spp

¿Cómo definimos colonización?

La colonización denota la presencia de hongos sin síntomas clínicos y radiológicos o signos de laboratorio de enfermedad activa. El papel de la colonización por *Aspergillus* en la progresión de la enfermedad pulmonar con fibrosis quística no está claro.

¿Cuándo debemos iniciar tratamiento con antifúngicos?

La decisión de tratar con un antifúngico debe realizarse de forma individualizada con evidencia de disminución de la función pulmonar que no se puede atribuir a otra causa y después de considerar los riesgos (interacciones, efectos secundarios, desarrollo de resistencia).

Se tratan a los pacientes con FQ con dos cultivos con aislamientos positivos durante 6 meses repetidamente para *Aspergillus* y los síntomas concomitantes de exacerbación que no responden a los antibióticos.

- Tratamiento con azoles (Itraconazol, Posaconazol o Voriconazol) de primera línea.
- El uso de isavuconazol podría ser una alternativa en caso de efectos secundarios o interacciones medicamentosas.

¿Existen infecciones fúngicas invasivas o “altamente probables” en FQ?

Son raras en pacientes con FQ antes del trasplante y su diagnóstico es desafiante.

Aspergillus spp y *Scedosporium* spp pueden causar infecciones invasivas, especialmente después del trasplante en el marco de la inmunosupresión.

- En la FQ, hay casos de *Candida* spp relacionado con infecciones por el catéter.
- La Tomografía de tórax y la prueba histopatológica de invasión tisular son concluyentes.

Scedosporium spp

Scedosporium spp puede resultar en colonización o infección invasiva, esta última especialmente ante el *Scedosporium prolificans* (actualmente *Lomentospora prolificans*) post trasplante pulmonar asociada con alta mortalidad. En Argentina aún no se han detectado aislamientos de *L. prolificans*.

¿Debemos erradicar el *Scedosporium prolificans* o *Lomentospora prolificans*?

Si, ante un paciente con compromiso pulmonar y deterioro clínico progresivo o posible candidato a trasplante debemos considerar un intento de erradicación debido al mayor riesgo de enfermedad invasiva. Pero es muy difícil su erradicación, aunque se logra mejorar/estabilizar la función pulmonar y clínica de la enfermedad.

¿Cuáles serían las alternativas de tratamiento? (Tablas 6.12-6.13)

Tabla 6.12-6.13

Tabla 6.12

Agente	Dosis habitual	Comentarios
Oral		
Itraconazol	5 mg/kg/día (máx. 600 mg/día) Cuando la dosis diaria excede 200 mg/día administrar 2x/día	<ul style="list-style-type: none"> – Solo para infección fúngica no invasiva – Supervisar pruebas de función hepática, intervalo QT, interacciones medicamentosas – Biodisponibilidad limitada e individualizada: <ul style="list-style-type: none"> a) Uso preferente de la formulación líquida b) Para la formulación líquida: administración en envase vacío estómago, administración concomitante con una bebida de pH bajo (por ejemplo, jugo de naranja, coca cola) y evitar/uso espaciado de bloqueadores de ácido e inhibidores de la bomba de protones. c) Para cápsulas: administración con alimentos – Se recomienda TDM
Voriconazol	Dosis de carga 400 mg cada 12h para dos dosis, y luego 200 mg 2x/día	<ul style="list-style-type: none"> – Alternativa al itraconazol (mejora de la tolerancia gastrointestinal, biodisponibilidad) – Primera elección para aspergilosis invasiva – Vigilar pruebas de función hepática, alteraciones visuales, fotosensibilidad, Intervalo QT, interacciones medicamentosas. Exposición prolongada a voriconazol se ha asociado con un mayor riesgo de cáncer de piel. – Tomar con el estómago vacío (1 hora antes o 1 hora después de las comidas) – Se recomienda dosaje plasmático
Posaconazol	Comprimidos de liberación retardada: Dosis de carga 300 mg cada 12h para dos dosis, y luego 300 mg 1x/día Solución: 200 mg 3-4 x/día	<ul style="list-style-type: none"> – Muy poca biodisponibilidad de la solución, siempre privilegiar la liberación retardada tabletas Como esto afecta la dosificación, especificar siempre en la prescripción si la dosis se refiere a tabletas o solución. – Para la solución, mejore la biodisponibilidad al: agregar harina rica en grasas y bebidas líquidas ácidas, dosificación fraccionada 3-4 x/día – Vigilar pruebas de función hepática, intervalo QT, interacciones medicamentosas
Isavuconazol	Dosis de carga 200 mg cada 8h durante dos días (6 dosis), y luego 200 mg 1x/día	<ul style="list-style-type: none"> – Comparado con otros azoles: buena biodisponibilidad, menos interacciones medicamentosas, toxicidad hepática reducida – No hay datos sobre la necesidad de dosaje plasmático hasta el momento

Tabla 6.13

IV		
Anfotericina B liposomal	3 mg/kg/día	<ul style="list-style-type: none"> – Solo para enfermedades invasivas – Ante toxicidad renal solicitar siempre especialista en infectología – Vigilar función renal, electrolitos, enzimas hepáticas – La dosificación de Anfotericina B liposomal difiere de la utilizada para Anfotericina B
Voriconazol	Dosis de carga 6 mg/kg cada 12h para dos dosis, y luego 4 mg/kg cada 12h	<ul style="list-style-type: none"> – Contiene ciclodextrina que se acumula en personas con insuficiencia renal. insuficiencia, por lo tanto, la formulación IV no debe usarse con aclaramiento renal por debajo de 50 ml/min – Vigilar pruebas de función hepática, función renal, alteraciones visuales, fotosensibilidad, interacciones medicamentosas y prolongación del intervalo QT – Se recomienda dosaje plasmático
Posaconazol	Dosis de carga 300 mg cada 12h para dos dosis, y luego 300 mg 1x/día	<ul style="list-style-type: none"> – Contiene ciclodextrina que se acumula en caso de insuficiencia renal, por lo tanto, la formulación IV no debe usarse con insuficiencia renal. aclaramiento por debajo de 50 ml/min – Vigilar las pruebas de función hepática
Isavuconazol	Dosis de carga 200 mg cada 8h durante dos días (6 dosis), y luego 200 mg 1x/día	<ul style="list-style-type: none"> – Comparado con otros azoles: buena biodisponibilidad, menos interacciones medicamentosas, toxicidad hepática reducida – No contiene ciclodextrina y se puede utilizar en caso de insuficiencia renal – No hay datos sobre la necesidad de dosaje plasmático hasta el momento
Caspofungina	Dosis de carga 70 mg 1x/día para día 1 y luego 50 mg 1x/día	<ul style="list-style-type: none"> – Antifúngico de segunda línea para Aspergillus – Toxicidad hepática muy baja
Anidulafungina	Dosis de carga 200 mg 1x/día para el día 1 y luego 100 mg 1x/día	<ul style="list-style-type: none"> – Antifúngico de segunda línea para Aspergillus – Toxicidad hepática muy baja
Nebulizado		
Anfotericina B Liposomal	25 mg dos veces al día 3 días/semana en el primer mes y luego 2 días/semana (50 mg diluir en 10 cm SF)	<ul style="list-style-type: none"> – Puede producirse broncoespasmo. Se recomienda realizar una espirometría antes y después de la administración de la primera dosis, y administrar broncodilatadores antes de cada dosis. – La anfotericina B liposomal reconstituida se puede almacenar durante un máximo de 24 h a 2-8 °C.

- La elección del tratamiento debe basarse en las pruebas de susceptibilidad a los antimicóticos. La terapia combinada es superior a la monoterapia.
- El *Scedosporium* spp es resistente a los azoles. El Voriconazol tiene la concentración inhibitoria mínima más baja (CIM). Posaconazol, Isavuconazol y Equinocandinas tienen una actividad moderada contra algunas cepas.
- *Lomentospora proliferans* es potencialmente resistente a todos los antifúngicos. Tienen un efecto sinérgico *in vitro* las asociaciones de voriconazol y terbinafina, con una Equinocandina EV, con Anfotericina B inhalada. La asociación vía oral recomendada es Terbinafina y Voriconazol (dosis de carga 400 mg cada 12 h durante dos dosis y luego 200 mg 2/día). Otras alternativas: Miltefosine, Anfotericina B liposomal.
- La duración del tratamiento debe ser por un mínimo de 1 a 14 meses y adaptado individualmente, según la persistencia de *Scedosporium* spp en las muestras de las vías respiratorias o hasta llegar al trasplante.
- En ausencia de erradicación, la exposición prolongada (>3 meses) a voriconazol durante la terapia preventiva debe evitarse debido al mayor riesgo de carcinoma de células escamosas.
- Se recomienda el monitoreo con dosaje plasmático de forma rutinaria para el uso de voriconazol.
- Los cultivos de lavado broncoalveolar (BAL) pueden brindar orientación sobre la duración del tratamiento, con dos cultivos negativos diferentes indican una erradicación exitosa.
- Después de un intento de erradicación, se recomienda una estrategia de vigilancia como un aumento de la frecuencia de cultivos de esputo (mensual) y de BAL también puede considerarse para casos individualizados.

Complejo *Candida albicans*

¿Cuál es la importancia de su aislamiento?

Su aislamiento es muy común en la FQ, y su papel en la progresión de la enfermedad pulmonar con FQ no está claramente establecido, por lo tanto, no se recomienda el tratamiento antifúngico preventivo. Debe ser estrictamente personalizado.

Sin embargo, algunos estudios sugirieron que la colonización por el complejo *C. albicans* se asoció con una mayor exacerbación y una disminución acelerada del FEV1 y del IMC.

Los factores predisponentes incluyen: uso de antibióticos, corticoides inhalados y la diabetes.

¿Cómo se define la bronquitis por *Aspergillus*?

Esta entidad clínica recientemente descrita no ha sido claramente definida en la literatura y es un diagnóstico de exclusión.

- Se basa en la observación de que algunos pacientes con FQ con cultivos repetidamente positivos para *Aspergillus* y los síntomas concomitantes de exacerbación no responden a los antibióticos, pero mejoran con terapia antifúngica.
- Se refiere a una infección por *Aspergillus* no invasiva (“superficial”, “mucosa”) de las vías respiratorias inferiores caracterizada por los hallazgos descritos en la siguiente tabla.
- La prevalencia reportada es de 1,6-9%.
- Actualmente, en pacientes adultos con FQ, este tipo de bronquitis se ha reconocido solo por *Aspergillus*.

Tabla 6.14. Hallazgos que indican la presencia de bronquitis por *Aspergillus*

Tabla 6.14

Hallazgos que indican la presencia de bronquitis por <i>Aspergillus</i>
Aumento persistente (> 4 semanas) de síntomas respiratorios o recurrencia exacerbaciones respiratorias
Identificación repetida de <i>Aspergillus</i> en esputo (por cultivo o RT-PCR*)
Aumento de <i>A. fumigatus</i> IgG (pero no IgE)
Galactomanano en esputo positivo*
Sin evidencia de enfermedad fúngica invasiva
Falta de respuesta a la terapia antimicrobiana apropiada
Buena respuesta a la terapia antifúngica

RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa

* Estos análisis no son parte de las investigaciones de rutina y no están fácilmente disponibles.

Nota: Los hallazgos broncoscópicos no son específicos y se observan comúnmente en pacientes con FQ incluso sin hongos. Estos incluyen esputo, taponamiento/impactación mucoide, eritema, mucosa frágil que sangra con facilidad, ulceración, invasión superficial de la mucosa por hifas fúngicas.

- En el tratamiento de la bronquitis por *Aspergillus* se consideran los azoles (Itraconazol, Posaconazol o Voriconazol) de primera línea.
- El uso de isavuconazol podría ser una alternativa en caso de efectos secundarios o interacciones medicamentosas.

g. Micobacterias no tuberculosis (MNT)

En los últimos años, ha aumentado la prevalencia de las MNT en muestras respiratorias. Esta situación puede obedecer a la búsqueda rutinaria de bacilos ácido-alcohol resistentes mediante el examen directo por coloración de ZN y por cultivos en medios líquidos y sólidos.

La prevalencia de MNT está aumentando y en adultos mayores de 40 años; los más frecuentemente aislados son *M. avium* y *M. abscessus*.

Tabla 6.15

Puntos importantes sobre las MNT	
Con el aumento de la expectativa de vida de pacientes con FQ, el hallazgo de NTM es más frecuentes.	
La búsqueda sistemática de MNT en muestras de esputo debe realizarse al menos una vez al año en todos los pacientes.	
NTM debe buscarse específicamente:	
- en casos de deterioro clínico o funcional inesperado, o cuando se sospeche de NTM en estudios de imagen.	
- antes de prescribir azitromicina a largo plazo	
- en la evaluación pretrasplante pulmonar	
Es importante identificar <i>M. abscessus</i> correctamente a nivel de subespecies porque la susceptibilidad a los antibióticos difiere.	
Reconocimiento de resistencia inducible a macrólidos.	
Debe evitarse el uso crónico de azitromicina como parte del régimen de FQ en pacientes con NTM, para prevenir la aparición de resistencia (aunque se puede usar un macrólido como parte del tratamiento para NTM).	
No hay evidencia disponible sobre los beneficios a largo plazo de los regímenes de erradicación para <i>M. abscessus</i> en un paciente asintomático. La erradicación debe considerarse en un caso personalizado, considerando los posibles efectos adversos del tratamiento anti-MNA y la riesgos de colonización crónica por MNT.	
Realizar el diagnóstico de NTM no significa necesariamente que la terapia anti-NTM deba comenzar. Para un paciente individual, la decisión debe basarse en los riesgos potenciales y beneficios.	
Sobre las políticas de aislamiento en los centros de FQ, y en espera de más resultados de investigación en cuanto a la transmisión de MNT, se recomienda aplicar medidas de control de infecciones cruzadas de acuerdo con las pautas de FQ para el control de infecciones.	

Los potenciales factores de riesgo para adquirir MNT (Tabla 6.16)

Tabla 6.16

Factores de riesgo potenciales para NTM		
Factor de riesgo	Evidencia	Comentario / Mecanismo sugerido
La edad avanzada (especialmente para MAC)	Coherente	Exposición prolongada a NTM ambiental
Disfunción CFTR	Poco concluyente	Alta tasa de heterocigocidad de mutación CFTR en pacientes sin FQ con NTM
<i>Aspergillus fumigatus</i> ABPA	Poco concluyente	La presencia de <i>A. fumigatus</i> se ha asociado con cultivos positivos para NTM Uso de corticoides sistémicos en ABPA
<i>S. aureus</i> , <i>Pseudomonas. aeruginosa</i> , <i>S. maltophilia</i>	Poco concluyente	Algunos estudios han demostrado que los NTM positivos los pacientes fueron colonizados con mayor frecuencia por <i>S. aureus</i> y menos a menudo con <i>P. aeruginosa</i> . Para <i>s. maltophilia</i> tampoco son concluyentes.
Corticoides orales	Poco concluyente	Datos que muestran una asociación positiva, negativa o nula para NTM
Corticoides inhalados	Poco concluyente	Los datos de pacientes sin FQ sugieren que los corticosteroides inhalados pueden predisponer a NTM.
Macrólidos (uso a largo plazo)	Poco concluyente	Un estudio in vitro mostró que la azitromicina podría impedir la muerte intracelular de micobacterias dentro de los macrófagos al inhibir la autofagia. Sin embargo, los datos epidemiológicos mostraron una menor prevalencia de infección por MNT entre pacientes que reciben macrólidos crónicos
Antibióticos inhalados	Poco concluyente	Cambios en la flora pulmonar
ERGE y uso de IBP	Poco concluyente	Alta prevalencia de ERGE en pacientes sin FQ con enfermedad MAC. Alta prevalencia de ERGE en FQ.
Infección cruzada	Limitado pero fuerte	Reportado para <i>M. abscessus</i>

La European Cystic Fibrosis Foundation (ECFS) recomienda la implementación de pautas de control de infecciones para minimizar el riesgo de infección cruzada entre pacientes con FQ (fuerte evidencia de transmisión de *M. abscessus* spp malisienne). (Tabla 6.17)

Tabla 6.17

Recomendaciones de detección para NTM	
	Aualmente en todos los pacientes con FQ
Quando actuar	Antes de iniciar un tratamiento inmunomodulador con macrólidos (es decir, Siempre debe excluirse la presencia de NTM antes de introducir medidas a largo plazo. (azitromicina) Antes del ingreso a lista para el trasplante pulmonar
Cómo realizar	Frotis de bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR) y cultivos de esputo espontáneo es el método de detección estándar. La información sobre el "diagnóstico de FQ" debe transmitirse al laboratorio (procesamiento diferente en comparación con las muestras no CF, para prevenir el crecimiento excesivo de patógenos comunes de FQ en el disco).
Comentarios sobre otro diagnóstico enfoques (no recomendado para la detección)	El esputo inducido con solución salina hipertónica no es necesario, a menos que el paciente no expectore espontáneamente y tiene evidencia de NTM La broncoscopia, el lavado broncoalveolar y los aspirados bronquiales son herramientas válidas en pacientes con sospecha de NTM No se recomienda como procedimiento habitual la biopsia transbronquial por riesgos de sangrado o neumotórax

ENFERMEDAD PULMONAR POR MNT

¿Cuáles son los criterios diagnósticos para infección?

Según las recientes publicaciones por la Fundación FQ y la ECFS, los criterios de la ATS/IDSA para el diagnóstico de la MNT utilizados en pacientes sin FQ también pueden aplicarse en personas con FQ.

- Se recomienda un asesoramiento especializado ante aislamientos de MNT: con poca frecuencia en el Centro de FQ o generalmente, que representen contaminación ambiental.
- Si el paciente no cumple con el diagnóstico de enfermedad por MNT considerar el seguimiento hasta establecer la confirmación diagnóstica o descartar enfermedad.
- Si el paciente cumple con el diagnóstico de enfermedad MNT considerar el tratamiento. (Tabla 6.18)

Tabla 6.18

Criterios diagnósticos para NTM-enfermedad pulmonar
<p>Criterios de diagnóstico</p> <p>1) Clínica (todo requerido)</p> <p>a) Síntomas compatibles*^a</p> <p>b) Hallazgos TC de torác compatibles*^b</p> <p>c) Exclusión de otros diagnósticos</p> <p>2) Microbiológico (se requiere uno de los siguientes):</p> <p>a) resultados de cultivo positivos de al menos dos muestras de esputo</p> <p>b) resultados positivos de cultivo de al menos un lavado broncoalveolar</p> <p>c) biopsia de pulmón con características histopatológicas de micobacterias (es decir, inflamación granulomatosa o presencia de bacilo acidoresistente) y al menos un cultivo de esputo o lavado broncoalveolar positivo para NTM</p> <p>d) biopsia de pulmón con características histopatológicas de micobacterias (es decir, inflamación granulomatosa o bacilo acidoresistente) y cultivo positivo para NTM</p> <p>Estrategias</p> <p>A) Se debe obtener asesoramiento especializado cuando se encuentran NTM con poca frecuencia</p> <p>B) Si el paciente no cumple con el diagnóstico de NTM, considerar el seguimiento hasta que se establezca el diagnóstico-confirmado o descartado</p> <p>C) Si el paciente cumple con el diagnóstico de NTM, considerar el tratamiento</p>

*^a Como sudoración nocturna, hemoptisis menor, febrícula recurrente y una rápida disminución de la función pulmonar (no son específico para NTM)

*^b Tales como cavidades acompañadas de áreas de consolidación, micronódulos periféricos, árbol en zonas de brotes o fibrosis progresiva y atelectasia de las zonas afectadas (no son específicas de MNT)

¿Cuándo se debería tomar la decisión de iniciar tratamiento?

Los pacientes que cumplen con el diagnóstico de enfermedad por MNT o presentan un descenso del VEF1 que se atribuye a MNT y no a otros diagnósticos deben ser tratados asumiendo los riesgos y beneficios potenciales. La decisión de iniciar el tratamiento debe incluir la evaluación de los siguientes puntos (ver Tabla 10)

¿Cuáles son las generalidades para el tratamiento de MNT?

El tratamiento siempre debe estar supervisado por un especialista en enfermedades infecciosas. La terapia estándar debe incluir 3 o más medicamentos para prevenir el desarrollo de resistencia a las drogas.

3. La duración recomendada del tratamiento para MNT es de 1 año después de la negativización del cultivo, pero los pacientes que persisten con cultivos positivos y los sometidos a trasplante pulmonar pueden beneficiarse de un tratamiento antibiótico supresor a largo plazo. Si los cultivos siguen siendo positivos después de 1 año de tratamiento anti-NTM, se puede considerar la pausa del tratamiento MNT bajo un estrecho seguimiento clínico.

La resistencia a los antimicrobianos debe evaluarse con pruebas de susceptibilidad a fármacos in vitro. Esto se aplica particularmente a la susceptibilidad a los macrólidos de *Mycobacterium avium complex* (MAC), ya que ciertas especies de *M. abscessus* pueden mostrar resistencia inducible a los macrólidos. La presencia de resistencia a los macrólidos es predictiva de peor resultado clínico.

Existe el riesgo de niveles subterapéuticos del fármaco en pacientes con FQ.

a) ¿Cuáles son las opciones de tratamiento para MAC?

La enfermedad pulmonar por MAC en pacientes con FQ puede presentarse de dos formas diferentes:

- a) el tipo bronquiectásico con micronódulos, bronquiectasias e infiltrados de árbol en brote
- b) el tipo fibrocavitario más grave con cavidades pulmonares grandes y extensas.

Tratamiento para MAC (Tabla 6.19)

Tabla 6.19

Opciones de tratamiento para MAC en pacientes adultos con FQ (adaptado)

- 1) Claritromicina o Azitromicina
 - 2) Rifampicina o Rifabutina
 - 3) Etambutol
 - 4) Para la enfermedad cavitaria extendida, en pacientes con infecciones del tracto respiratorio con frotis positivo, en pacientes gravemente enfermos o en MAC resistentes a macrólidos: considere agregar Amikacina IV (por 6 meses si se tolera para MAC resistente a macrólidos). Si la Amikacina IV no se tolera bien, después el primer mes de tratamiento, se puede considerar la amikacina en aerosol.
 - 5) La terapia con Amikacina encapsulada en liposomas está en estudio para la enfermedad MAC refractaria a tratamiento con macrólidos.
- Duración del tratamiento: 1 año después de la conversión del cultivo (hasta que los cultivos permanezcan negativos). Si los mismos siguen siendo positivos (cultivos sin conversión) se debe considerar la pausa de tratamiento bajo un estrecho seguimiento clínico.

b) Cuáles son las opciones de tratamiento para *Mycobacterium abscessus*? (Tabla 6.20)

Tabla 6.20

Opciones de tratamiento para <i>M. abscessus</i>
<p>Fase Intensiva</p> <p>1) Claritromicina o azitromicina</p> <p>2) Amikacina IV</p> <p>3) Uno o más de los siguientes (guiados por pruebas de susceptibilidad in vitro):</p> <p>a) Imipenem</p> <p>b) Cefoxitina</p> <p>c) Tigeciclina</p> <p>d) Clofazimina (se puede considerar durante la fase intensiva ya que se administra por vía oral y generalmente se tolera bien)</p> <p>Duración del tratamiento: 3-12 semanas determinado por la gravedad de la infección, la respuesta a tratamiento y la tolerabilidad del régimen</p>
<p>Fase de continuación*</p> <p>1) Claritromicina o azitromicina</p> <p>2) Amikacina inhalada</p> <p>3) Dos o más de los siguientes (guiados por pruebas de susceptibilidad in vitro):</p> <p>a) Moxifloxacina</p> <p>b) Minociclina</p> <p>c) Linezolid</p> <p>d) Clofazimina</p> <p>Duración del tratamiento: 1 año después de la conversión del cultivo. Si los cultivos sigue siendo positivo después de 1 año de tratamiento anti-NTM (cultivo sin conversión), pausa de NTM se puede considerar el tratamiento bajo un estrecho seguimiento clínico.</p>

*Aislamientos de *M. abscessus* que presentan un alto nivel de resistencia a los macrólidos, existe una creciente preocupación de que el cambio al tratamiento oral después de una fase IV intensiva pueda comprometer el tratamiento efectivo. En estos casos, se debe recomendar la terapia intravenosa continua con dos o más antibióticos efectivos durante un tiempo prolongado. Además de la amikacina, el imipenem es probablemente la mejor opción; el uso de cefoxitina y tigeciclina es limitado debido a su toxicidad.

Dosis de fármacos anti-MNT y consideraciones farmacológicas (Tabla 6.21)

Tabla 6.21

Consideraciones farmacológicas para antibióticos específicos utilizados en enfermedad pulmonar MAC, <i>M. abscessus</i> o <i>M. kansasii</i>				
Droga	Ruta	Dosis en adultos	Lado principalefectos	Enfoque de seguimiento
Amikacina	IV	15-30 mg/kg 1x/día (dosis máx. 1500 mg/día)	Nefrotoxicidad Ototoxicidad	Creatinina Audiometría
		Alternativa: 25 mg/kg 3x/semana (por ejemplo, lunes, miércoles, viernes con evidencia limitada)		_Para dosis 1x E5/día: objetivo para niveles máximos 35-55 µg/ml y niveles mínimos ≤1,5mg/ml _Para dosis 3x/semana (sin datos de literatura para dosaje plasmático objetivo): pico sugerido niveles 60-90 µg/ml y E5niveles mínimos ≤1,5 µg/ml
	Inhalado	Usualmente comienza con 500 mg 2x/día (diluido en 3ml de NaCl 0,9%) Dosis mínima 250 mg 1x/día	Broncoespasmo	Administración de broncodilatadores antes de cada inhalación. Espirometría antes y después de la administración de la primera dosis.
Azitromicina	Oral	10 mg/kg 1x/día (máx. 500 mg)	Intolerancia gastrointestinal Ototoxicidad Prolongación del intervalo QT	Audiometría Electrocardiograma
Cefoxitina	IV	200 mg/kg/día dividido en 3 dosis (máx. 12 g/día)	Fiebre, rash cutáneo transtornos hematológico	Hemograma

Claritromicina	Oral	500 mg 2x/día	Hepatotoxicidad	Hepatograma - ECG
	IV	500 mg 2x/día (normalmente no recomendado)	Prolongación del intervalo QT	
Clofazimina	Oral	100 mg 1x/día	Pigmentación (rojo oscuro) cutánea. Intolerancia gástrica	
Doxiciclina	Oral	100 mg 2x/día	Hepatotoxicidad Reacción de hipersensibilidad, LES inducido por drogas	Hepatograma Anticuerpos Antinucleares
Etambutol	Oral	15 mg/kg 1x/día	Neuritis óptica	Control oftalmológico
Imipenem	IV	1 g 2x/día	Hepatotoxicidad	Hepatograma
Isoniazida	Oral, IM, IV	5 mg/kg 1x/día (máximo 300 mg/día) (½ -1h antes o 2h después de una comida)	Polineuropatía Hepatotoxicidad Hematológico	VitB6 para prevención de polineuropatía Hepatograma Hemograma
		Agregar VitB6 (piridoxina) 40 mg por vía oral 1x/día	Urticaria	
Linezolid	Oral	600 mg 1-2x/día para pacientes recibiendo 2x/día considerar a disminuir si la toxicidad o después de 6 meses de tratamiento a 300 mg 2x/día o 600 mg 1x/día	Hematológico Neuropatía periférica Neuritis óptica	Hemograma Control oftalmológico Riesgo de interacción con serotoninérgicos
	IV	10 mg/kg/dosis 1-2x/día (máx. 600 mg/dosis)		

Moxifloxacino	Oral	400 mg 1x/día	Intolerancia gastrointestinal tendinitis fotosensibilidad Prolongación del intervalo QT	ECG
Minociclina	Oral	100 mg 2x/día	Intolerancia gastrointestinal fotosensibilidad LES Inducido por drogas Hipersensibilidad	Anticuerpos antinucleares
Rifampicina	Oral	<50 kg : 450 mg 1x/día >50 kg: 600 mg 1x/día (½ -1h antes de un comida)	Coloración naranja de fluidos corporales hepatotoxicidad Intolerancia gastrointestinal Hematológico Insuficiencia renal	Hepatograma Hemograma Creatinina
Rifabutina	Oral	150-300 mg 1x/día 150 mg en pacientes tomando un inhibidor de CYP3A4 450-600 mg en pacientes que toman un inductor CYP3A4	Coloración naranja de fluidos corporales hepatotoxicidad Intolerancia gastrointestinal Hematológico Insuficiencia renal	Hepatograma Hemograma Creatinina
Tigeciclina	IV	50 mg 2x/día*	Intolerancia gastrointestinal fotosensibilidad Tiempo de protrombina prolongado Hipoglucemia Mareo Cefalea	Coagulograma completo Informar al paciente de riesgo de hipoglucemia

TMP/SMX	Oral	960 mg 2x/día	Hematológico Intolerancia gastrointestinal Fiebre, rash cutáneo, Síndrome Stevens-Johnson	Hemograma completo
	IV	1.44 g 2x/día		

*Para la tigeciclina, una dosis de 100 mg 2 veces al día tiene un mejor perfil farmacocinético y farmacodinámico pero menor tolerabilidad (principalmente efectos secundarios gastrointestinales)

Consideraciones específicas

- **Linezolid:** muestra actividad in vitro en aproximadamente el 50% de *M. abscessus* pero la administración prolongada está limitada por la toxicidad hematológica y neurológica, particularmente cuando se utilizan dosis (600 mg 2x/día). Al igual que en la TB resistente a múltiples fármacos (MDR-TB), los niveles más bajos de linezolid (600 mg 1x/día o 300mg 1x/día) se puede usar con menos toxicidad a largo plazo tratamiento en combinación con otros fármacos.
 - **Clofazimina:** la clofazimina y la amikacina tienen propiedades sinérgicas in vitro. Una recomendación de tratamiento para MAC es utilizar una combinación de etambutol, clofazimina y un macrólido que mostró una tasa de conversión exitosa del 87%.
 - **Amikacina inhalada:** la amikacina inhalada se usa en la fase de continuación de la terapia contra *M. abscessus*. Las dosis varían de 250 mg 1 vez al día a 500 mg 2 veces al día. Sin embargo, la dosis inicial suele ser de 500 mg 2 veces al día. Actualmente, existe un mayor interés y se están realizando ensayos con la combinación con amikacina de formulación liposomal, que puede mejorar la administración del fármaco a los macrófagos infectados en pacientes MAC y *M. abscessus*.
- Cirugía:** en el contexto de la FQ, las bronquiectasias localizadas son extremadamente raras y la indicación de cirugía es muy limitada.

7. DIABETES RELACIONADA A FQ (DRFQ)

¿Cuál es la fisiopatología de la DRFQ?

La DRFQ es el resultado final de una deficiente secreción de insulina, vinculada a la presencia de una insuficiencia exocrina del páncreas (IPE) que la precede en tiempo variable.

Uno de los mecanismos fisiopatológicos más aceptados es el generado por el aumento de la viscosidad de las secreciones pancreáticas, con obstrucción ductal, seguido del daño tisular ocasionado por las enzimas allí atrapadas. Esta situación promueve la auto digestión del parénquima, la fibrosis progresiva, y daño de las células acinares, así como de las que forman el islote de Langerhans.

Un hallazgo observado en el páncreas de pacientes con DRFQ al que se ha atribuido un rol en la patogenia es el depósito de material amiloide, hecho también observable en islotes de pacientes con diabetes tipo 2 (DM2). Otro aspecto en común con DM2 es la mayor predisposición para desarrollar diabetes en pacientes FQ con antecedentes familiares de diabetes. También comparten el deterioro de la fase rápida de secreción de insulina, con la consecuente hiperglucemia post sobrecarga de glucosa.

A diferencia de la diabetes mellitus tipo 2, en la DRFQ la insulino resistencia solo se mostró como un componente significativo en el desarrollo de hiperglucemia durante los eventos de infección y con el uso de corticoides, por la elevación de citoquinas proinflamatorias y la acción de hormonas mediadoras de estrés como cortisol y catecolaminas.

La disfunción de células α sería también responsable de hiperglucemia, por inadecuada supresión de la secreción de glucagón frente a la sobrecarga oral de glucosa.

Se ha atribuido un rol a las hormonas del eje entero insular en los mecanismos de desarrollo de la hiperglucemia. En pacientes FQ se objetiva una menor secreción de GLP-1 y GIP frente a la administración de una comida mixta, contribuyendo esto a una mayor excursión de la glucemia postprandial. La terapia sustitutiva con enzimas pancreáticas normaliza la secreción de GIP y la velocidad de vaciamiento gástrico, y mejora la secreción de GLP-1 y la glucemia a los 60 minutos, es decir, que la malabsorción de grasas en pacientes con IPE contribuye a la patogenia de la DRFQ, viéndose aún más exacerbado en caso de enfermedad hepática o vesicular asociada.

¿Cuáles son las consecuencias clínicas de la DRFQ?

La DRFQ condiciona una mayor morbilidad y una menor expectativa de vida comparados con pacientes FQ normoglucémicos. El deterioro nutricional y de la función pulmonar precede entre 2 a 4 años el diagnóstico de diabetes por los métodos de screening habituales. La tasa anual de declinación de la función pulmonar se ha relacionado con la severidad de la insulino deficiencia en diabéticos y en pacientes con alteración de la tolerancia a la glucosa.

Asimismo, se ha demostrado que el deterioro del índice de masa corporal (IMC) antecede meses o años el diagnóstico de DRFQ. En relación con la asociación con mayor frecuencia de exacerbaciones respiratorias, la presencia de niveles elevados de glucosa en la vía aérea es evidente a partir de glucemias plasmáticas mayores a 144 mg/dl, generando un aumento del desarrollo de patógenos respiratorios y de infecciones.

En personas adultas con DRFQ el objetivo del tratamiento es disminuir la mortalidad global, la mortalidad de causa pulmonar, la disminución de la función pulmonar, el deterioro nutricional y las complicaciones microvasculares, evitando los posibles efectos adversos del tratamiento tales como la hipoglucemia.

Tabla de pruebas de determinación de laboratorio para DRFQ (Tabla 7.1)

Tabla 7.1

Pruebas de determinación de laboratorio para DRFQ			
Prueba	Normal	Alteración de la glucemia	DRFQ
Glucemia plasmática en ayunas	< 100 mg/dl*	Glucemia en ayunas alterada (GAA) 100 a 125 mg/dl	≥ 126 mg/dl**
Glucemia plasmática al azar			≥ 200 mg/dl con síntomas
PTOG	< 140 mg/dL	Tolerancia a la glucosa alterada (TGA): entre 140 a 199 mg/dl a las 2 horas Indeterminada (INDET) ≥ 200 mg/dl a los 30', 60' o 90'	≥ 200 mg/dl**
HbA1c	< 5,5%	Entre 5,5 a 6,4%	≥ 6,5%**

Factores de riesgo (Tabla 7.2)

Tabla 7.2

Factores de riesgo para el desarrollo de diabetes relacionada con fibrosis quística
Insuficiencia pancreática exocrina
Gravedad del genotipo (F508 Del)
Mayor edad
Disminución de la función pulmonar
Exacerbaciones pulmonares más frecuentes

¿Cómo se hace el diagnóstico de DRFQ?

El diagnóstico de DRFQ en períodos de estabilidad clínica se establece por la alteración de uno de los criterios clásicos, confirmándose con una segunda prueba alterada (**Tabla 7.3**)

Glucemia plasmática en ayunas (GPA) ≥ 126 mg/dl.

Glucemia plasmática al azar: medida en cualquier momento del día ≥ 200 mg/dl en presencia de síntomas cardinales de diabetes (pérdida de peso, poliuria, polidipsia, polifagia). No requiere repetición.

Prueba de tolerancia a hidratos de carbono (PTOG), con glucemia ≥ 200 mg/dl a las dos horas después de una carga oral con 75 gr de glucosa.

Hemoglobina glicosilada A1C (HbA1C) estandarizada: valor $\geq 6,5\%$. (Importante: HbA1C $< 6,5\%$ no excluye DRFQ)

Debido a que la glucemia en ayunas puede ser normal en personas con diagnóstico de DRFQ, y la hemoglobina glicosilada puede subestimar el grado de hiperglucemia en personas con FQ, la PTOG es el método preferido para el diagnóstico precoz de DRFQ. Este método tiene mayor sensibilidad para detectar anomalías del metabolismo glucémico desde la etapa más temprana de insuficiencia insulínica donde solo se manifiesta la hiperglucemia postprandial. Se sugiere realizar PTOG anualmente.

Criterios diagnósticos de Alteraciones de la glucemia y Diabetes Relacionada con Fibrosis Quística (DRFQ)

**Requiere dos determinaciones iguales o distintas en diferentes días.

¿Qué eficacia, sensibilidad y especificidad presentan otras alternativas para diagnóstico precoz de diabetes?

Los métodos de pesquisa de DRFQ deberían identificar niveles específicos de glucemia asociados con deterioro de la función pulmonar, posibilitando la intervención terapéutica temprana.

PTOG con medición de glucemia en puntos intermedios (30´, 60´ y 90´)

Los pacientes con FQ presentan un patrón específico en la PTOG, caracterizado por excursión glucémica temprana, con rápida normalización, lo que refleja insulinopenia precoz. La PTOG con medición de glucosa en puntos intermedios brinda información pertinente para identificar estas anomalías glucémicas. Por esta razón se propone el término de Glucemia Indeterminada cuando la glucemia es normal a las 2 horas de la carga de 75 gr de glucosa, pero supera los 200 mg/dl a los 60 minutos. La glucemia Indeterminada es una categoría de alto riesgo de progresión a DRFQ

Monitoreo glucémico continuo (MNG)

El MGC ha despertado creciente interés como herramienta de screening alternativa a la PTOG. El MGC se encuentra validado por su confiabilidad y reproducibilidad detectando anomalías glucémicas tempranas, tanto hiperglucemias como hipoglucemias reactivas, que preceden a la DRFQ. Se consideran valores patológicos a las glucemias > 200 mg/dl por este método.

A pesar de esta perspectiva alentadora, aún se requieren más estudios para determinar cuáles son las variables y los puntos de corte de la glucemia para que el MGC pueda utilizarse en el rastreo de DRFQ

Resumen de los métodos de screening para anomalías glucémicas y DRFQ (**Tabla 7.4**)

¿Cuáles son las medidas seguras y eficaces de tratamiento inicial?

Tabla 7.4

Método	Ventajas	Desventajas
PTOG con 75 gr de glucosa	Método estándar de oro alta sensibilidad Los puntos de corte predicen aumento de morbilidad y mortalidad en F	Requiere 2 horas de tiempo Requiere ayuno nocturno Falta de reproducibilidad
Glucosa en ayunas	Simple. Bajo costo	Poca sensibilidad Requiere ayuno nocturno
PTOG con puntos de corte intermedios (30, 60 o 90')	Identifica riesgo de diabetes en personas con FQ Puede tener implicancias pronósticas.	Falta de consenso sobre el punto de corte (valor y el tiempo de medición) capaz de predecir deterioro clínico.
HbA1C	simple	Baja sensibilidad comparada con el estándar de oro Requiere un método estandarizado
MGC	Detecta anomalías tempranas de la glucemia antes que otros métodos Refleja el comportamiento de las glucemias en la vida diaria	Falta de consenso sobre los valores umbrales de screening Datos prospectivos limitados Alto costo.

La mayor expectativa de vida en los pacientes FQ ha incrementado el número de los que desarrollan diabetes, siendo ésta la comorbilidad más común en FQ, presentándose hasta en un 50% en mayores de 40 años. De aquí la importancia del buen control glucémico para evitar complicaciones alejadas como el daño microvascular, en una población hasta ahora con bajo riesgo de complicaciones macrovasculares, hecho que pudiera cambiar con el uso de la terapia moduladora.

La insulina se ha impuesto como el tratamiento farmacológico más aceptado en la DRFQ, siendo recomendada como de elección en las Guías de Práctica Clínica por haber demostrado beneficios sobre el control glucémico, estado nutricional y parámetros de función pulmonar.

Con respecto a los distintos tipos de insulina, tanto la insulina NPH, detemir y glargina mostraron similar eficacia para lograr el control glucémico. La insulina glargina demostró lograr menor glucemia en ayunas.

En cuanto al control de la hiperglucemia postprandial estudios controlados evidenciaron mayor eficacia de los análogos rápidos (insulina aspártica) cuando se los comparó con repaglinida.

La insulina glargina, así como las insulinas NPH y detemir demostraron preservar la función pulmonar y reducir el número de exacerbaciones respiratorias tanto en diabéticos como en prediabéticos. [35-37] Mientras que el uso de insulina corriente, los análogos rápidos o la repaglinida no mostraron beneficio sobre la función pulmonar.

Se sugiere utilizar la insulina basal que se encuentre disponible en el medio social y económico de los pacientes, teniendo en cuenta la experiencia del equipo tratante con cada esquema. Se recomienda comenzar con dosis bajas de insulinas basales (NPH, Detemir, Glargina o Degludec), entre 0,1 y 0,2 UI por kilo. Para la distribución de la insulina basal se sugiere evaluar los patrones glucémicos de automonitoreo y los planes y horarios de la alimentación. Es importante observar tanto hiperglucemias como hipoglucemias, frecuencia, severidad y si son a predominio diurno, nocturno o durante todo el día.

En estadios iniciales de la DRFQ, sin hiperglucemia en ayunas, y con el objetivo de controlar la hi-

perglucemia postprandial, se podría optar por múltiples dosis preprandiales con un análogo rápido de insulina (aspártica, lispro o glulisina) por medio de la confección de una escala de correcciones o ajustando la dosis de bolo preprandial al conteo de hidratos de carbono de la ingesta, manteniendo inicialmente la proporción de 1 UI de insulina por cada 15 a 30 gramos de hidratos de carbono ingeridos por comida. Se deberá brindar al paciente un programa de educación diabetológica para lograr la comprensión y entendimiento de las pautas de tratamiento, así como la prevención y tratamiento de las hipoglucemias, favoreciendo su participación y la comunicación con el equipo de profesionales.

En pacientes con hiperglucemias severas el tratamiento debe intensificarse comprendiendo un esquema de insulina basal (NPH, detemir, glargina o degludec) combinado con el uso de insulinas preprandiales (aspártica, lispro o glulisina) ajustadas por conteo de hidratos de carbono y una escala de corrección con insulina de acuerdo al valor de la glucemia preprandial capilar o intersticial (en el caso de uso de sensor continuo de glucosa), homologándose a las pautas de tratamiento de pacientes con diabetes tipo 1.

¿Cuáles son las alternativas de tratamiento?

En un intento de reducir la complejidad del tratamiento de la hiperglucemia y mejorar la aceptación y adherencia por parte de los pacientes se han probado otras opciones farmacológicas. El uso de medicación vía oral sería una alternativa en pacientes con diabetes de diagnóstico reciente, sin hiperglucemia en ayunas, y en los que la introducción de un régimen de terapia inyectable implica agregar carga a una condición de por sí demandante.

Metiglinidas

El uso de repaglinida podría ser una opción en pacientes con DRFQ sin hiperglucemia de ayuno o en pacientes con intolerancia a los hidratos de carbono severa que no presenten declinación en su nivel funcional respiratorio, pérdida ponderal en los últimos meses o síntomas relacionados con insulinopenia.

Incretinomiméticos. Inhibidores de DPP-4.

El uso de drogas análogas de GLP1, como exenatide o los inhibidores de la enzima Dipeptidil peptidasa-4, podrían ser otra opción de terapia inicial en pacientes DRFQ de diagnóstico reciente, avalando la racionalidad de su uso la fisiopatología de las alteraciones del metabolismo glucémico en la DRFQ.

Se sugiere la precaución con el uso análogos de GLP1 debido a la posibilidad de favorecer el descenso de peso en este grupo de pacientes

¿Cuál es la meta de control glucémico recomendada en DRFQ?

En personas con diabetes mellitus se recomienda como meta general de control glucémico mantener HbA1C < 7%. En la DRFQ no está determinado aún si se debieran adoptar objetivos más estrictos basados en la relación entre la hiperglucemia, el estado nutricional y la enfermedad pulmonar.

La meta de HbA1c deberá individualizarse entonces contemplando el balance entre beneficios y riesgos, según la condición clínica de la persona con FQ, su estado nutricional, la presencia de complicaciones y/o comorbilidades, el riesgo de hipoglucemias y expectativa de vida, entre otras variables. Los métodos estandarizados más utilizados son los validados por el National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP; www.ngsp.org) o la International Federation Clinical Chemistry and Laboratory (IFCC).

¿Qué métodos de automonitoreo glucémico se utilizan en DRFQ y qué frecuencia de uso se recomienda?

El monitoreo de la glucemia realizado por las personas con diabetes es un procedimiento que refleja las excursiones glucémicas en el día a día, brindando información valiosa. Con la indicación precisa y la educación para interpretar los datos, le permite al paciente y al equipo médico realizar los ajustes necesarios en el tratamiento para obtener el mejor control glucémico posible. Existen dos métodos disponibles:

- Monitoreo capilar: ampliamente conocido y utilizado, determina la glucemia en sangre capilar por medio de muestra obtenida por punción con una lanceta en la yema de los dedos. La sangre se coloca en tiras reactivas y el valor de glucosa se lee en la pantalla de un medidor de glucosa compatible. Si bien ha mostrado correlación con el manejo glucémico efectivo en distintas poblaciones, brinda sólo la glucemia instantánea y requiere la punción con una lanceta.
- Monitoreo glucémico continuo: En nuestro país la modalidad “Flash”, o “intermitentemente escaneada”. (MGC) es la más fácilmente accesible. Mide la glucosa en el líquido intersticial por medio de un sensor insertado en el brazo. La medición se visualiza cuando éste es escaneado ya sea por un dispositivo lector, o por medio de smartphones con tecnología NFC. Actualmente también está disponible el sistema de monitoreo glucémico continuo en tiempo real (MGCrt), que no requiere escaneos y tiene alarmas programables para hiper o hipoglucemias. Ambos métodos permiten conocer la glucosa actual, la curva de glucosa de las 8 horas previas y la tendencia ascendente, descendente o estable de la misma.

Ante DRFQ bajo tratamiento insulínico, el monitoreo glucémico es un componente esencial para su auto manejo. Si utilizan la automonitoreo capilar deberán realizar al menos 3 controles diarios, incluyendo mediciones pre y postprandiales.

Cuando no se alcancen los objetivos glucémicos deseados, con hemoglobina glicosilada fuera de rango, deberá instituirse un programa de automonitoreo capilar estructurado, que comprenda un perfil de al menos 8 puntos: preprandial y 2hs postprandial en cada comida, y al acostarse.

Si ocurren muchos episodios de hipoglucemias, se recomienda incrementar la frecuencia de los monitoreos glucémicos, de manera de identificarlas y así buscar las formas más seguras y eficaces de prevenirlas.

En casos en los que se aumentan mucho la frecuencia de los controles, el fastidio y la molestia que producen las múltiples punciones diarias dificultan la adherencia. La utilización del MGC representa un avance tecnológico que permite superar estas barreras, facilitando el control glucémico y mejorando la calidad de vida. La información extraíble de los datos que proporciona el MGC: tiempo de glucosa en rango objetivo, tiempo sobre el rango, tiempo bajo el rango, variabilidad glucémica y patrones horarios de la curva de glucemia lo convierte en una herramienta superadora para optimizar el ajuste del tratamiento insulínico disminuyendo la probabilidad de hipoglucemias, que son comunes en la DRFQ y la variabilidad glucémica (picos y valles) asociada con la declinación de la función pulmonar.

¿Qué evaluación de daño macrovascular y microvascular debemos realizar en pacientes con diabetes relacionada con fibrosis quística?

En la DRFQ pueden aparecer complicaciones crónicas macrovasculares y microvasculares que se encuentran en relación con el tiempo de evolución, el control metabólico y otros factores de riesgo. Las complicaciones macrovasculares son de muy baja prevalencia. Por este motivo, su cribado diagnóstico sólo está recomendado en pacientes que posean otros factores de riesgo cardiovascular como la dislipemia, la hipertensión arterial o en el contexto del trasplante de pulmón. En estos casos se debe promover su detección temprana.

Las complicaciones microvasculares como la retinopatía, nefropatía, neuropatía y gastroparesia tienen prevalencias comparables con las de la diabetes tipo 1. Si se conoce la fecha del diagnóstico de DRFQ, se recomienda el cribado anual a partir de los 5 años del diagnóstico. Si el tiempo de evolución es desconocido se realizará el cribado anual a partir de la primera consulta. Se deberá realizar: examen oftalmológico (fondo de ojo o retinografía) para detectar retinopatía, evaluación de microalbuminuria en orina de 24 horas o en orina espontánea para valorar nefropatía y la prueba de monofilamento como examen sensorial de los pies para detectar neuropatía periférica.

8. MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES

¿Cuáles son los factores de riesgo para reflujo gastroesofágico y el tratamiento indicado?

La enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) es una entidad frecuente en pacientes con FQ en la edad adulta (60-90%). Debe tenerse en cuenta que el 60% de los pacientes no reportan síntomas de ERGE.

Más allá de los síntomas y las complicaciones propias, esta entidad cobra un mayor interés en FQ, ya que podría conducir a un empeoramiento de la enfermedad pulmonar. La exposición de la mucosa esofágica al ácido conduce a broncoespasmo, tos e inflamación neutrofílica de las vías respiratorias, contribuyendo al círculo vicioso de inflamación e infección.

Los factores de riesgo son la mayor frecuencia de relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior con reflujo ácido, bajo tono del esfínter inferior, tiempo de vaciado gástrico prolongado, el incremento del gradiente de presión gastroesofágica (presión intratorácica negativa al inspirar). También la enfermedad pulmonar con tos frecuente, medicamentos (morfina, progesterona, bloqueadores de los canales de calcio, agonistas alfa-adrenérgicos y broncodilatadores), los hábitos alimentarios (hiperalimentación y dieta rica en grasas) y los cambios posicionales relacionados con la fisioterapia torácica.

El tratamiento se realiza con bloqueantes de los receptores de histamina-2 e inhibidores de la bomba de protones para disminuir la acidez gástrica. A menudo se combinan con procinéticos (domperidona, metoclopramida y antibióticos macrólidos) para mejorar el vaciamiento gástrico.

¿Cuáles son las causas de enteropatía en los pacientes FQ?

En la FQ existe una inflamación intestinal permanente. Se ha descrito un aumento de las proteínas inflamatorias (albúmina, IgG, IgM, eosinófilos, neutrófilos, interleuquina-8) en el jugo intestinal. Algunos autores han detectado un aumento del infiltrado de células mononucleares en la lámina propia de la mucosa duodenal, así como una expresión aumentada de interleuquina-2 y 2-R y receptores de la transferrina.

La hipersecreción gástrica, la alteración de la motilidad intestinal, el componente anómalo del moco que recubre los enterocitos y las múltiples medicamentos (enzimas pancreáticas, inhibidores de la bomba de protones, ácido ursodesoxicólico y antibioterapia sistémica), además de la existencia de un mayor desarrollo bacteriano, pueden conducir a una inflamación crónica, que junto a un aumento de la permeabilidad intestinal y a una respuesta disminuida de los mecanismos de reparación de la mucosa, explicarían las alteraciones intestinales y el dolor que presentan estos pacientes por la existencia de una disregulación asociada al defecto básico celular de la enfermedad.

¿Cuáles son los factores de riesgo, los síntomas asociados y el tratamiento indicado en el sobrecrecimiento bacteriano?

El sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado (SIBO) es una alteración cuantitativa y cualitativa de la microbiota en la luz del intestino delgado (>10⁵ UFC/ml en jugo yeyunal). Presenta una prevalencia estimada entre un 30 al 50% de los pacientes con FQ.

El SIBO contribuye a la síntesis de metabolitos enterotóxicos y no absorbibles que causan daño a la mucosa con interferencia de la digestión y la absorción, ocasionando los principales síntomas horas posteriores a la ingesta como la diarrea, el dolor abdominal, la distensión y las flatulencias. Como consecuencia de la malabsorción se pueden presentar signos de alteración en la nutrición.

El estándar de oro para demostrar SIBO es la aspiración de líquido de intestino delgado con posterior cultivo y determinación de conteo bacteriano, sin embargo, es una técnica poco disponible. El alto recuento de bacterias en el intestino se puede estimar de forma no invasiva con la prueba del aliento con hidrógeno / metano.

El tratamiento del SIBO implica el uso de antibióticos no absorbibles (rifaximina) y antibióticos sistémicos como segunda opción (metronidazol) asociado a la restauración parcial de la microbiota intestinal con probióticos.

El síndrome de obstrucción intestinal distal (DIOS) es una condición única de la FQ, siendo más frecuente en adultos, ¿cuáles son los factores de riesgo, métodos diagnósticos, diagnósticos diferenciales y tratamiento?

El DIOS se produce por oclusión del íleon terminal secundario a secreción viscosa en la luz intestinal. Ocurre casi exclusivamente en pacientes mayores de 15 años, con un pico a los 20-25 años. La tasa de prevalencia en la adultez alcanza el 16 al 20%.

Clínicamente cursa con dolor en fosa ilíaca derecha que se exagera con la ingesta; puede palparse una masa dura e irregular en esa zona con distensión abdominal y peristaltismo visible cuando se produce un cuadro obstructivo completo.

Existen dos variantes según el grado de obstrucción, la forma completa y la incompleta. El DIOS completo se define por la obstrucción intestinal completa, evidenciada por vómitos biliosos-entéricos, dolor, distensión abdominal, masa fecal palpable en fosa iliaca derecha y/o evidencia radiológica de niveles en el intestino delgado. En el caso de DIOS incompleto o inminente se presenta con ausencia de signos de obstrucción intestinal completa, una historia breve (días) de dolor o distensión abdominal o ambos y masa fecal palpable en el ciego-íleon. La ecografía o la tomografía pueden ayudar a excluir otros diagnósticos o demostrar complicaciones.

Los factores de riesgo asociados al desarrollo son: el genotipo CFTR grave (mutaciones de clase I-III), la deshidratación, la insuficiencia pancreática no tratada o en forma insuficiente, la historia de íleo meconial, episodios de DIOS previos, diabetes relacionada con la FQ, el trasplante de órganos y la cirugía abdominal previa. (Tabla)

El DIOS puede imitar una variedad de condiciones como estreñimiento simple, intususcepción, apendicitis aguda y neoplasia gastrointestinal.

Para el tratamiento de episodios agudos leves de DIOS con obstrucción parcial se sugiere administrar polietilenglicol, A menudo, una combinación de lactulosa administrada por vía oral y enemas son suficientes para tratar casos leves a moderados de DIOS. En casos moderados, si no hay respuesta al enfoque anterior, se puede realizar un lavado con una solución osmótica de electrolitos balanceada por vía oral o por sonda nasogástrica. En la forma grave con vómitos, el primer paso es la rehidratación intravenosa y la aspiración nasogástrica. El paso siguiente es utilizar diatrizoato de meglumina sódica. Los enemas en grandes volúmenes se requieren para casos moderados a severos. La intervención quirúrgica se considera cuando el tratamiento médico no ha podido aliviar la obstrucción o si se presentan complicaciones como intususcepción o vólvulo. Para el manejo de dolor se recomienda analgesia no opiode.

Se debe considerar la profilaxis, por el riesgo de recurrencia, el uso de laxantes orales, evitar la deshidratación y reevaluación de la dosis de enzimas pancreáticas.

La constipación es frecuente en pacientes adultos con FQ. ¿Cuáles son los factores de riesgo, como se realiza el diagnóstico y sus diferencias con DIOS? ¿Cuál es el tratamiento indicado?

La constipación resulta del aumento de la viscosidad del contenido intestinal, como ocurre en DIOS con quien comparte los factores de riesgo.

Los criterios para definir constipación en FQ son una frecuencia reducida de movimientos intestinales en las últimas semanas o meses y/o mayor consistencia de las heces en las últimas semanas o meses acompañados con la presencia de dolor abdominal y/o distensión, y que los síntomas se alivian con el uso de laxantes.

La principal diferencia con DIOS es que el estreñimiento tiende a limitarse al recto, por lo que las masas fecales se localizan en la fosa ilíaca izquierda y no en el cuadrante inferior derecho como se observa en DIOS, la radiografía de abdomen puede colaborar en el diagnóstico diferencial. Es más probable que las heces sean duras. Otra diferencia entre estas entidades es que el estreñimiento tiene un inicio gradual de los síntomas en contraste con DIOS que suele ser agudo.

El estreñimiento responde a terapia de hidratación, ablandadores de heces o laxantes (p. ej., polietilenglicol). Rara vez se necesitan enemas.

¿Cuál es la modalidad de screening de cáncer colorrectal recomendada en FQ?

Los pacientes con FQ tienen en la actualidad una mayor expectativa de vida, la patología tumoral es más frecuente, siendo el cáncer colorrectal (CCR) el que predomina. Estos pacientes tienen una mayor tasa de presentación de CCR a edades más tempranas que la población general ($32,2 \pm 12,6$ años vs $58,2 \pm 14,3$ años). La frecuencia aumenta aún más en pacientes con trasplante pulmonar. Otros factores de riesgo asociados son episodios previos de DIOS, sexo masculino, insuficiencia pancreática exocrina, variante homocigota para $\Delta F508$. Existe evidencia que sugiere que los pólipos adenomatosos son más frecuentes en pacientes con FQ.

El screening se considera costo-efectivo. Se sugieren las siguientes pautas: para los pacientes no trasplantados, la colonoscopia debe comenzar a los 40 años, con reevaluación a intervalos de 5 años; que deberá acortarse a 3 años si se descubren pólipos adenomatosos. En los pacientes trasplantados, el cribado debe comenzar a los 30 años o dentro de los 2 años posteriores al trasplante. Se recomienda una preparación intestinal más intensiva que la utilizada normalmente en pacientes sin FQ.

¿Cuáles son las manifestaciones clínicas pancreáticas en adultos con FQ diagnosticada en la infancia?

La insuficiencia pancreática exocrina (IPE) es una de las manifestaciones clínicas más tempranas de FQ, a menudo comienza en los primeros meses de vida, en el 85% de los recién nacidos con FQ.

El grado de lesión pancreática puede variar. El 15% de los individuos con FQ tienen una función exocrina suficiente (PS) para digerir y absorber los alimentos. La función exocrina puede deteriorarse en forma progresiva o como consecuencia del daño por ataques repetidos de pancreatitis por destrucción del tejido exocrino.

Se ha identificado una estrecha correlación genotipo-fenotipo entre el tipo de mutación del CFTR y el estado funcional exocrino. La mayoría de los pacientes que portan mutaciones graves de clases I, II y III en ambos alelos tienen IPE, salvo excepciones, las cuales son PS al diagnóstico, pero luego desarrollan IPE. Cuando hay mutaciones leves (clase IV y V) los pacientes suelen ser PS.

Los síntomas y signos de IPE incluyen síntomas abdominales por la presencia de nutrientes no digeridos, meteorismo, distensión, dispepsia y heces esteatorreicas. También puede presentarse en forma solapada, sin síntomas evidentes o síntomas atenuados. Por otro lado, las consecuencias de la malabsorción incluyen pérdida de peso, sarcopenia, y un mayor riesgo de síntomas producidos por deficiencias de nutrientes, por disminución de la absorción de vitaminas (A, D, E, K, B12), minerales y oligoelementos (calcio, magnesio, hierro, zinc, selenio).

¿Cuáles son las manifestaciones pancreáticas de los trastornos relacionados con el CFTR diagnosticados en la edad adulta?

Las manifestaciones son la pancreatitis aguda (PA), recurrente (PR) y crónica (PC), la IPE manifestada en adultez y la cistosis pancreática.

La pancreatitis ocurre exclusivamente en el grupo de individuos con FQ que son PS. Suelen tener una enfermedad pulmonar más leve y expectativas de vida mayores comparados con los nacidos con IPE. La pancreatitis resulta de un intrincado equilibrio entre la [masa crítica] de células acinares y la gravedad del daño ductal. Esto explica por qué solo aproximadamente el 20% de los pacientes con FQ PS desarrollarán pancreatitis, el 18% tendrá un único episodio de PA, mientras que el 60% desarrollará PR y el 22% restante progresará a PC.

La prevalencia de insuficiencia pancreática (PIP) puede clasificarse según el sistema denominado PIP score que se basa en la correlación bien establecida entre la gravedad de las mutaciones del CFTR y la función pancreática exocrina, el efecto fenotípico dominante conferido por la más leve de las dos mutaciones del CFTR y la disponibilidad de una base de datos completa con gran número de pacientes con FQ con diagnóstico clínico estricto y determinación del estado pancreático exocrino. La puntuación PIP para una mutación específica se calcula en función de la relación entre los pacientes con IPE portadores de la mutación y los pacientes PS portadores de la misma mutación. La aplicación de esta puntuación facilitó la correlación genotipo-fenotipo con la predicción del riesgo de pancreatitis. Es importante

en las mutaciones raras donde la clase de mutación no se puede definir claramente. Los estudios de correlación genotipo-fenotipo en el grupo de pacientes con pancreatitis muestra que los pacientes con FQ PS que desarrollaron pancreatitis tienen más probabilidades de portar genotipos leves (puntuación PIP $\leq 0,25$). Los pacientes portadores de mutaciones leves en ambos alelos presentan el mayor riesgo de pancreatitis (razón de riesgo = 4.2), seguido por los pacientes portadores de una leve / grave (razón de riesgo = 1.9), en comparación con aquellos que portan mutaciones graves en ambos alelos.

Una puntuación PIP solo se puede asignar a pacientes con mutaciones identificadas en ambos alelos en función de la puntuación PIP más baja de las dos mutaciones identificadas. Existen algunas dificultades, las mutaciones en las clases IV y V, con frecuencia tienen una gravedad funcional variable y parte de los pacientes con pancreatitis tienen mutaciones sin sentido, poco comunes o raras.

¿Cuáles son las características clínicas de la pancreatitis en la FQ?

La pancreatitis ocurre solamente en el 20% de los pacientes con FQ con PS, y una cuarta parte presenta pancreatitis antes del diagnóstico de FQ, en la edad adulta.

Los pacientes pueden padecer dolor abdominal inespecífico, náuseas y vómitos. En los casos de presentación aguda, las enzimas pancreáticas séricas están aumentadas dos a tres veces por encima del límite superior de lo normal y el compromiso inflamatorio del páncreas en imágenes confirma el diagnóstico. No hay predictores de gravedad específicos para la población con FQ.

El manejo es similar al de la pancreatitis aguda de otras etiologías; el tratamiento inicial incluye hidratación, corrección de electrolitos y metabólica, soporte de oxígeno y control adecuado del dolor según sea necesario. La nutrición oral (eventualmente enteral) debe retomarse lo antes posible siempre que el paciente no presente dolor luego de la ingesta, vómitos o íleo. No es necesario que normalice las enzimas pancreáticas, amilasa y/o lipasa sérica. La nutrición oral o enteral debe retomarse dentro de las 24-72 h. Es importante aconsejar en cese de consumo de tabaco y alcohol para disminuir el riesgo de recurrencia.

En los casos de pancreatitis recurrente y los de PC “idiopática” en el adulto joven, sin diagnóstico de FQ, se recomienda la secuenciación del CFTR.

No todos los pacientes que portan genotipos leves desarrollan pancreatitis, lo que sugiere influencias adicionales sobre el fenotipo por factores modificadores, lo cual determina una amplia variabilidad en la presentación. Existen factores intrínsecos (genéticos y composición de la bilis) y los extrínsecos (alcohol, tabaco, infecciones y fármacos) que pueden producir disminución de la expresión y función de CFTR.

¿Como es el desarrollo de IPE en edad adulta?

La IPE puede desarrollarse de diversas maneras. Aquellos con PS, con genotipos leves pueden desarrollar IPE después de presentar pancreatitis. Por otro lado, un subgrupo de pacientes (5%) portadores de genotipos graves en ambos alelos que son PS al momento del diagnóstico, desarrollan IPE posteriormente, pero no suelen presentar pancreatitis. En contraste, los sujetos con PS con genotipos leves pueden desarrollar IPE después del episodio inicial de pancreatitis. Esta observación subraya la importancia de monitorear la función exocrina en pacientes con PS, particularmente en aquellos que desarrollan pancreatitis o portan genotipos CFTR graves.

Por otro lado, los pacientes pueden desarrollar IPE, sin conocer que tienen FQ o un trastorno relacionado con el CFTR. Por lo tanto, debe considerarse a la FQ como una probable causa de IPE del adulto.

En ocasiones, la IPE se diagnostica a punto de partida de un reemplazo graso pancreático difuso, detectado en estudios de imágenes solicitados por síntomas digestivos interpretados inicialmente como dispepsia o colon irritable.

¿Qué es la cistosis pancreática?

Es una complicación rara de la FQ con una prevalencia desconocida. Los quistes pancreáticos pequeños son relativamente comunes en los pacientes con FQ, pero los quistes mayores a 1 cm son menos frecuentes, en 8% de los pacientes. El reemplazo de la glándula por quistes se denomina cistosis pancreática. El parénquima del páncreas es reemplazado por múltiples quistes de varios tamaños, suele ser asinto-

mático y se presenta durante la segunda década de la vida como un hallazgo incidental en las imágenes. La correlación genotipo-fenotipo de cistosis pancreática no se ha evaluado. Existe acuerdo en que la terapéutica se realiza solo ante presencia de síntomas y / o complicaciones abdominales secundarias.

¿Cuáles son las herramientas diagnósticas de IPE en adultos con FQ?

La recomendación es que deben hacerse pruebas de función pancreática tan pronto como sea posible. En pacientes pancreáticos suficientes (PS) que portan genotipos de FQ usualmente asociados con insuficiencia pancreática, debe realizarse una evaluación anual de la función pancreática.

El método de mayor uso es la determinación de elastasa-1 en materia fecal (FE-1). La elastasa es una proteasa secretada por el páncreas, que está disminuida en heces de pacientes con FQ que presentan IPE. Valores de 0 a 200 mcg/ gr sugieren la presencia de IPE (sensibilidad 98% y especificidad 80%). Las ventajas son que la prueba es simple, no requiere dieta previa, su costo es bajo, está disponible en nuestro medio y los resultados no se ven afectados por el uso de terapia de reemplazo con enzimas pancreáticas (TREP). Tiene algunas limitaciones, resultados falsos positivos si la prueba es realizada en una muestra de heces acuosas, no suele ser útil para detectar IPE leve. Por otro lado, aquellos individuos con evidencia clínica de IPE en el momento de la prueba o con 2 mutaciones graves pueden iniciar la TREP sin esperar los resultados de la prueba.

Existen otras pruebas para evaluar la función exocrina. El estándar de oro para diagnosticar la esteatorrea es una estimación de grasa en materia fecal de 72 hs con el método del coeficiente de absorción de grasa (CFA) o Van de Kamer. Una prueba positiva se define por la presencia de 7 grs de grasa/día. Esto es indicativo de la presencia de esteatorrea, pero no es específico para IPE. Es una prueba útil para evaluar la efectividad de la terapia de reemplazo con enzimas pancreáticas. Actualmente no se solicita debido a su realización engorrosa, se reserva para casos muy seleccionados.

El esteatocrito ácido es menos preciso por la ausencia de sobrecarga. Las pruebas directas con estimulación con colecistoquinina y secretina se utilizan solo para fines científicos. La resonancia magnética con secretina (MRI-S) y el ultrasonido endoscópico con secretina (USE-S) no están validados para FQ.

Se debe considerar que los síntomas que sugieren malabsorción pueden tener causas alternativas en la FQ, las cuales deberían ser investigadas especialmente en pacientes no respondedores a tratamiento, como el sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, la colitis inducida por *Clostridium difficile*, la enfermedad inflamatoria intestinal, la enfermedad celíaca y parasitosis intestinales, entre otras.

¿Cuáles son las dosis de enzimas pancreáticas recomendadas en ambos casos?

El tratamiento de la IPE es un aspecto fundamental. La TREP y el manejo nutricional influyen favorablemente en los síntomas, calidad de vida y supervivencia de los pacientes con FQ.

La TREP se utiliza para suplantar la falta de secreción enzimática endógena en aquellos pacientes diagnosticados con IPE. Las preparaciones disponibles aportan lipasa, proteasa y amilasa de origen porcino. Los cálculos de las dosis se realizan teniendo en cuenta las unidades de lipasa necesarias, ya que es la enzima limitante del proceso digestivo.

La dosis inicial de la TREP puede calcularse de diversas maneras:

- Dosis calculada de 50.000 – 100.000 unidades de lipasa por comida. Este cálculo se basa en que un total de 480,000 – 960,000 unidades de lipasa se secretan durante una comida y en que la cantidad mínima requerida para el proceso digestivo es del 5-10%. Esta dosificación es el método más común en la población adulta.
- Dosificación en función de los gramos de grasa ingeridos en promedio (2.000 -4.000 U de lipasa por gr. de grasa). Este método se puede utilizar en pacientes con manejo desafiante de la IPE, que pueden necesitar un enfoque más personalizado.
- Dosis máxima: no existe una dosis máxima de TREP en adultos. Hay pruebas limitadas que sugieren que el uso a largo plazo de dosis muy altas de TREP pueden estar asociado con colonopatía fibrosante en niños con FQ, lo que resulta una restricción de dosis de 10000 unidades de lipasa/kg/día en esta población. Estarían asociados en ese grupo etario la cirugía intestinal previa, el íleo meconial, el uso de corticoides, desoxirribonucleasa y los bloqueadores H2.

Cuando se supera la dosis de 100000 unidades por comida es mandatorio considerar condiciones asociadas (sobrecrecimiento bacteriano, enfermedad celiaca, entre otros).

Los productos disponibles son cápsulas que contienen microesferas o mini microesferas con recubrimiento entérico para proteger a las enzimas del medio ácido del estómago y permitir la activación enzimática en el ambiente alcalino del duodeno. El momento apropiado para administrar las enzimas es durante la ingesta de comida. Las cápsulas deben ingerirse enteras, no deben masticarse ni triturarse.

La medición y adecuación de la TREP se determina clínicamente, evaluando los signos y síntomas de malabsorción y el estado nutricional clínico y bioquímico. En caso de duda, puede realizarse una prueba de Van de Kamer. El esteatocrito es útil para monitorear la respuesta al tratamiento, pero no así la elastasa fecal.

Es fundamental la participación de los especialistas en nutrición en la implementación de la TREP adecuada a un plan de alimentación a la medida de cada paciente.

Cuando las personas con FQ no mejoran con TREP, se aconseja el agregado de supresión ácida, pero no de forma sistemática a todos los pacientes con IPE.

¿Está indicado el screening de cáncer de páncreas en adultos con FQ?

Los cambios en el manejo de estos pacientes y la mejoría en su expectativa de vida han puesto en evidencia un mayor riesgo de desarrollar malignidad. Se considera que el cáncer de páncreas es más común en pacientes con FQ que en la población general. Se ha demostrado que las mutaciones del CFTR están asociadas con un mayor riesgo de cáncer de páncreas (odds ratio 1.4) y una edad más temprana en el momento del diagnóstico comparados con los pacientes sin FQ.

Los pacientes con IPE pueden desarrollar deficiencias de selenio y vitamina E, su efecto antioxidante ofrecería protección contra el cáncer.

¿Cuál es el screening de cáncer páncreas?

Las estrategias propuestas de detección del cáncer de páncreas incluyen a la resonancia magnética de abdomen con contraste y con colangiopancreatografía por resonancia y al ultrasonido endoscópico biliopancreático asociados con la medición del antígeno CA 19-9 en sangre.

La edad sugerida de comienzo del cribado es a partir de los 40 años con intervalos de 2 a 3 años. Estas recomendaciones deben validarse y requiere investigación adicional antes de su implementación.

En aquellos pacientes que han sido trasplantados tienen mayor riesgo y se propone que el cribado se inicie después del trasplante de pulmón.

¿La terapia moduladora ofrece beneficios sobre las manifestaciones pancreáticas en adultos con FQ?

Los efectos específicos de las drogas moduladora del CFTR en pacientes adultos con enfermedad pancreática no han sido investigados de manera dirigida. La mayoría de las observaciones sobre los efectos pancreáticos se realizaron en pacientes tratados debido a sus manifestaciones pulmonares.

Las drogas moduladoras del gen CFTR, individualmente o combinadas, parecen reducir el riesgo de presentar episodios de pancreatitis en adultos con FQ y suficiencia pancreática. En cambio, en los pacientes con IPE que reciben moduladores al mejorar la función exocrina podrían aumentar el riesgo de pancreatitis.

9. ENFERMEDAD HEPÁTICA EN LA FIBROSIS QUÍSTICA (EHFQ)

¿Es frecuente el compromiso hepático en FQ?

Históricamente, se creía que la EHFQ se desarrolla únicamente durante la niñez, sin embargo, estudios recientes demuestran que la incidencia continúa a un ritmo lineal al menos hasta la edad adulta joven, a una tasa de entre el 1 % y el 2 % por año. A menudo es asintomática y lentamente progresiva.

La EHFQ afecta aproximadamente a un 30% de los pacientes, siendo la tercera causa de muerte. Sin embargo, la prevalencia sigue siendo controvertida, oscilando entre el 2 % y el 68 % en pacientes jóvenes con FQ, debido a la falta de una definición uniforme.

La incidencia de cirrosis con hipertensión portal aumenta progresivamente hasta alcanzar el 10 % a los 30 años, y contribuye significativamente a la morbilidad y la mortalidad.

Es importante Identificar a los pacientes que están en riesgo de desarrollar cirrosis, ya que es probable que las intervenciones terapéuticas sean más efectivas en pacientes con enfermedad hepática temprana.

Existen tres factores de riesgo independientes asociados con la EHFQ y la EHFQ grave: sexo masculino, F508Del homocigota y antecedentes de íleo meconial al nacer.

La definición diagnóstica de EHFQ sigue siendo controvertida, y se están evaluando algoritmos alternativos, incluidas herramientas más avanzadas y no invasivas.

¿Cómo es la patología de EHFQ?

La lesión hepática típica de la FQ es la cirrosis biliar focal, que resulta de la obstrucción biliar y la fibrosis periportal progresiva.

La disfunción del CFTR genera una alteración de la capacidad regulatoria, provocando un perfil inflamatorio, con la consecuente alteración de la barrera epitelial, translocación bacteriana a la circulación portal, generando inflamación hepática y fibrosis. Hay un aumento coincidente de células estrelladas hepáticas activadas, el miofibroblasto hepático prototípico, en regiones de fibrosis.

Se encuentran en investigación: la teoría intestinal- hígado (el microbioma en FQ es diferente a controles sanos).

¿Cuáles son las manifestaciones hepáticas en la EHFQ? (Tabla 9.1)

Tipo clínico	Frecuencia estimada (%)
Hígado:	
Elevación asintomática de enzimas hepáticas en suero	10-35
Esteatosis Hepática	20-60
Cirrosis biliar focal	11-70
Cirrosis biliar multilobulillar	5-15
Colestasis neonatal	Extraño
Vesícula biliar:	
Colelitiasis y colecistitis	1-10
Micro-vesícula biliar	30

¿Cuáles son los criterios diagnósticos de EHFQ? (Tabla 9.2)

Categorías	CRITERIO Debray [△]	Nuevos Criterios
Diagnóstico de EHFQ debe ser considerado cuando aparece 1 de los siguientes		
		Biopsia hepática que demuestre patología o evidencia radiológica que demuestre enfermedad hepática difusa o cirrosis
Diagnóstico de EHFQ debe ser considerada si ≥2 categorías están presentes:		
Examen físico	Hepatomegalia: >2 cm por debajo del margen costal en la línea media clavicular, confirmada por ecografía y/o esplenomegalia, confirmada por ecografía	No incluida
Test Radiológicos	Evidencia ultrasonográfica de compromiso hepático o hipertensión portal o anomalías biliares	Evidencia de hepatomegalia, esplenomegalia o hipertensión portal por imágenes
Biopsia Hepática	Puede estar indicado si hay duda diagnóstica	
Elastografía Hepática	No incluida	Fibroscan anormal en cualquier momento
Biomarcadores de Fibrosis No invasivos	No incluido	APRI, FIB-4 o AAR persistentemente anormal

¿Como se hace el Screening de EHFQ?

Se recomienda de periodicidad anual con:

- Examen físico abdominal por un gastroenterólogo/hepatólogo;
- Evaluación bioquímica (AST, ALT, GGT, ALP, Tiempo de protrombina, plaquetas).
- Ecografía abdominal (hiperecogenicidad normal, homogénea o heterogénea, patrón nodular el contorno hepático, signos indirectos de hipertensión portal, dilatación focal, colelitiasis, microlitiasis biliar)
- TAC o RMN si existen dudas de la naturaleza de las lesiones hepáticas o del tracto biliar (como la colangitis esclerosante). La RMN permite la cuantificación no invasiva de esteatosis hepática, así como también, elastografía por resonancia.

¿Cuáles son los métodos no invasivos de evaluación de fibrosis hepática?

Hay diferentes modalidades disponibles, incluyendo la elastografía hepática (fibrosan), la elastografía por ARFI (Acoustic Radiation Force Impulse), la elastografía de onda de corte puntual (pSWE), elastografía de onda transversal 2D, elastografía por resonancia, pero ninguno ha demostrado ser mejor que los otros métodos para detectar fibrosis hepática en pacientes con FQ.

Otros marcadores séricos no invasivos de fibrosis hepática son el ARFI y el FIB-4, ya que capturan más pacientes con compromiso hepático temprano, en comparación con los criterios de Debray y justifica una mayor consideración dada su capacidad para identificar fibrosis e hipertensión portal.

¿Cuándo debe realizarse una biopsia hepática en la EHFQ?

Es el estándar de oro para diagnosticar la EHFQ, pero de uso limitado por ser un procedimiento invasivo. Cuando se sospecha enfermedad vascular portosinusal, se puede realizar por vía transyugular en asociación con mediciones hemodinámicas del gradiente de presión venoso hepático.

¿Cuál es el tratamiento en EHFQ?

El ácido ursodesoxicólico (UDCA) es de uso frecuente para prevenir o detener el proceso de fibrosis a cirrosis, pero su eficacia es controvertida. En ensayos clínicos aleatorizados demostraron la mejoría de los parámetros bioquímicos hepáticos, sin la evidencia de la disminución de la fibrosis hepática.

Las guías europeas recomiendan que se inicie UDCA cuando se identifica por primera vez una EHFQ.

Los mecanismos de acción del UDCA son: reemplazo de los ácidos biliares tóxicos (hidrofóbicos), efecto citoprotector, inmunomodulador y antioxidante, estimulación de la secreción biliar (coléretico).

Suele ser bien tolerado y con pocos efectos secundarios, con una dosis de 20 mg/kg/día.

El manejo actual se basa en el tratamiento sintomático, que incluye soporte nutricional, manejo de las complicaciones de la hipertensión portal con ligadura de banda de várices y trasplante de hígado en pacientes que progresan a enfermedad hepática en etapa terminal.

Aun datos limitados sobre la eficacia de los moduladores en el curso de EHFQ.

¿Cuáles son las indicaciones del trasplante Hepático? (Tabla 9.3)

- Cirrosis descompensada: hemorragia digestiva alta variceal, ascitis, encefalopatía.
- Hepatocarcinoma
- Disfunción hepática progresiva: albúmina <30 g/l; alteración de la coagulopatía, no corregida con vitamina K
- Desarrollo de ascitis e ictericia
- Síndromes hepatopulmonares y portopulmonares
- Desnutrición severa, que no responde al apoyo nutricional intensiva
- Deterioro de la calidad de vida relacionado con la enfermedad hepática
- Deterioro de la función pulmonar

10. COMPROMISO RENAL

¿Cuál es la prevalencia de compromiso renal en la FQ?

La incidencia del daño renal aumenta a medida que los pacientes tienen mayor edad.

El daño renal los adultos > 20 años con FQ es del 2.6 % por año, duplicándose cada 10 años.

La hipercalcemia está presente en la mayoría de los pacientes adultos con FQ y junto con la hiperalbuminuria e hiperfosfatemia aumentan el riesgo de urolitiasis.

La nefrocalcinosis renal descripta es cercana al 90 % de las autopsias pero no sin implicancias clínicas significativas.

¿Cuál es la causa de la litiasis renal en pacientes FQ?

La litiasis renal es el resultado de la hiperoxaluria producida por la malabsorción grasa, se presenta más frecuentemente en adultos con insuficiencia pancreática exógena, aumentando su prevalencia con la edad.

La ecografía renal y vesicouretral así como el estudio metabólico es aconsejable en todos los pacientes adultos con FQ

¿Cuáles son las causas de insuficiencia renal aguda en FQ?

El daño renal por el uso frecuente de antibióticos nefrotóxicos de uso EV como amiglucósidos y colistina, o antiinflamatorios en altas dosis pueden producir daño renal agudo. Sin embargo, es infrecuente observar insuficiencia renal aguda en pacientes adultos.

¿Cuáles son las causas de insuficiencia renal crónica en pacientes adultos con FQ?

Se ha descrito daño renal asociado a:

Glomeruloesclerosis nodular asociada a FQRD

Amiloidosis AA.

Glomerulonefritis proliferativa.

Glomerulonefritis post infecciosa.

Nefropatía crónica tubulointersticial.

Nefropatía por depósitos de IgA.

¿Cuáles son las manifestaciones de laboratorio de compromiso renal?

Proteinuria > 0.2 g/L5 eritrocitos por campo.

Hematuria > 5 eritrocitos por campo.

Filtrado glomerular < 89 ml/min/1.73m³

Síndrome nefrótico.

¿Cuáles son las indicaciones de biopsia renal en pacientes FQ?

Proteinuria persistente > 1gr/1.73 m³

Proteinuria < 1gr/1.73 m³ asociada sedimento patológico.

Filtrado glomerular < 80 ml/1.73 m³

11. COMPROMISO OSTEOARTICULAR

¿Cuáles son las manifestaciones articulares en FQ?

Las manifestaciones osteoarticulares más frecuentes son la osteopenia/osteoporosis (OP), artropatía, la osteoartropatía Hipertrófica y otras artritis, que han incrementado su prevalencia en relación directa con la mejoría de la expectativa de vida.

Osteopenia/Osteoporosis: La prevalencia de la osteoporosis varía según series del 9 al 59%, mediando un 23% en la población adulta. Osteopenia se define con un T score entre -1 y 2,5 mientras que la OP presenta T score > 2.5.

Ladisminución de la absorción de vitaminas liposolubles (D y K) 2° a la IP, la alteración de la producción de hormonas sexuales, la inflamación crónica, menor actividad física, el bajo peso y la DRFQ contribuyen a la aparición de trastornos óseos en FQ. Aquellos con terapia inmunosupresora presentan una mayor alteración de la densitometría mineral ósea. La mayoría esta suplementado con combinaciones de vitaminas (A, D, E y K) no obstante, siguen teniendo un déficit de la vitamina D. Por lo tanto, hay que monitorear su concentración y hacer la suplementación individualizada, al igual que la suplementación de calcio (ver nutrición).

La presencia de OP se asocia a riesgo aumentado de fracturas, entre ellas de vertebras torácicas que de ocurrir determinan deformidad torácica que puede impactar en la función pulmonar y también en un eventual trasplante pulmonar.

La densitometría ósea se mide en todos los pacientes en el momento de su revisión anual y se sugiere repetir control cada 2 años ante pérdida de masa ósea z score -1 a -2 , o al año ante fractura con z score menor a -2.0 .

Tratamiento: se recomienda ejercicio físico, dieta hipercalórica, control adecuado de TREP, evitar alcohol, cafeína y tabaco. El uso de bifosfonatos se reserva en trasplantados o con fracturas reiteradas.

Artropatía: es una artritis, sin periostitis en las imágenes y sin otras causas que la expliquen, que se presenta por episodios de dolor de períodos acotados de una o múltiples articulaciones. Se observa en el 2 al 9% y su inicio entre los 13 a 20 años. Habría una vinculación con el nivel de inflamación pulmonar y el desarrollo de la artropatía, pero no es considerada una artritis reactiva ya que la manifestación articular no suele ser posterior a una infección nueva.

Los factores de riesgo asociados son: sexo femenino, edad avanzada, infección crónica por *Pseudomonas*, *Aspergillus*, títulos elevados de IgG, frecuencia de exacerbaciones.

Los episodios de dolor suelen durar entre 5 a 7 días, pero puede ser crónico.

La ecografía articular es de mucha utilidad ya que permite detectar la presencia de líquido sinovial aumentado en diferentes grados estableciendo tanto el diagnóstico como la severidad.

El tratamiento es inespecífico y suele responder a antiinflamatorios no esteroides (AINES), curso corto de corticoides sistémicos y en ocasiones pueden utilizarse antirreumáticos cuando las manifestaciones se prolongan en el tiempo.

Osteoartropatía hipertrófica pulmonar: es una entidad no específica de la FQ que se caracteriza por proliferación del periostio de huesos largos asociada a empeoramiento de los dedos en palillo de tambor.

La alteración es evidente en los estudios de imagen observándose elevación del periostio, lo que establece el diagnóstico.

Se manifiesta como un dolor óseo de tipo sordo que se puede agudizar durante las exacerbaciones respiratorias. Se encuentra en pacientes con enfermedad avanzada, es infrecuente (menos del 5%) e indistinguible de esta manifestación en contexto de otras enfermedades pulmonares crónicas.

Artritis por Quinolonas: vinculada al uso de ciprofloxacina, no es específica de la enfermedad y no tiene cambios radiológicos. Tras el curso de ciprofloxacina el dolor articular puede aparecer hasta 8 semanas de su ingesta. La suspensión de la droga suele resolver la sintomatología sin secuelas articulares.

Lumbalgia: es una de las zonas más frecuentes de dolor, reportado en hasta un 50% de los pacientes. Después de la cefalea y el dolor torácico los dolores de origen reumatológico son los más reportados y tienen un impacto importante en la calidad de vida y el desempeño laboral. Hay múltiples posibles causas que explicarían el dolor lumbar como la baja densidad mineral ósea y osteoporosis que pueden llevar a deformidad vertebral (en cuña) y raramente a cifosis. La mal posición, la tos crónica y las mialgias son otras posibles causas de dolor lumbar. El tratamiento no difiere del abordaje del dolor crónico con analgésicos no esteroideos u opioides débiles y terapia no farmacológica como fisioterapia o rehabilitación.

Es fundamental abordar adecuadamente la prevención y o tratamiento de la Osteoporosis para reducir una de las causas más importantes de lumbalgia (ver osteoporosis)

12. MANIFESTACIONES RINOSINUSALES

¿Cuándo se considera que un paciente deba ser expuesto a realizarse una cirugía Rinosinusal?

La afectación de las vías respiratorias superiores es muy frecuente (90-100%) y muchos desarrollan rinosinusitis crónica (RSC).

La flora bacteriana de los senos paranasales (SPN) y las vías respiratorias inferiores es idéntica, y la afectación de estos puede exacerbar la enfermedad pulmonar. La obstrucción sinusal secundaria a moco espeso e impactado contribuye a la presencia de microorganismos en todo el árbol respiratorio. La falla de las vías respiratorias superiores para filtrar, humidificar y calentar el aire inhalado puede ser un factor agravante en el deterioro de la función pulmonar como resultado de infecciones repetidas.

El manejo conservador se considera el primer paso en el tratamiento de la RSC en FQ.

Muchos no responden satisfactoriamente al manejo clínico de la CRS y entre un 20%-60% se someten a cirugía de SPN. Los que más se benefician de la cirugía son los que desarrollan enfermedad recurrente como resultado de una anomalía anatómica que obstruye el drenaje sinusal, particularmente en presencia de poliposis nasal.

La Tomografía de senos (TCSPN) la modalidad de imagen para la planificación quirúrgica.

La evaluación fibroscópica de la deglución (FEES) debe realizarse en FQ:

con obstrucción nasal persistente después del tratamiento clínico

con hallazgos endoscópicos o de TC SPN de obstrucción anatómica

en los que existe una correlación entre los síntomas nasosinusales y las exacerbaciones pulmonares en quienes los síntomas afectan la calidad de vida

¿Qué tipo de cirugía y con qué objetivo está recomendado realizarla?

Hay cambios anatómicos de los senos paranasales y varios factores contribuyen a la hipoplasia sinusal, incluidos los trastornos del crecimiento secundarios a infecciones crónicas graves e inflamación temprana o cambios en el crecimiento y la embriogénesis causados por una mutación genética.

Los pseudomucocele pueden ser debidos a la erosión de la pared nasal lateral, a la presión que ejercen los pólipos o la mucosidad espesa sobre la pared medial del seno.

El objetivo principal del tratamiento quirúrgico es la mejoría de los síntomas permitiendo un mejor acceso de la medicación local.

Se han propuesto procedimientos menos invasivos, como la polipectomía, sin embargo, la recurrencia temprana es mayor ante la etmoidectomía y antrostomía maxilar.

¿Qué tratamiento se recomienda para aliviar los síntomas rinosinusales?

Los aerosoles nasales de corticosteroides, descongestivos, antihistamínicos, corticoides sistémicos, antibióticos e irrigación salina se usan de forma rutinaria pre y post quirúrgicos.

En los lavados nasales se utiliza solución salina al 0,9 % o solución hipertónica que tiene la ventaja de tener un efecto descongestivo osmótico sobre la mucosa nasal pero causa ciliostasis leve y reversible.

Los descongestivos nasales como la oximetazolina, fenilefrina y xilometazolina, reducen la congestión de los cornetes inferiores, pero no afectan directamente los senos maxilares y etmoidales. La congestión de rebote puede ocurrir cuando se utilizan por más de una semana, causando dependencia física y rinitis inducida por fármacos por lo que su uso está contraindicado.

Los corticoides tópicos nasales mostraron una reducción significativa en el tamaño de los pólipos.

Los corticoides orales pueden utilizarse al comienzo del tratamiento de la rinosinusitis con antibióticos, sin embargo, sigue siendo controvertido.

Los antibióticos orales constituyen un componente integral del manejo farmacológico de la rinosinusitis y generalmente se usan por un período de 3 a 6 semanas. La Ciprofloxacina y la azitromicina son los más utilizados para la profilaxis y el control de las exacerbaciones. Los macrólidos son prometedores por su efecto adicional de reducción de la producción de IL8 y, en consecuencia, del tamaño de los pólipos nasales.

Los antibióticos tópicos más utilizados son los aminoglucósidos (Tobramicina, Neomicina) disminuyendo la colonización bacteriana y la respuesta inflamatoria.

¿Cómo realizar el seguimiento de estos pacientes?

Control de los síntomas: obstrucción nasal, rinorrea mucopurulenta, dolor facial, rinorrea posterior.

Endoscopia nasal: pólipos nasales, la secreción mucopurulenta principalmente del meato medio y edema/obstrucción de la mucosa.

TC SPN: Las imágenes de los senos paranasales revelan características específicas, como hipoplasia de los senos frontal y esfenoidal, desmineralización del proceso uncinado y protrusión medial de la pared nasal lateral, y con mucha frecuencia la opacificación de los SPN. Los senos maxilares suelen estar reducidos de tamaño, y el seno etmoidal posterior suele crecer más rápido que el seno etmoidal anterior.

13. COMPLICACIONES PULMONARES

¿Cuáles son las complicaciones pulmonares más frecuentes?

Las complicaciones pulmonares más frecuentes, excluyendo a la exacerbación respiratoria complicaciones son el neumotórax, la hemoptisis y la atelectasia.

Neumotórax (NTX):

El NTX es definido como la presencia de aire en la cavidad pleural de causa desconocida (espontáneo) o secundario a enfermedades pulmonares. La incidencia en FQ ha sido reportada según diferentes series: 0,64% al año. Se relaciona con un aumento de la mortalidad a mediano plazo con reportes de 48% a 2 años (vs 12.2% en grupos comparados sin NTX). La Rx de tórax es el método de diagnóstico habitual, sin embargo, puede no ser concluyente en FQ, por las alteraciones estructurales, por lo que se sugiere un TACAR para el diagnóstico, determinar la extensión y el mejor sitio para el avenamiento.

Factores de riesgo (Tabla 13.1)

Factores de riesgo de NTX
>Edad
VEF 1 < 40%
Infección a PA, aspergillus, BCC

Si bien no hay consenso definido, la severidad del NTX está determinada por el espacio entre la pared torácica y el borde pulmonar: cuando este espacio es > 2 cm se lo considera grande y pequeño en aquellos casos que no supere ese límite. No obstante, la tolerancia del paciente al mismo influye en el manejo tanto como su tamaño

- Neumotórax grande: se recomienda internación y colocación de avenamiento pleural.
- Neumotórax pequeño: se recomienda observación en domicilio (según accesibilidad y nivel de alerta del paciente y/o familia). En casos de pobre tolerancia internar, observar y eventualmente realizar el avenamiento pleural.

En casos de NTX de gran tamaño hay mayor consenso en suspender la kinesioterapia respiratoria (en especial dispositivos PEP) durante el episodio agudo, no obstante, ante NTX pequeños el riesgo de la retención de secreciones bronquiales, por la suspensión de la AKR que complique la resolución del NTX, hace recomendable continuar con el aclaramiento bronquial.

Ante la recurrencia se recomienda la pleurodesis química o quirúrgica. Si bien este antecedente puede significar una complicación para el procedimiento del trasplante pulmonar, especialmente la pleurectomía, ya no es considerado una contraindicación para el mismo.

El uso de antibióticos no está consensuado y en todos los casos debe evitarse la realización de espirometría y los viajes en avión hasta al menos 4 semanas de resuelto el neumotórax. Los pacientes con Ventilación No Invasiva deben suspender la misma hasta la resolución del neumotórax. En estos casos se sugiere su observación en unidades críticas.

Hemoptisis

La hemoptisis es definida como la expectoración de sangre proveniente del árbol bronquial y se clasifica según el volumen de sangre expulsada en: escasa (< 5 ml), leve a moderada (entre 5 y 240 ml) y masiva (HM) o amenazante (>240 ml/d). La gravedad del sangrado dependerá no tanto de la cantidad calculada sino de aquella que ponga en riesgo la vida del paciente. La masiva se vincula a una mayor mortalidad debiendo considerarse como criterio para derivación a trasplante.

Factores de riesgo (Tabla 13.2)

Factores de riesgo para hemoptisis
>Edad
VEF1 < 40%
Colonización <i>S.aureus</i>
DBT

Se recomienda la consulta en casos de hemoptisis leve a moderada, siendo mandatoria en casos de hemoptisis masiva. La hemoptisis escasa (esputo hemoptoico) deberá consultar en caso de persistencia en el tiempo.

Se recomienda el uso de ATB ya que la misma se considera como un marcador de exacerbación.

En la hemoptisis escasa no es necesario ni recomendado interrumpir medicación inhalada o técnicas de aclaramiento de secreciones. En casos en los que el sangrado es de mayor cuantía se desaconseja la inhalación de solución hipertónica (CINa 7%) ya que puede exacerbar el sangrado. No obstante, la acumulación de secreciones resultante de la suspensión de la terapia inhalatoria debe considerarse como un riesgo asociado de esta recomendación. Debe suspender todo fármaco que interfiera en la hemostasia.

La broncoscopia no se recomienda siendo la angiotomografía de mayor utilidad para la localización del sitio de sangrado (alta correlación con angiografía).

Hay poca evidencia en FQ para el uso de terapia antifibrinolítica, como el ácido tranexámico y el ácido aminocaproico, ambos análogos sintéticos de la lisina que inhiben la conversión de plasminógeno en plasmina. Existen reportes de control de hemoptisis moderada o masiva con estos agentes de los que se disponen formulaciones tanto para vía oral, inhalatoria como parenteral.

La embolización arterial (BAE) es el procedimiento de elección para todos los casos de hemoptisis masiva con inestabilidad clínica y en aquellos con estabilidad clínica, pero persistencia del sangrado de esa magnitud el procedimiento debe ser realizado.

En casos de hemoptisis leves a moderadas recurrentes o persistente se puede considerar la embolización.

Debe procurarse una embolización superselectiva identificando el vaso que perfunde el territorio sangrante evitando la obstrucción de vasos colaterales y se recomienda gradual y progresiva liberación del material hasta lograr el efecto deseado. Se describen diferentes agentes embolizantes siendo habitualmente utilizadas las partículas de polyvinyl alcohol y las microesferas de gelatina Trisacryl (*Embospheres*).

La cirugía en la hemoptisis con FQ se considera un recurso terapéutico de última instancia. Se reserva para los casos de hemoptisis refractaria a la BAE o en aquellos casos de hemoptisis masiva en los que la BAE no puede realizarse o sea técnicamente impracticable.

Otras complicaciones pulmonares

ABPA: La aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) es una reacción de hipersensibilidad mediada por LTH2 CD4 al hongo (*Aspergillus*) cuya presencia desencadena una intensa respuesta inflamatoria con liberación de diferentes citocinas (IL-4, IL-5 y 13) que determinan reclutamiento de eosinófilos, liberación de IgE y activación de mastocitos.

Los pacientes que desarrollan ABPA presentan mayor morbilidad con una pronunciada declinación de la función pulmonar y más tasa de exacerbaciones.

La ABPA es una entidad casi exclusiva de la FQ y el asma. Se reporta entre 1 y 15% en FQ, mientras que los reportes de colonización oscilan entre el 6 y 58%; esto se explica, en parte por diferencias geográficas y metodologías disimiles en el procesamiento de muestras en los laboratorios.

La deficiencia de vitamina D y ciertas mutaciones del CFTR (Phe508del) se han descrito como factores asociados al desarrollo de ABPA. Otras hipótesis que surgen de estudios moleculares describen como factores de riesgo a ciertos complejos de histocompatibilidad como los HLA DRB1*1501 y DRB*1503 o polimorfismos en el gen del receptor de IL-4, citosina clave en la patogenia del ABPA.

No hay una clínica propia vinculante y se sospecha ante deterioro clínico y/o funcional el cual no responde al tratamiento ATB habitual para una exacerbación. La expectoración de moldes bronquiales marrón oscuro es un hallazgo sugestivo de ABPA.

Existen criterios diagnósticos definidos de APBA en asma que no se aplican linealmente en FQ dada la superposición de algunas manifestaciones, como la presencia de bronquiectasias o infiltrados pulmonares por lo que se han desarrollado criterios adaptados a la FQ.

El diagnóstico requiere de una combinación de hallazgos clínicos, de laboratorio y radiológicos y en los estudios desarrollados en diferentes centros se han aplicado diversas variantes de criterios diagnósticos.

Los criterios diagnósticos propuestos por el Consenso de la Cystic Fibrosis Foundation (CFF)

Tabla 13.3.

1. Deterioro clínico agudo o subagudo (sin otra causa aparente)
2. IgE total > 1000 UI/ml
3. Test cutáneo (prick test > 3mm) para *Aspergillus* o IgE específica para Af
4. Anticuerpos precipitantes a Af o IgG sérica contra Af
5. Infiltrados nuevos en RxTx ("dedos de guante") o en TACAR que no limpiaron tras ATB y kinesioterapia

Criterios mínimos: con el cumplimiento de los 3 primeros más uno de los 2 últimos.

Es de notar que más del 50% de las publicaciones posteriores a 2004 usaron otros criterios, distintos a los de la CFF para ABPA, lo que determina grandes diferencias en la prevalencia y el manejo.

El rescate de *Aspergillus* en los cultivos de material respiratorio si bien puede ser orientativo no tiene peso en el diagnóstico de ABPA dada su baja sensibilidad y especificidad.

Los hallazgos en la TACAR son bronquiectasias centrales, impactación mucosa, árbol en brote y patrón en mosaico, hallazgos muy frecuentes en FQ.

Los corticoides son el pilar del tratamiento, el cual debe iniciarse sin demoras

(dosis inicial de 1 mg/kg (no superando 50 mg/d) y una baja cada 2 semanas hasta lograr el control clínico, bioquímico y la resolución radiológica. Se busca reducir la dosis a cero en 2-3 meses. Como alternativa a la vía oral se pueden indicar pulsos de metilprednisolona por 3 días consecutivos al mes por 3-4 meses. Reduciría algo los efectos adversos, sin disminuir la eficacia observada con la vía oral

Los antifúngicos son un componente importante, ya que buscan reducir la carga antigénica fúngica, disminuyendo la inflamación en forma indirecta y permitiendo en ocasiones la reducción de los corticoides.

El principal agente es el Itraconazol. Se recomienda su administración por 16 semanas, en una dosis de 200 mg cada 12 hs. Hay que realizar el dosaje de la concentración sérica de Itraconazol entre el día 7-10 de su inicio dada su absorción algo errática (debe administrarse con líquidos acidificantes y suspender en lo posible los antiácidos o IBP).

La terapia biológica es una alternativa de rescate que puede considerarse ante el fracaso, la dependencia o frente a efectos adversos de los corticoides. Se ha reportado el uso de Omalizumab, Dupilumab, Benralizumab y Mepolizumab.

La dependencia a los esteroides se define en los casos en los que al reducir la dosis de aquellos se experimenta un deterioro clínico o cuando tras la suspensión de estos, el paciente sufre 2 o más exacerbaciones en un período de 6 meses.

En las series de casos existentes el uso de terapia biológica anti-IgE ha permitido una reducción de la dosis de corticoides en forma significativa con impacto favorable en el status nutricional. La dosis se ajusta según tablas de aplicación que contemplan peso del paciente y rango sérico de la IgE, suelen utilizarse dosis en el rango máximo dado los elevados valores de IgE que presentan los pacientes con ABPA.

La efectividad del tratamiento se mide a través de los niveles séricos de IgE total, ya que una reducción del 50% es esperable en los respondedores entre las 6-8 semanas. Es importante la estabilidad clínica alcanzado ya que el valor de IgE observado se considerará el nuevo normal. La duplicación de este valor debe hacer sospechar el desarrollo de una exacerbación (siempre acompañado de otros hallazgos, ya sea clínicos o radiológicos)

La primera exacerbación deberá tratarse con el mismo abordaje terapéutico que en el cuadro inicial, ante la reiteración de agudizaciones o la falta de remisión clínica la estrategia deberá modificarse incluyendo nuevos azoles o la introducción de la terapia biológica.

Atelectasia: es el colapso o pérdida de volumen pulmonar, generalmente de un segmento o lóbulo. La incidencia es del 4 al 11% y sus causas son la presencia de tapones mucosos, distorsión de la vía aérea y del parénquima por el daño pulmonar. Con frecuencia es asintomática, y se descubre incidentalmente en la Rx de tórax o presentarse como una exacerbación respiratoria. El tratamiento consiste en intensificar la kinesioterapia, la nebuloterapia (sc hipertónica, Dnasa, etc), broncoscopia con instilación de Dnasa selectiva o suero salino hipertónico y en situación graves o refractarias puede plantearse la lobectomía.

14. TRATAMIENTOS ADYUVANTES

Antibióticos inhalados

¿Cuándo debo indicar antibióticos en polvo seco? Ventajas/ Desventajas

Existen dos tipos de antibióticos inhalados: nebulizados (si el antibiótico se presenta en suspensión o solución) y en polvo seco. Los antibióticos en polvo seco presentan una eficacia y una seguridad similares a las de las formulaciones nebulizadas, aunque suelen producir más tos, que en algunos casos obliga a la suspensión del tratamiento.

La tobramicina en polvo seco está indicada en el tratamiento de mantenimiento de la infección bronquial crónica (IBC) debida a PA, a partir de los 6 años. La dosis recomendada es de 112mg de tobramicina (4 cápsulas de 28 mg cada una), en ciclos alternos de 28 días con medicación seguidos de 28 días sin tratamiento (ciclos on-off). Las dos dosis deben inhalarse en un intervalo lo más próximo posible a 12 h y no inferior a 6 hs.

Las Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines la recomiendan con alto grado de evidencia en FQ e IBC por PA y afectación pulmonar de moderada a grave. Las European Consensus Guidelines recomiendan tobramicina en solución, en ciclos de tratamiento y descanso o colistimetato de sodio de manera continua.

La CFF Standards of Care añade que la tobramicina en polvo seco ha demostrado eficacia similar a la solución y permite acortar el tiempo de tratamiento con mejoría de la adherencia de los pacientes.

Debido a que el dispositivo presenta baja resistencia a la inhalación, la dosis del antibiótico liberada depende muy poco del flujo inspiratorio del paciente, lo que reduce la variabilidad en la liberación de las dosis.

En general, los antibióticos nebulizados se toleran bien y los efectos secundarios suelen ser locales (disgeusia, tos, disnea, broncoespasmo, odinofagia, hemoptisis), con frecuencia transitorios, y pocas veces obligan a la retirada del fármaco. La toxicidad sistémica es excepcional y el broncoespasmo entre el 10-20%. Es poco frecuente la selección de microorganismos resistentes y colonización por otros microorganismos.

¿Cuál es el tratamiento y duración de un primer aislamiento de PA?

El tratamiento de la PA luego de la primera detección varía significativamente. Las guías de la *SEPAR* recomiendan la erradicación de la *Pseudomonas* con tres semanas de ciprofloxacino oral más un antibiótico inhalado, el que es continuado durante 3-12 meses. Las guías de la *BTS* (British Thoracic Society) refieren que un intento de erradicación es una intervención razonable. Recomiendan 2 semanas de ciprofloxacino oral. Si esta terapia falla, entonces sugieren 2 semanas de un antibiótico anti-*Pseudomonas*, colistina ne-

bulizada por 3 meses o colistina nebulizada por 3 meses más 4 semanas adicionales de ciprofloxacino oral. Aunque no existen definiciones validadas de erradicación ni de éxito del tratamiento de erradicación, para juzgar el éxito del tratamiento se recomienda evaluar los cultivos de esputo y la mejoría clínica. Los cultivos de esputo se hacen típicamente antes y aproximadamente 4-6 semanas después del tratamiento. Se requieren 2-3 muestras de esputo negativas en el año siguiente para considerar erradicada a la PA (ver *exacerbación respiratoria*).

¿Cuál es el tratamiento y duración de un primer aislamiento de *Staphylococcus aureus*?

Se está desarrollando una preparación de vancomicina en polvo seco para el SAMR. En un estudio en fase I realizado en voluntarios sanos y en pacientes con FQ, fue bien tolerado y consiguió altos niveles de vancomicina en el esputo. Recientemente se ha realizado un ensayo de fase II (resultados todavía no publicados) para evaluar la eficacia, la seguridad y la farmacocinética, en infección crónica por SARM con dos cohortes de tratamiento, cada una con 40 pacientes. Los pacientes se aleatorizaron para inhalar dos cápsulas de 32 mg de vancomicina polvo seco o de placebo, dos veces al día durante 28 días. El ensayo alcanzó su objetivo primario de lograr una disminución de las unidades formadoras de colonias de SARM en el tracto respiratorio. Todo ello sugiere que puede ser una opción terapéutica viable para la infección por SAMR. Debido a estos buenos resultados está en desarrollo un estudio en fase III multicéntrico y aleatorizado. Novedades relevantes, en diferentes fases de estudio, son las combinaciones de dos antibióticos como fosfomicina/tobramicina o fosfomicina/amikacina y las formulaciones con macrólidos. No existe actualmente vancomicina inhalada en Argentina.

¿Cuál es el tratamiento y duración de un primer aislamiento de *Burkholderia cepacia*?

No existe consenso en cuanto a tratamiento y erradicación de BC, si trabajos y protocolos de centros de forma aislada. La levofloxacina es una fluoroquinolona de tercera generación que cuenta con un amplio espectro de actividad frente a bacterias grampositivas y gramnegativas (incluyendo PA). Posee mejor actividad contra microorganismos grampositivos que la ciprofloxacina. La dosis recomendada es de 240 mg (una ampolla) en ciclos alternos de 28 días on-off, administrados mediante inhalación dos veces al día (separadas en lo posible 12 h). Se recomienda la utilización de un broncodilatador de acción corta al menos 15 minutos antes de la siguiente dosis. Se administra con un nebulizador tipo Mesh.

Un estudio in vitro de la actividad antibacteriana de varios antibióticos inhalados (Levofloxacina, ciprofloxacina, tobramicina, amikacina y aztreonam) reveló que la levofloxacina fue el antibiótico más potente contra biopelículas de PA, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans* y *S. aureus*.

¿Cuándo puedo suspender un tratamiento de antibióticos inhalados?

La administración prolongada de un antibiótico puede favorecer la selección de microorganismos resistentes o la aparición de otros nuevos en el tracto respiratorio. Esta resistencia bacteriana es tiempo-dependiente y a menudo disminuye o desaparece meses después de suspender el tratamiento. Aunque quizás sea posible disminuir el riesgo de las resistencias rotando los antibióticos nebulizados, la seguridad y eficacia de esta estrategia no se ha estudiado para este tipo de terapia.

El tratamiento debería suspenderse si no ha sido efectivo o los efectos secundarios son inaceptables. Si el tratamiento ha sido eficaz y bien tolerado podría mantenerse.

¿En qué caso puedo asociar dos o más antibióticos inhalados?

Actualmente hay tres antibióticos en solución comercializados en el país (tobramicina, colistina y levofloxacina) y dos en polvo seco (tobramicina y colistina). Hay 3 formulaciones que están en diferentes fases de desarrollo clínico: dos en solución (ciprofloxacino y amikacina/ formulaciones liposomales) y otros dos en polvo seco (ciprofloxacina y vancomicina).

La administración crónica de antibióticos nebulizados frente a PA disminuye la densidad bacteriana en las vías aéreas, el número de exacerbaciones e ingresos hospitalarios aumenta la función pulmonar y mejora la calidad de vida del paciente.

Hay pocos trabajos publicados que comparan la eficacia de la solución de tobramicina para inhalación con el colistimetato de sodio inhalado, siendo la primera más eficaz. Sin embargo, el colistimetato de sodio tiene la ventaja de que es un fármaco contra el que *PA* que rara vez desarrolla resistencia, lo que para algunos lo convierte en un antibiótico de primera elección.

Una pregunta crítica en la selección de un régimen terapéutico de antibióticos supresores crónicos es si se debe usar una terapia continua o intermitente (generalmente ciclos de on/off de 28 días). Si la eficacia y la seguridad de los dos enfoques fueran similares, entonces la terapia intermitente ganaría indiscutiblemente debido a su mayor conveniencia y menor costo. Otras dos ventajas potenciales, aunque intuitivamente sensatas, deben aceptarse solo si existe evidencia sólida, a saber, una mayor adherencia al tratamiento y una menor resistencia a los antimicrobianos. La comparación de los dos enfoques de la programación es difícil porque, históricamente, se ha utilizado un régimen continuo con colistina en aerosol y un régimen intermitente con tobramicina (y últimamente con levofloxacina).

El origen del ciclo de tratamiento intermitente de 28 días se remonta a una prueba de tobramicina nebulizada 3 veces al día, administrada de forma continua durante 3 meses. Este estudio se realizó en 22 pacientes (sin grupo de control) en la década de 1980. El FEV₁ mejoró significativamente a los 28 días, pero la mejora había disminuido al final de los 3 meses de tratamiento y estuvo cerca de la línea de base, aproximadamente 1 mes después de que cesó el tratamiento. Además, se observaron muchos más aislamientos bacterianos con susceptibilidad reducida a la tobramicina después de 3 meses de tobramicina nebulizada, aunque esta proporción disminuyó durante el año siguiente (sin tratamiento). Un estudio cruzado posterior, aleatorizado, ciego, controlado con placebo, realizado por Ramsey y colegas nuevamente informó mejoras significativas en el FEV₁ y el flujo espiratorio forzado entre el 25 % y el 75 % de la capacidad vital forzada durante 28 días de tratamiento con tobramicina inhalada, mejorías que disminuyeron del día 28 al 56 de tratamiento. También hubo una disminución asociada en la densidad del esputo de *PA* por un factor de 100 con el tratamiento con tobramicina durante los primeros 28 días, pero una disminución menor después de los primeros 28 días. Con base en estos dos estudios, se postuló que la administración continua de tobramicina más allá de los 28 días no daría como resultado un mayor efecto del tratamiento y era más probable que condujera a la selección de aislados bacterianos resistentes a la tobramicina.

¿Cuáles son los antibióticos inhalados disponibles en Argentina? (Tabla 14.1)

Tabla 14.1. Antibióticos inhalados disponibles en Argentina

Antibiótico	Tiempo inhalatorio (min)	Frecuencia administración	Frecuencia de limpieza	Preparación	Refrigeración requerida
Tobramicina en solución	4 – 20	2 x día	Cada uso	Ampolla	Sí
Tobramicina en polvo seco	5	2 x día	No requiere Se descarta luego de una semana	4 cápsulas	No
Colistimetato en solución	3 a 15 (depende nebulizador)	2 x día	Cada uso	Ampolla dilución	No
Colistimetato en polvo seco	1	2 x día	No requiere Se descarta luego de una semana	Cápsula	No
Levofloxacina solución	5	2 x día	Cada uso	Ampolla	No

Ante un evento adverso: ¿cómo debo actuar?

En general, se toleran bien y los efectos secundarios suelen ser locales, con frecuencia transitorios, y pocas veces obligan a la retirada del fármaco. La causa más frecuente de suspensión del tratamiento es el broncoespasmo.

La pauta y el tiempo de administración dependen del control de la infección y la disminución del número de exacerbaciones). Los antibióticos inhalados deben administrarse con compresores y nebulizadores adecuados que hayan probado su eficacia en la administración del preparado que se trate de nebulizar.

Excepcionalmente pueden empeorar una hemoptisis recurrente crónica, provocar una hemoptisis amenazante o causar reacciones alérgicas. Aunque la toxicidad sistémica es prácticamente inexistente, ya que la cantidad que se absorbe a nivel sistémico es muy pequeña, los aminoglucósidos deberían evitarse en pacientes con hipoacusia o insuficiencia renal.

¿En qué consiste la terapia osmótica?

La Solución Salina Hipertónica (SSH) se utiliza por vía inhalada y actúa como agente osmótico restaurando el líquido de superficie de las vías aéreas (LSVA), mejorando el aclaramiento mucociliar. Se ha autorizado para uso comercial al 3%, 6% y 7%. La presentación más común en nuestro medio es Cloruro de Sodio al 7%, 350 mg en ampollas de 5 ml.

Puede causar broncoconstricción por lo cual su administración debe ser precedida por un β_2 de acción rápida (salbutamol) 2- 4 inhalaciones de 100 mcg antes de cada dosis o se puede realizar las nebulizaciones de SSH combinadas con salbutamol.

Se debe realizar una espirometría pre y post-nebulización de la primera dosis del medicamento en el hospital antes de la terapia domiciliaria.

EL manitol inhalado debe considerarse como tratamiento de tercera línea para pacientes con intolerancia o fallo de respuesta a otros tratamientos osmóticos (SSH) o mucolíticos (DNasa). La revisión de NICE 2015 recomendó el uso de manitol inhalado en adultos con FQ.

¿En qué consiste el tratamiento mucolítico?

La alfa dornasa (DNasa) es una forma recombinante de la enzima humana rh DNasa y digiere ADN extracelular liberado por los neutrófilos necrosados. Cuando se administra por vía inhalada, este tratamiento disminuye la viscosidad del moco y mejora la eliminación de este. La alfa dornasa constituye el único mucolítico con eficacia demostrada en la FQ en la reducción de las reagudizaciones respiratorias y la mejora de la función pulmonar.

Se comercializa en dosis de 2,5 mg, en 2,5 ml de una solución para nebulizar y suele administrarse en una dosis diaria de 2,5 mg, al menos una hora antes de la fisioterapia.

No debe diluirse o mezclarse con otros medicamentos en el nebulizador. Este fármaco posee un perfil de tolerabilidad muy bueno.

¿Cuál es el beneficio del tratamiento antiinflamatorio e inmunomodulador a largo plazo?

Los estudios muestran que la azitromicina a largo plazo mejora el FEV1 (mediana del 5,5 %) reduce las exacerbaciones y el uso de antibióticos orales.

La azitromicina puede inhibir la comunicación bacteriana (detección de quórum) y reducir la capacidad de Pseudomonas para producir biofilms. Este antibiótico en general es bien tolerado.

El tratamiento con azitromicina no debe iniciarse si existe una infección por micobacterias no tuberculosas.

Dosis: 250 mg una vez al día (<50 kg) o 500 mg una vez al día (\geq 50 kg) tres veces a la semana.

No debe indicarse cuando el paciente tiene tratamiento con triple terapia moduladora.

Los glucocorticoides sistémicos solo se recomiendan en el tratamiento de la exacerbación pulmonar (prednisona: 0,5-1,0 mg/kg/día máximo 40-60 mg/día, \leq 5 días).

El uso de los glucocorticoides inhalados es controvertido, ningún estudio controlado ha mostrado que provoquen mejoría significativa de la función pulmonar.

Moduladores del CFTR

¿Cuáles son los moduladores y potenciadores para el tratamiento de personas con fibrosis quística para la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR)?

1. Ivacaftor (IVA)

En 2012, se aprobó el IVA para uso clínico en FQ mayores de 6 años, con al menos una copia de la mutación G551D. Desde entonces, el fármaco ha sido aprobado para las otras mutaciones (G178R, S549N, S549R, G551S, G1244E, S1251N, S1255P, G1349D), y a partir del 2019, la R117H. Sin embargo, esto solo se aplica a aquellos con enfermedad de FQ y evidencia de CFTR anormal. IVA es un fármaco de molécula pequeña que se une a la proteína del CFTR en la superficie celular y conduce el canal de cloruro se abra (esto se denomina “potenciación”). Los ensayos fase 3 demostraron mejoras significativas en el FEV1 (alrededor del 16-17 % en relación con el valor inicial), reducción de las exacerbaciones, un aumento significativo de peso y una gran disminución del cloruro en el sudor (a menudo en el rango límite, o incluso normal) en G551D y las otras mutaciones de activación. Ensayos han confirmado una eficacia más modesta en adultos con la mutación R117H, pero la eficacia no fue evidente en niños más pequeños. La forma de administración es oral, y en adultos, adolescentes y niños de 6 años o mayores con un peso de 25 kg o más, la dosis es de 150 mg por cada 12 horas (dosis total diaria de 300 mg) con alimentos que contengan grasas.

En Argentina, la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) ha autorizado su comercialización en monoterapia para mayores 6 años con FQ, con un peso mayor de 25 kg y con diversas mutaciones de clase III, IV, y como también en heterocigotas del F508del. Mientras que la FDA y la EMA, han autorizado su comercialización en monoterapia en mayores de 4 meses de edad, con una mutación en el gen CFTR que responde a IVA basado en datos clínicos y/o de ensayos in vitro.

Los efectos secundarios son escasos. Se observaron aumentos en las pruebas de función hepática en algunos pacientes. Hay recomendaciones disponibles para pacientes con insuficiencia hepática o renal significativa.

Las interacciones medicamentosas son: azoles (itraconazol, voriconazol, posaconazol) conducen a la inhibición de la vía de degradación de IVA y acumulación del fármaco. Si la coadministración es necesaria, se debe reducir la dosis de este; se sugiere dos veces semanalmente, pero puede perder la eficacia. Con el fluconazol se recomiendan reducir la dosis a una vez al día. La claritromicina también conduce a la acumulación del fármaco, y se sugiere una dosis dos veces por semana. Las altas dosis de corticosteroides, rifampicina y rifabutina pueden disminuir significativamente los niveles séricos de IVA y reducir la eficacia, por lo que no se recomienda la coadministración.

Hay que realizar pruebas de función hepática cada 3 meses durante el primer año, pero luego se puede continuar evaluación anual.

2. Lumacaftor- Ivacaftor (LUMA/IVA)

Se ha demostrado la eficacia con la mutación F508 Del, cuando se utilizó IVA en combinación con la molécula correctora, LUMA. La forma de administración es oral y la dosis en mayores de 12 años es de LUMA 800 mg/IVA 500 mg (dos comprimidos cada 12 hs) con alimentos que contienen grasas. La ANMAT ha autorizado su comercialización en personas con FQ mayores a los 6 años que son homocigotos para la mutación F508del.

Vigilancia: control oftalmológico: al inicio del tratamiento y que se repita anualmente (en menores de 18 años) Función hepática: ver IVA. La Prueba de sudor: no es obligatoria, pero lo ideal sería hacer la línea de base y repetirla al menos una vez.

3. Tezacaftor- Ivacaftor (TEZA/IVA)

Eficacia similar a LUMA/IVA, pero mejor tolerabilidad, tiene menos interacciones fármaco-fármaco y no causar síntomas respiratorios al comenzar. Desde 2019, NHSE ha aceptado que se prescriba para los mayores de 12 años. Genotipos elegibles (**Tabla 14.2**)

Tabla 14.2

F508del homocigoto

F508del heterocigoto con P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H*, 2789+5G→A, 3272 26A→G y

3849+10kbC→T.

*D1152H puede ser un paciente con CFSPID, por lo que es posible que no nos sintamos indicados sin la enfermedad de FQ, aunque es una de las indicaciones autorizadas.¹

Vigilancia: similar que LUMA/IVA. Para mayores de 12 años la dosis es de 100 mg de TEZA/IVA 150 mg (un comprimido) por vía oral por la mañana e IVA 150 mg (un comprimido) por la noche con alimentos que contienen grasas, aproximadamente con 12 horas de diferencia. La ANMAT ha autorizado su comercialización para el tratamiento de personas con FQ a partir de los de 6 años y con un peso mayor o igual a 30 kg que son homocigotas para la mutación F508del y los que presentan al menos una mutación en el gen regulador de la CFTR, en respuesta a los datos in vitro y/o la evidencia clínica. La FDA y EMA actualmente lo autorizan a partir de 6 años que son homocigotos para la mutación F508del o que tienen al menos una mutación en CFTR que responde a basado en datos in vitro y/o evidencia clínica.

4. Ivacaftor- Tezacaftor- Elexacaftor (IVA/TEZA/ELEXA) Triple terapia

La FDA autorizó el medicamento a partir de los 6 años para aquellos con:

- Phe508del homocigoto.
- Phe508del heterocigoto con variante de función mínima.

La dosis diaria recomendada para personas mayores de 6 años y con un peso de 30kg o más, es 200 mg de ELEXA/100 mg, TEZA/150 mg de IVA (dos comprimidos) por la mañana y un comprimido de 150 mg de IVA por la noche, con un intervalo de 12 horas aproximadamente y junto a alimentos que contienen grasas. La ANMAT ha autorizado su comercialización en personas mayores de 6 años y con un peso de 30kg o más, que son homocigotas o heterocigotas para F508del en el CFTR o una mutación en el gen CFTR que responde según los datos in vitro. La FDA y EMA actualmente lo ha autorizado en personas mayores de seis años con FQ, que tienen por lo menos una mutación F508del del gen regulador del CFTR.

¿Se recomienda el uso de moduladores con severa función pulmonar?

Los registros americanos y del Reino Unido han demostraron que el uso de IVA se asoció con: menor riesgo de muerte y necesidad de trasplante de pulmón en los pacientes tratados; incremento de la función pulmonar y status funcional inclusive en pacientes con enfermedad pulmonar avanzada (VEF1 \square 40%). La triple terapia es efectiva en la reducción de los días de antibioticoterapia en pacientes aun con compromiso pulmonar severo. Un número significativo que estaban en lista para trasplante de pulmón mejoraron lo suficiente como para ser retirados de la lista de espera.

¿Se recomienda el uso de moduladores en Cirrosis hepática?

Para todos los moduladores se recomienda verificar regularmente las anomalías en las pruebas de función hepática (transaminasas y bilirrubina), descriptas entre el 5% al 15% de los pacientes. Sin embargo, también hay evidencia del efecto beneficioso sobre el hígado y un cierto potencial terapéutico en DRFQ. Por lo tanto, la respuesta terapéutica a los moduladores de CFTR parece impredecible. Se recomienda el ajuste de dosis de triple terapia con insuficiencia hepática moderada. Triple terapia moduladora no recomendado con enfermedad hepática Child Pugh Clase B (a menos que se espere que beneficios superen los riesgos) o Clase C.

¿Se recomienda el uso de moduladores ante trasplante de órgano sólido o hematológico?

Trasplante de órgano sólido no pulmonar: los que se han sometido a trasplante de órgano sólido no pulmonar, más a menudo trasplante de hígado, siguen teniendo enfermedad pulmonar y el tratamiento con triple terapia puede estar indicado, incluidos FEV1 y frecuencia de exacerbaciones pulmonares. El inicio de terapia moduladora en receptores de trasplante requiere consulta con el equipo de trasplante ya que puede haber complicaciones en el injerto que podría prohibir el uso de terapia moduladora de alta efectividad por algún período de tiempo después del trasplante por riesgo de toxicidad hepática. Debido a que los receptores de trasplantes de órganos requieren múltiples medicamentos para la inmunosupresión, es fundamental prestar atención a las interacciones farmacológicas.

Trasplante pulmonar: existen riesgos asociados con el uso de terapia moduladora de alta efectividad después del trasplante de pulmón. Debe estudiarse en un ensayo controlado aleatorio para determinar los beneficios y los daños en la población trasplantada pulmonar.

¿Se recomienda el uso de moduladores en embarazadas?

El embarazo fue una exclusión para la inscripción en los estudios que condujeron a la aprobación de triple terapia, así como para todos los moduladores de CFTR previamente aprobados. Ante una mujer con FQ que usa moduladores CFTR, con embarazo potencial o ya confirmado, se deben evaluar los riesgos y los beneficios. Hay varias consideraciones, que incluyen: 1) los beneficios para la madre (particularmente mejor función pulmonar y peso y disminución de las exacerbaciones pulmonares) 2) el riesgo para la madre de dejar de interrumpir el tratamiento modulador (disminución de la función pulmonar, incapacidad para ganar el peso adecuado, aumento exacerbaciones pulmonares y, en casos raros, la muerte) y el riesgo desconocido para el feto: pasaje de moduladores a través de la placenta y a leche materna, impacto de la triple terapia en el feto y neonato desconocido.

15. TERAPIA DE HIGIENE BRONQUIAL. INTRODUCCIÓN

La Terapia de Higiene Bronquial (THB) es un pilar fundamental del tratamiento del paciente con FQ y debería ser implementado durante toda la vida útil. Debe iniciarse inmediatamente después de confirmado el diagnóstico. Las revisiones sistemáticas, no han demostrado superioridad de alguna técnica o de dispositivo.

La elección de la técnica de Kinesioterapia/Fisioterapia Respiratoria (KTR) dependerá de la edad, cooperación, grado de afectación pulmonar y según las actividades cotidianas del paciente; y deberá ser dinámica, flexible y adaptable a la situación particular de cada paciente.

La frecuencia de la THB debería ser de dos a tres sesiones diarias, distribuidas en el día. Durante las exacerbaciones se incrementará la cantidad y duración de estas, con pausas intra-tratamiento, de acuerdo con la gravedad de la exacerbación.

¿Cuáles son las distintas THB?

Kinesioterapia convencional:

- Percusión: no recomendada
- Vibro-compresión/vibro-movilización
- Drenaje postural

Kinesioterapia asistida:

- Ciclo Activo de la Respiración (C.A.R/ A.C.B.T en inglés): forma efectiva de aclaramiento bronquial/mucociliar, como en crónicos, de forma independiente o sumado a otras técnicas de THB
- Drenaje autogénico (DA).
- Dispositivos de presión positiva espiratoria (PEP); Dispositivos de presión positiva espiratoria oscilatoria (PEPS): Flutter, Acapella, RC Cornet. Son formas efectivas de aclaramiento mucociliar, junto con el D.A, pueden ser realizadas independientemente.

- Dispositivos PEP y Dispositivos PEPS: podrán ser usados con nebulizaciones (solución salina hipertónica o broncodilatadores). No es recomendado su uso con Antibióticos o con DNasa. Dispositivo eléctrico Therapy System o chaleco vibrador.
- tos asistida, o dispositivos de presión negativa/positiva de asistencia a la tos.

No es recomendable realizar sesiones grupales ni compartir los dispositivos de Kinesioterapia, para evitar infecciones cruzadas. La duración de cada sesión dependerá de la edad, del cuadro clínico y de las técnicas aplicadas y puede variar entre 30 y 60 minutos, siendo ideal una sesión de 40 minutos. Se recomienda realizar el tratamiento alejado de las comidas para disminuir el riesgo de reflujo gastroesofágico y náuseas/vómitos.

El ejercicio físico y/o deportiva es un complemento y no un sustituto.

¿Cuál es la secuencia en las THB?

Se sugiere el siguiente orden

- 1) Broncodilatador
- 2) Solución Salina Hipertónica (mañana) y DNasa (tarde)
- 3) Kinesioterapia respiratoria
- 4) Antibiótico Inhalado
- 5) Corticoides inhalados

¿Qué nebulizador que debe utilizarse? ¿Cómo y cada cuánto higienizarlo?

El tamaño de las partículas es de suma importancia para optimizar la llegada a la vía aérea. El tamaño ideal es entre 1 a 5 μm para depósito en la vía aérea y $< 2 \mu\text{m}$ para depósito en el parénquima. Gotas mayores ($> 5 \mu\text{m}$) son menos probables que alcancen las vías aéreas distales.

Hay dos tipos principales de nebulizadores de malla: estática y vibratoria. En el mercado nacional se dispone, principalmente, de nebulizador de este tipo, el Pari e-Flow Rapid[®]. Tiene la ventaja de ser pequeño, más silencioso, rápido, puede funcionar con pilas y con la batería del automóvil. El problema es que al ser un equipo de reciente aparición en el mercado faltan estudios de bioequivalencia con respecto a los nebulizadores tipo jet. Tampoco se conoce si suspensiones de antibióticos demasiado viscosas pueden obturar los orificios de la malla y disminuir su liberación.

El equipo debe limpiarse bien para eliminar todos los desechos orgánicos e inorgánicos antes de la desinfección, empleando un jabón neutro con poco agente espumoso.

Nebulizador EFLOW[®]

Limpieza: después de cada uso, desmontar todos los componentes del nebulizador y sumergirlos durante 5 minutos en agua caliente y jabón. Luego de limpiar de forma convencional las piezas, limpiar el generador de aerosol evitando el contacto directo de la malla con el chorro de la canilla. Finalmente, limpiar la carcasa de la unidad de mando y el cable del nebulizador con un paño húmedo.

Desinfección: hay que desinfectar el nebulizador desmontado (junto con el generador de aerosol) al final del día, después de limpiarlo, mediante el método de ebullición hirviendo las piezas en agua durante 5 minutos.

Precauciones: no introducir la malla generadora de aerosol en un horno microondas, ni en una maquina lavavajillas. La limpieza mecánica del generador de aerosol por medio de cepillos o rasquetas puede causar daños irreparables. No sumergir la unidad de mando bajo el agua, así como no utilizar productos de limpieza líquidos.

Nebulizador PARI[®]

Limpieza: después de cada uso, desmontar todos los componentes del nebulizador y lavar con agua caliente y jabón. Limpiar el exterior de la carcasa del compresor con un paño húmedo. Si al finalizar el tratamiento hay humedad (condensación) en el tubo de conexión, separarlo de la cámara y encender el compresor durante 2-3 minutos hasta su completo secado.

Desinfección: hervir las piezas en agua durante 5 minutos (excepto el tubo de conexión y la mascarilla).

¿Cuáles son las indicaciones de oxígeno suplementario?

El uso de oxígeno suplementario mejora la calidad de vida y previene la progresión de la hipertensión pulmonar y el desarrollo de co r pulmonale.

Se recomienda la indicación temprana de oxígeno domiciliario crónico ante:

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

Se recomienda el uso de CAFO/CNAF con Oxígeno suplementario o no, como coadyuvante a la THB.

El uso de VNI es para reducir la hipoventilación alveolar y mejorar el intercambio gaseoso, aumentando la ventilación minuto y reduciendo el trabajo respiratorio.

Se recomienda en FQ moderada a grave (como complemento a las terapias de higiene bronquial); hipercápnicos, y durante el sueño. La VNI, actúa como puente para el trasplante pulmonar.

Deporte, Actividad Física. ¿Cuándo recomendarla?

La actividad física en pacientes con FQ, es primordial durante toda la vida. El ejercicio físico debería ser adaptada a cada individuo y cumpliendo las recomendaciones de las guías de ejercicio.

Se recomiendan programas de actividad física autoadministradas (actividad física domiciliaria/deportes) para pacientes con enfermedad leve, y el ingreso a programas de rehabilitación respiratoria supervisada para pacientes moderados y graves.

Es fundamental hacer una evaluación de tolerancia/capacidad de ejercicio (test de ejercicio cardio pulmonar y/o test de marcha) al inicio de la prescripción del programa de entrenamiento y de forma anual para la reevaluación, al igual que una valoración músculo esquelética y nutricional en cada paciente para programar un plan de trabajo y entrenamiento personalizada.

El uso de oxígeno suplementario debería ser considerado durante el entrenamiento de pacientes con severa desaturación inducida por el ejercicio.

La VNI puede ser considerada como instrumento para restablecer o fortalecer la capacidad de los pacientes FQ moderados y graves, para realizar actividad física.

Se sugiere utilizar métodos de entrenamiento continuos o continuos intervalados e intermitentes, a intensidades de 70-80%, con recuperación activa.

En pacientes con DRFC reforzar medición y control de glucosa e ingestas correctas según indicación del equipo multidisciplinario especialista, y se sugiere métodos de entrenamientos continuos intervalados e intermitentes con intensidades 70%-80%, priorizando uso de sistemas energéticos glucolíticos.

En pacientes con bajo IMC se recomienda controlar volumen de entrenamiento (tiempo de trabajo), sobre todo el aeróbico, aproximadamente 20 minutos de actividad, métodos de entrenamientos continuos intercalados con intensidades 70%-80%, priorizando uso de sistemas energéticos glucolíticos; reforzando pautas de alimentación/ingesta.

En caso de exacerbaciones, reducir la intensidad de entrenamiento entre el 40% 60%, aumentando pausas de ejercicio, dando prioridad a la THB y antibióticos, controlando saturometría en reposo y en ejercicio, y escalas de disnea.

En casos de pre-trasplante, trasplante y post trasplante, el plan de entrenamiento físico es una herramienta vital para el acondicionamiento del cuerpo para el proceso de cirugía y recuperación. Se sugiere plan de entrenamiento, por lo menos 3 sesiones semanales, con intensidades de 70%-80%, en forma aeróbica.

Con el uso de los moduladores, no hay evidencia de la suspensión de ejercicio físico, por lo tanto, se sugiere continuar con el mismo para lograr el mantenimiento de la capacidad aeróbica y calidad de vida.

16. FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

En los últimos años se ha mejorado la función pulmonar, la calidad y el promedio de vida de las personas con FQ, y como resultado más mujeres están logrando llegar a un embarazo.

¿Cuáles con las consideraciones previas al embarazo?

Fertilidad

Se encontró que la tasa de infertilidad era más alta en las mujeres con FQ que el resto de la población general. Se podría deber a la alteración del CFTR en los órganos reproductores femeninos que provocan un moco cervical anormalmente viscoso y un desequilibrio en el pH que bloquea el transporte de espermatozoides y limita su capacitación. Esto está cambiando debido al uso de moduladores, con un aumento en las tasas de embarazo. Aun no se conoce el efecto de estos en el aparato reproductor, se plantea la hipótesis del moco cervical menos viscoso y que aumenta el pH, así como los efectos adicionales en otros órganos.

Para las mujeres con FQ que no pueden concebir naturalmente hay diferentes opciones de tecnología de reproducción asistida, las más comúnmente utilizadas son: la fertilización in vitro (FIV) y la inseminación intrauterina (IIU).

Para las mujeres que no pueden quedar embarazadas o cuya salud no es propicia para el embarazo incluyen la subrogación de vientre o la adopción. Todas las opciones de maternidad deben discutirse para que puedan tomar decisiones informadas.

Evaluación previa al embarazo

El estado de salud en el momento de la concepción puede servir como un indicador pronóstico importante de los resultados obstétricos y neonatales. Los aspectos específicos incluyen: peso previo al embarazo, función pulmonar y cardíaca, insuficiencia pancreática, control de la diabetes asociada a la FQ y carga bacteriana. Por lo tanto, se recomienda la evaluación multiorgánica previa a la concepción.

El FEV1 < 50%-60% conlleva a un mayor riesgo de resultados adversos maternos y neonatales, además de la colonización con bacterias como *Burkholderia cepacia*. La hiperglucemia y un control diabético inadecuado pueden causar anomalías fetales mayores.

La evaluación de la salud previa a la concepción permite intentos de optimización de la función pulmonar, el estado nutricional, y el control glucémico para prevenir la mortalidad materna o la morbilidad neonatal.

¿Cuáles son las recomendaciones en el embarazo?

Manejo de medicamentos

Al considerar el uso de medicamentos durante el embarazo, los riesgos conocidos y desconocidos de los medicamentos para el feto deben sopesarse contra el riesgo de la salud de la madre. (**Tabla 16.1**)

Tabla 16.1

Medicación	Vía de administración	Consideraciones	Uso en embarazo	Uso en lactancia
<u>Mucolíticos</u> Alfa dornasa Sc salina Sc hipertónica	inhalada	Limitada o ninguna absorción sistémica	si	si
<u>Antibióticos inhalados</u> Tobramicina, colistimetato,aztreonam,levofloxacina	inhalada	Limitada o ninguna absorción sistémica	Si es necesario para la salud de la madre	Si
Enzimas pancreáticas	oral	Los beneficios superan los riesgos	si	Si
Reemplazo de vitaminas liposolubles	oral	Controlar los niveles de vit A con dosis >25000/día	si	Si
Moduladores del CFTR	oral	No se observaron daños en modelos animales, poca evidencia en humanos. Evaluar riesgo/beneficio	Si es necesario para la salud de la madre	Si es necesario para la salud de la madre
<u>Antiinflamatorios</u> azitromicina	oral	Muy bajo riesgo de anomalías congénitas con uso acorto plazo	Si es necesario para la salud de la madre	Si

Debido a los impactos globales y profundos de los moduladores en la salud de la madre, incluida la mejoría de la función pulmonar, el peso y la disminución de las exacerbaciones pulmonares, pueden beneficiar indirectamente al bebé durante el embarazo. Los modelos de reproducción animal no demostraron daño fetal a dosis humanas normales de moduladores CFTR.

Debido a los impactos globales y profundos de los moduladores en la salud de la madre, incluida la mejoría de la función pulmonar, el peso y la disminución de las exacerbaciones pulmonares, pueden beneficiar indirectamente al bebé durante el embarazo. Los modelos de reproducción animal no demostraron daño fetal a dosis humanas normales de moduladores CFTR.

Control de la Diabetes en mujeres embarazadas con FQ

La diabetes es común en embarazos complicados por FQ. El 14-20% de las que no tengan DRFQ recibirá un diagnóstico de diabetes mellitus gestacional (DMG). Las complicaciones incluyen: macrosomía, hipoglucemia neonatal, hiperbilirrubinemia neonatal y aumento de tasa de parto por cesárea. El control de la glucemia en el embarazo suele realizarse al menos 4 veces al día, incluido el ayuno y 1 o 2 horas después de cada comida.

La insulina se considera un agente de primera línea para el control glucémico en el embarazo debido a su perfil de seguridad favorable, la falta de transporte a través de la placenta y la capacidad de ser titulada continuamente. En general no hay datos que apoyen el uso de hipoglucemiantes orales y no se recomienda en embarazadas con FQ.

Seguimiento del embarazo

La consulta previa al embarazo con obstetras y anestesiología permite la planificación multidisciplinaria del parto. Si bien el parto por cesárea debe reservarse para las indicaciones obstétricas habituales, las mujeres con peor función pulmonar parecen tener una mayor incidencia de parto por cesárea.

Para todas las mujeres y especialmente para aquellas con FQ, la movilización temprana en el periodo posparto inmediato es primordial para reducir los riesgos de tromboembolismo, infecciones, etc.

Es primordial que los equipos de atención de FQ y los de obstetricia de alto riesgo colaboren en la atención.

Resultados de los infantes de mujeres embarazadas con FQ

Desafortunadamente de los grandes registros no hay recopilación de información sobre el parto y los resultados del lactante. Se evidencio que los bebés nacidos tuvieron más altas tasas de ictericia, más probabilidades de nacer por cesárea y más probabilidad de nacer antes de la semana 37. Las muertes neonatales no fueron más probables para las mujeres con FQ.

Lactancia

Para mantener un nivel nutricional adecuado durante la lactancia deben consumir 500 kcal/días adicionales.

Los datos relacionados con los moduladores y la lactancia siguen siendo extremadamente limitados.

Paternidad

Una revisión sistemática reciente encontró que, a pesar de los posibles impactos negativos en la salud y la adherencia al tratamiento, las personas con FQ informan una perspectiva positiva general sobre la crianza de los hijos.

Anticoncepción postparto

El periodo postparto es un momento importante para considerar las opciones de seguimiento con el fin de promover el espaciamiento de los nacimientos, que mejora los resultados maternos e infantiles.

En general todos los métodos anticonceptivos parecen ser seguros y efectivos, aunque los estudios están limitados por su pequeño tamaño.

¿Cuáles son las consideraciones para las mujeres después del trasplante pulmonar?

Las complicaciones maternas y fetales asociadas con el embarazo después de un trasplante de pulmón son excesivamente altas. Hubo una alta tasa de rechazo durante el embarazo en las mujeres con FQ y hubo una tasa más baja de aborto espontáneo en mujeres con FQ. La edad gestacional media fue similar, pero el peso medio al nacer fue menor en la FQ.

Se recomienda precaución con el uso de medicamentos inmunosupresores durante el embarazo. Las terapias con Ciclosporina y Tacrolimus requieren de un monitoreo continuo. Se deben evitar ciertos agentes inmunosupresores como el micofenolato que tiene efectos teratogénicos conocidos.

La lactancia materna generalmente no se recomienda en un receptor de trasplante de pulmón.

Los embarazos se consideran de alto riesgo con riesgos asociados de rechazo del injerto, prematuridad y bajo peso al nacer.

Resumen del cuidado de la embarazada y su seguimiento (Tabla 16.2)

<p><u>Antes del embarazo</u></p> <p>Optimizar la función pulmonar (ideal FEV1 > 60%)</p> <p>Optimizar IMC (>22,0kg/m²)</p> <p>Evaluar prueba de tolerancia a la glucosa</p> <p>En DRFQ una HB A1C < 6.5 %</p> <p>Asesoramiento genético en la pareja</p> <p>Suplemento de Ácido fólico</p> <p>Verificar niveles de hierro, vit A, otras vit liposolubles</p> <p>Evaluar el impacto de la medicación habitual (ver tabla 20)</p> <p>Derivar a obstetra especializado</p> <p>Detección de ansiedad/depresión</p> <p><u>Durante el embarazo</u></p> <p>Seguimiento en centro de FQ multidisciplinario, con control de la función pulmonar e IMC</p> <p>Fomentar ejercicios y AKR</p> <p>Control del reflujo</p> <p>Control del estreñimiento</p> <p>Control del peso</p> <p>Monitoreo del feto</p> <p>Control de la salud mental/emocional</p> <p><u>Después del nacimiento</u></p> <p>Seguimiento del obstetra y centro de FQ</p> <p>Detección de la depresión post parto</p> <p>Evaluación oftalmológica en lactantes expuestos a moduladores</p>
--

17. ASESORAMIENTO GENÉTICO

¿Qué opciones reproductivas tiene una pareja en la que ambos son portadores de FQ? ¿Cuáles son sus alcances y limitaciones?

Las opciones reproductivas en estos casos son:

- Decisión de no tener hijos
- Adopción
- Búsqueda natural de embarazo, con o sin diagnóstico prenatal invasivo
- Uso de gametas de un donante
- Diagnóstico genético preimplantatorio para patología monogénica (PGT-M)

Los alcances y limitaciones de cada método son inherentes a sus características, pero no todos con igual facilidad de acceso, los costos son variados y pueden o no incluir el uso de material genético de ambos progenitores biológicos. En particular, PGT-M representa el método de mayor costo y menor disponibilidad (ningún centro público del país lo realiza) pero que permite utilizar gametas de ambos progenitores con bajo riesgo y previo al embarazo. Para el caso del diagnóstico prenatal se agregan consideraciones en torno de las decisiones de la pareja de continuar o no el embarazo en caso de un

diagnóstico positivo, mientras que para los métodos acoplados a tratamientos reproductivos (donación de gametas y PGT-M) puede ser para algunas parejas inaceptable el remanente de embriones no transferidos. El impacto emocional y los tiempos necesarios para llevar a cabo cada estrategia también deben ser considerados e incluidos en el asesoramiento.

¿Tiene sentido sugerir testeo a familiares de afectados?

Los padres y hermanos deberían ser estudiados para asesoramiento. En la mayoría de los casos ambos progenitores son portadores sanos del cuadro (y tienen 25% de riesgo por embarazo de transmitir ambas copias alteradas del gen), pero existe la posibilidad de que uno de ellos no lo sea, y que ese alelo haya sufrido una mutación *de novo* (lo cual disminuiría, pero no anularía, el riesgo de recurrencia). Asimismo, se estima que $\frac{2}{3}$ de los hermanos sanos de pacientes con FQ son portadores de la enfermedad, por lo que es importante evaluarlos a nivel molecular, especialmente cuando se encuentren en edad reproductiva.

¿Individuo con antecedentes de hijos FQ debe ser derivado a un genetista para asesoramiento?

El asesoramiento genético es un proceso de transmisión de información sobre una patología de base genética, incluyendo diagnóstico, tratamiento, seguimiento y riesgos de ocurrencia/recurrencia en la familia, así como los métodos disponibles para reducir este riesgo. Si bien los médicos genetistas cuentan con mayor capacitación en este proceso, especialmente en la valoración de familiares en riesgo, la interpretación y explicación de estudios moleculares y la discusión con los pacientes sobre las alternativas reproductivas, en Argentina son pocos y no están presentes en todas las jurisdicciones del país (o incluso en algunas provincias completas). Esto hace que en la práctica el asesoramiento suele ser ejecutado por el profesional tratante que tenga experiencia en la patología.

¿Qué estudios le pediría a una pareja que consulta en fertilidad por azoospermia obstructiva? ¿Con o sin test de sudor en el varón?

En hombres con agenesia completa bilateral de vasos deferentes (causa frecuente de azoospermia obstructiva) en ocasiones, prueba de sudor es normal, aun cuando la etiología subyacente es la presencia de fibrosis quística no clásica o leve. Se solicita en estos casos estudio molecular para *CFTR*, y es frecuente encontrar al menos una variante asociada con la forma leve de la enfermedad (al igual que para otras patologías autosómico-recesivas, el fenotipo se corresponde habitualmente con la variante de menor gravedad, por su efecto residual sobre la proteína).

¿Qué opciones reproductivas tiene un varón con FQ o con ausencia bilateral de conductos deferentes? ¿Habría que hacer estudios en la pareja?

En hombres con este cuadro generalmente se identifican espermatozoides en testículo, y es posible obtenerlos mediante punción testicular (no siempre se recuperan, dado que también puede haber un componente de azoospermia secretora en la fibrosis quística). En estos casos es fundamental el estudio de ambos miembros de la pareja, puesto que el hombre puede portar una variante grave (acompañada por una leve) y la mujer, por azar, también ser portadora de una variante grave, lo que implicaría alto riesgo de fibrosis quística clásica en su descendencia.

Consulta reproductiva/mujer embarazada con FQ: ¿cuál sería el asesoramiento genético? En caso de estar recibiendo tratamiento con moduladores, ¿se continúa durante el embarazo?

Una persona afectada por FQ, ya sea en su forma clásica o la leve, con variantes patogénicas bialélicas en *CFTR* tendrá 100% de riesgo de transmitir una de ellas a su descendencia (hijos portadores obligados). El estado de afección de un hijo dependerá del estado de portación de su pareja; de ser así, será de 50% por embarazo. Durante la gestación, será por lo tanto fundamental estudiar el estado de portación de la pareja; en caso de ambos ser confirmados como portadores (o uno afectado y el otro portador, en este ejemplo), es factible la realización de técnicas de diagnóstico prenatal invasivo para establecer afección

en su descendencia (presencia de ambas variantes patogénicas). Cabe destacar que la planificación del embarazo resulta de gran importancia en estos casos, ya que por los tiempos de la biología molecular y los estudios prenatales el escenario de búsqueda de estados de portación en parejas de afectados durante un embarazo no es el óptimo, sino que debería llevarse a cabo en forma preconcepcional.

En cuanto al tratamiento con moduladores, no se ha observado teratogenicidad asociada con su uso, pero existe poca evidencia, por lo que se sugiere evaluar la ecuación beneficios - potenciales riesgos.

Debido a su alta frecuencia poblacional, ¿debería haber screening de CFTR en la población general? ¿Todos los pacientes que realizarán tratamiento reproductivo deberían estudiarse para CFTR?

La instauración de programas de tamizaje preconcepcional de *CFTR* para población general, acoplados con estrategias de reducción de riesgo reproductivo, permitirían reducir drásticamente la frecuencia de esta patología, dado que en la mayoría de los casos no existen antecedentes familiares de sospecha y la frecuencia de portación en la población general es alta, del orden de 1/25 individuos. Existen ejemplos de éxito de programas de este tipo, como el de talasemia en Chipre y el de enfermedad de Tay-Sachs en Israel, que se basaron en la alta frecuencia poblacional de estas patologías en ciertos grupos étnicos. Sin embargo, los costos intermedios a altos del estudio molecular limitan considerablemente su implementación en la práctica clínica en todos los subsistemas de salud.

En parejas que realizarán tratamiento reproductivo su estudio es prácticamente de rutina, pero esto en gran medida se debe a que se encuentran más informados sobre la existencia de las patologías receptoras (por asesoramiento preconcepcional inherente a la infertilidad), son los mismos pacientes quienes abonan estos estudios y que el proceso implica mayor complejidad y costos que una búsqueda natural de embarazo, lo cual presiona al prestador de la práctica a reducir el riesgo de anomalías congénitas.

18. EVALUACIÓN Y SELECCIÓN DE CANDIDATOS A TRASPLANTE PULMONAR

Consideraciones generales

Derivar un paciente para trasplante pulmonar es un proceso complejo y, cuando es factible, debería comenzar antes que la necesidad de trasplante se vuelva urgente. Idealmente, los pacientes deben ser derivados antes de reunir los criterios de ingreso a lista de espera, a fin de introducir el concepto de trasplante pulmonar, evaluar requerimientos, limitaciones y resultados de este. La derivación temprana permite abordar y modificar barreras al trasplante, tales como obesidad, malnutrición, comorbilidades médicas o inadecuado soporte social.

Una adecuada evaluación pre-trasplante pulmonar debe incluir valoración de la severidad de la enfermedad, anatomía, estado nutricional, grado de fragilidad, presencia y severidad de comorbilidades, circunstancias psicosociales y comportamientos relacionados con la salud que puedan afectar la recuperación y supervivencia a largo plazo.

Finalmente derivar pacientes para intervenciones que soporten la vida, tales como asistencia respiratoria mecánica o ECMO como puente al trasplante, debe ser considerado en pacientes altamente seleccionados y en centros con experiencia.

¿Cuáles son los riesgos de mortalidad en FQ?

El FEV1 ha sido el mejor predictor individual de mortalidad en FQ, con estudios de la década de 1990 demostrando una supervivencia media de 2-4 años después de llegar a un FEV1 < 30% del predicho.

Estudios más recientes han en evidencia mejores resultados en FQ y enfermedad pulmonar avanzada, incluyendo un análisis demostrando una supervivencia de 6.6 años en pacientes con FEV1 < 30% del predicho.

Por otra parte, los resultados pueden mejorar aún más con los moduladores del CFTR, donde la experiencia clínica temprana sugiere que muchos pacientes potenciales candidatos a trasplante de pulmón logran la estabilización de la enfermedad con la triple terapia.

A pesar de esta mejora en los resultados generales, muchos pacientes permanecen con riesgo de mortalidad temprana. Un estudio de 2017 demostró un riesgo de mortalidad del 10 % cada año después de alcanzar un FEV1 < 30%. Otros predictores de mortalidad son los suplementos de oxígeno, la colonización con BC, un IMC \leq 18 Kg/m², el sexo femenino, DRFQ y una o más exacerbaciones por año. Factores de riesgo adicionales de mortalidad incluyen un FEV1 < 25% del predicho, rápida declinación en el FEV1, PaCO₂ > 50 mmHg, alteración del estado funcional e hipertensión pulmonar.

Otros factores de riesgo son: exacerbaciones frecuentes y severas, hemoptisis grave, neumotórax, malnutrición, pobre tolerancia al ejercicio documentado en la prueba de marcha de 6 minutos y desarrollo de enfermedad avanzada a menor edad.

Por último, los predictores de supervivencia en FQ pueden necesitar una reevaluación en la era de la terapia de los moduladores, y en donde los nuevos datos pueden afectar los umbrales de derivación e ingreso a lista de espera.

¿Cuál es el momento de la derivación para la evaluación pre- trasplante?

La derivación para trasplante pulmonar debe ser realizada cuando se reúnen alguno de los siguientes criterios a pesar de un óptimo manejo médico, incluyendo tratamiento con la triple terapia (**Tabla 18.1**)

FEV1 < 30% del predicho en adultos, o < 40% en niños

FEV1 < 40% del predicho en adultos, o < 50% en niños y alguno de los siguientes parámetros:

- a. Test de marcha de 6 minutos < 400 metros
- b. PaCO₂ > 50 mmHg
- c. Hipoxemia en reposo o esfuerzo
- d. Hipertensión Pulmonar (Presión sistólica pulmonar > 50 mmHg en el ecocardiograma o evidencia de disfunción ventricular derecha)
- e. Empeoramiento del estado nutricional a pesar de los suplementos
- f. 2 exacerbaciones por año que requieran tratamiento antibiótico endovenoso
- g. Hemoptisis masiva, con requerimientos de embolización de arterias bronquiales
- h. Neumotórax

FEV1 < 50% del predicho y rápido deterioro de la función pulmonar o progresión de los síntomas

Cualquier exacerbación que requiere ventilación con presión positiva

¿Cuál es el momento de ingreso a lista de espera?

El ingreso a lista de espera para pacientes con FQ que han sido derivados a un centro de trasplante pulmonar, debe ser realizado cuando se presenta alguna de las siguientes condiciones (**Tabla 18.2**)

1. FEV1 < 25% del predicho
2. Rápida declinación en la función pulmonar o progresión de los síntomas (deterioro en el FEV1 > 30% en el último año)
3. Hospitalizaciones frecuentes, especialmente si estuvo > 28 días internado en el año precedente
4. Cualquier exacerbación que requiera asistencia respiratoria mecánica
5. Progresión de la insuficiencia respiratoria crónica, especialmente incrementos en los requerimientos de oxígeno o necesidad de ventilación mecánica no invasiva
6. Progresión de la hipertensión pulmonar
7. Empeoramiento del estado nutricional, especialmente cuando el IMC es < 18 Kg/m² a pesar de intervenciones nutricionales
8. Hemoptisis grave y recurrente, a pesar de embolizaciones bronquiales
9. Clase funcional IV

Consideraciones especiales

- Se debe mantener una regular comunicación entre los especialistas en FQ y el centro de trasplante (cada 6 meses o con cada cambio clínico) a fin de reevaluar la evolución de la enfermedad, con un manejo proactivo de potenciales barreras al trasplante, estableciendo el momento de inclusión en lista de espera y estado en la misma con relación al tratamiento con moduladores del CFTR u otras medicaciones
- La derivación e ingreso a lista de espera debe ser considerada precozmente en pacientes de baja talla, mujeres jóvenes, diabetes, o incremento en la resistencia antibiótica.
- Todos los pacientes con FQ candidatos a trasplante deben ser evaluados para complejo BC, micobacterias no tuberculosas y hongos patógenos
- La progresión de enfermedad pulmonar o extrapulmonar secundaria a MNT, o la incapacidad para tolerar la terapéutica son contraindicaciones para ingreso a lista de espera
- Especies diferentes a *Burkholderia cenocepacia* no incrementan el riesgo de mortalidad después del trasplante y pueden ingresar a lista de espera
- *Burkholderia cenocepacia* ha sido asociada a infecciones recurrentes e incremento en la mortalidad especialmente en los primeros 6 a 12 meses post trasplante. Si bien puede considerarse una contraindicación absoluta en muchos centros, los pacientes pueden ser candidatos en centros especializados que han logrado resultados satisfactorios con protocolos que implementen nuevas combinaciones de antibióticos y un manejo agresivo de la sinusitis
- *Scedosporium apiospermum* o *Lomentospora prolificans* pueden generar enfermedad diseminada y severa en el post trasplante. Resultados aceptables han sido observados en pacientes trasplantados con infección por *S. apiospermum*, sin embargo *L. prolificans* todavía parece incurrir en un sustancial alto riesgo debido a los patrones de resistencia antibiótica. Las decisiones sobre la candidatura deben ser individualizadas, considerando las susceptibilidades, eficacia sinérgica de la terapia antifúngica y potenciales reservorios de infección

¿Cuándo considerar un re-trasplante pulmonar?

Aproximadamente un 5% de todos los trasplantes pulmonares realizados son re-trasplantes. El re-trasplante pulmonar es una opción terapéutica válida para pacientes con FQ y disfunción crónica del injerto, aunque los resultados son inferiores comparados con el primer trasplante, especialmente cuando se realiza durante el primer año del trasplante original o para pacientes con fenotipo restrictivo (restrictive allograft syndrome). Sin embargo, varios estudios han observado resultados aceptables en pacientes cuidadosamente seleccionados. Finalmente, durante la evaluación pre-trasplante, se debe investigar con énfasis los potenciales motivos de la disfunción crónica del injerto, tales como alloinmunización, pobre adherencia, reflujo gastroesofágico, o infecciones a repetición.

¿Cuán frecuente es el Trasplante multiorgánico (Pulmón-Hígado)?

El trasplante multiorgánico es considerado para pacientes en los cuales la supervivencia con un trasplante pulmonar aislado es poco probable sin el trasplante simultáneo de otro órgano.

El trasplante multiorgánico representa aproximadamente el 1.6% de los trasplantes pulmonares. Los candidatos a trasplante multiorgánico tienen mayor mortalidad en lista de espera comparado con pacientes que esperan trasplante de un solo órgano; sin embargo, los receptores que sobreviven al post operatorio experimentan significativos beneficios en la sobrevida a largo plazo.

Los mejores resultados del trasplante multiorgánico se observan en centros especializados con alto volumen de procedimientos.

El trasplante de pulmón e hígado es una opción terapéutica para pacientes con FQ y debe ser considerado en aquellos que reúnen criterios de ingreso a lista de espera para trasplante pulmonar, con documentación por biopsia de cirrosis y un gradiente portal > 10 mmHg. Existen evidencias que la sobrevida del trasplante de pulmón e hígado no es inferior a la del trasplante pulmonar aislado en pacientes clínicamente estables, sin embargo, la mortalidad es mayor en aquellos que se encuentran críticamente enfermos. La severa alteración en la función de síntesis del hígado, con una albúmina < 2.0 g/dl, un RIN > 1.8, ascitis grave o encefalopatía deben ser consideradas contraindicaciones para el trasplante.

19. SALUD MENTAL

¿De qué manera se deben prevenir, identificar y abordar las temáticas de Salud Mental?

Se propone un abordaje integral, que está íntimamente ligado al concepto de paciente como una unidad que incluye mente, cuerpo, emoción y que además está determinado y condicionado por su entorno familiar y contexto social.

Por tal motivo, la visión debe ser interdisciplinaria. Así la función de la Salud Mental estará participando desde el inicio. El paciente que llega a la consulta contará con un equipo que está orientado hacia una visión integral. Esta modalidad de trabajo permitirá la participación y observación para poder detectar posibles problemáticas previniendo futuras complicaciones.

¿Cuáles son las recomendaciones para realizar la primera Entrevista?

La FQ como toda enfermedad crónica plantea un desafío para la continuidad del tratamiento, especialmente en lo que respecta a la adherencia al mismo. Particularmente, las dificultades que se deben atravesar a lo largo de los años constituyen un impacto negativo a nivel emocional y por tanto una calidad de vida disminuida. Por esta razón es fundamental, desde el primer momento abordar aspectos psicosociales de la vida del paciente para detectar posibles dificultades.

Preguntar sobre hábitos de alimentación, sueño, actividad física, vínculos familiares y de amistad, ayudaran a tener una primera aproximación de la vida del paciente, como también los hábitos, las costumbres y la realidad que lo rodea.

¿Cuáles son los componentes centrales para abordar la adherencia al tratamiento?

La adherencia al tratamiento hace referencia a la participación responsable y activa del paciente en todas las etapas del tratamiento médico en conjunto con el equipo y el personal de salud.

De esta definición se destacan tres aspectos:

- Conciencia de enfermedad
- Cuidados adecuados. Equilibrio entre la diada cuidados parentales-y autonomía del paciente.
- Vínculo transferencial. Con la institución, con los profesionales

En cuanto a la conciencia de enfermedad, es fundamental que el paciente este en pleno conocimiento de su situación y con un nivel de preocupación moderada. Existe una relación significativa entre el grado de preocupación y la adherencia al tratamiento. Aquellos que sienten preocupación moderada por la enfermedad presentan una adherencia mayor a los que su preocupación es nula o excesiva.

También puede ocurrir que al no presentar por el momento síntomas, les es difícil tomar medidas para su tratamiento.

Por su parte, los que sienten una excesiva preocupación pueden quedar paralizados en cuanto a tomar acción en el tratamiento, también percibir escasa mejoría desalienta el mantenimiento de la adherencia. Por otro lado, los de escasa o nula preocupación pueden estar experimentando una negación de la enfermedad o no presentar por el momento síntomas que les permiten no tomar medidas para su tratamiento.

Hay otro componente fundamental que es la autonomía del paciente. Es sabido que, en edades tempranas, la responsabilidad del tratamiento está a cargo de los padres.

Usualmente se observa, un comportamiento de sobreprotección por parte de los adultos cercanos que conlleva a mayores niveles de estrés de estos últimos. Esta sobreprotección además genera vínculos complejos y dificulta que el paciente vaya desarrollando sus propios ritmos de cuidado respecto del tratamiento. El cuidado excesivo obtura la posibilidad de autonomía.

Conforme van pasando los años, la adherencia tiende a decaer, es por este fenómeno, que es de vital importancia que los pacientes, muchos de ellos adolescentes, puedan apropiarse de su tratamiento. Es necesario que comiencen a responsabilizarse de sus cuidados tomando un rol activo.

Cabe destacar que hay una diferencia entre la etapa adolescente y la etapa adulta. La adolescencia de por sí, es un momento de profundos cambios, físicos y fundamentalmente psicológicos. Hay un cuestionamiento a la autoridad y es el momento de la vida para buscar la identidad, individual, corporal, sexual y de grupo de pertenencia, tienen más ganas de salir y estar con pares que con la familia. Esto puede entrar en conflicto con la rutina de tratamiento. Aquí el trabajo del Servicio de Salud Mental no solo estará dirigido al paciente sino también a la familia o adultos responsables.

Además, debemos mencionar el aspecto emocional y vincular del paciente hacia la institución y hacia los profesionales que le brindan atención. Esto último se trabaja como transferencia, imprescindible para llevar adelante cualquier tratamiento. Entiéndase transferencia a la relación afectiva que inicialmente se establece con el médico y con la institución. Esta relación se da en el marco del consultorio, basados en la comunicación verbal y no verbal. Cabe destacar que si bien, la relación médico-paciente-familia es asimétrica, la recomendación es el trabajo en conjunto, tomando en consideración el conocimiento médico, pero además la subjetividad e historia del paciente y su familia.

Como todo vínculo, la transferencia atraviesa distintos momentos, algunos de mayor cercanía y confianza y otros de más distancia y rechazo.

¿Cuáles son los componentes principales para apoyar y acompañar a los pacientes diagnosticados en la adolescencia y edad adulta?

Recibir el diagnóstico en etapas tardías, supone un impacto mayor para el paciente, ya que, a partir de ese momento, su vida requiere un cambio radical. Estos cambios tan abruptos generan, incertidumbre, miedo, hasta incluso ansiedad y/o depresión. Es importante dar espacio y tiempo para la asimilación del diagnóstico, para que pueda expresar todos los sentimientos que esto le genera. Ser empáticos y mostrar nuestra predisposición a responder preguntas es clave para generar un buen vínculo y poder establecer una alianza con el paciente como parte integrante del tratamiento.

¿Cómo se deben abordar los problemas psicosociales clave de la edad adulta?

Los pacientes que llegan a la consulta muchas veces están en periodo de transición. Están transcurriendo de la infancia adolescencia a la adultez y entre los cambios que deben afrontarse encuentra la necesidad de comenzar tratamiento en otra institución, dejando atrás el lazo generado por su médico pediatra. Es recomendable tomar el tiempo para que los equipos, trabajando conjuntamente, propicien una modalidad de cambio gradual y progresivo.

La falta de expectativa de vida genera la no proyección ni planificación a largo plazo de cuestiones vitales. Aquí se incluye la relación amorosa, armado de la propia familia, realización de estudios superiores, inserción y desarrollo laboral. Estas actividades amplían el círculo social. Habilitar la palabra sobre esto posibilita ir aceptando este cambio y es fundamental el acompañamiento para orientar y motorizar las búsquedas de los nuevos proyectos.

¿Es conveniente realizar entrevistas con la familia del paciente y/o entrevistas grupales de familiares de pacientes?

Es fundamental la realización de reuniones familiares como también las interfamiliares ya que posibilita el intercambio de experiencias, siendo la modalidad virtual una herramienta que ha permitido un acercamiento entre estos pacientes.

¿Cuáles son los elementos centrales de la capacitación y apoyo al Equipo FQ?

No solo la bibliografía sino el intercambio de experiencias durante las reuniones de equipo contribuye a la capacitación y a mantener un clima ameno y de colaboración ya que muchas veces se ve afectado por la importante demanda y gravedad de los casos. Muchas veces el equipo se puede ver afectado por la importante demanda y gravedad de los casos.

¿Cuáles son los aspectos centrales del acompañamiento pre y post trasplante?

Cuando se plantea a un paciente la posibilidad de trasplante, generalmente podemos observar en él, el impacto.

El trasplante supone, por un lado, un cambio de vida positivo y rotundo, pero por otro un gran riesgo.

Es fundamental dar al paciente toda la información necesaria y disponible en cuanto a los beneficios, posibles complicaciones, así como también los cuidados requeridos pre y post trasplante. Es recomendable que el paciente esté acompañado por alguna persona de su confianza al momento de brindar esta información.

Se recomienda graduar la información, dar espacio para que el paciente vaya asimilando lo informado.

El acompañamiento psicológico es necesario en todas las etapas. En un primer momento, para que el paciente se encuentre en la mejor condición posible, frente a la intervención. Y en el post trasplante para acompañar las sensaciones que surjan a posteriori: fantasías sobre el órgano y su donante, culpas, ansiedades y temores. También será de vital importancia el acompañamiento respecto de los cuidados indicados los cuales deberán ser continuos y de por vida.

¿Cómo detectar síntomas de Depresión y Ansiedad?

La ansiedad y depresión son frecuentes en enfermedades crónicas e impactan directamente sobre la calidad de vida. La prevalencia de ansiedad y depresión es mayor en pacientes con FQ y sus cuidadores, por tal motivo es indispensable la detección precoz. En este sentido, se puede tomar como referencia la alteración por más de dos semanas del devenir cotidiano de la vida, es decir, una detención en el normal desarrollo. Asimismo, instrumentos de screening como la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HADS) se han utilizado ampliamente para evaluar el malestar emocional en pacientes con diferentes patologías crónicas. La característica principal de esta herramienta es que no incluye reactivos que hagan referencia a funciones físicas o síntomas somáticos que podrían confundirse con síntomas propios de la FQ.

Tabla resumen de enfermedades mentales (Tabla 19.1)

Trastornos obsesivos compulsivos	Trastornos del sueño (50%)
Ansiedad	Depresión
Abuso de sustancias (↑ 10 veces en adolescencia)	
Trastornos alimentarios	

¿Cuál es el impacto de los moduladores en la salud mental?

El uso de los moduladores ha traído múltiples cuestiones por el cambio en la expectativa de vida de los pacientes. Esto genera miedo, mayor ansiedad, nuevos proyectos (personales, laborales, pareja), sentimientos de culpa hacia aquellos que aún no tienen acceso a la medicación, y en éstos envidia y desesperanza.

Pero también ha traído aparejado el abandono de gran parte de la tera

20. TRABAJO SOCIAL (TSO)

El trabajo social articula los atravesamientos culturales, políticos, económicos, históricos e ideológicos, que desde esa ecuación tiene como fin respaldar, amparar y defender el Derecho a la Atención de la Salud.

¿Por qué tiene que garantizarse la inclusión inicial del TSo en la intervención profesional con las personas con FQ?

La disciplina del trabajo social se instala en el ámbito institucional (hospital, equipos interdisciplinarios específicos). En ese escenario se desarrolla un proceso que condensa o desplaza distintos saberes y prácticas para organizar la acción social como insumo, cuyo aporte, es el conocimiento de los determinantes sociales y del contexto en el que los sujetos desarrollan sus vidas, propiciando una mirada diferenciada pero integral en la atención. En ello radica el valor del enfoque interdisciplinario.

¿Cómo se realiza la valoración social de una persona con FQ?

A partir de la transición y traspaso de información profesional tanto disciplinaria como interdisciplinaria, para llevar a cabo la valoración social de una persona con FQ es necesario partir de una entrevista inicial a fin de identificar su situación sociofamiliar. Esto se da en un Hay un proceso de intervención con un contexto informativo y de asesoramiento. Es conveniente la atención, o el abordaje integral; al paciente y su entorno sociofamiliar, de modo que la sinergia contribuya al bienestar y a la evolución favorable del tratamiento.

¿Por qué y para qué es necesario que el TSo esté formado en FQ?

La formación o poseer conocimiento sobre patologías específicas siempre facilita la intervención, la comprensión y permite un abordaje disciplinar integral, así como una mejor y mayor integración a él / los equipos interdisciplinarios o unidades de atención de la FQ.

¿Cómo acompañaría el TSo en el proceso de Transición de la atención pediátrica a adultos?

Coordinando y planificando acciones para propiciar la autonomía y la autodeterminación del paciente general. Al mismo tiempo trabajar en la preparación del equipo profesional para facilitar el desarrollo de la transición.

¿Cómo aborda el TSo el proceso de trasplante?

Detectar los indicadores de vulnerabilidad socio familiar, habitacional y económica en el proceso de evaluación pre-trasplante, permite generar soluciones a situaciones que puedan poner en peligro la recuperación del paciente. Para ello el trabajador social articulará las acciones necesarias con el objetivo de evitar su incidencia negativa en el proceso pre-trasplante, trasplante y continuidad de cuidados.

¿Cómo aborda el TSo el proceso de final de la vida del paciente?

La fibrosis quística afecta la calidad de vida de quien la padece y de su entorno, y más allá de los diversos tratamientos a los cuales puede someterse un individuo, la etapa en donde la proximidad de la muerte adquiere su protagonismo, genera una serie de problemáticas y dificultades características del proceso final de la vida. Como en otras etapas del ciclo vital, también en ésta, el trabajo social tiene su espacio.

El abordaje interdisciplinar considera la dimensión física, psicológica, social y espiritual de las personas y sus familiares, dimensiones imprescindibles para poder garantizar que los cuidados sean de calidad, tanto para el paciente como para sus familiares, quienes también se vuelven más vulnerables ante la proximidad de la muerte de un ser querido.

21. TRANSICIÓN

Introducción

La sobrevida de los pacientes con Fibrosis Quística ha aumentado exponencialmente en las últimas décadas, y en los próximos años la proporción de pacientes adultos superará ampliamente a los menores de 18 años, por lo menos en los países en que se pueda aplicar conductas de diagnóstico precoz, tratamientos actualizados y normativas de seguimiento.

La disponibilidad de facilidades de seguimiento, diagnóstico y tratamiento de esta comunidad de pacientes adultos está sujeta a condiciones presupuestarias del Sistema de Salud, al reconocimiento de la necesidad de implementarlas y a la organización que los especialistas en esta enfermedad planteen.

La enfermedad es una sola, sean pacientes adultos o pediátricos, por lo tanto, el ideal es disponer de un solo centro de atención que pueda abarcar el rango etario sin sobresaltos de cambios de atención determinados por la edad de los pacientes.

El pasaje de un centro de atención pediátrico a un centro de atención de adultos es traumático para el paciente y su familia e innecesario en un Sistema de Salud planificado que contemple un centro complejo de atención integral.

Sin embargo, la realidad de muchos países, incluyendo el nuestro con un sistema atomizado en la atención, con hospitales exclusivamente pediátricos, o de adultos, u hospitales monoclínicos, diferentes mecanismos de prestación (público, prepagos o sindicales) hace imposible que en corto plazo puedan integrarse centros de atención de FQ unificados en todas las regiones sanitarias.

Mientras que se logre ese objetivo la planificación de Centros de adultos tiene sentido y requiere una organización específica.

La transición es un proceso que facilita la transferencia hacia el centro de adulto, en el que debe participar el paciente, la familia, el equipo pediátrico y de adulto. Es un proceso continuo, programado, planificado, flexible, reflejado en las condiciones sociales, madurez y estado de salud del adolescente mientras que la transferencia es el cambio de responsabilidad del equipo pediátrico al adulto.

¿Cuándo debe realizarse la transición?

El momento del comienzo de la transición es variado, dependiendo los distintos consensos entre los 12 y 19 años de edad. Individualizado en cada caso, de manera que se realice la transferencia cuando el paciente este preparado para ello.

¿Como debe realizarse la transición?

Comienza con intercambio de información, se puede iniciar viendo al paciente durante parte de la consulta, gestionando habilidades y desarrollando transición individual. Con un plan que conduzca a la fase activa de transición y transferencia de cuidados. Debe existir cooperación entre centro pediátrico y adulto para garantizar la continuidad y directrices de tratamientos en la atención. Esto es fundamental para el éxito en la transición. La transferencia debe ser lo más placentero posible

Entre centro pediátrico y adulto deben acordarse las mismas guías de diagnóstico y tratamientos, adaptado al grupo etario. Protocolos para evitar infecciones cruzadas. De esta manera se evita la ansiedad de pacientes y padres luego de la transferencia.

¿Cuándo debe realizarse la transferencia?

En el momento de transferencia es necesario informe completo y detallado del paciente, para garantizar los cuidados posteriores. Siempre teniendo en cuenta la gravedad de la enfermedad y valorando la complejidad necesaria que solicita el paciente. Se debe acordar la fecha, hay que realizar revisiones de cuál sería el momento ideal. El paciente debe encontrarse estable clínicamente, para este momento. Se debe tener conexión fluida con el centro de adulto y debe existir alianza entre ellos.

¿Cuáles son los modelos de transición?

Hay varios modelos para la transición, pero ninguno ha demostrado ser óptimo. Se recomienda, que el equipo de adultos mantenga un estrecho contacto con equipo pediátricos.

- Modelos basados en la enfermedad: el paciente tiene tres grupos de profesionales que lo atenderán en su vida. El grupo pediátrico, el transicional entre edad pediátrico - adolescente y el último grupo el de adulto.
 - Modelo genérico o basado en la edad asistida: En Argentina los menores de 15 años son atendidos en Hospital pediátrico y a partir de esa edad pasan a hospitales de adulto.
 - El modelo de cuidados primarios: estarán a cargo del médico de atención primaria y en el caso de necesidad se establece contacto con otros profesionales.
 - El modelo de locación única: el lugar de la asistencia del paciente es el mismo, existiendo el mismo recurso humano en relación con enfermería, kinesiología, nutricionista, psicólogo, trabajador social. Sera atendido por el pediatra o adulto dependiendo del proceso de transición
- Dentro de la planificación y gestión en la transición, debe tener un programa establecido:
Comienza desde el diagnóstico de la enfermedad, informando a los padres que se cuenta con un programa de transición cuando su hijo tenga cierta edad.
- Entre los 12 y 13 años se iniciará la consulta dirigida al paciente, estimulando la autogestión, incentivando la responsabilidad en su cuidado, apoyado por su familia.
 - Entre los 13-16 años se continúa trabajando en la responsabilidad, que el paciente comience a sentir que el es el que debe saber los cuidados de su enfermedad
 - Entre 16-18 años se fomenta el incrementar la independencia del paciente para prepararlo a el y su familia para la transferencia. Debe existir confianza en el equipo de adulto y conocer su autocuidado.

Rol de los padres

El rol de los padres cambia completamente, pasan de ser activos en el manejo de sus hijos a tener que acompañarlos. Esta situación puede presentar conflictos familiares en este proceso de autonomía de su hijo. Por lo cual los padres pueden estar en desacuerdo con decisiones y conductas, generando resistencia al hospital de adulto y sintiéndose cómodos y seguros en el hospital pediátrico. El equipo de adulto centra su atención en el paciente y los padres pueden sentirse excluidos. Generando incertidumbres y desconfianza. Esta es una situación que hay que tener en cuenta y debe ser planificada para lograr la confianza y seguridad en este proceso.

Rol del paciente

Para el paciente también es una situación de conflicto, perder a su equipo pediátrico, con quien tienen fuertes lazos de confianza, respeto y cariño, durante tantos años. Debiendo confiar en equipo nuevo y desconocido. Teniendo etapas de su enfermedad más avanzada, a veces con complicaciones, sintiendo la muerte cercana. Por lo cual el adolescente debe conocer e iniciar confianza ante este nuevo equipo de atención. Lograr organizar sus controles con distintas actividades ya sean laborales o de estudios de su vida. Siempre hay que fomentar la autonomía y responsabilidad, negociar el tratamiento y buena comunicación, dando mayor control preestablecido.

Rol del equipo pediátrico

El equipo pediátrico debe dejar ir a sus pacientes. Esto a veces se ve obstaculizado por falta de confianza en el equipo de adulto, incertidumbre en la autonomía del adolescente. El miedo del pediatra de perder el seguimiento clínico del paciente. Para mejorar esta dificultad hay que trabajar en conjunto pediatras y adultos.

Rol del equipo de Adulto

El equipo de adulto ha debido gestionar lugares de atención en esta patología, recibiendo un paciente complejo, con comorbilidades, que requieren más tiempo de consulta y controles. Esto puede generar resistencia a recibir estos pacientes. Por lo cual se necesita planificación y educación de los equipos adultos para incrementar el interés de la atención.

22. CENTRO DE ATENCIÓN DE PACIENTES ADULTOS CON FQ

¿Cuál es el equipo multidisciplinario que debe tener un centro de adultos?

Debe constar con un *equipo núcleo* de atención y disponibilidad de *especialistas satélites*. El límite entre ambos grupos puede ser impreciso e incorporar alguna especialidad dentro del equipo núcleo:

1. Director del centro
2. Coordinador de pacientes
3. Neumólogo
4. Gastroenterólogo
5. Diabetólogo
6. Kinesiólogo
7. Trabajador/a social
8. Enfermería
9. Nutricionista

Equipo núcleo es el grupo de profesionales que ven a todos los pacientes

Especialidades satélites: evaluación e IC solicitada por el equipo núcleo

1. Salud mental
2. OTR
3. Ginecología
4. Obstetricia
5. Endocrinología
6. Cuidados paliativos
7. Abogado

¿Cuáles son sus tareas más allá de la atención en la consulta?

Es conveniente el uso de historia clínica digital unificada para concentrar la atención de pacientes en un solo documento; unificar la atención inicial en una sola jornada, para facilitar al paciente su concurrencia, independientemente que cada especialista continúe en forma personalizada la atención de cada paciente. También realizar un informe final de cada visita donde conste la atención de cada especialidad los objetivos a cumplir para la próxima visita.

El centro debe realizar reuniones periódicas conjuntas del equipo núcleo invitando a equipo satélite de acuerdo con los pacientes evaluados.

Es tarea del equipo llevar a cabo el registro del paciente en el sistema nacional vigente.

¿Que define un centro de atención de adultos?

Si bien no existe una definición oficial sobre que considerar un centro de FQ y que un consultorio especializado en FQ, el criterio más utilizado es la posibilidad de disponer de un equipo multidisciplinario en la atención de pacientes, pero se sugiere un número de aproximadamente 50 pacientes.

Las sociedades relacionadas con FQ deberían avalar la denominación de centro, en base a la disponibilidad de equipos multidisciplinarios y la posibilidad de realizar prácticas médicas esenciales para el diagnóstico de la enfermedad y de las complicaciones.

¿Cuáles son las prácticas esenciales que deben tener los Centros de atención FQ?

1. Diagnóstico de la enfermedad: Test del sudor, acceso a estudios moleculares, acceso a realizar potencial nasal
2. Laboratorio general
3. Estudios funcionales respiratorios
4. Acceso a realizar elastasa en materia fecal
5. Radiología convencional
6. Acceso a realizar tomografías de alta resolución
7. Acceso a estudios endoscópicos

¿Cómo integrar redes de atención de adultos?

La integración de redes es difícil en un sistema de salud fragmentado, sin embargo, con la organización centralizada puede realizarse la integración de redes existentes.

- La red de Centros comienza con un registro de los Centros existentes en la actualidad.
- Conocer la distribución de centros de atención por regiones
- Hacer conocer a los profesionales en atención de salud de la región los centros especializados más cercanos.
- Integrar los Centros de atención con redes de diagnóstico existentes, como la red Tes del Sudor, la red de estudios moleculares (en formación)
- Integrar los centros de adultos con los centros de atención pediátricos zonales.
- Centralizar esa información en las sociedades de atención de pacientes FQ (APAFIQ)

23. LUCHA CONTRA LA ENFERMEDAD FQ

La Ley 27552 sancionada el 10 de noviembre de 2020 y reglamentada en noviembre del 2021 incorpora a la Fibrosis Quística como enfermedad priorizada dentro del Programa Nacional de Enfermedades poco Frecuentes, creado por el Decreto N.º 794/15.

La emisión del Certificado único de discapacidad (CUD) a personas con diagnóstico confirmado de FQ se realiza ante la solicitud del interesado y se emite en los términos de la presente ley (art. 7), siendo la autoridad de su aplicación el Ministerio de Salud, a través de la Subsecretaría de medicamentos e información estratégica, dependiente de la secretaria de acceso a la salud. La coordinación con las jurisdicciones provinciales y con la ciudad autónoma de Buenos Aires se realizará en el marco del Consejo Federal de la Salud (COFESA).

Esta Ley incorpora, dentro del listado de medicamentos que se adquieren y distribuyen por el banco de drogas especiales, todo aquello para el abordaje integral de esta patología conforme se establezca en las guías de tratamiento y protocolos. Todas las instituciones de atención médica tanto públicas como privadas, deberán informar con carácter obligatorio, al Registro Nacional de Personas con FQ, todos los datos que se soliciten, no pudiendo acceder a las prestaciones sin la correspondiente inscripción. El mismo se encuentra articulado con el registro nacional de enfermedades poco frecuentes.

A continuación, se enumeran las leyes y links correspondientes:

Ley N° 27552. Lucha contra la enfermedad de Fibrosis Quística de Páncreas o Mucoviscidosis. <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/233435/20200811>

Ley N° 26529. Derechos del paciente en su relación con los profesionales e instituciones de la salud. <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/ley-26529-160432>

Ley 22431. Sistema de protección integral de las personas con discapacidad. <https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/ley-22431-20620/texto>

Ley N°27447. Ley de trasplante de órganos, tejidos y células. <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/199598/20190107>

Ley N°27678. Cuidados paliativos. <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/266944/20220721>

24. CONCLUSIONES

La FQ es una enfermedad multisistémica, que requiere del cuidado de equipos multidisciplinarios especializados siguiendo los lineamientos estandarizados de las guías basadas en evidencia de los últimos años. La incorporación de múltiples terapias y el cambio en la era de los moduladores ha dado un giro en el pronóstico de los pacientes. Sin embargo, aún no contamos con recomendaciones terapéuticas en el contexto de la terapia con moduladores. No está claro el efecto a largo plazo de la suspensión o la reducción de la terapia para los síntomas. El crecimiento de los pacientes a la edad adulta y la mayor expectativa de vida ha evidenciado la aparición de otras complicaciones.

La mayor estabilidad clínica ha generado también la confección de distintos modelos de seguimiento y frecuencia en las visitas.

25. ANEXO 1

Remitido por:	
Médico: Dr / Dra.	Teléfono:
Hospital origen:	
Provincia:	Fecha primera visita:

DATOS ESENCIALES

DIAGNÓSTICO

Edad al diagnóstico: meses / años

Genotipo:

Test Sudor: positivo negativo Na: mEq Cl: mEq **Cristalización:** Sí NoScreening neonatal Sí NoÍleo meconial Sí No **Fecha:** **Intervenido:** Sí No

PRINCIPALES COMPLICACIONES

Diabetes Sí No **Fecha:** **Tratamiento:**Insuf. Respiratoria: Sí No **Fecha:** Oxigenoterapia domiciliaria: Sí NoCirugía Tórax: Sí No **Fecha:** **Especificar:**Hemoptisis >200 ml: Sí No **Neumotórax:** Sí No

Fecha	Tratamiento	Fecha	Tratamiento
	<input type="checkbox"/> Embolización <input type="checkbox"/> Cirugía <input type="checkbox"/> ATB <input type="checkbox"/> Ninguno		<input type="checkbox"/> Drenaje <input type="checkbox"/> Cirugía
	<input type="checkbox"/> Embolización <input type="checkbox"/> Cirugía <input type="checkbox"/> ATB <input type="checkbox"/> Ninguno		<input type="checkbox"/> Drenaje <input type="checkbox"/> Cirugía
	<input type="checkbox"/> Embolización <input type="checkbox"/> Cirugía <input type="checkbox"/> ATB <input type="checkbox"/> Ninguno		<input type="checkbox"/> Drenaje <input type="checkbox"/> Cirugía

ABPA Sí No

Fecha	Tratamiento
	<input type="checkbox"/> Itraconazol/Voriconazol <input type="checkbox"/> Corticoides <input type="checkbox"/> Otro
	<input type="checkbox"/> Itraconazol/Voriconazol <input type="checkbox"/> Corticoides <input type="checkbox"/> Otro
	<input type="checkbox"/> Itraconazol/Voriconazol <input type="checkbox"/> Corticoides <input type="checkbox"/> Otro

COLONIZACIÓN CRÓNICA

Fúngica Sí No **Fecha** **Hongo**Bacteriana Sí No **Fecha** **Bacteria**Micobacteriana Sí No **Fecha** **Micobacteria**

DIGESTIVO			
Insuficiencia pancreática:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	IMC:	kg/m ² Gastrostomía: <input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
SOID:		<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	
Hepatopatía	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	Fecha:	
<input type="checkbox"/> Cirrosis con hipertensión / hiperesplenismo		¿Requirió cirugía?	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> Cirrosis sin hipertensión / hiperesplenismo			<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> Enfermedad hepática sin cirrosis			<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> Cirrosis, hipertensión desconocida			
Colestasis:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	Intervenido:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No

OTROS HALLAZGOS			
Pólipos nasales	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	Fecha:	
Dedos palillos tambor	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No		
Densitometría ósea:	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Osteopenia <input type="checkbox"/> Osteoporosis	Fecha:	
Alergias:			
Otras complicaciones:			

OTROS ACONTECIMIENTOS			
Ausentismo escolar / laboral	<input type="checkbox"/> < 1 mes <input type="checkbox"/> 1-3 meses <input type="checkbox"/> 3-6 meses <input type="checkbox"/> más de ½ año		
Retraso puberal	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No		
Menarca	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	Edad:	años MAC: Gestas:
Espermograma	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	Resultado:	<input type="checkbox"/> Azoospermia <input type="checkbox"/> Negativo Fecha:

FUNCIÓN PULMONAR			
Fecha:	Peso:	Talla:	
FEV1:	L %	FVC:	L %

TRASPLANTE HEPÁTICO			
<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Evaluado <input type="checkbox"/> En lista <input type="checkbox"/> Trasplantado			
Fecha:			

TRASPLANTE PULMONAR			
<input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Evaluado <input type="checkbox"/> En lista <input type="checkbox"/> Trasplantado		Fecha:	
Insuficiencia renal:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No		
Diabetes post TP:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No		
Infección CMV:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	Fecha:	
Infección fúngica invasiva:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	Fecha:	
Tumores:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	Fecha:	
BOS:	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> No	Fecha:	

Monitorización del paciente adulto con Fibrosis Quística	
Prueba	Periodicidad*
Visita clínica	2 - 4 meses o si preciso
Exploración física	En cada visita
Índice de masa corporal	En cada visita
Espirometría	En cada visita
Saturación de O ₂	En cada visita
Prueba de función pulmonar (DLCO/V.P./TM6M)	Anual
Prueba de esfuerzo	Si indicación
Cultivo de esputo	En cada visita
Micobacterias no tuberculosa	Si indicación o anual
TC tórax	Cada 2 - 3 años
TC senos paranasales	Basal
Ecografía abdominal completa	Anual
Pruebas de laboratorio **	Anual
Elastasa M.F	Anual (si suficiente pancreático)
Esteatocrito M.F.	Si indicación o anual
Prueba Tolerancia Oral Glucosa	Anual
Densitometría	Basal, cada 2-5 años si normal
Ecocardiograma doppler	anual o VEF1 < 40%

26. GLOSARIO

AAMR	Asociación Argentina de Medicina Respiratoria
ABPA	aspergilosis broncopulmonar alérgica
AC	Ácidos grasos
Af	<i>Aspergillus fumigatus</i>
AINES	Antiinflamatorios no esteroides
ACMG	American College of Medical Genetics and Genomics
ANMAT	Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica
APAFIQ	Asociación de profesionales de la Fibrosis Quística
ALT	Fosfatasa alcalina
AST/ALT	aspartato transaminasa/alanina transaminasa
ATB	Antibiótico
ATS/IDSA	American Thoracic Society/infectious Disease Society of America
BAE	Embolización arterial
BAL	Lavado broncoalveolar
BCC	<i>Burkholderia cepacia</i>
BLEEs	B lactamasas de espectro extendido
BTS	British Thoracic Society
CAFO/ CNAF	Cánula de alto flujo
CFA	coeficiente de absorción grasa
CFF	Cystic Fibrosis Foundation
CFTR	Proteína Reguladora de Conductancia Transmembrana
CCR	cáncer colorrectal
CLSI/EUCAST	Clinical and Laboratory Standards Institute /European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
CUD	Certificado Unico de discapacidad
DA	Drenajeautogenico
Dnasa	Alfa Dornasa
DIOS	Síndrome de obstrucción distal
DMG	Diabetes mellitus gestacional
DPN	Medición de la diferencia de potencial nasal
DRFQ	Diabetes relacionada a FQ
E.Coli	Escherichia Coli
EFCS	European Cystic Fibrosis Foundation
EHFQ	Enfermedad Hepática en la Fibrosis Quística
EMA	Agencia Europea de Medicamentos
EN	Evaluación nutricional
ERGE	Enfermedad por reflujo gastroesofágico
FDA	Food and Drugs Administration
FE-1	Elastasa-1 en materia fecal
FEES	Fibroscopía de la deglución
FIV	Fertilización in vitro
FQ	Fibrosis quística
GAA	Glucemia en ayunas alterada
GEB	Gasto energético basal
GGT	Gamaglutamiltranspeptidasa
GPA	Glucemia plasmática basal
HbA1C	Hemoglobina glicosilada A1C
HM	Hemoptisis masiva
HRB	Hiperreactividad bronquial
IBC	Infección bronquial crónica
IBP	Inhibidores de bomba de protones

IFCC	International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory
IUI	Inseminación intrauterina
IMC	Índice de masa corporal
IPE	Insuficiencia pancreática exócrina
KTR	Kinesioterapia/Fisioterapia Respiratoria
MAC	Mycobacterium avium complex
MCI	Medición de la corriente e intestinal
MDR	Resistencia a múltiples antibióticos
MLPA	Multiplex Ligation
MNA	Mini-Nutritional Assessment
MNG	monitoreoglucémico continuo
MNT	Micobacterias no tuberculosas
MRI-S	Resonancia magnética con secretina MRI-S
MST	Malnutrition Screening Tool
MUST	Malnutrición Universal Screening Tool
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program
NRS-2002	Nutritional Risk Screening 2002
NTX	Neumotorax
QoL	Cuestionario de calidad de vida
PA	<i>pseudomonas aeruginosa</i>
PA	Pancreatitis aguda
PC	Pancreatitis crónica
PEP	Dispositivos de presión positiva espiratoria
PEPS	Dispositivos de presión positiva espiratoria oscilatoria
PGT- M	Preimplantatorio para patología monogénica
PIP	Prevalencia de insuficiencia pancreática
PR	Pancreatitis recurrente
PROA	Programa de Control de Antimicrobianos
PTOG	Prueba de tolerancia a hidratos de carbono
RSC	Rinosinusitis crónica
SAMR	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la metilina
SAMS	<i>Staphylococcus aureus</i> sensible a la metilina
SIBO	Sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado
SNAQ	Short Nutritional Assessment Questionnaire
SP	Suficiencia pancreática
SPN	Senos paranasales
SSH	Solución Salina Hipertónica
SVC	Small Colonies Variants
TACAR	tomografía de alta resolución
TC SPN	Tomografía de senos paranasales
TGA	Tolerancia a la glucosa alterada
THB	Terapia de Higiene Bronquial
TIR	Tripsina inmunorreactiva
TMP/ SMX	Trimetoprima-sulfametoxazol
TREP	Terapia de reemplazo con enzimas pancreáticas
Ts	test del sudor MLPA: Multiplex Ligation
TSo	Trabajo social
UDCA	Ácido ursodesoxicólico
USE-S	Ultrasonido endoscópico con secretina
VEF1	Volumen espiratorio forzado en el primer segundo
VEN	Valoración del estado nutricional
VGS	Valoración Global Subjetiva
VNI	Ventilación no invasiva
VUS	Variantes de significado incierto

27. BIBLIOGRAFIA

Test del sudor- genética

- LeGrys V, Yankaskas J, Quitell L, et al. Diagnostic Sweat testing: The Cystic Fibrosis Foundation Guidelines. *J Pediatr.* 2007; 151:85-9.
 - Wayne P. CLSI. Sweat testing: Sample Collection and Quantitative Chloride Analysis; Approved Guideline-Third Edition. CLSI document C34-A3: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2009.
 - Farrell PM, White TB, Ren CL, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr.* 2017;181S:S4-S15.e1.
 - Fanen P, Wohlhuter-Haddad A, Hinzpeter A. Genetics of cystic fibrosis: CFTR mutation classifications toward genotype-based CF therapies. *Int J Biochem Cell Biol.* 2014;52:94-102.
 - Cutting G R. Cystic fibrosis genetics: from molecular understanding to clinical application. *Disease Mechanisms, NatureReviews, Genetics.* 2015;16:45-56.
6. De la Hoz, Villamil Osorio, Restrepo-Gualteros. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators: Present and future in cystic fibrosis treatment. A review. *Arch Argent Pediatr.* 2019;117:e131-e136.

Microbiología

- Ramsey BW, Wentz KR, Smith AL, et al. Predictive value of oropharyngeal cultures for identifying lower airway bacteria in cystic fibrosis patients. *Am Rev Respir Dis.* 1991;144:331-7.
 - Whitb P, Dick H, Campbell P, Tullis E, et al. Comparison of Culture and PCR for Detection of *Burkholderia cepacia* in Sputum Samples of Patients with Cystic Fibrosis. *J Clin Microbiol.* 1998;36:1642-45.
 - Cimon B, Carrere J, Vinatier JF, et al. Clinical significance of *Scedosporium apiospermum* in patients with cystic fibrosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2000;19:53-56.
 - Begoña Cacho Calvo J, Meseguer Peinado MA, Oliver Palomo A y col. Diagnóstico microbiológico de las infecciones bacterianas del tracto respiratorio inferior. *Procedimientos en Microbiología Clínica. SEIMC 2007.*
 - Alarcón T, Caballero E, Cantón R y col. Diagnóstico microbiológico de la colonización-infección broncopulmonar en el paciente con fibrosis quística. *Procedimientos en Microbiología Clínica. SEIMC 2007.*
 - Martina P, Bettiol M, Vescina C, et al. Genetic diversity of *Burkholderia contaminans* isolates from cystic fibrosis patients in Argentina. *J Clin Microbiol.* 2013;51:339-44.
 - Mahenthiralingam E, Bischof J, Byrne SK, et al. DNA- based diagnostic approaches for identification of *Burkholderia cepacia* complex, *Burkholderia vietnamiensis*, *Burkholderia multivorans*, *Burkholderia stabilis*, and *Burkholderia cepacia* genomovars I and III. *J Clin Microbiol.* 2000;38:3165-73.
 - Mahenthiralingam E, Baldwin A, Vandamme P. *Burkholderia cepacia* complex infection in patients with cystic fibrosis. *J Med Microbiol.* 2002;51:533-8.
 - Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:918-51.
 - Bakare N, Rickerts V, Bargon J, Just-Nübling G. Prevalence of *Aspergillus fumigatus* and other fungal species in the sputum of adult patients with cystic fibrosis. *Mycoses.* 2003;46:19-23.
 - Vermis K, Brachkova M, Vandamme P, Nelis HJ. Isolation of *Burkholderia cepacia* complex genomovars from waters. *Syst Appl Microbiol.* 2003;26:595-600.
 - Aaron SD, Kottachchi D, Ferris WJ, et al. Sputum versus bronchoscopy for diagnosis of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms in cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 2004;24:631-7.
 - Bouza E, Muñoz P. Invasive infections caused by *Blastoschizomyces capitatus* and *Scedosporium* spp. *Clin Microbiol Infect.* 2004;10:76-85.
14. Payne G, Vandamme P, Morga S, et al. Development of a *recA* gene-based identification approach for the entire *Burkholderia* genus. *Apple. Environ. Microbiol.* 2005; 71:3917-27.
- Guilligan PH. *Cumitech 43: Cystic Fibrosis Microbiology.* ASM Press. 2005
 - Symoens F, Knoop C, Schrooyen M, et al. Disseminated *Scedosporium apiospermum* infection in a cystic fibrosis patient after double-lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25:603-07.
 - Murray S, Charbeneau J, Marshall BC, LiPuma JJ. Impact of *Burkholderia* infection on lung transplantation in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:363-71.
 - Pihet M, Carrere J, Cimon B, et al. Occurrence and relevance of filamentous fungi in respiratory secretions of patients with cystic fibrosis--a review. *Med Mycol.* 2009;47:387-97.
 - Kreider M, Kotloff RM. Selection of candidates for lung transplantation. *Proc Am Thorac Soc.* 2009;6:20-7.
 - Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Microbiology Laboratory Standards Working Group-2010
 - Laboratory Standards for Processing Microbiological Samples from People with Cystic Fibrosis. The UK Cystic Fibrosis Trust Microbiology Laboratory Standards Working Group. 2nd ed. 2022
 - Borman AM, Palmer MD, Delhaes L, et al. Lack of standardization in the procedures for mycological examination of sputum samples from CF patients: a possible cause for variations in the prevalence of filamentous fungi. *Medl Mycol.* 2010;48:88-97.
 - Lebecque P, Leonard A., Huang D. y col. *Exophiala* (*Wangiella*) *dermatitidis* and cystic fibrosis. Prevalence and risk. *Med Mycol.* 2010;48:4-9.
 - Muthig M, Hebestreit A, Ziegler U, et al. Persistence of *Candida* species in the respiratory tract of cystic fibrosis patients. *Med Mycol.* 2010;8:56-63.
 - Lackner M, de Hoog GS, Verweij PE, et al. Species-specific antifungal susceptibility patterns of *Scedosporium* and *Pseudallescheria* species. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:2635-42.

- Houbraken J, Giraud S, Meijer M, et al. Taxonomy and Antifungal Susceptibility of Clinically Important *Rasamsonia* Species. *J Clin Microbiol.* 2013;51:22–30.
 - Giraud S, Favennec L, Bougnoux ME, et al. *Rasamsonia argillacea* species complex: taxonomy, pathogenesis, and clinical relevance. *Future Microbiol.* 2013;8:967-78.
 - Masoud-Landgraf L., Badura A., Eber E. y col. Modified culture method detects a high diversity of fungal species in cystic fibrosis patients. *Med Mycol.* 2014;52:179-86.
 - Matos T, Cerar T, Praprotnik M, et al. First recovery of *Rasamsonia argillacea* species complex isolated in adolescent patients with cystic fibrosis in Slovenia—case report and review of literature. *Mycoses.* 2015;58:506-10.
 - Martínez Muñoz F de B, Martínez Redondo M, Prados Sánchez C, García Rodríguez J. Chronic lung infection caused by *Trichosporon mycotoxinivorans* and *mucoides* in an immunocompetent cystic fibrosis patient. *Arch Bronconeumol.* 2016;52:400.
 - Ziesing S, Suerbaum S, Sedlacek L. Fungal epidemiology, and diversity in cystic fibrosis patients over a 5-year period in a national reference center. *Med Mycol.* 2016;54:781-86.
 - Esther CR Jr, Plongla R, Kerr A, et al. Clinical outcomes in cystic fibrosis patients with *Trichosporon* respiratory infection. *J Cyst Fibros.* 2016;15:45-9.
 - de Almeida Júnior JN, Hennequin C. Invasive *Trichosporon* Infection: a Systematic Review on a Re-emerging Fungal Pathogen. *Front Microbiol.* 2016;7:1-18.
 - Rangendran R, Ramage G. Pathogenesis of Fungal Infections in Cystic Fibrosis. *Curr Fungal Infect Rep.* 2016;10:163–69.
 - Report of the Cystic Fibrosis Trust Mycobacterium abscessus. Infection Control Working Group. 2017
 - Hong G, Miller HB, Allgood S, et al. Use of Selective Fungal Culture Media Increases Rates of Detection of Fungi in the Respiratory Tract of Cystic Fibrosis Patients. *J Clin Microbiol.* 2017;55:1122-30.
 - Schwarz C, Brandt C, Antweiler E, et al. Prospective multicenter German study on pulmonary colonization with *Scedosporium/Lomentospora* species in cystic fibrosis: Epidemiology and new association factors. *PLoS One.* 2017;12:1-13.
 - Schwarz C, Vandeputte P, Rougeron A, et al. Developing collaborative works for faster progress on fungal respiratory infections in cystic fibrosis. *Med Mycol.* 2018;56:42-59.
 - Boyle M, Moore JE, Whitehouse JL, et al. Laboratory Diagnosis and Characterization of Fungal Disease in Patients with Cystic Fibrosis (CF): A Survey of Current UK Practice in a Cohort of Clinical Microbiology Laboratories. *Mycopathologia.* 2018;183:723-29.
 - Coron N, Pihet M, Fréalle E, et al. Toward the Standardization of Mycological Examination of Sputum Samples in Cystic Fibrosis: Results from a French Multicenter Prospective Study. *Mycopathologia.* 2018;183:101-17.
 - Tanabe MB, Patel SA. *Blastoschizomyces capitatus* pulmonary infections in immunocompetent patients: case report, case series and literature review. *Epidemiol Infect.* 2018;146:58-6.
 - Schwarz C, Hartl D, Eickmeier O, et al. Progress in Definition, Prevention and Treatment of Fungal Infections in Cystic Fibrosis. *Mycopathologia.* 2018;183:21-32.
 - Goss CH. Acute Pulmonary Exacerbations in Cystic Fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019;40:792-803.
 - Engel TGP, Slabbers L, de Jong C, et al. Dutch Cystic Fibrosis Fungal Collection Consortium. Prevalence and diversity of filamentous fungi in the airways of cystic fibrosis patients - A Dutch, multicentre study. *J Cyst Fibros.* 2019;18:221-6.
 - Hong G, Lechtzin N, Hadjiliadis D, et al. Inhaled antibiotic use is associated with *Scedosporium/Lomentospora* species isolation in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2019;54:133–40.
 - Delhaesa L, Touatia Odile K, Muriel Corneth F, et al. Prevalence, geographic risk factor, and development of a standardized protocol for fungal isolation in cystic fibrosis: Results from the international prospective study “MFIP” *Journal of Cystic Fibrosis.* 2019;18:212-20.
 - Blanchard AC, Waters VJ. Microbiology of Cystic Fibrosis Airway Disease. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019;40:727-36
 - de Jong CC, Slabbers L, Engel TGP, et al. Clinical relevance of *Scedosporium* spp. and *Exophiala dermatitidis* in patients with cystic fibrosis: A nationwide study. *Med Mycol.* 2020;58:859-66.
 - Engel TG, Tehupeiory-Kooreman M, Melchers WJ, et al. Evaluation of a New Culture Protocol for Enhancing Fungal Detection Rates in Respiratory Samples of Cystic Fibrosis Patients. *J Fungi (Basel).* 2020;6:82.
 - Al Shakirchi M, Klingspor L, Bergman P, et al. A 16-year retrospective study on fungal prevalence and diversity in patients with cystic fibrosis: *Candida dubliniensis* was associated with a decline in lung function. *Int J Infect Dis.* 2020;96:663-70.
 - Aleksandra J, Goździk-Spychalska J, Durda-Masny M, et al. *Pseudomonas aeruginosa*, the type of mutation, lung function, and nutritional status in adults with cystic fibrosis. *Nutrition.* 2021;89:111221.
 - Masny M, Goździk-Spychalska J, John A et al. The determinants of survival among adults with cystic fibrosis a cohort study. *J Physiol Anthropol.* 2021;40:19.
 - Magee LC, Louis M, Khan V y col. Managing Fungal Infections in Cystic Fibrosis Patients: Challenges in Clinical Practice. *Infect Drug Resist.* 2021;22:1141-53.
 - Schwarz C, Eschenhagen P, Bouchara JP Emerging Fungal Threats in Cystic Fibrosis. *Mycopathologia.* 2021;186:639-53.
 - Orenti A, Zolin A, Jung A, van Rens J y col. ECFSPR Annual Report. 2020;2022.
- Diagnóstico por imágenes**
- Martine Loeve, Gabriel P Krestin, et al. Chest computed tomography: ¿a validated surrogate endpoint of cystic fibrosis lung disease? *Eur Respir J* 2013;844-857.
 - Don B. Sanders, Zhanhai Li, Alan S. Brody, et al. Chest Computed Tomography Scores of Severities Are Associated with Future Lung Disease Progression in Children with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:816-21.
 - Szczesniak R, Turkovic L, Andrinopoulou E, et al. Chest Imaging in CF Studies: What Counts, and Can be Counted? *J Cyst Fibros* 2017;16:175-85.
 - Ferris H, Twomey M, Moloney F, et al. Computed Tomography dose optimization in cystic fibrosis: A review. *World J Radiol* 2016;8:331-41.

- Lavelle L, Mc Evory S, Mhurchu E. Cystic Fibrosis below the Diaphragm: Abdominal Findings in Adult Patients. *Radiographics* 2015;35:680-95.
- Straten M, Brody A, Ernst C, et al. Guidance for computed tomography (CT) imaging of the lungs for patients with cystic fibrosis (CF) in research studies. *J Cyst Fibros* 2020;19:176-83.
- Martínez S, Heyneman L, McAdams, et al. Mucoid Impactions: Finger-in-glove sign and other CT and Radiographic features. *Radiographics* 2008;28:1369-82.

Nutrición

- Turck D, Braegger CP, Colombo C, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr*. 2016;35:557-77.
- Conway S, Balfour-Lynn IM, De Rijcke K, et al. European cystic fibrosis society standards of care: Framework for the cystic fibrosis centre. *J Cyst Fibros*. 2014;13(S1).
- Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, Simon RH, Rodman D. Consensus Conference Report. Cystic Fibrosis Adult Care. *Chest* 2004;125:1S-39S.
- Dodge JA, Turck D. Fibrosis quística: consecuencias nutricionales y manejo. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006;20:531mi46.
- Vaisman N, Pencharz PB, Corey M, et al. Gasto energético de pacientes con fibrosis quística. *J Pediatr*. 1987;111:496mi500.
- Castro M, Diamanti A, Gambarara M, y cols. Gasto energético en reposo en pacientes jóvenes con fibrosis quística que reciben tratamiento antibiótico para las exacerbaciones respiratorias agudas. *Clin Nutr* 2002;21:141mi4.
- Elborn JS. ¿Cómo podemos prevenir las complicaciones multisistémicas de la fibrosis quística? *Semin Respir Crit Care Med*. 2007;28:303mi11.
- Turck D, Braegger CP, Colombo C, y col. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr*. 2016;35:557-77.
- Oliveira G, Oliveira C. Nutrition, cystic fibrosis and the digestive tract. *Nutr Hosp*. 2008;23:71-86.
- Gomes A, Hutcheon D, Ziegler J. Association Between Fat-Free Mass and Pulmonary Function in Patients With Cystic Fibrosis: A Narrative Review. *Nutr Clin Pract*. 2019;34:715-27.
- Calella AP, Valerio G, Thomas M, et al. Association between body composition and pulmonary function in children and. *Nutrition*. 2018;48:73-6.
- Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, et al. European cystic fibrosis society standards of care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros*. 2014;13(Suppl 1):S23-42.
- Castellani C, Duff AJA, Bell SC, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros*. 2018;17:153-78.
- Dodge JA, Turck D. Fibrosis quística: consecuencias nutricionales y manejo. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006;20:531mi46.
- Vaisman N, Pencharz PB, Corey M, y col. Gasto energético de pacientes con fibrosis quística. *J Pediatr*. 1987;111:496mi500.
- Castro M, Diamanti A, Gambarara M, y col. Gasto energético en reposo en pacientes jóvenes con fibrosis quística que reciben tratamiento antibiótico para las exacerbaciones respiratorias agudas. *Clin Nutr*. 2002;21:141mi4.
- Elborn JS. ¿Cómo podemos prevenir las complicaciones multisistémicas de la fibrosis quística? *Semin Respir Crit Care Med*. 2007;28:303mi11.
- Gomes A, Hutcheon D. Association Between Fat-Free Mass and Pulmonary Function in Patients With Cystic Fibrosis: A Narrative Review. 2019.
- Calella AP, Valerio G, Thomas M, y col. Association between body composition and pulmonary function in children and. *Nutrition*. 2018;48:73-6.
- Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, et al. European cystic fibrosis society standards of care: Best practice guidelines. *J Cyst Fibros*. 2014;13:23-42.
- Castellani C, Duff AJA, Bell SC, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros*. 2018;17:153-78.
- Dominguez-Muñoz JE. Management of pancreatic exocrine insufficiency. *Curr Opin Gastroenterol*. 2019;35:455-9.
- Diéguez-Castillo C, Jiménez-Luna C, Prados J, et al. State of the Art in Exocrine Pancreatic Insufficiency. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56:523.
- Garrida M, et al. Guía de Práctica Clínica para el manejo nutricional de personas con Fibrosis Quística (GPC-FQ). *RevEspNutr Hum Diet* [online]. 2017;21:74-97. <https://dx.doi.org/10.14306/renhyd.21.1.299>.
- Turck D, Braegger CP, Colombo C, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr*. 2016;35:557-77.
- Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, et al. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. *Chest*. 2004;125(1 Suppl):1S-39S.

Exacerbación respiratoria

Principales

- Clinical Guidelines:
- Care of children with Cystic Fibrosis, 2023 9th edition. Royal Brompton Hospital.
- Cystic Fibrosis Adult Care: Consensus Conference Report (2019).
- Adult Care Clinical Care Guidelines – Cystic Fibrosis Foundation (2017).
- European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice Guidelines (2014).
- Consenso español para la prevención y el tratamiento de la infección bronquial por *Pseudomonas aeruginosa* en el paciente con FQ. (2015).
- Consenso chileno para la atención integral de niños y adultos con Fibrosis Quística (2020).
- Consenso Nacional de Fibrosis Quística (Sociedad Argentina de Pediatría). 2021.

Bacterias

- Döring G, Flume P, Heijerman H, Elborn JS; Consensus Study Group. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: current and future strategies. *J Cyst Fibros.* 2012;11:461-79.
- Lee TW, Brownlee KG, Conway SP, et al. Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros.* 2003;2:29-34.
- Langton Hewer SC, Smyth AR. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;11:CD004197.
- Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Working Group. 2009: https://www.cysticfibrosis.org.uk/media/82010/CD_Antibiotic_treatment_for_CF_May_09.pdf.
- Ratjen F, Munck A, Kho P, et al. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. *Thorax* 2010;65:286-91.
- Taccetti G, Bianchini E, Cariani L, et al. Early antibiotic treatment for *Pseudomonas aeruginosa* eradication in patients with cystic fibrosis: a randomised multicentre study comparing two different protocols. *Thorax* 2012;67:853-9.
- Valerius NH, Koch C, Hoiby N. Prevention of chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonization in cystic fibrosis by early treatment. *Lancet* 1991;338:725-6.
- Orchard C, Bilton D. Antibiotic resistance treatment of cystic fibrosis. In: Mall MA, Elborn JS, eds *Cystic fibrosis: ERS Monogr.* 2014;32-46 2014.
- Jensen T, Pedersen SS, Garne S, et al. Colistin inhalation therapy in cystic fibrosis patients with chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infection. *J Antimicrob Chemother* 1987;19:831-8.
- Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. *N Engl J Med* 1999;340:23-30.
- Konstan MW, Geller DE, Minic P, et al. Tobramycin inhalation powder for *P. aeruginosa* infection in cystic fibrosis: the EVOLVE trial. *Pediatr Pulmonol* 2011;46:230-8.
- 12. Konstan MW, Flume PA, Kappler M, et al. Safety, efficacy, and convenience of tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis patients: The EAGER trial. *J Cyst Fibros* 2011;10:54-61.
- McCoy KS, Quittner AL, Oermann CM, et al. Inhaled aztreonam lysine for chronic airway *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;178:921-8.
- Retsch-Bogart GZ, Quittner AL, Gibson RL, et al. Efficacy and safety of inhaled aztreonam lysine for airway *Pseudomonas* in cystic fibrosis. *Chest* 2009;135:1223-32.
- Doring G, Conway SP, Heijerman HG, et al. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. *Eur Resp J.* 2000;16:749-67.
- Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:918-51.
- Zobel JT, Young DC, Waters CD, et al. Optimization of anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis pulmonary exacerbations: VI. Executive summary. *Pediatr Pulmonol* 2013;48:525-37.
- McCabe D. Antibiotic prescribing guidelines in adults with cystic fibrosis. http://www.lothianrespiratorymcnscotnhsuk/wp-content/uploads/2010/11/Antibiotic_guide_line_final_20111.pdf 2011.
- Prescott WA, Jr., Gentile AE, Nagel JL, et al. Continuous-infusion antipseudomonal Beta-lactam therapy in patients with cystic fibrosis. *P T* 2011;36:723-63.

Bacterias emergentes

- Abbott IJ, Peleg AY. *Stenotrophomonas*, *Achromobacter*, and nonmeliodid *Burkholderia* species: antimicrobial resistance and therapeutic strategies. *Semin Respir Crit Care Med.* 2015;36:99-110.
- www.eucast.org/expert_rules_and_intrinsic_resistance
- Wayne P. CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: twenty-fourth informational supplement. CLSI document M100-524. Clinical and Laboratory Standards Institute 2014.
- McCabe D. Antibiotic prescribing guidelines in adults with cystic fibrosis. http://www.lothianrespiratorymcn.scot.nhs.uk/wp-content/uploads/2010/11/Antibiotic_guideline_final_20111.pdf.
- Chmiel JF, Aksamit TR, Chotirmall SH, et al. Antibiotic management of lung infections in cystic fibrosis. I. The microbiome, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, gram-negative bacteria, and multiple infections. *Ann Am Thorac Soc.* 2014;11:1120-9.
- Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Working Group. 2009: www.cysticfibrosis.org.uk/media/82010/CD_Antibiotic_treatment_for_CF_May_09.pdf.
- Hansen CR. *Stenotrophomonas maltophilia*: to be or not to be a cystic fibrosis pathogen. *Curr Opin Pulm Med.* 2012;18:628-31.
- Waters V, Yau Y, Prasad S, et al. *Stenotrophomonas maltophilia* in cystic fibrosis: serologic response and effect on lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:635-40.
- Waters V, Atenafu EG, Salazar JG, et al. Chronic *Stenotrophomonas maltophilia* infection and exacerbation outcomes in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2012;11:8-13.
- Hansen CR, Pressler T, Nielsen KG, et al. Inflammation in *Achromobacter xylosoxidans* infected cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros.* 2010;9:51-8.
- Hansen CR, Pressler T, Ridderberg W, et al. *Achromobacter* species in cystic fibrosis: cross-infection caused by indirect patient-to-patient contact. *J Cyst Fibros.* 2013;12:609-15.
- Amoureux L, Bador J, Siebor E, et al. Epidemiology, and resistance of *Achromobacter xylosoxidans* from cystic fibrosis patients in Dijon, Burgundy: first French data. *J Cyst Fibros.* 2013;12:170-6.

- Jones AM. Anaerobic bacteria in cystic fibrosis: pathogens or harmless commensals? *Thorax*. 2011;66:558-9.
- Tunney MM, Field TR, Moriarty TF, et al. Detection of anaerobic bacteria in high numbers in sputum from patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177:995-1001.
- Tunney MM, Klem ER, Fodor AA, et al. Use of culture and molecular analysis to determine the effect of antibiotic treatment on microbial community diversity and abundance during exacerbation in patients with cystic fibrosis. *Thorax*. 2011;6:579-84.
- Bittar F, Leydier A, Bosdure E, et al. *Inquinilinus limosus* and cystic fibrosis. *Emerg Infect Dis*. 2008;14:993-5.
- Stelzmueller I, Biebl M, Wiesmayr S, et al. *Ralstoniapickettii*-innocent bystander or a potential threat? *Clin Microbiol Infect*. 2006;12:99-101.
- 18. Regan KH, Bhatt J. Eradication therapy for Burkholderiacepacia complex in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;10 CD 009876.
- Avgeri SG, Matthaïou DK, Dimopoulos G, et al. Therapeutic options for Burkholderiacepacia infections beyond co-trimoxazole: a systematic review of the clinical evidence. *Int J Antimicrob Agents*. 2009;33:394-404.
- Weidman A, Webb AK, Dodd ME, et al. Successful treatment of cepacia syndrome with combination nebulised and intravenous cyclosporine, antibiotics, and oral corticosteroids. *JCF*. 2012;11:458-60.
- Boussaud V, Guillemain R, Grenet D, et al. Clinical outcome following lung transplantation in patients with cystic fibrosis colonized with Burkholderiacepacia complex: results from two French centres. *Thorax*. 2008;63:752-7.
- Courney JM, Dunbar KE, McDowell A, et al. Clinical outcome of Burkholderiacepacia complex infection in cystic fibrosis adults. *J Cyst Fibros*. 2004;3:93-8.
- Aaron SD, Vandemheen KL, Ferris W, et al. Combination antibiotic susceptibility testing to treat exacerbations of cystic fibrosis associated with multiresistant bacteria: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Lancet*. 2005;366:463-71.
- Murray S, Charbeneau J, Marshall BC, et al. Impact of burkholderia infection on lung transplantation in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:363-71.
- Hongos**
- Chmiel JF, Aksamit TR, Chotirmall SH, et al. Antibiotic management of lung infections in cystic fibrosis. II. Nontuberculous mycobacteria, anaerobic bacteria, and fungi. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11:1298-306.
- Baxter CG, Dunn G, Jones AM, et al. Novel immunologic classification of aspergillosis in adult cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:560-6 e10.
- Chrdele A, Mustakim S, Bright-Thomas RJ, et al. Aspergillus bronchitis without significant immunocompromise. *Ann N Y Acad Sci* 2012;1272:73-85.
- Fayemiwo S, Moore CB, Foden P, et al. Comparative performance of Aspergillus galactomannan ELISA and PCR in sputum from patients with ABPA and CPA. *J Microbiol Methods*. 2017;140:32-9.
- Schwarz C, Hartl D, Eickmeier O, et al. Progress in Definition, Prevention and Treatment of Fungal Infections in Cystic Fibrosis. *Mycopathologia*. 2018;183:21-32
- Kramer R, Sauer-Heilborn A, Welte T, et al. Cohort Study of Airway Mycobiome in Adult Cystic Fibrosis Patients: Differences in Community Structure between Fungi and Bacteria Reveal Predominance of Transient Fungal Elements. *J Clin Microbiol*. 2015;53:2900-7.
- Willger SD, Grim SL, Dolben EL, et al. Characterization and quantification of the fungal microbiome in serial samples from individuals with cystic fibrosis. *Microbiome*. 2014;2:40.
- Delhaes L, Monchy S, Frealle E, et al. The airway microbiota in cystic fibrosis: a complex fungal and bacterial community-implications for therapeutic management. *PLoS One*. 2012;7:e36313.
- Ferreira JA, Penner JC, Moss RB, et al. Inhibition of Aspergillus fumigatus and Its Biofilm by Pseudomonas aeruginosa Is Dependent on the Source, Phenotype and Growth Conditions of the Bacterium. *PLoS One*. 2015;10:e0134692.
- Maturu VN, Agarwal R. Prevalence of Aspergillus sensitization and allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy*. 2015;45:1765-78.
- Amin R, Dupuis A, Aaron SD, et al. The effect of chronic infection with Aspergillus fumigatus on lung function and hospitalization in patients with cystic fibrosis. *Chest*. 2010;137:171-6.
- Williams C, Ranjendran R, Ramage G. Pathogenesis of Fungal Infections in Cystic Fibrosis. *Curr Fungal Infect Rep*. 2016;10:163-9.
- 13. Aaron SD, Vandemheen KL, Freitag A, et al. Treatment of Aspergillus fumigatus in patients with cystic fibrosis: a randomized, placebo-controlled pilot study. *PLoS One*. 2012;7:e36077.
- 14. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis*. 2008;46:1813-21.
- Patterson TF, Thompson GR, 3rd, Denning DW, et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2016;63:e1-e60.
- Burgel PR, Baixench MT, Amsellem M, et al. High prevalence of azole-resistant Aspergillus fumigatus in adults with cystic fibrosis exposed to itraconazole. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:869-74.
- Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008;46:327-60.
- Blyth CC, Middleton PG, Harun A, et al. Clinical associations and prevalence of Scedosporium spp. in Australian cystic fibrosis patients: identification of novel risk factors? *Med Mycol*. 2010;48(Suppl 1):S37-44.
- Sedlacek L, Graf B, Schwarz C, et al. Prevalence of Scedosporium species and Lomentosporaprolificans in patients with cystic fibrosis in a multicenter trial by use of a selective medium. *J Cyst Fibros*. 2015;14:237-41.
- Lackner M, de Hoog GS, Verweij PE, et al. Species-specific antifungal susceptibility patterns of Scedosporium and Pseudallescheria species. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012;56:2635-42.

- Callejas CA, Douglas RG. Fungal rhinosinusitis: what every allergist should know. *Clin Exp Allergy*. 2013;43:835-49.
- Abela IA, Murer C, Schuurmans MM, et al. A cluster of scedosporiosis in lung transplant Candidates and recipients: The Zurich experience and review of the literature. *Transpl Infect Dis*. 2018;20.

ABPA

- Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis--state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *Clin Infect Dis*. 2003;37(Suppl 3):S225-64.
- Ram B, Aggarwal AN, Dhooria S, et al. A pilot randomized trial of nebulized amphotericin in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *J Asthma*. 2016;53:517-24.
- Casciaro R, Naselli A, Cresta F, et al. Role of nebulized amphotericin B in the management of allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: Case report and review of literature. *J Chemother*. 2015;27:307-11.
- Moss RB. Treatment options in severe fungal asthma and allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Eur Respir J*. 2014;43:1487-500.
- Ohn M, Robinson P, Selvadurai H, Fitzgerald DA. How should Allergic Bronchopulmonary Aspergillus [ABPA] be managed in Cystic Fibrosis? *Paediatr Respir Rev*. 2017;24:35-8.
- Tracy MC, Okorie CUA, Foley EA, et al. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. *J Fungi (Basel)*. 2016;2:17.
- Moreira AS, Silva D, Ferreira AR, et al. Antifungal treatment in allergic bronchopulmonary aspergillosis with and without cystic fibrosis: a systematic review. *Clin Exp Allergy*. 2014;44:1210-27.
- Elphick HE, Southern KW. Antifungal therapies for allergic bronchopulmonary aspergillosis in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;11:CD002204.
- Cohen-Cymerknoh M, Blau H, Shoseyov D, et al. Intravenous monthly pulse methylprednisolone treatment for ABPA in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2009;8:253-7.
- Tanou K, Zintzaras E, Kaditis AG. Omalizumab therapy for allergic bronchopulmonary aspergillosis in children with cystic fibrosis: a synthesis of published evidence. *Pediatr Pulmonol*. 2014;49:503-7.
- Jat KR, Walia DK, Khairwa A. Anti-IgE therapy for allergic bronchopulmonary aspergillosis in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;11:CD010288.
- Bobolea I, Fernandez Rodriguez C, Diaz-Campos R, et al. Measuring total IgE is useful in detecting exacerbations in patients with allergic bronchopulmonary aspergillosis receiving omalizumab. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4:361-3.

Micobacterias No Tuberculosis

- Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:367-416.
- Floto RA, Olivier KN, Saiman L, et al. US Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus recommendations for the management of non-tuberculous mycobacteria in individuals with cystic fibrosis: executive summary. *Thorax*. 2016;71:88-90.
- Leung JM, Olivier KN. Nontuberculous mycobacteria: the changing epidemiology and treatment challenges in cystic fibrosis. *Current opinion in pulmonary medicine* 2013;19:662-9.
- Howard ST, Rhoades E, Recht J, et al. Spontaneous reversion of *Mycobacterium abscessus* from a smooth to a rough morphotype is associated with reduced expression of glycopeptidolipid and reacquisition of an invasive phenotype. *Microbiology* 2006;152:1581-90.
- Smith MJ, Efthimiou J, Hodson ME, et al. Mycobacterial isolations in young adults with cystic fibrosis. *Thorax*. 1984;39:369-75.
- Fauroux B, Delaisi B, Clement A, et al. Mycobacterial lung disease in cystic fibrosis: a prospective study. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16:354-8.
- Olivier KN, Weber DJ, Wallace RJ, Jr., et al. Nontuberculous mycobacteria. I: multicenter prevalence study in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:828-34.
- Levy I, Grisaru-Soen G, Lerner-Geva L, et al. Multicenter cross-sectional study of nontuberculous mycobacterial infections among cystic fibrosis patients, Israel. *Emerg Infect Dis*. 2008;14:378-84.
- Qvist T, Gilljam M, Jonsson B, et al. Epidemiology of nontuberculous mycobacteria among patients with cystic fibrosis in Scandinavia. *J Cyst Fibros*. 2015;14:46-52.
- Pierre-Audigier C, Ferroni A, Sermet-Gaudelus I, et al. Age-related prevalence and distribution of nontuberculous mycobacterial species among patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol*. 2005;43:3467-70.
- Mussaffi H, Rivlin J, Shalit I, et al. Nontuberculous mycobacteria in cystic fibrosis associated with allergic bronchopulmonary aspergillosis and steroid therapy. *Eur Resp J*. 2005;25:324-8.
- Renna M, Schaffner C, Brown K, et al. Azithromycin blocks autophagy and may predispose cystic fibrosis patients to mycobacterial infection. *J Clin Invest*. 2011;121:3554-63.
- Binder AM, Adjemian J, Olivier KN, et al. Epidemiology of nontuberculous mycobacterial infections and associated chronic macrolide use among persons with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:807-12.
- Andrejak C, Nielsen R, Thomsen VO, et al. Chronic respiratory disease, inhaled corticosteroids, and risk of non-tuberculous mycobacteriosis. *Thorax*. 2013;68:256-62.
- Thomason RM, Armstrong JG, Looke DF. Gastroesophageal reflux disease, acid suppression, and *Mycobacterium avium* complex pulmonary disease. *Chest*. 2007;131:1166-72.
- Bryant JM, Grogono DM, Greaves D, et al. Whole-genome sequencing to identify transmission of *Mycobacterium abscessus* between patients with cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2013;381:1551-60.
- Gilljam M, Berning SE, Peloquin CA, et al. Therapeutic drug monitoring in patients with cystic fibrosis and mycobacterial disease. *Eur Resp J*. 1999;14:347-51.

- van Ingen J, Totten SE, Helstrom NK, et al. In vitro synergy between clofazimine and amikacin in treatment of nontuberculous mycobacterial disease. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:6324-7.
 - Field SK, Cowie RL. Treatment of Mycobacterium avium-intracellulare complex lung disease with a macrolide, ethambutol, and clofazimine. *Chest.* 2003;124: 1482-6.
 - Phillely JV, Wallace RJ, JrBenwill JL, et al. Preliminary Results of Bedaquiline as Salvage Therapy for Patients with Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease. *Chest.* 2015;148:499-506.
 - Milanes-Virelles MT, Garcia-Garcia I, Santos-Herrera Y, et al. Adjuvant interferon gamma in patients with pulmonary atypical Mycobacteriosis: a randomized, double-blind, placebo- controlled study. *BMC Infect Dis.* 2008;8:17.
 - Chernenko SM, Humar A, Hutcheon M, et al. Mycobacterium abscessus infections in lung transplant recipients: the international experience. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25:1447-55.
 - Qvist T, Pressler T, Thomsen VO, et al. Nontuberculous mycobacterial disease is not a contraindication to lung transplantation in patients with cystic fibrosis: a retrospective analysis in a Danish patient population. *Transplant Proc.* 2013;45:342-5.
 - Peloquin CA, Berning SE, Nitta AT, et al. Aminoglycoside toxicity: daily versus thrice weekly dosing for treatment of mycobacterial diseases. *Clin Infect Dis.* 2004;38:1538-44.
 - Chalermkulrat W, Sood N, Neuringer IP, et al. non-tuberculous mycobacteria in end stage cystic fibrosis: implications for lung transplantation. *Thorax.* 2006;61:507-13.
 - Scott JP, Yinduo Ji, Kannan M, et al. Inhaled granulocyte-macrophage colony-stimulating factor for Mycobacterium abscessus in cystic fibrosis. *ERJ* 2018;51:1702127
- Diabetes relacionada a la FQ**
- Yoon JC. Evolving Mechanistic Views and Emerging Therapeutic Strategies for Cystic Fibrosis Related Diabetes. *J Endocr Soc.* 2017;1:1386-400.
 - Moran A, Doherty L, Wang X, Thomas W. Abnormal glucose metabolism in cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1998;133:10-17.
 - Granados A, Chan CL, Ode KL, et al. Cystic fibrosis related diabetes: Pathophysiology, screening, and diagnosis. *J Cyst Fibros.* 2019;18(Suppl 2): S3-S9.
 - Lannig S, Thorsteinsson B, Røder ME, et al. Pancreas and gut hormone response to oral glucose and intravenous glucagon in cystic fibrosis patients with normal, impaired, and diabetic glucose tolerance. *Acta Endocrinologica.* 1993;128:207-14.
 - Horowitz M, Edelbroek MAL, Wishart JM, et al. Relationship between oral glucose tolerance and gastric emptying in normal healthy subjects. *Diabetologia.* 1993;36:857-62.
 - Moran A, Pekow P, Grover P, et al. Insulin therapy to improve BMI in cystic fibrosis-related diabetes without fasting hyperglycemia: results of the cystic fibrosis related diabetes therapy trial. *Diabetes Care.* 2009;32:1783-8.
 - Lannig S, Thorsteinsson B, Nerup J, et al. Influence of the development of diabetes mellitus on clinical status in patients with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr.* 1992;151:684-87.
 - Milla CE, Warwick WJ, Moran A. Trends in pulmonary function in patients with cystic fibrosis correlate with the degree of glucose intolerance at baseline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:891-5.
 - Nousia-Arvanitakis S, Galli-Tsinopoulou A, Karamouzis M. Insulin improves clinical status of patients with cystic-fibrosis-related diabetes mellitus. *Acta Paediatr.* 2001;90:515-9.
 - Moran A, Brunzell C, Cohen RC, et al. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes Care.* 2010;33:2697-708.
 - Milla CE, Billings J, Moran A. Diabetes is associated with dramatically decreased survival in female but not male subjects with cystic fibrosis. *Diabetes Care.* 2005;28:2141-44.
 - Löhr M, Goertchen P, Nizze H, et al. Cystic fibrosis associated islet changes may provide a basis for diabetes. An immunocytochemical and morphometrical study. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol.* 1989;414:179-85.
 - Ministerio de Salud de la Nación. Guía de Práctica Clínica Nacional sobre Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2. 2019.
 - Feingold KR. Atypical Forms of Diabetes. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, y col., editors. *Endotext.* South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2022.
 - ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care.* 2022;46:S19-S40.
 - Salzberg S, de Lapertosa SG, Falcón E. GUÍAS DE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE DIABETES GESTACIONAL. ALAD 2016. *Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes.* 2016;50:117-28.
 - Dumitrescu S. Diabetes mellitus in pregnancy. Elements of management and complications, from preconception to postnatal period. *Medic.ro.* 2018:62.
 - Brennan AL, Gyi KM, Wood DM, et al. Airway glucose concentrations and effect on growth of respiratory pathogens in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2007;6:101-9.
 - Coriati A, Ziai S, Azar M, et al. Characterization of patients with cystic fibrosis presenting an indeterminate glucose tolerance (INDET). *J Cyst Fibros.* 2016;15:127-32.
 - Schmid K, Fink K, Holl RW, et al. Predictors for future cystic fibrosis-related diabetes by oral glucose tolerance test. *J Cyst Fibros.* 2014;13:80-5.
 - Burgess JC, Bridges N, Banya W, et al. HbA1c as a screening tool for cystic fibrosis related diabetes. *J Cyst Fibros.* 2016;15:251-7.
 - Schnyder M-A, Benden C, Schmid C. HbA1c: An effective screening tool for cystic fibrosis related diabetes? *J Cyst Fibros.* 2016;15:261-2.
 - Tommerdahl KL, Brinton JT, Vigers T, et al. Screening for cystic fibrosis-related diabetes and prediabetes: Evaluating 1,5-anhydroglucitol, fructosamine, glycated albumin, and hemoglobin A1c. *Pediatr Diabetes.* 2019;20:1080-6.

- Lam GY, Sissons S, Smith MP, et al. How reliable is your HbA1c test? Revisiting the use of HbA1c in cystic fibrosis-related diabetes (CFRD) screening. *J Cyst Fibros.* 2019;18:e14-e15.
- O’Riordan SMP, Hindmarsh P, Hill NR, et al. Validation of continuous glucose monitoring in children and adolescents with cystic fibrosis: a prospective cohort study. *Diabetes Care.* 2009;32:1020–2.
- Taylor-Cousar JL, Janssen JS, Wilson A, et al. Glucose >200 mg/dL during Continuous Glucose Monitoring Identifies Adult Patients at Risk for Development of Cystic Fibrosis Related Diabetes. *Journal of Diabetes Research.* 2016;2016.
- Izsák VD, Soós A, Szakács Z, et al. Screening Methods for Diagnosing Cystic Fibrosis-Related Diabetes: A Network Meta-Analysis of Diagnostic Accuracy Studies. *Biomolecules.* 2021;11.
- Hameed S, Morton JR, Jaffé A, et al. Early glucose abnormalities in cystic fibrosis are preceded by poor weight gain. *Diabetes Care.* 2010;33:221–6.
- Leclercq A, Gauthier B, Rosner V, et al. Early assessment of glucose abnormalities during continuous glucose monitoring associated with lung function impairment in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros.* 2014;13:478–84.
- Prentice BJ, Jaffe A, Hameed S, et al. Cystic fibrosis-related diabetes and lung disease: an update. *Eur Respir Rev.* 2021;30.
- Chan CL, Ode KL, Granados A, et al. Continuous glucose monitoring in cystic fibrosis – A practical guide. *J Cyst Fibros.* 2019;18(Suppl 2):S25–S31.
- Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr.* 2008;153:S4–S14.
- Grover P, Thomas W, Moran A. Glargine versus NPH insulin in cystic fibrosis related diabetes. *J Cyst Fibros.* 2008;7:134–6.
- Mozzillo E, Franzese A, Valerio G, et al. One-year glargine treatment can improve the course of lung disease in children and adolescents with cystic fibrosis and early glucose derangements. *Pediatr Diabetes.* 2009;10:162–7.
- Rolon MA, Benali K, Munck A, et al. Cystic fibrosis-related diabetes mellitus: clinical impact of prediabetes and effects of insulin therapy. *Acta Paediatr.* 2001;90:860–7.
- Mohan K, Israel KL, Miller H., et al Long-term effect of insulin treatment in cystic fibrosis-related diabetes. *Respiration.* 2008;76:181–6.
- Hayes DR, Sheehan JP, Ulchaker MM, et al. Management dilemmas in the individual with cystic fibrosis and diabetes. *J Am Diet Assoc.* 1994;94:78–80.
- ballman M. HD. Repaglinide versus insuline for newly diagnosed diabetes in patients with cystic fibrosis: a multicentre, open-labeled, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6:114–21.
- Mozzillo E, Franceschi R, Piona C, et al. Diabetes and prediabetes in children with cystic fibrosis: A systematic review of the literature and recommendations of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and diabetes (ISPED). *Front Endocrinol.* 2021;12:673539.
- ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2023. *Diabetes Care.* 2023;46:S19–S40.
- Onady GM, Stolfi A. Insulin and oral agents for managing cystic fibrosis-related diabetes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4:CD004730.
- Ballmann M, Hubert D, Assael BM, et al. Repaglinide versus insulin for newly diagnosed diabetes in patients with cystic fibrosis: a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6:114–21.
- Ismail HM. Potential Role for the Use of Gliptins in Cystic Fibrosis-related Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106:e4786-e4788.
- Kelly A, Sheikh S, Stefanovski D, et al. Effect of Sitagliptin on Islet Function in Pancreatic Insufficient Cystic Fibrosis with Abnormal Glucose Tolerance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106:2617–34.
- Geyer MC, Sullivan T, Tai A, et al. Exenatide corrects postprandial hyperglycaemia in young people with cystic fibrosis and impaired glucose tolerance: A randomized crossover trial. *Diabetes ObesMetab.* 2019;21:700–4.
- Gnanapragasam H, Mustafa N, Bierbrauer M, Andrea Providence T, Dandona P. Semaglutide in Cystic Fibrosis-Related Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105:dgaal167.
- Frost F, Dyce P, Ochota A, et al. Cystic fibrosis-related diabetes: optimizing care with a multidisciplinary approach. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2019;12:545–52.
- Sacks DB, Bruns DE, Goldstein DE, Maclaren NK, McDonald JM, Parrott M. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Clin Chem.* 2002;48:436-72.
- The Effect of Intensive Treatment of Diabetes on the Development and Progression of Long-Term complications in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *The Endocrinologist.* 1994;4:154.
- Kempf K, Kruse J, Martin S. ROSSO-in-praxi follow-up: long-term effects of self-monitoring of blood glucose on weight, hemoglobin A1c, and quality of life in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther.* 2012;14:59–64.
- Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. The DCCT Research Group. *Am J Med.* 1991;90:450–9.
- Karter AJ, Ackerson LM, Darbinian JA, et al. Self-monitoring of blood glucose levels and glycemic control: the Northern California Kaiser Permanente Diabetes registry. *Am J Med.* 2001;111:1–9.
- Sheppard P, Bending JJ, Huber JW. Pre- and post-prandial capillary glucose self-monitoring achieves better glycaemic control than pre-prandial only monitoring. *Pract Diab Int.* 2005;22:15–22.
- Danne T, Nimri R, Battelino T, et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care.* 2017;40:1631–40.
- Toner A, McCloy A, Dyce P, et al. Continuous glucose monitoring systems for monitoring cystic fibrosis-related diabetes. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2021.

- Moheet A, Chan CL, Granados A, et al. Hypoglycemia in cystic fibrosis: Prevalence, impact and treatment. *J Cyst Fibros.* 2019;18:S19–S24.
- Chan CL, Vigers T, Pyle L, et al. Continuous glucose monitoring abnormalities in cystic fibrosis youth correlate with pulmonary function decline. *J Cyst Fibros.* 2018;17:783–90.
- Scully KJ, Palani G, Zheng H, et al. The Effect of Control IQ Hybrid Closed Loop Technology on Glycemic Control in Adolescents and Adults with Cystic Fibrosis-Related Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2022;24: 446–52.
- Marks BE, Kilberg MJ, Aliaj E, et al. Perceptions of Diabetes Technology Use in Cystic Fibrosis-Related Diabetes Management. *Diabetes Technol Ther.* 2021;23:753–9.
- Frost F, Dyce P, Nazareth D, et al. Continuous glucose monitoring guided insulin therapy is associated with improved clinical outcomes in cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros.* 2018;17:798–803.
- Alves C de AD, Aguiar RA, Alves ACS, et al. Diabetes melito: uma importante co-morbidade da fibrose cística. *J Bras Pneumol.* 2007;33:213–21.
- Costa M, Potvin S, Berthiaume Y, et al. Diabetes: a major co-morbidity of cystic fibrosis. *Diabetes Metab.* 2005;31:221-32.
- Plant BJ, Goss CH, Plant WD, Bell SC. Management of comorbidities in older patients with cystic fibrosis. *Lancet Respir Med.* 2013;1:164-74.
- Onady GM, Farinet CL. An adult cystic fibrosis patient presenting with persistent dyspnea: case report. *BMC Pulm Med.* 2006;6: 9.
- Roberts R, Speight L, Lee J, et al. Retinal screening of patients with cystic fibrosis-related diabetes in Wales — A real eye opener. *J Cyst Fibros.* 2015;14:282-4.
- Andersen HU, Lanng S, Pressler T, et al. Cystic fibrosis-related diabetes: the presence of microvascular diabetes complications. *Diabetes Care.* 2006;29:2660–3.
- Nazareth D, Walshaw M. A review of renal disease in cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis.* 2013;12:309–17.
- Kempegowda P, Sunsoa H, Chandan JS, et al. Retinopathy and microalbuminuria are common microvascular complications in cystic fibrosis-related diabetes. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2020;11:2042018820966428.
- Schwarzenberg SJ, Thomas W, Olsen TW, et al. Microvascular complications in cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30:1056-61.

Manifestaciones gastrointestinales

- Woodley FW, Hayes D Jr, Kopp BT, et al. Gastroesophageal reflux in cystic fibrosis across the age spectrum. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2019;4:69.
- Castellani C, Assael BM. Cystic fibrosis: a clinical view. *Cell Mol Life Sci.* 2017;74:129-40.
- Houwen RHJ, van der Woerd WL, Slae M, et al. Effects of new and emerging therapies on gastrointestinal outcomes in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2017;23:551-5.
- Castellani C, Duff AJA, Bell SC, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros.* 2018;17:153-78.
- Ooi CY, Durie PR. Cystic fibrosis from the gastroenterologist's perspective. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2016;13:175-85.
- Demeyer S, De Boeck K, Witters P, et al. Beyond pancreatic insufficiency and liver disease in cystic fibrosis. *Eur J Pediatr.* 2016;175:881-94.
- Slae M, Wilschanski M. Cystic fibrosis and the gut. *Frontline Gastroenterol.* 2020;12:622-8.
- Smyth RL, Croft NM, O'Hea U, et al. Intestinal inflammation in cystic fibrosis. *Arch Dis Child.* 2000;82:394-9.
- Raia V, Maiuri L, de Ritis G, et al. Evidence of chronic inflammation in morphologically normal small intestine of cystic fibrosis patients. *Pediatr Res.* 2000;47:344-50.
- Furnari M, De Alessandri A, Cresta F, et al. The role of small intestinal bacterial overgrowth in cystic fibrosis: a randomized case-controlled clinical trial with rifaximin. *J Gastroenterol.* 2019;54:261-70.
- Hort A, Hameed A, Middleton PG, et al. Distal intestinal obstruction syndrome: an important differential diagnosis for abdominal pain in patients with cystic fibrosis. *ANZ J Surg.* 2020;90:681-6.
- Houwen RH, van der Doef HP, SermetI, et al. Defining DIOS and constipation in cystic fibrosis with a multicentre study on the incidence, characteristics, and treatment of DI OS. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50:38-42.
- Haller W, Ledder O, Lewindon PJ, et al. Cystic fibrosis: An update for clinicians. Part 1: Nutrition and gastrointestinal complications. *J Gastroenterol Hepatol.* 2014;29:1344-55.
- Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis. Royal Brompton Hospital 2020, 8th edition.
- Castaños C, Pereyro S, Rentería F, et al. Sociedad Argentina de Pediatría Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo. *Arch Argent Pediatr.* Guía de diagnóstico y tratamiento de pacientes con fibrosis quística. Actualización. 2021;119: S17-S35
- Kelly T, Buxbaum J. Gastrointestinal Manifestations of Cystic Fibrosis. *Dig Dis Sci.* 2015;60:1903-13.
- Hadjiliadis D, Khoruts A, Zauber AG, et al. Cystic Fibrosis Colorectal Cancer Screening Task Force. Cystic Fibrosis Colorectal Cancer Screening Consensus Recommendations. *Gastroenterology.* 2018;154:736-45.e14.
- Maisonneuve P, Lowenfels AB. Cancer in Cystic Fibrosis: A Narrative Review of Prevalence, Risk Factors, Screening, and Treatment Challenges: Adult Cystic Fibrosis Series. *Chest.* 2022;161:356-64.
- Anderson KJ, Cormier RT, Scott PM. Role of ion channels in gastrointestinal cancer. *World J Gastroenterol.* 2019;25:5732-72.
- Gini A, Zauber AG, Cenin DR, et al. Cost Effectiveness of Screening Individuals with Cystic Fibrosis for Colorectal Cancer. *Gastroenterology.* 2018;154:556-67.
- Jardel S, Reynaud Q, Durieu I. Long-term extrapulmonary comorbidities after lung transplantation in cystic fibrosis: Update of specificities. *Clin Transplant.* 2018;32: e13269.
- Somayaji R, Ramos KJ, Kapnadak SG, Aitken ML, Goss CH. Common clinical features of CF (respiratory disease and exocrine pancreatic insufficiency). *Presse Med.* 2017;46(6 Pt 2):e109-e124.

- Singh VK, Schwarzenberg SJ. Pancreatic insufficiency in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2017;16 Suppl2: S70-S78.
- Freeman AJ, Ooi CY. Pancreatitis and pancreatic cystosis in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2017;16 Suppl2: S79-S86.
- Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, et al; European Cystic Fibrosis Society. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros.* 2014;13 Suppl1: S23-42.
- Angyal D, Bijvelds MJC, Bruno MJ, et al. Bicarbonate Transport in Cystic Fibrosis and Pancreatitis. *Cells.* 2021;11:54.
- Desai CS, Vonderau JS, McCall R, Khan KM, Baron TH. Pancreatic cystosis in patients with cystic fibrosis: A qualitative systematic review. *Pancreatol.* 2018;18:700-4.
- Marson FAL, Bertuzzo CS, de Araujo TK, Hortencio TDR, Ribeiro AF, Ribeiro JD. Pancreatic Insufficiency in Cystic Fibrosis: Influence of Inflammatory Response Genes. *Pancreas.* 2018;47:99-109.
- Gaitch N, Hubert D, Gameiro C, et al. CFTR and/or pancreatitis susceptibility genes mutations as risk factors of pancreatitis in cystic fibrosis patients? *Pancreatol.* 2016;16:515-22.
- Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2016;388(10059):2519-531.
- Ooi CY, Dorfman R, Cipolli M, et al. Type of CFTR mutation determines risk of pancreatitis in patients with cystic fibrosis. *Gastroenterology.* 2011;140:153-61.
- Domínguez-Muñoz JE. *Clinical pancreatology for practising gastroenterologists and surgeons.* Second edition. Wiley-Blackwell, 2021. | ISBN 9781119570080
- Bombieri C, Claustres M, De Boeck K, et al. Recommendations for the classification of diseases as CFTR-related disorders. *J Cyst Fibros.* 2011;10 Suppl2: S86-102.
- O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2009;373:1891-904.
- Simmonds NJ. Is it cystic fibrosis? The challenges of diagnosing cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* 2019;31:6-8.
- Walshaw MJ. Cystic fibrosis: Diagnosis and management - NICE guideline 78. *Paediatr Respir Rev.* 2019;31:12-4.
- De Boeck K, Vermeulen F, Dupont L. The diagnosis of cystic fibrosis. *Presse Med.* 2017;46(6 Pt 2): e97-e108.
- Ellis I. Genetic counseling for hereditary pancreatitis--the role of molecular genetics testing for the cationic trypsinogen gene, cystic fibrosis, and serine protease inhibitor Kazal type 1. *Gastroenterol Clin North Am.* 2004;33:839-54.
- Kilinc AA, Alishbayli G, Taner HE, et al. Clinical characteristics and genetic analysis of cystic fibrosis transmembrane conductance receptor-related disease. *Pediatr Int.* 2020;62:629-33.
- Kunzelmann K, Schreiber R, Hadorn HB. Bicarbonate in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2017;16:653-62.
- Mandavdhare HS, Kumar A, Sharma V, et al. Pancreatic lipomatosis in cystic fibrosis: Rare manifestation of an uncommon disease. *Intractable Rare Dis Res.* 2017;6:150-1.
- Miller AC, Comellas AP, Hornick DB, et al. Cystic fibrosis carriers are at increased risk for a wide range of cystic fibrosis-related conditions. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020;117:1621-7.
- Shteinberg M, Haq IJ, Polineni D, et al. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2021;397:2195-211.
- Freswick PN, Reid EK, Mascarenhas MR. Pancreatic Enzyme Replacement Therapy in Cystic Fibrosis. *Nutrients.* 2022;14:1341.
- Calvo-Lerma J, Martínez-Barona S, Masip E, et al. Pancreatic enzyme replacement therapy in cystic fibrosis: dose, variability, and coefficient of fat absorption. *Rev Esp Enferm Dig.* 2017;109:684-9.
- Somaraju URR, Solis-Moya A. Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 8. Art. No.: CD008227. DOI: 10.1002/14651858.CD008227.pub4
- Ng C, Major G, Smyth AR. Timing of pancreatic enzyme replacement therapy (PERT) in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;8:CD013488.
- Layer P, Kashirskaya N, Gubergrits N. Contribution of pancreatic enzyme replacement therapy to survival and quality of life in patients with pancreatic exocrine insufficiency. *World J Gastroenterol.* 2019;25:2430-41.
- Marson FAL, Bertuzzo CS, de Araujo TK, et al. Pancreatic Insufficiency in Cystic Fibrosis: Influence of Inflammatory Response Genes. *Pancreas.* 2018;47:99-109.
- Ratchford TL, Teckman JH, Patel DR. Gastrointestinal pathophysiology and nutrition in cystic fibrosis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;12:853-62.
- Yamada A, Komaki Y, Komaki F, et al. Risk of gastrointestinal cancers in patients with cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2018;19:758-67.
- Shi Z, Wei J, Na R, et al. Cystic fibrosis F508del carriers and cancer risk: Results from the UK Biobank. *Int J Cancer.* 2021;148:1658-64.
- Cazacu IM, Farkas N, Garami A, et al. Pancreatitis-Associated Genes and Pancreatic Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-analysis. *Pancreas.* 2018;47:1078-86.
- Hou Y, Guan X, Yang Z, Li C. Emerging role of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator - an epithelial chloride channel in gastrointestinal cancers. *World J Gastrointest Oncol.* 2016;8:282-8.
- Archangelidi O, Cullinan P, Simmonds NJ, et al. Incidence and risk factors of cancer in individuals with cystic fibrosis in the UK; a case-control study. *J Cyst Fibros.* 2022;21:302-8.
- Akshintala VS, Kamal A, Faghieh M, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators reduce the risk of recurrent acute pancreatitis among adult patients with pancreas sufficient cystic fibrosis. *Pancreatol.* 2019;19:1023-6.
- Dixon J, Rowe S. The effect of CFTR modulators on a cystic fibrosis patient presenting with recurrent pancreatitis in the absence of respiratory symptoms: a case report. *BMC Gastroenterology.* 2019;19:123.
- Ramsey ML, Li SS, Lara LF, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators and the exocrine pancreas: A scoping review. *J Cyst Fibros.* 2023;22:193-200.
- Gould MJ, Smith H, Rayment JH, et al. CFTR modulators increase risk of acute pancreatitis in pancreatic insufficient patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2022;21:600-2.

Manifestaciones hepáticas

- Sakiani S, Kleiner DE, Heller T, Koh C. Hepatic Manifestations of Cystic Fibrosis. *Clin Liver Dis.* 2019;23:263-77.
- Kobelska-Dubiel N, Klineciewicz B, Cichy W. Liver disease in cystic fibrosis. *Prz Gastroenterol.* 2014;9(3):136-41. doi: 10.5114/pg.2014.43574.
- Dana J, Girard M, Debray D. Hepatic manifestations of cystic fibrosis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2020 May;36(3):192-198.
- Colombo C, Alicandro G. Liver Disease in Cystic Fibrosis: Illuminating the Black Box. *Hepatology.* 2019;69:1379-81.
- Boëlle PY, Debray D, Guillot L, Clement A, Corvol H; French CF Modifier Gene Study Investigators. Cystic Fibrosis Liver Disease: Outcomes and Risk Factors in a Large Cohort of French Patients. *Hepatology.* 2019;69:1648-56.
- Consenso chileno para la atención integral de niños y adultos con fibrosis quística. *Neumol Pediatr* 2020;15:429-83.
- Debray D, Narkewicz MR, Bodewes FAJA, et al. Cystic Fibrosis-related Liver Disease: Research Challenges and Future Perspectives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;65:443-8.
- Turck D, Braegger CP, Colombo C, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr.* 2016;35:557-77.
- García Peris M, Ribes Koninckx. El ácido ursodesoxicólico y su aplicación en la enfermedad hepática asociada a la fibrosis quística. *Acta Pediatr Esp.* 2009;67:315-8.
- Dana J, Debray D, Beaufrère A, et al. Cystic fibrosis-related liver disease: Clinical presentations, diagnostic and monitoring approaches in the era of CFTR modulator therapies. *J Hepatol.* 2022;76:420-34.
- Debray D, Kelly D, Houwen R, et al. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Cystic Fibros.* 2011;10(Suppl 2):S29-S36.

Manifestaciones renales

1. Yahiaoui Y, Jablonski M, Hubert D, Mosnier-Pudar H, Noël LH, Stern M, et al. Renal involvement in cystic fibrosis: diseases spectrum and clinical relevance. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4:921-8.

Manifestaciones osteoarticulares

- Turner MA. Joint disorders of CF. *J R Soc Med.* 1997;90(Supplement 31):13-20.
- Roehmel JF, Kallinich T, Staab D, Schwarz C. Clinical manifestations and risk factors of arthropathy in cystic fibrosis. *Respir Med.* 2019;147:66-71.
- Johnson S, Knox AJ. Arthropathy in cystic fibrosis. *Respir Med.* 1994;88:567-70.
- Grehn C, Dittrich AM, Wosniok J, et al; Registry working group of the German CF Registry. Risk factors for cystic fibrosis arthropathy: Data from the German cystic fibrosis registry. *J Cyst Fibros.* 2021;20:e87-e92.
- Johnson S, Knox AJ. Arthropathy in cystic fibrosis. *Respir Med.* 1994;88:567-70.
- Thornton J, Rangaraj S. Anti-inflammatory drugs and analgesics for managing symptoms in people with cystic fibrosis-related arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;2016(1)
- Merkel PA. Rheumatic disease and cystic fibrosis. *Arthritis Rheum.* 1999;42:1563-71.
- Danisovicová A, Brezina M, Belan S, et al. Magnetic resonance imaging in children receiving quinolones: no evidence of quinolone-induced arthropathy. A multicenter survey. *Chemotherapy How.* 1994;40:209-14.
- Schmoll A, Launois C, Perotin JM, et al. Prevalence, and Impact of Rheumatologic Pain in Cystic Fibrosis Adult Patients. *Front Med (Lausanne).* 2022; 8:804892
- Festini F, Ballarin S, Codamo T, et al. Prevalence of pain in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2004;3:51-7

Manifestaciones rinosinuales

- Virgin FW. Clinical chronic rhinosinusitis outcomes in pediatric patients with cystic fibrosis. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2017;2:276-80.
- Johnson BJ, Choby GW, O'Brien EK. Chronic rhinosinusitis in patients with cystic fibrosis-Current management and new treatments. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2020;5:368-74.
- Kang SH, Dalcin Pde T, Piltcher OB, Migliavacca Rde O. Chronic rhinosinusitis and nasal polyposis in cystic fibrosis: update on diagnosis and treatment. *J Bras Pneumol.* 2015;41:65-76.
- Cepero R, Smith RJ, Catlin FI, Bressler KL, Furuta GT, Shandera KC. Cystic fibrosis: an otorhinolaryngological perspective. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1987-97:356-60.
- Gentile VG, Isaacson G. Sinusitis patterns in cystic fibrosis. *Laryngoscope* 1996;106:1005-9.
- Rosbe KW, Jones DT, Rahbar R, Lahiri T, Auerbach AD. Endoscopic sinus surgery in cystic fibrosis: do patients benefit from surgery? *Int J Pediatr Otorrinolaringol* 2001-61:113-9.

Complicaciones respiratorias

- Flume PA, Mogayzel PJ Jr, Robinson KA, et al. Clinical Practice Guidelines for Pulmonary Therapies Committee; Cystic Fibrosis Foundation Pulmonary Therapies Committee. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: pulmonary complications: hemoptysis and pneumothorax. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:298-306.
- Mingora CM, Flume PA. Pulmonary Complications in Cystic Fibrosis: Past, Present, and Future: Adult Cystic Fibrosis Series. *Chest.* 2021;160:1232-40.
- Flume PA, Yankaskas JR, Ebeling M, et al. massive hemoptysis in cystic fibrosis. *Chest.* 2005;128:729-38.
- Monroe EJ, Pierce DB, Ingraham CR, et al. An Interventionalist's Guide to Hemoptysis in Cystic Fibrosis. *Radiographics.* 2018;38:624-41.
- Al-Samkari H, Shin K, Cardoni L et al. Antifibrinolytic Agents for Hemoptysis Management in Adults With Cystic Fibrosis. *Chest.* 2019;155:1226-33.
- PA, Mogayzel PJ Jr, Robinson KA, et al. Clinical Practice Guidelines for Pulmonary Therapies Committee; Cystic Fibrosis Foundation Pulmonary Therapies Committee. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: pulmonary complications: hemoptysis and pneumothorax. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:298-306.

- Mingora CM, Flume PA. Pulmonary Complications in Cystic Fibrosis: Past, Present, and Future: Adult Cystic Fibrosis Series. *Chest*. 2021;160:1232-40.
- Phillips GD, Trotman-Dickenson B, Hodson ME, et al. Role of CT in the management of pneumothorax in patients with complex cystic lung disease. *Chest*. 1997;112:275-8.
- Kioumis IP, Zarogoulidis K, Huang H, et al. Pneumothorax in cystic fibrosis. *J Thorac Dis*. 2014;6(Suppl 4):S 480-7.
- Amin R, Noone PG, Ratjen F. Chemical pleurodesis versus surgical intervention for persistent and recurrent pneumothoraces in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD007481
- Bongers KS, De Cardenas J. Endobronchial valve treatment of persistent alveolopleural fistulae in a patient with cystic fibrosis and empyema. *J Cyst Fibros*. 2020;19:e36-e38.
- Baxter CG, Dunn G, Jones AM, et al. Novel immunologic classification of aspergillosis in adult cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132:560-66.e10.
- Curran AK, Hava DL. Allergic Diseases Caused by *Aspergillus* Species in Patients with Cystic Fibrosis. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10:357.
- Grehn C, Eschenhagen P, Temming S, et al. Frequent Pet Contact as Risk Factor for Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Cystic Fibrosis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021;10:601821.
- Stevens DA, Moss RB, Kurup VP et al. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Cystic Fibrosis - State of the Art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *Clin Infect Dis*. 2003;37:S225-64.
- Francis NZ, Southern KW. Antifungal therapies for allergic bronchopulmonary aspergillosis in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2022, Issue 9*. Art. No.: CD002204
- Manti S, Giallongo A, Parisi GF, et al. Biologic drugs in treating allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis: a systematic review. *Eur Respir Rev*. 2022;31(165):220011.
- Maturu VN, Agarwal R. Prevalence of *Aspergillus* sensitization and allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis: systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy*. 2015;45:1765-78.
- Perisson C, Destruys L, Grenet D, et al. Omalizumab treatment for allergic bronchopulmonary aspergillosis in young patients with cystic fibrosis. *Respir Med*. 2017;133:12-5.
- Agarwal R, Gupta D, Aggarwal AN et al. Clinical significance of decline in serum IgE levels in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Respir Med*. 2010;104:204-10.

Tratamientos adyuvantes

Antibióticos inhalados

- Restrepo MI, Keyt H, Reyes LF. Aerosolized Antibiotics. *Respir Care*. 2015;60:762-1.
- Cystic Fibrosis our Focus. Antibiotic Treatment for cystic fibrosis. 3rd Edition May 2009.
- Lo D, VanDevanter D, Flume P, Smyth A. Aerosolized antibiotic therapy for chronic cystic fibrosis airway infections: continuous or intermittent? *Respir Med* 2011;105:s2-s17.
- Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2017; 50: 1700629.
- Chalmers J, Chang A, Chotirmall S, et al. Bronchiectasis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:45-63.
- Schlüter D, Ostrenga J, Carr S, et al. Lung function in children with cystic fibrosis in the USA and UK: a comparative longitudinal analysis of national registry data. *Thorax* 2022;77:136-42.
- Kamin W, Schwabe A, Krämer I. Inhalation Solutions □ which one are allowed to be mixed? Physico- chemical compability of drug solutions in nebulizers. *J Cyst Fibros* 2006;5:205-13.
- Serrano Fernandez L, Blanco-Aparicio M, Baranda García FM. *Monogr Arch Bronconeumonol* 2018; 5: 00161.
- Chang AB, Fortescue R, Grimwood K, et al. Task Force report: European Respiratory Society guidelines for the management and adolescents with bronchiectasis. *Eur Resp J*. 2021;58: 2002990.
- Chalmers J, Polverino E, Alberti S. Bronquiectasis The EMBARC Manual. 1st Edition 2018.
- Weers J. Inhaled antimicrobial therapy – Barriers to effective treatment. *Adv Drug Delivery Reviews* 2015;85:24-43.
- Chalmers JD, Aliberti S, Blasi F. Management of bronchiectasis in adults. *Eur Respir J*. 2015;45:1446-62.

Mucolíticos

- Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM. Y col. *Tratado de Fibrosis Quística*. Ed. Justim SL. Madrid; 2012. p244-252, 277-283.

- Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis. Royal Brompton Hospital. NHS Foundation Trust. 8º edition

Moduladores

- Overview | Cystic fibrosis: diagnosis and management | Guidance | NICE. Accessed December 11, 2022. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng78>
- Research C for DE and. La FDA aprueba una nueva terapia avanzada para la fibrosis quística. FDA. Published March 24, 2020. Accessed December 11, 2022. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/la-fda-aprueba-una-nueva-terapia-avanzada-para-la-fibrosis-quistica>
- informe-18-moduladores-en-fq.pdf. Accessed December 11, 2022. <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/informe-18-moduladores-en-fq.pdf>
- Clinical guidelines: Care of children with cystic fibrosis, 2020 | Royal Brompton & Harefield hospitals. Accessed December 11, 2022. <https://www.rbht.nhs.uk/childrenf>
- Nichols DP, Paynter AC, Heltshe SL, et al. Clinical Effectiveness of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in People with Cystic Fibrosis: A Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;205:529-39.
- Ramos KJ, Pilewski JM, Taylor-Cousar JL. Challenges in the use of highly effective modulator treatment for cystic fibrosis. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. 2021;20:381-7.

- Stauffer K. Current Treatment Options for Cystic Fibrosis-Related Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21:8586.
- Viswanathan L, Bachman E, Tian S, et al. Phase 1 Study to Assess the Safety and Pharmacokinetics of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Subjects Without Cystic Fibrosis with Moderate Hepatic Impairment. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2022;47:817-25.
- Ragan H, Autry E, Bomersback T, et al. The use of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis postliver transplant: A case series. *Pediatr Pulmonol.* 2022;57:411-7.
- Regard L, Martin C, Burnet E, y col. CFTR Modulators in People with Cystic Fibrosis: Real-World Evidence in France. *Cells.* 2022;11:1769.
- Taylor-Cousar JL. CFTR Modulators: Impact on Fertility, Pregnancy, and Lactation in Women with Cystic Fibrosis. *J Clin Med.* 2020;9:2706.

Higiene bronquial

Fertilidad, embarazo, lactancia

- Jain R, Kazmerski TM, Zuckerwise LC, et al. Pregnancy in cystic fibrosis: Review of the literature and expert recommendations. *J Cyst Fibros.* 2022;21:387-95
- Sexual Health, Fertility and Pregnancy in people with Cystic Fibrosis (Hodson and Geddes' Cystic Fibrosis)

Asesoramiento genético

- Fanen P, Wohlhuter-Haddad A, Hinzpeter A. Genetics of cystic fibrosis: CFTR mutation classifications toward genotype-based CF therapies. *Int J Biochem Cell Biol.* 2014;52:94-102.
- Cutting GR. Cystic fibrosis genetics: from molecular understanding to clinical application. *Nat Rev Genet.* 2015;16:45-56.
- De la Hoz, Villamil Osorio, Restrepo-Gualteros. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators: Present and future in cystic fibrosis treatment. A review. *Arch Argent Pediatr.* 2019;117:e131-e136.
- Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, Grody WW, Hegde M, Lyon E, Spector E, Voelkerding K, Rehm HL; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17:405-24.

Trasplante pulmonar

- Consensus document for the selection of lung transplant candidates: An update from the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2021. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2021.07.005>.
- Mayer-Hamblett N, Rosenfeld M, Emerson J. Developing cystic fibrosis lung transplant referral criteria using predictors of 2-year mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1550-5.
- Milla CE, Warwick WJ. Risk of death in cystic fibrosis patients with severely compromised lung function. *Chest.* 1998;113:1230-4.
- Ramos KJ, Quon BS, Heltshe SL, et al. Heterogeneity in survival in adult patients with cystic fibrosis with FEV1 < 30% of predicted in the United States. *Chest.* 2017;151:1320-8.
- Hayes D Jr, Kirkby S, Whitsom BA, et al. Mortality risk and pulmonary function in adults with cystic fibrosis at time of wait listing for lung transplantation. *Ann Thorac Surg.* 2015;100:474-9.
- Sole A, Perez I, Vazquez I, et al. Patient-reported symptoms and functioning as indicators of mortality in advanced cystic fibrosis: a new tool for referral and selection for lung transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2016;35:789-94.
- Hayes D Jr, Tobias JD, Mansour HM, et al. Pulmonary hypertension in cystic fibrosis with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190:898-905.
- Robinson W, Waltz DA. FEV (1) as a guide to lung transplant referral in young patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2000;30:198-202.
- Nkam L, Lambert J, Latouche A, et al. A3-year prognostic score for adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2017;16:702-8.
- Friedman DZP, Cervera C, Halloran K, Tyrrell G, et al. Nontuberculous mycobacteria in lung transplant recipients: prevalence, risk factors, and impact on survival and chronic lung allograft dysfunction. *Transpl Infect Dis.* 2020;22:e13229.
- Parize P, Boussaud V, Poinsignon V, et al. Clinical outcome of cystic fibrosis patients colonized by *Scedosporium* species following lung transplantation: A single-center 15-year experience. *Transpl Infect Dis.* 2017;19(5).
- Alexander BD, Petzold EW, Reller LB, et al. Survival after lung transplantation of cystic fibrosis patients infected with *Burkholderia cepacia* complex. *Am J Transplant* 2008;8:1025-30.
- Los-Arcos I, Len O, Martín-Gómez MT, y col. Lung transplantation in two cystic fibrosis patients infected with previously pandrug-resistant *Burkholderia cepacia* complex treated with ceftazidime-avibactam. *Infection* 2019; 47:289-92.
- Verleden SE, Todd JL, Sato M, et al. Impact of CLAD Phenotype on survival after lung re-transplantation: a multicenter study. *Am J Transplant.* 2015;15:2223-30.
- Halloran K, Aversa M, Tinckam K, et al. Comprehensive outcomes after lung re-transplantation: a single-center review. *Clin Transplant* 2018;32:e13281.
- Waseda R, Benazzo A, Hoetzenecker K, et al. The influence of retransplantation on survival for pediatric lung transplant recipients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;156:2025-34. e2.
- 17. Chambers DC, Cherikh WS, Goldfarb SB, et al. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fifth adult lung and heart lung transplant report-2018; Focus theme: multi-organ transplantation. *J Heart Lung Transplant.* 2018; 37:1169-83.
- Yi SG, Burroughs SG, Loebe M, y col. Combined lung, and liver transplantation: analysis of a single-center experience. *Liver Transpl* 2014; 20:46-53.
- Yi SG, Lunsford KE, Bruce C, Ghobrial RM. Conquering combined thoracic organ and liver transplantation: indications and outcomes for heart-liver and lung-liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2018;23:180-6.

Salud mental

1. Backström-Eriksson L, Sorjonen K, Bergsten-Brucefors A y col. Anxiety and depression in adults with cystic fibrosis: A comparison between patients and the general population in Sweden and three other European countries. *BMC Pulm Med.* 2015.; 15:121.
- Backström-Eriksson L, Sorjonen. Adults with cystic fibrosis: Mental health and patient experiences of the treatment. Department of clinical neuroscience, division of psychology 2019 Karolinska. Institutet, Stockholm, Sweden
- Castellani C, Duff AJA, Bell SC et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros.* 2018;17:153-78.
- Cuadrado F. Estrategias Útiles Para Manejar La Fibrosis Quística. Mimeo 2005. Artículo presentado en el IX Congreso Europeo de Psicología. Granada
- Jiménez Ávila, B. Los tres pilares del tratamiento en fibrosis quística: antibiototerapia, fisioterapia, nutrición. Edita Federación Española contra la Fibrosis Quística 2008.
- Nobili RM, Duff AJ, Ullrich G et al. Guiding principles on how to manage relevant psychological aspects within a CF team: interdisciplinary approaches. *J Cyst Fibros.* 2011;Suppl 2:S45-52.
- Quittner AL, Abbott J, Georgiopoulos AM, et al; International Committee on Mental Health; EPOS Trial Study Group. International Committee on Mental Health in Cystic Fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus statements for screening and treating depression and anxiety. *Thorax.* 2016;71:26-34.
- Urbina-Méndez R, Hernández-Vargas CI, Hernández-Torres I, et al. Análisis psicodinámico de la transferencia y contratransferencia en la formación de médicos familiares en México. *Aten Fam.* 2015;22:58-61.

Trabajo social

- Campanini Ana M, Luppi Francesco: servicio social y modelo sistémico. Ed. Paidós.
- Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. The CF social worker.

Transición. Centro de salud

- Singh J, Towns S, Jayasuriya G, Hunt S, Simonds S, Boyton C, Middleton A, Kench A, Pandit C, Keatley LR, Chien J, Bishop J, Song Y, Robinson P, Selvadurai H, Middleton PG, Fitzgerald DA. Transition to adult care in cystic fibrosis: The challenges and the structure. *Paediatr Respir Rev.* 2022;41:23-9.
- Skov M, Teilmann G, Damgaard IN, Nielsen KG, Hertz PG, Holgersen MG, Presfeldt M, Dalager AMS, Brask M, Boisen K, et al. Initiating transitional care for adolescents with cystic fibrosis at the age of 12 is both feasible and promising. *Acta Paediatr.* 2018;107:1977-82.
- Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, et al. Cystic Fibrosis Adult Care: Consensus Conference Report. *Chest.* 2004; 125(1 Suppl):1S-39S.
- Controlled evaluation of a transition clinic for Dutch young people with cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology.* 2019; 54:1811-20.
- Middour-Oxler B, Bergman S, Blair S, Pendley S, Stecenko A, Hunt WR. Formal vs. informal transition in adolescents with cystic fibrosis: A retrospective comparison of outcomes. *J Pediatr Nurs.* 2022;62:177-83.
- Connett GJ, Nagra A. Ready, Steady, Go - Achieving successful transition in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* 2018;27:13-15.
- Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis Royal Brompton Hospital. 2023
- Annual Data Report 2021 Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry