

# Programa Nacional de Fibrosis Quística: Manual técnico de diagnóstico y tratamiento respiratorio

## Grupo Técnico Programa Nacional de Fibrosis Quística

Unidad de Salud Respiratoria

Subsecretaría de Redes Asistenciales, Ministerio de Salud

### Resumen

La Fibrosis Quística (FQ) es la enfermedad hereditaria letal más frecuente en raza blanca. Su carácter multisistémico obliga a conocer los distintos aspectos involucrados en su manejo a fin de optimizar los resultados del tratamiento y los recursos invertidos en el tema, tanto en el sector público como el privado. En este documento se presentan, en estilo de manual, las normativas del Ministerio de Salud de Chile en cuanto a los principales aspectos del diagnóstico como también el tratamiento de las manifestaciones respiratorias de la enfermedad.

**Palabras Claves:** Fibrosis quística, diagnóstico, tratamiento, norma técnica, niños

### INTRODUCCION

La Fibrosis Quística (FQ) es la enfermedad hereditaria letal más frecuente en raza blanca. Se transmite de manera autosómica recesiva, de tal modo que una pareja de portadores tiene una probabilidad de 25% de un hijo con FQ en cada embarazo. En Chile, de acuerdo con la mezcla racial existente y los estudios de las mutaciones, se estima una incidencia probable de 1:6.000 a 1:8.000 recién nacidos vivos, con aproximadamente 30-40 casos nuevos anuales.

La enfermedad se produce por una mutación en el gen que codifica para la proteína CFTR (proteína reguladora de conductancia transmembrana de la FQ), ubicado en el brazo largo del cromosoma 7. A la fecha se han descrito más de 1.500 mutaciones que la determinan, siendo la más común la llamada mutación  $\Delta F508$ . El defecto de la proteína provoca un trastorno del transporte de cloro y sodio por las células de los epitelios, generándose un gran espesamiento de las secreciones, que determina daños en los epitelios secretores, siendo los principales órganos afectados el pulmón, páncreas, hígado, la piel, el aparato reproductor masculino y otros. La sobrevivencia media en los países desarrollados supera los 30 años, cifra que aún está lejos de alcanzarse en Chile. El presente documento constituye la Norma Técnica de Diagnóstico y Tratamiento Respiratorio de la FQ en nuestro país y representa la unificación de criterios de diversos especialistas del medio.

### DIAGNOSTICO

Este es uno de los aspectos más relevantes en el manejo de la enfermedad. En Chile, hay dos aspectos importantes que

es necesario mejorar: el subdiagnóstico y el diagnóstico tardío. Ambos determinan un inicio no oportuno del tratamiento, incrementándose la gravedad del daño, especialmente pulmonar y nutricional, dado que se ha demostrado que la intervención precoz mejora el pronóstico. Por lo anterior, es fundamental realizar el diagnóstico en la forma lo más precoz posible.

### Test del sudor

Este es el examen fundamental para la comprobación del diagnóstico. Su solicitud debe ser hecha frente a la sospecha clínica, después del primer mes de vida del paciente. La técnica estándar es la de Gibson y Cooke, que consiste en recolección del sudor inducida por iontoforesis con pilocarpina, midiendo el cloro con cloridómetro digital. Una técnica alternativa, de buen rendimiento, considerada de screening, es la toma de muestra con sistema Macroduct® y medición del cloruro de sodio a través de conductividad (Tablas 1 y 2). Se debe tener presente que puede haber valores falsos negativos por: falla técnica; primer mes de vida; edema e hipoproteinemia entre otros.

### ¿A quiénes se debe practicar el test del sudor?

Debido a que la presentación clínica de esta enfermedad es muy variada, es necesario hacer una mejor selección de los pacientes derivados para estudio que la utilizada hasta la fecha. En 1995, la OMS publicó criterios de sospecha diagnóstica de Fibrosis Quística a las distintas edades. El grupo de trabajo del Ministerio de Salud ha decidido simplificar la sospecha, estableciendo criterios de derivación para test de sudor, desde los distintos niveles de atención.

Correspondencia: Pedro Astudillo. Jefe de Unidad de Salud Respiratoria. Ministerio de Salud. E-mail: [pastudillo@minsal.cl](mailto:pastudillo@minsal.cl)

Tabla 1.- Valores de referencia según la técnica de Macroduct más conductividad

Valores	Resultado	Conducta
> 80 Eq NaCl mmol/L	Positivo	Confirmar diagnóstico con la técnica de Gibson y Cooke
50 a 80 Eq NaCl mmol/L	Limítrofe	Repetir test con técnica de Gibson y Cooke
< 50 Eq NaCl mmol/L	Negativo	En términos generales descarta diagnóstico. Ante fuerte sospecha clínica, reevaluar por especialista

**Derivación oportuna**

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

1. Neumonía a repetición (2 o más)
2. SBO refractario a tratamiento o persistente
3. Tos crónica de causa no precisada
4. Diarrea crónica, esteatorrea
5. Desnutrición crónica
6. Edema e hipoproteinemia en el lactante
7. Íleo meconial
8. Prolapso rectal
9. Ictericia neonatal prolongada
10. Obstrucción intestinal distal
11. Hepatomegalia y/o enfermedad hepática inexplicadas
12. Hermano con diagnóstico de FQ
13. Hermano fallecido por causa respiratoria

**Otros hallazgos que sugieren FQ**

1. Imágenes radiológicas intersticiales o retículo-nodulares persistentes o crónicas
2. Bronquiectasias
3. Hipocratismo digital
4. Presencia de *Pseudomonas aeruginosa* o *Staphylococcus aureus* en esputo, a cualquier edad.

**Estudio genético**

Debe efectuarse en todos los casos que ingresan al Programa Nacional. En la FQ confirmada, tiene utilidad en la

caracterización clínica, de severidad y en el pronóstico. En los casos de duda diagnóstica, puede ser un examen confirmatorio si se demuestra la presencia de mutación en los dos alelos.

**Screening neonatal**

No está disponible actualmente en Chile.

**CLASIFICACION DE LA SEVERIDAD**

Su objetivo es establecer canastas de prestaciones, costos y presupuestos, pero no determina el manejo individual de cada paciente. Se establece según el puntaje clínico de Schwachman - Kulczicky y el puntaje radiológico de Brasfield (Tabla 3).

Si ambos puntajes no establecen el mismo grado de severidad, debe considerarse el más grave. Por otra parte, si el puntaje establece como grado de severidad a un paciente como leve, pero éste tiene insuficiencia pancreática, debe ser catalogado inmediatamente como moderado. Finalmente, los pacientes infectados crónicamente *P. aeruginosa* deben ser clasificados en un grado superior de severidad al que les asignó el puntaje inicialmente.

**EXÁMENES COMPLEMENTARIOS****Exámenes Generales**

1. Hemograma, VHS, PCR.

Tabla 2.- Valores de referencia según la técnica de Gibson y Cooke

Valores	Resultado	Conducta
Cloro > 60 mEq/L	Positivo	El test debe repetirse para certificar el diagnóstico
Cloro 40-60 mEq/L	Limítrofe	• Repetir el test: En caso de duda, frente a una alta sospecha clínica, debe derivarse al especialista.
		• Si se dispone de estudio genético está indicado hacerlo
Cloro < 40 mEq/L	Negativo	En términos generales descarta diagnóstico. Ante fuerte sospecha clínica, reevaluar por especialista

Tabla 3.- Clasificación del grado de severidad en Fibrosis Quística

Grado de severidad	Clínica o puntaje de Shwachman	Radiografía de tórax o puntaje de Brasfield
Leve	75-100	20-25
Moderado	41-74	10-19
Grave	≤40	9

2. Perfil bioquímico
3. Electrolitograma plasmático
4. Inmunoglobulinas séricas

### Evaluación Respiratoria

#### Radiografía de tórax en proyección AP y lateral

Debe efectuarse al momento del diagnóstico para establecer grado de severidad (puntaje de Brasfield).

#### Función pulmonar

La espirometría y la curva flujo-volumen deben efectuarse desde los 5-6 años de edad según la colaboración de cada niño. Las pruebas de función pulmonar se correlaciona con el grado de avance de la enfermedad. El primer parámetro en comprometerse es el flujo espiratorio forzado en la porción 25-75% (FEF<sub>25-75%</sub>) que refleja compromiso de vía aérea pequeña. El volumen espiratorio forzada en el primer segundo (VEF<sub>1</sub>) permite anticipar y evaluar exacerbaciones agudas y la respuesta al tratamiento, siendo además el principal parámetro de seguimiento, orientando el pronóstico. La espirometría debe realizarse idealmente en cada visita (2-3 meses), siendo el periodo mínimo cada 3 meses y además en cada una de las exacerbaciones bronquiales.

#### Saturación arterial de oxígeno

Practicar oximetría de pulso en cada control ambulatorio. La disminución de los valores puede indicar una exacerbación aguda o, en los casos más graves, la instalación de una insuficiencia respiratoria crónica oxígeno dependiente.

#### IgE total anual

Ver sección de Aspergillosis Broncopulmonar Alérgica

#### Estudio bacteriológico de esputo

La muestra para cultivo bacteriológico corriente se debe tomar todos los meses. En los niños pequeños, se debe tomar la muestra mediante la asistencia kinésica mientras que en los niños mayores mediante la tos autoinducida. Efectuar

mensualmente en pacientes estables o cada vez que se presente una descompensación o exacerbación bronquial. Una muestra adecuada debe contener menos de 10 células epiteliales y más de 25 polimorfonucleares (PMN) por campo. Se puede inducir el esputo mediante la nebulización con solución hipertónica al 5-6% durante 10 minutos; si esta fracasa la obtención del esputo deberá ser mediante una muestra de hisopado faríngeo. Los requisitos para un confiable estudio bacteriológico se muestran en el anexo 2.

#### Tomografía computada de tórax

Los cambios tomográficos en la TAC de alta resolución se correlacionan estrechamente con el puntaje clínico y de la función pulmonar. Son precoces e incluso aparecen antes de los cambios espirométricos, por lo que son de gran importancia pronóstica y para la evaluación del grado de avance del daño pulmonar.

El examen ideal debiera consistir en cortes de 1,5-2 mm de grosor y a intervalos de 10 mm, desde el ápice pulmonar hasta debajo del ángulo costo-frénico. Se requiere técnica helicoidal en los menores de 5 años. La TAC de alta resolución debe ser realizada para la evaluación inicial después del diagnóstico, y luego una vez por año.

#### Tomografía computada cavidades paranasales

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

## TRATAMIENTO

### Kinesiterapia respiratoria

Es la principal herramienta del tratamiento respiratorio. Debe ser practicada en todos los pacientes por lo menos dos veces por día desde el momento del diagnóstico de la enfermedad de forma permanente y aumentar el número de intervenciones en los períodos de crisis o sobreinfección. Existen dispositivos de ayuda para una adecuada kinesiterapia como:

- PEP mask: Mascarilla con una válvula inspiratoria y otra espiratoria que ofrecen resistencias espiratorias variables. El nivel de presión espiratoria positiva es monitorizado a través de un manómetro.

- Flutter® y Acapella®: Dispositivos manuales que  generan impulsos de presión positiva oscilatoria en la  vía aérea al espirar a través del ellos.
- chaleco vibrador. Chaleco inflable conectado a un  compresor de pulsos, generando oscilación de alta  frecuencia sobre la pared torácica.

### Deportes y recreación

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

### Capacitación y educación

A los padres, familiares y al propio paciente.

### Medidas de prevención

Mantener el plan de vacunación habitual más antigripal cada año. Además, se debe administrar vacuna antineumocócica, antihepatitis A y B y antivariola.

Con el fin de evitar infecciones cruzadas se recomienda

no enviar a Sala Cuna, citas diferidas, crear policlínico especial interespecialidad, hospitalizar en aislamiento.

### ANTIBIOTICOS

#### Tratamiento antibiótico en la exacerbación

Debe plantearse la presencia de exacerbación y tomar cultivo de expectoración ante la presencia de dos o más de los siguientes síntomas y signos:

- Aumento de la tos y/o secreciones bronquiales
- Cambio en el volumen, apariencia y color de la  expectoración
- Aparición de hemoptisis o expectoración hemoptoica
- Aumento de la frecuencia respiratoria o de la disnea
- Nuevos hallazgos en la auscultación pulmonar
- Nuevos infiltrados en la radiografía de tórax

Tabla 4.- Puntaje de gravedad en Fibrosis Quística, según la tomografía computada de tórax: Score de Brody

Categoría <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>
Severidad bronquiectasias <input type="checkbox"/>	Ausente <input type="checkbox"/>	Leve: diámetro lumen <input type="checkbox"/> ligeramente mayor que <input type="checkbox"/> el de los vasos adyacentes <input type="checkbox"/>	Moderado: lumen 2 <input type="checkbox"/> o 3 veces el de los <input type="checkbox"/> vasos adyacentes <input type="checkbox"/>	Severo: lumen más de <input type="checkbox"/> 3 veces el de los <input type="checkbox"/> vasos adyacentes <input type="checkbox"/>
Severidad del <input type="checkbox"/> engrosamiento <input type="checkbox"/>	Ausente <input type="checkbox"/>	Leve: grosor pared <input type="checkbox"/> bronquial igual al diámetro <input type="checkbox"/> de vasos adyacentes <input type="checkbox"/>	Moderado: grosor <input type="checkbox"/> pared bronquial <input type="checkbox"/> mayor a y hasta 2 <input type="checkbox"/> veces el diámetro de <input type="checkbox"/> los vasos adyacentes <input type="checkbox"/>	Severo: grosor pared <input type="checkbox"/> bronquial más de 2 <input type="checkbox"/> veces el diámetro <input type="checkbox"/> de los vasos <input type="checkbox"/> adyacentes <input type="checkbox"/>
Extensión de las <input type="checkbox"/> bronquiectasias* <input type="checkbox"/>	Ausente <input type="checkbox"/>	1 - 5 <input type="checkbox"/>	6 - 9 <input type="checkbox"/>	Más de 9
Extensión de los impactos <input type="checkbox"/> mucosos*	Ausente <input type="checkbox"/>	1 - 5 <input type="checkbox"/>	6 - 9 <input type="checkbox"/>	Más de 9
Extensión de las <input type="checkbox"/> saculaciones o abcesos*	Ausente <input type="checkbox"/>	1 - 5 <input type="checkbox"/>	6 - 9 <input type="checkbox"/>	Más de 9
Generaciones <input type="checkbox"/> bronquiales involucradas en bronquiectasias o en impactos mucosos	Ausente <input type="checkbox"/>	Hasta la cuarta <input type="checkbox"/>	Hasta la quinta <input type="checkbox"/>	Hasta la sexta y distal
Severidad de las bulas <input type="checkbox"/>	Ausente <input type="checkbox"/>	Unilateral, no mayor de 4 <input type="checkbox"/>	Bilateral, <input type="checkbox"/> no mayor de 4	Mayor de 4 <input type="checkbox"/>
Severidad del enfisema* <input type="checkbox"/>	Ausente <input type="checkbox"/>	1 - 5 <input type="checkbox"/>	Más de 5 <input type="checkbox"/>	No aplicable
Severidad del mosaico <input type="checkbox"/> de perfusión*	Ausente <input type="checkbox"/>	1 - 5 <input type="checkbox"/>	Más de 5 <input type="checkbox"/>	No aplicable
Severidad del colapso o <input type="checkbox"/> consolidación	Ausente <input type="checkbox"/>	Subsegmentaria <input type="checkbox"/>	Segmentaria o lobar <input type="checkbox"/>	No aplicable

(\*) Número de segmentos broncopulmonares

Tabla 5.- Alternativas de antibióticos orales en Fibrosis Quística

Antibióticos	Dosis (mg/Kg/día)	N° Dosis/día	Patógenos
Ciprofloxacino	20 – 30 (máx. 1,5 gr/día)	2	PA, SA, HI
Cloxacilina	200 (máx. 3 gr/día)	4	SA
Flucloxacilina	100 (máx. 2 gr/día)	3	SA
Amoxicilina + Acido Clavulánico	100 (máx. 2 gr/día)	3	HI, MC
Clindamicina	20-40 (máx. 1 gr/día)		
Linezolid*	<5 años: 10	3	SAMR
	>5 años: 20	2	SAMR
	(máx. 1.2 g/día)		

PA: *Pseudomonas aeruginosa*; SA: *Staphylococcus aureus*; SAMR: SA metilino resistente; HI: *Haemophilus influenzae*; MC: *Moraxella catarrhalis*;

(\*) Uso excepcional, sólo en *Stafilococcus* multirresistente, alergia a vancomicina o para evitar hospitalización en pacientes adultos.

- Deterioro de las pruebas de función pulmonar (caída de VEF<sub>1</sub> ≥ 10% y/o reducción de 2 o más puntos en la saturación de O<sub>2</sub>)
- Pérdida del apetito, decaimiento, baja de peso
- Fatiga o disminución de la tolerancia al ejercicio
- Fiebre (infrecuente en FQ)
- Leucocitosis y/o aumento de VHS

Debe considerarse diagnóstico diferencial con etiología viral durante períodos epidémicos. Frente a la exacerbación, el paciente debe hospitalizarse en aislamiento, tomar cultivo para bacterias, hongos y mycobacterias, e iniciar tratamiento antibiótico.

- a) Paciente con cultivos previos negativos: Cloxacilina + Amikacina + Ceftazidima hasta la llegada del cultivo. Si es positivo, el tratamiento debe adecuarse al microorganismo encontrado y su antibiograma (ver tratamiento específico, Tablas 5 y 6). Si es negativo, completar 2 semanas de tratamiento. Frente a la presencia

de *Pseudomonas aeruginosa* siempre asociar 2 antibióticos.

- b) Paciente con cultivos previos positivos: iniciar según el resultado de su último cultivo:

- *Staphylococcus aureus* metilino sensible: Cloxacilina IV x 21 días. Se puede cambiar a vía oral después de la segunda semana
- *Staphylococcus aureus* metilino resistente: Vancomicina IV x 21 días
- *Pseudomonas aeruginosa*: Asociar Ceftazidima + Amikacina, por vía IV, por un mínimo de 14 días.
- *Pseudomonas* resistente a Ceftazidima: Asociar 2 antibióticos de acuerdo a antibiograma
- Microorganismos habituales (*Neumococo*, *Haemophilus* sp, *Moraxella*, *Streptococcus pyogenes*, etc): usar tratamiento convencional por 14 días.

- c) Antibióticos de excepción:

- *Staphylococcus aureus* metilino resistente, en alérgicos

Tabla 6.- Tratamiento antibiótico parenteral en la exacerbación pulmonar de la Fibrosis Quística

Antibióticos	Dosis (mg/Kg/día) vía intravenosa.	N° Dosis/día	Patógenos	
Aminoglucósidos Amikacina	20 (max. 1 gr/día)	2	PA, SA, HI	
Penicilinas Cloxacilina	200 (max. 8 gr/día)	4	SA	
Cefalosporinas Ceftazidima	200 (max. 8 gr/día)	4	PA, BC, HI	
Medicamentos de 2ª elección	Vancomicina	60 (max. 2 gr/día)	3-4	SAMR
	Imipenem	60-100 (max. 3 gr/día)	3-4	PA resistente
	Clindamicina	20-40 (max. 2,4 gr/día)	3-4	SA o Anaerobios

PA: *Pseudomonas aeruginosa*; SA: *Staphylococcus aureus*; SAMR: SA metilino resistente; HI: *Haemophilus influenzae*; BC: *Burkholderia cepacia*.

▣ Vancomicina: Linezolid por vía oral o IV.

- ▣ *Pseudomonas aeruginosa* multiresistente: Imipenem, ▣ Ticarcilina.

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

#### Tratamiento de cultivo positivo sin exacerbación

##### Primera infección por *Pseudomonas aeruginosa* o *Staphylococcus aureus*

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

- ▣ *Pseudomonas aeruginosa*: Uso ambulatorio de Tobramicina o Colistín en aerosol más Ciprofloxacino oral ▣ por 3 semanas. Si no se dispone de Tobramicina o Colistín, hospitalizar y tratar igual que una exacerbación
- ▣ *Staphylococcus aureus*: Cloxacilina o Flucloxacilina ▣ por vía oral durante 3 semanas, asociado a cefadroxilo ▣ o clindamicina oral. Si es metilino resistente: ▣ hospitalizar y tratar con Vancomicina IV por 3 semanas.

#### Infección endobronquial crónica

Se define como la presencia de cultivos positivos en más de la mitad de las muestras durante 1 año calendario. El tratamiento tiene como finalidad disminuir la carga bacteriana, pero no pretende necesariamente negativizar los cultivos (Tabla 7).

- ▣ *Pseudomonas aeruginosa*: Se usa tratamiento en ciclos ▣ de un mes, seguido de un mes de descanso: ▣ Tobramicina, sulfato de Colistín, o Gentamicina por ▣ vía inhalatoria, en orden de preferencia. En casos ▣ seleccionados, se hospitalizará el paciente en forma ▣ programada para tratamiento IV.
- ▣ *Staphylococcus aureus*: Se tratan sólo las exacerba- ▣ ciones, no la infección crónica

#### Infección intermitente

Se define como la presencia de cultivos positivos en menos de la mitad de las muestras durante 1 año calendario.

- ▣ *Pseudomonas aeruginosa*: Uso ambulatorio de Colistín ▣ en aerosol más Ciprofloxacino oral por 3 semanas. ▣ Si no se dispone de Colistín, hospitalizar y tratar igual ▣ que una exacerbación. Se usa el doble de dosis de ▣ Colistín respecto de la primera infección.
- ▣ *Staphylococcus aureus*: Se tratan sólo las exacerba- ▣ ciones, no la infección crónica. Tratar igual que en la ▣ primera infección

#### BRONCODILATADORES

##### Beta<sub>2</sub> agonistas de acción corta

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

##### Beta<sub>2</sub> agonistas de acción prolongada

Utilizar en aerosol presurizado con aerocámara, asociado a corticoide inhalado, en mayores de 2 años, en los casos de hiperreactividad bronquial grave y se demuestren beneficios clínicos y/o funcionales.

#### CORTICOESTEROIDES▣

##### Corticoides sistémicos

Usar en obstrucción aguda severa de la vía aérea como cura corta de 5-7 días, en dosis de 1-2 mg/kg/día con tope de 40 mg/día, en dosis única matinal.

##### Corticoides inhalatorios

Indicado en pacientes con hiperreactividad bronquial demostrada.

#### MUCOLÍTICOS

##### DNasa (Viscozyme<sup>MR</sup>)

- ▣ Usar en exacerbaciones durante la hospitalización, ▣ independientemente de la edad
- ▣ Uso crónico en pacientes estables: Indicado en los ▣ siguientes casos:
  - ▣ Pacientes de 6 años o más, capaces de realizar pruebas ▣ de función pulmonar reproducibles (variabilidad entre ▣ test < 5%)
  - ▣ VEF<sub>1</sub> ≥40% del esperado
  - ▣ Deterioro de al menos 10% en su función pulmonar ▣ basal, corroborado durante 3 meses en pruebas ▣ mensuales
  - ▣ Pacientes que cumplan estrictamente la terapia conven- ▣ cional

La dosis a emplearse será 2,5 mg (2,5 ml) sin diluir, en nebulizador PARI LC jet plus hasta que se consuma todo (10-15 minutos) en días alternos. Previa a la nebulización debe administrarse 2 puff de Beta<sub>2</sub> agonista y posterior a ella (no más de 2 horas), una sesión de kinesiterapia. Luego de 2 meses, durante un periodo de estabilidad, debe evaluarse la respuesta clínica y funcional. Si no continúa la caída o si hay mejoría de la función pulmonar se debe continuar y reevaluar a los 3 y 6 meses. Si continúa el deterioro, se suspende tratamiento por falta de respuesta. Los efectos adversos mas frecuentes son alteraciones de la voz, faringitis, edema facial y malestar gástrico que son transitorios y no constituyen indicación de suspensión de la droga.

**Solución hipertónica al 5%**

- Es una alternativa barata y segura
- Se prepara con solución de NaCl al 10%, diluida con  agua bidestilada en partes iguales. De la solución hipertónica al 5% nebulizar 4 ml 2 veces al día
- Usar sola o alternada con a DNasa
- Medir con función pulmonar a los 3 meses y continuar  dependiendo del resultado
- La secuencia para su administración será (en los pacientes que usan más de un fármaco por vía inhalatoria):  primero Beta2-agonista, luego DNasa, luego kinesioterapia y finalmente antibiótico.

**Otros mucolíticos (orales o inhalatorios)**

No tienen indicación en FQ.

**ANTINFLAMATORIOS: Azitromicina**

Indicar en pacientes que tengan o hayan tenido infección por *Pseudomonas aeruginosa*. Usar tres veces por semana, una vez al día, en las siguientes dosis:

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

**TRASPLANTE DE PULMON**

En nuestro país es un procedimiento de excepción que debe ser evaluado en cada caso por un equipo multidisciplinario. Se puede considerar en pacientes en condición estable y con VEF<sub>1</sub> inferior a 30%.

**Indicaciones**

1. FEV<sub>1</sub> ≤30% del predicho con:
  - Deterioro progresivo de la función pulmonar
  - Aumento del número de hospitalizaciones
  - Hemoptisis masiva
  - Neumotórax recurrente
  - Desnutrición progresiva
  - Caída rápida del FEV<sub>1</sub>
2.  Hipoxemia: PaO<sub>2</sub> <55 mmHg
3.  Hipercapnia: PaCO<sub>2</sub> >50 mmHg
4.  Pronóstico de supervivencia estimada <50% a 2 años
5.  Interconsulta más precoz en mujeres que tienen peor  pronóstico

**Contraindicaciones absolutas**

1.  Infecciones: VIH-Hepatitis B o C, Tuberculosis
2.  Disfunción orgánica mayor

3.  Enfermedad cardiovascular severa
4.  Enfermedad hepática: Hepatitis infecciosa C
5.  Insuficiencia renal: *Clearance* creatinina < 50 ml/min
6.  Compromiso de otros órganos mayores
7.  Disfunción familiar (no cumplimiento de tratamiento)

**Contraindicaciones relativas**

1.  Colonización con *Stenotrophomonas maltophilia*
2.  Osteoporosis sintomática
3.  Artropatía relacionada a FQ
4.  Infección por hongos o micobacterias atípicas
5.  Xifoesciosis severa
6.  Uso de altas dosis de corticoides
7.  Desnutrición u obesidad
8.  Ventilación mecánica
9.  Problemas psicosociales
10.  Drogadicción

**Complicaciones post trasplante**

1.  Bronquiolitis obliterante (causa principal)
2.  Rechazo agudo
3.  Infección: viral, bacteriana, hongos y protozoos
4.  Toxicidad por inmunosupresores:
  - a.  Nefrotoxicidad
  - b.  Hipertensión
  - c.  Hirsutismo
  - d.  Hiperplasia gingival
5.  Diabetes
6.  Hiperlipidemia
7.  Enfermedad linfoproliferativa post-trasplante (EBV)
8.  Convulsiones

**COMPLICACIONES DE LA FIBROSIS QUÍSTICA****Complicaciones respiratorias**

- Insuficiencia respiratoria: Tratamiento convencional.
- Dolor torácico: El dolor torácico inespecífico es generalmente de origen músculo-esquelético y raramente  se origina en el pulmón o pleura. Su tratamiento es  sintomático (analgésicos y antiinflamatorios no esteroi- dales).
- Neumotórax y neumomediastino: Se manifiesta como  dolor torácico unilateral, de inicio brusco. Se diagnostica  con una Radiografía de tórax de pie. El tratamiento  debe hacerse en forma habitual.

**Tabla 7.- Terapia antibiótica en aerosol en Fibrosis Quística  
(usar compresor y nebulizador PARI LCplus)**

Antibióticos	Dosis c/12 horas	Sólo/Asociado	Vía	Duración
Tobramicina*	300 mg	Ampolla 5 ml sin diluir	Nebulización	10 min
Gentamicina	80 mg	Diluida en S. Fisiol 2-4 ml	Nebulización	5-10 min

\*Usar mes por medio

### Hemoptisis

- Hospitalizar
  - Suspender drogas potencialmente hemorrágicas o irritantes de vía aérea (aspirina, antibióticos aerosolizados, etc)
  - Reposo en decúbito supino con cabecera levantada a 30°. Si es posible determinar el sitio de sangramiento, colocar en decúbito lateral con el sitio sangrante hacia abajo
  - Oxígeno terapia según necesidad
  - Suspender la kinesiterapia respiratoria
  - Tomar hematocrito, hemoglobina y screening de coagulación
  - Administrar vitamina K por vía IM (0,5 mg/kg dosis máxima 10 mg) en espera de exámenes y ácido tranexámico (Espencil<sup>®</sup>) 30-50 mg/kg/día, fraccionados cada 6-8 horas, por vía IV.
  - Transfusión sanguínea en caso de hemoptisis masiva, con signos de inestabilidad hemodinámica.
  - Si la hemorragia persiste, en un paciente hemodinámicamente estable, realizar endoscopia para ubicar sitio de sangramiento para programar angiografía selectiva con embolización o eventualmente cirugía.
- d) Nuevas imágenes radiológicas (bajo valor diagnóstico)
- e) Si la IgE total anual es > 500 UI se debe solicitar IgE específica
- Tratamiento
    - o Corticosteroides sistémicos: Constituye el tratamiento principal
    - o Prednisona: 2 mg/kg/día (máximo 40 mg diarios) por 2 semanas, luego 1 mg/kg/día por 2 semanas y luego pasar a días alternos por 2-3 meses. La reducción de la dosis dependerá de la respuesta clínica y serológica (IgE total)
    - o Tratamiento antifúngico: Indicado en casos de mala respuesta a corticoides
    - o Itraconazole: 5 mg/kg/día, dividido en 2 dosis con un máximo de 400 mg por 3 a 6 meses. Vigilar función renal y hepática (Tabla 8).

### Anexo I.-

#### LABORATORIO MICROBIOLÓGICO EN FQ

##### Requisitos para el laboratorio

- Tener un protocolo para el procesamiento de las muestras
- Tinción de Gram para determinar si son adecuadas
- Utilizar los medios de cultivo recomendados en FQ
- Usar test de difusión con disco de Kirby-Bauer para estudiar susceptibilidad
- Capacidad de reportar fenotipo mucóide para los aislados de *P. aeruginosa*
- Capacidad de diagnóstico para *B. cepacia*

##### Muestras

- Expectoración, hisopado orofaríngeo (en lactantes y niños que no expectoran), lavado broncoalveolar

### Aspergilosis Broncopulmonar Alérgica

- Sospecha diagnóstica: Deterioro clínico agudo o subagudo no atribuible a otra etiología
- Criterios diagnósticos de diagnóstico:
  - a) IgE total > 1000 UI (Alto valor diagnóstico)
  - b) Test cutáneo o IgE específica (+) a *Aspergillus fumigatus* (alto valor diagnóstico)
  - c) Anticuerpos IgG positivos a *Aspergillus* (bajo valor diagnóstico)

**Tabla 8.- Antifúngicos orales en Fibrosis Quística**

Antibióticos	Dosis (mg/Kg/día)	N° Dosis/día	Patógenos
Itraconazol	5 (max. 400 mg/día)	2	ABPA resistente a esteroides

ABPA: Aspergilosis Broncopulmonar alérgica

Tabla 9.- Medios de cultivo específico en Fibrosis Quística

Agente	Medios de cultivo
<i>S. aureus</i>	Agar manitol salado
<i>H. influenzae</i>	Agar chocolate + Bacitracina
<i>P. aeruginosa</i>	Agar Mac Conkey
<i>B. cepacia</i>	PC agar : <i>Pseudomonas cepacia</i> agar BCSA : agar selectivo <i>B. cepacia</i> OFPBL agar: oxidativo/fermentativo, Polimixina B, Bacitracina, lactosa Requiere confirmación de un laboratorio de referencia
<i>S. maltophilia</i>	Agar Mac Conkey Agar VIA: Agar manitol + Vancomicina + Imipenem + Anfotericina B
<i>A. xylosoxidans</i>	Agar Mac Conkey
Mycobacterias no TBC	Medios cultivo especiales (Agar Lowenstein-Jensen o Agar Middelbrook) Crecimiento lento Descontaminación con NaOH 1% y ácido oxálico 5%

- De excepción: Biopsia pulmonar, punción transtraqueal o punción pulmonar percutánea.

#### Técnica

- Hisopado orofaríngeo: Utilizar una tórula gruesa desde la pared posterior de la faringe pasando sobre las amígdalas. Colocar en frasco estéril con o sin medio de transporte.
- Expectoración: Aseo de la cavidad oral previa a la toma. Hacer una inspiración profunda y un esfuerzo de tos evitando contaminación con saliva. Si el paciente no es capaz debe ser tomado con kinesiólogo. Colocar en frasco estéril de boca ancha sin medio de transporte. Una alternativa es el esputo inducido (solución hipertónica).
- Lavado Broncoalveolar: Los anestésicos locales pueden inhibir crecimiento bacteriano, por tanto la muestra debe procesarse rápidamente.

#### Transporte de la muestra

Rápido (idealmente menor a 3 horas) y procesar inmediatamente o guardar a 4° C. Identificar la muestra como: FQ (para procesamiento especial).

#### Procesamiento de la muestra

Estudio de gram: Evaluar la calidad de la muestra, mediante la presencia de células descamativas mas de 10 células por campo y la probabilidad del agente etiológico.

#### Cultivos (ver Tabla 9)

##### Test susceptibilidad

- P. aeruginosa* y *cepacia*: Difusión con disco Kirby-Bauer
- Haemophilus influenzae*: Producción de  $\beta$ -lactamasa
- Stafilococcus aureus*: Resistencia a la oxacilina

##### Test especiales de susceptibilidad y test de sinergia

- Cepas multiresistentes
- Alergia a drogas
- Falla al tratamiento antibiótico convencional
- Antes y después de un trasplante pulmonar