



MinSalud
Ministerio de Salud
y Protección Social

**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Guía de Práctica Clínica

para la prevención, diagnóstico,
tratamiento y rehabilitación de
Fibrosis Quística

Para uso de profesionales de salud. 2014 - **Guía No. 38**



Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud



A.C.N.P.
Asociación Colombiana
de Neumología Pediátrica



© Ministerio de Salud y Protección Social - Colciencias

Guía de Práctica Clínica para la prevención, diagnóstico,
tratamiento y rehabilitación de Fibrosis Quística.

Guía No. 38

ISBN: 978-958-8838-91-5

Bogotá. Colombia

Noviembre de 2014

Nota legal

Con relación a la propiedad intelectual debe hacerse uso de los dispuesto en el numeral 12 de la convocatoria 563 del 2012 y la cláusula decimo segunda - propiedad intelectual “En el evento en que se llegaren a generar derechos propiedad intelectual sobre los resultados que se obtengan o se pudieran obtener en el desarrollo de la presente convocatoria y del contrato de financiamiento resultante de ella, estos serán de COLCIENCIAS y del Ministerio de Salud y Protección Social” y de conformidad con el clausulado de los contratos suscritos para este efecto.





MinSalud
Ministerio de Salud
y Protección Social

ALEJANDRO GAVIRIA URIBE
Ministro de Salud y Protección Social

FERNANDO RUIZ GÓMEZ
Viceministro de Salud y Prestación de Servicios

NORMAN JULIO MUÑOZ MUÑOZ
Viceministro de Protección Social

GERARDO BURGOS BERNAL
Secretario General

JOSÉ LUIS ORTIZ HOYOS
Jefe de la Oficina de Calidad



YANETH GIHA TOVAR

Directora General

ALICIA RÍOS HURTADO

Subdirectora General (E)

LILIANA MARÍA ZAPATA BUSTAMANTE

Secretaria General

ALICIA RIOS HURTADO

Directora de Redes de Conocimiento

LUCY GABRIELA DELGADO MURCIA

Directora de Fomento a la Investigación

JAIME EDUARDO CASTELLANOS PARRA

Gestor del Programa Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación en Salud

HILDA GRACIELA PACHECO GAITÁN

Seguimiento técnico e interventoría

DAVID ARTURO RIBÓN OROZCO

Seguimiento técnico e interventoría





Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud

HÉCTOR EDUARDO CASTRO JARAMILLO

Director Ejecutivo

AURELIO MEJÍA MEJÍA

Subdirector de Evaluación de Tecnologías en Salud

IVÁN DARÍO FLÓREZ GÓMEZ

Subdirector de Producción de Guías de Práctica Clínica

JAVIER HUMBERTO GUZMAN

Subdirección de Implantación y Disseminación

DIANA ESPERANZA RIVERA RODRÍGUEZ

Subdirectora de Participación y Deliberación

SANDRA LUCÍA BERNAL

Subdirección de Difusión y Comunicación

ENTIDAD EJECUTORA



ENTIDADES COEJECUTORAS



SOCIEDADES CIENTÍFICAS PARTICIPANTES



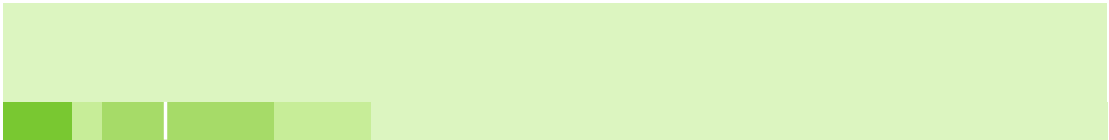
INSTITUCIONES EDUCATIVAS O UNIVERSIDADES



INSTITUCIONES PARTICIPANTES

FUNDACIONES DE PADRES Y PACIENTES





DERECHOS DE AUTOR

De acuerdo con el artículo 20 de la Ley 23 de 1982, los derechos patrimoniales de esta obra pertenecen al Departamento de Ciencia, Tecnología e Innovación, COLCIENCIAS, institución que otorgó el apoyo económico y realizó la supervisión de su ejecución, y al Ministerio de Salud y Protección Social, institución que diseñó los lineamientos generales para la elaboración de guías de atención integral en el país, sin perjuicio de los derechos morales a los que haya lugar de acuerdo con el artículo 30 de la misma ley.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a quienes nos colaboraron con sus aportes en algún momento durante el desarrollo de esta guía: doctores Óscar Javier Quintero Hernández (Gastropediatra), Margarita Pedraza Galvis (Pediatra, Epidemióloga), Ranniery Acuña Cordero (Neumólogo Pediatra), Jennifer Villar Zapata (Pediatra), Nutricionista Dietista, Magister en Ciencias Biomédicas, Ángela Bohórquez Poveda y Coordinadora del Programa de fibrosis quística (HIUSJ) y TR Martha Gantívar Contreras.

CONFORMACIÓN DEL GRUPO DESARROLLADOR

Líder del grupo desarrollador

Catalina Vásquez Sagra

Coordinador metodológico

Alejandro Colmenares Betancourt

Coinvestigadores

Danitza Madero Oróstegui

Jenny Libeth Jurado Hernández

Grupo desarrollador

José Ricardo Aristizábal Duque

Iván Stand Niño

Martha Isabel Álvarez Larrañaga

Bertha Agudelo Vega

Nancy Bernal Camargo

Olga Morales Múnera

Sonia Restrepo Gualteros

María Victoria Urueña Zuccardi

Angélica Pachón Aya

Leidy Nieto Téllez

Oscar Barón Puentes

Amador Ovalle Rodríguez

Jimmy Sastoque Torres

Heidi Eliana Mateus Arbeláez

José Fernando Vera Chamorro

Fernando Sarmiento Quintero

Nenna Lung de Martínez

Clara Grisales Rodríguez

Adriana Amaya Camargo

Alejandra Rincón Bolívar

Expertos metodológicos

Magda Cepeda Gil

Merideidy Plazas Vargas

Expertos en economía de la salud

Oscar Andrés Gamboa Garay

Nelly Moreno Silva

Carlos Gamboa Garay

Ana Milena Gil Quijano

Representantes de padres y pacientes

Liliana Eloísa Herrera Calle

Diseño de material educativo

Jenny González Blanco

Coordinación editorial

Eliana Correa Vera

Pedro Herrera Gómez

Coordinación operativa

Ángela Vásquez Alba

SIGLAS

SIGNIFICADO

AGREE II	<i>Appraisal of Guidelines Research and Evaluation</i>
AINE	Antiinflamatorios no esteroideos
ARH2	Antagonistas del receptor H2
AUDC	Ácido ursodesoxicólico
CAG	Coefficiente de absorción de grasa
CCI	Corticosteroide inhalado
CFF	<i>Cystic Fibrosis Foundation</i>
CFTR	<i>Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>
CVF	Capacidad vital forzada
DIOS	Síndrome de obstrucción intestinal distal
DRFQ	Diabetes relacionada con la fibrosis quística
FQ	Fibrosis quística
GDG	Grupo Desarrollador de la Guía
GPC	Guía de práctica clínica
GRADE	<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>
HRB	Hiperreactividad bronquial
IBP	Inhibidores de la bomba de protones
IC	Intervalo de confianza
IECAS	Instituto para la Evaluación de la Calidad y Atención en Salud
IMC	Índice de masa corporal
MNT	Micobacterias no tuberculosas
NE	Nutrición entérica
PICO	Paciente, Intervención, Comparador, Resultados (<i>outcomes</i>)
PTOG	Prueba de tolerancia oral a la glucosa
RSL	Revisión sistemática de la literatura
SGSSS	Sistema General de Seguridad Social en Salud
SSH	Solución salina hipertónica
TACAR	Tomografía computadorizada de alta resolución
TIR	Tripsinógeno inmunorreactivo
VEF1	Volumen respiratorio forzado

Tabla de contenido

1. Resumen Ejecutivo	15
2. Sección Introductoria	17
2.1 Antecedentes e información epidemiológica general	17
2.2 Justificación de la GPC	28
2.3 Alcances y objetivos de la gpc	29
3. Sección de descripción metodológica	32
3.1 Conformación del GDG	32
3.2 Formulación de preguntas e identificación y graduación de desenlaces	32
3.3 Búsqueda, evaluación de GPC y selección de GPC como fuente de evidencia	36
3.4 Método de graduación de la fuerza de las recomendaciones y el significado de cada uno de los niveles posibles	40
4. Sección de preguntas, evidencia y recomendaciones	42
4.1 Preguntas clínicas	42
4.2 Respuesta a la pregunta	86
4.3 Estrategias para la implementación de la GPC	87
5. Indicadores de la Guía de Práctica Clínica	104
6. Apéndice	107
7. Referencias	110
8. Anexos	115

Lista de Tablas

Tabla 1	Características fenotípicas indicativas de fibrosis quística	20
Tabla 2	Claves diagnósticas según la edad	21
Tabla 3	Valores de referencia de electrolitos en sudor (lontoforesis)	22
Tabla 4	Resultados de selección de las guías encontradas en la revisión sistemática	38
Tabla 5	Graduación de las recomendaciones (GRADE)	41
Tabla 6	Significado y representación gráfica de los niveles de evidencia (GRADE)	41
Tabla 7	Criterios que definen una exacerbación pulmonar en fibrosis quística	60
Tabla 8	Recomendaciones priorizadas	89
Tabla 9	Instrumento GLIA para recomendaciones trazadoras	91
Tabla 10	Herramienta 14. Matriz para la identificación de barreras y facilitadores	96
Tabla 11	Categorías de indicadores: estructura, proceso o resultado	104
Tabla 12	Ficha técnica de los indicadores de la GPC	105

1. Resumen Ejecutivo

Introducción y antecedentes.

La fibrosis quística es una enfermedad autosómica recesiva, causada por mutaciones que alteran la proteína reguladora de transmembrana, la cual, por ser un canal de cloro y sodio, altera las secreciones de las principales glándulas exocrinas del organismo. Tiene un impacto en la calidad y la expectativa de vida como consecuencia del deterioro de la función de varios órganos, principalmente los pulmones y el páncreas, que comprometen seriamente el estado nutricional de los afectados. La incidencia en la ciudad de Bogotá, según un estudio de tamización neonatal, es de 1 en 8.297 recién nacidos. El primer registro colombiano de fibrosis quística, realizado por la ACNP en el 2004, encontró que el diagnóstico se había hecho tardíamente, a los 3,6 años en promedio, que prefiga un compromiso nutricional y respiratorio más temprano, más serio y complicaciones irreversibles. Históricamente, la fibrosis quística ha sido manejada de manera amplia, con intervenciones variadas que han logrado, en los últimos 25 años, un cambio notable en la expectativa de vida, que con los nuevos avances terapéuticos permiten augurar un mejor futuro para estos pacientes.

Justificación.

La enfermedad no es bien conocida por los profesionales que deben diagnosticarla y tratarla. Persiste gran variabilidad en las pruebas diagnósticas requeridas para precisar el diagnóstico y en la calidad de las mismas. Las opciones terapéuticas no están estandarizadas.

Objetivos.

Ofrecer recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible, para promover la prevención, el diagnóstico precoz y la atención integral de la fibrosis quística en Colombia.

Población a la que se dirige.

Pacientes de ambos sexos con diagnóstico de fibrosis quística con diferentes grados de gravedad de la enfermedad y pacientes con sospecha de fibrosis quística.

Metodología.

Se siguieron los lineamientos de la guía metodológica para la elaboración de Guías de Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano. Se conformó un grupo multidisciplinario de profesionales clínicos, metodólogos y expertos en economía de la salud y representantes de los pacientes, cuyos conflictos de interés fueron declarados al inicio y durante el desarrollo de la GPC. Se determinaron el alcance y los objetivos, y se priorizaron las preguntas por desarrollar de acuerdo con las necesidades evidenciadas por el GDG. Una vez definidas las preguntas genéricas, se estructuraron las preguntas PICO para proceder a las búsquedas respectivas. Se procedió a la búsqueda de guías, ninguna de las cuales, por diferentes motivos, fue elegible para ser adaptada, por lo que se acometió el desarrollo de novo de la GPC. El GDG evaluó la evidencia y las recomendaciones fueron emitidas en conjunto, basadas en la metodología GRADE y las plantillas de lectura crítica SIGN. Hubo varios momentos de socialización de los avances de la guía con la intervención de los diferentes actores interesados. En conjunto con los expertos en economía de la salud se definieron las preguntas para efectuar las evaluaciones económicas que incluyeron: el costo-efectividad de la tamización neonatal, el empleo de la dornasa alfa y los antibióticos inhalados para la infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa*.

Resultados.

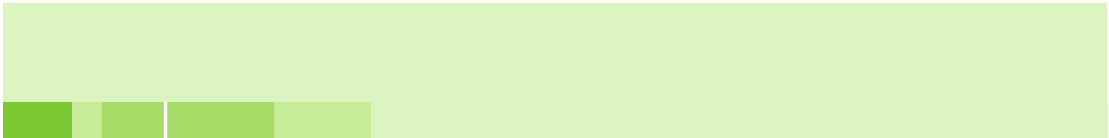
La GPC para la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de la fibrosis quística se elaboró en el marco de la convocatoria N° 563 de Colciencias, financiada por el Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia, bajo el liderazgo científico y ejecutivo de la Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica, el soporte metodológico de la Fundación Universitaria Ciencias de la Salud (FUCS) y el apoyo del Instituto para la Evaluación de la Calidad y Atención en Salud (IECAS) en las evaluaciones económicas. El Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en salud (IETS) apoyó el desarrollo de la guía en los aspectos técnicos. Se entregaron los siguientes productos: 1. La guía de práctica clínica (GPC) completa con los soportes de su elaboración. 2. La guía para profesionales, de fácil lectura, con preguntas, las recomendaciones y puntos de buena práctica. 3. Una cartilla para niños, jóvenes y adultos con fibrosis quística y sus cuidadores. 4. Las evaluaciones económicas de tres intervenciones en las que interesaba medir su costo-efectividad.

2. Sección Introductoria

2.1 ANTECEDENTES E INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA GENERAL

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen que codifica para la proteína CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), que regula los canales de cloro en la membrana apical de las células epiteliales. Es la enfermedad hereditaria más frecuente en la raza caucásica con serias consecuencias en la expectativa de vida. El funcionamiento defectuoso de la proteína altera el transporte de cloro y sodio en las células secretoras epiteliales, lo que provoca complejas manifestaciones clínicas en varios órganos, siendo la afectación pulmonar responsable del 85% de la mortalidad (1). El espesamiento de las secreciones obstruye gradualmente los canalículos excretores hasta provocar una disfunción de las glándulas sudoríparas, intestinales, pancreáticas exocrinas, bronquiales y hepáticas entre otras (2). En los pulmones estas secreciones espesas obstruyen las vías aéreas, dan lugar a infecciones endobronquiales crónicas, respuesta inflamatoria significativa, bronquiectasias, enfermedad pulmonar obstructiva y deterioro progresivo de la función pulmonar. Otro compromiso relevante de la fibrosis quística es el del sistema digestivo; insuficiencia pancreática y hepatopatía que acarrea desnutrición y retraso del crecimiento (3) (4). Los síntomas están presentes desde la infancia, pero la variabilidad clínica demora el diagnóstico incluso hasta la edad adulta (5-7). La primera descripción de la enfermedad fue hecha por la doctora Andersen en 1938 (8), cuando el diagnóstico era esencialmente clínico, hasta 1948 cuando, debido a una ola de calor, se encontró que los pacientes con FQ presentaban deshidratación hiponatrémica (9), descubriéndose el compromiso de las glándulas sudoríparas, lo que llevaría al desarrollo, en 1959, de la técnica, aún vigente, de Gibson y Cooke, de medición directa de cloro en el sudor (10).

De acuerdo con las guías del consenso de la Fundación Americana de Fibrosis Quística (CFF) (11), el diagnóstico puede hacerse con: una o más características fenotípicas, antecedente de un hermano con FQ, prueba



de tamizaje neonatal positiva, más de dos pruebas en sudor positivas, identificación de dos mutaciones en cada uno de los genes de la CFTR o con la prueba de diferencia de potencial nasal anormal.

Las muchas las manifestaciones de la enfermedad dependen de si la enfermedad es o no clásica, del órgano más afectado y de la edad. Las características más relevantes incluyen: enfermedad crónica sinopulmonar con desarrollo de bronquiectasias, colonización e infección por gérmenes como *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* y *Burkholderia cepacia*. Tos crónica con expectoración, signos y síntomas de obstrucción bronquial, pólipos nasales, sinusitis crónica, hipocratismo digital, íleo meconial, prolapso rectal, síndrome de obstrucción intestinal distal o DIOS, insuficiencia pancreática exocrina y posteriormente endocrina, pancreatitis recurrente, colestasis y cirrosis, falla para medrar, diarreas crónicas o signos de malabsorción intestinal, síndromes perdedores de sal agudo y crónico y anomalías urogenitales que conducen a azoospermia (12).

Desde 1938, cuando se describió la enfermedad, se han identificado 1910 mutaciones que pueden codificar algún defecto de FQ (Fecha de consulta Mayo 2 de 2012 <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/StatisticsPage.html>)

El defecto principal se localiza en el cromosoma 7; la mutación más frecuente en el mundo es la p.Phe508del, presente en el 70% al 80% de los caucásicos afectados con variaciones considerables entre las diferentes poblaciones (13). La mayor frecuencia se ha encontrado en el norte de Europa: 75% al 88% de todas las mutaciones descubiertas. En América Latina la frecuencia de esta mutación también varía drásticamente; en Argentina se acerca al 60%, mientras que en Venezuela y Chile es del 29% y en Colombia del 48% (13-15). Un estudio colaborativo entre México, Venezuela y Colombia encontró que la principal mutación era también la p.Phe508del, pero con menores frecuencias que oscilaron entre el 29.63% y el 47.7 % (16). Otro estudio realizado en Colombia, que incluyó un mayor número de pacientes, encontró una frecuencia de la mutación p.Phe508 de solo el 28%, con amplias variaciones regionales, confirmando que dicha mutación, si bien es la más frecuente, no supera el 40% (17). Existe

un subconjunto de aproximadamente 32 mutaciones que representan un 2% a 13% de los alelos de FQ dependiendo de la población estudiada. En Colombia el orden de frecuencia de las mutaciones que se han podido determinar son: G542X (5,04%), 621+1G>T (4,6%), y la c.1811+1.6kbA>G (2,1%) (17).

EPIDEMIOLOGÍA

La FQ es una enfermedad de distribución mundial, sin diferencias en la distribución por sexo, cuya incidencia, tasa de portadores y tipo de mutación predominante varía según la población y grupo étnico analizado (18) (19). La incidencia en la población caucásica es de 1 por 2.500 nacidos vivos, mayor que la reportada en poblaciones negroides o asiáticas que oscila entre 1/15000 (20) y 1/32.000 (21).

Los estudios de incidencia en Latinoamérica muestran amplias variaciones: 1 en 9.000 para México (22, 23), 1 en 3.862 (24) para Cuba, 1 en 6.500 para Argentina (14, 25), 1 en 6.900 para Brasil (26), 1 en 9.600 para Uruguay (27) y 1 en 4.000 a 1 en 8.000 para Chile (28, 29). Un estudio piloto de tamizaje neonatal para fibrosis quística realizado en Bogotá, encontró una incidencia, a partir de la prueba de tripsinógeno inmunoreactivo (TIR) seguida de estudios moleculares, de 1 en 8297 recién nacidos, constituyéndose ésta en la única cifra real de incidencia para Fibrosis Quística en Colombia (30). La amplia variación en las tasas de incidencia son el resultado de la gran migración y por lo tanto de la mezcla racial en los últimos 500 años de historia (31).

En nuestro país la tasa de portadores varía según la región geográfica y el grupo étnico, con frecuencias significativamente altas en algunas poblaciones, probablemente como resultado de deriva génica o efecto fundador. Un análisis de portadores de la mutación causal más frecuente, la p.Phe508del, en diferentes regiones del país, encontró que la región Centro Oriente, tiene la tasa más alta de portadores para el país, 1 de cada 58 personas, y una tasa general de portadores de la mutación p.F508del de 1 en 84 (32) similar a la de estudios previos realizados en Colombia (33, 34).

DIAGNÓSTICO DE LA FIBROSIS QUÍSTICA

Los individuos con fibrosis quística pueden ser identificados para la evaluación diagnóstica a través de diferentes vías: a partir de la aparición de síntomas o de una historia familiar de la enfermedad o tamización neonatal, y la continuación diagnóstica se puede hacer por medio de varios enfoques, dependiendo de la edad, el genotipo y el fenotipo.

Clínica

En nuestro país, en la actualidad no contamos con la prueba de tamización neonatal por lo cual la detección de signos y síntomas de la enfermedad son la base para iniciar el proceso diagnóstico.

Para la mayoría de los individuos afectados, hay poco o ninguna dificultad en el diagnóstico. Casi todos los pacientes exhiben enfermedad sinopulmonar crónica y el 85-90 % tiene insuficiencia pancreática exocrina. Sin embargo, existe 5-10 % de los pacientes en los que el diagnóstico es difícil de establecer.

Tabla 1 Características fenotípicas indicativas de fibrosis quística

ENFERMEDAD SINOPULMONAR CRÓNICA: manifestada por

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

ALTERACIONES GASTROINTESTINALES Y NUTRICIONALES:

1. Intestinal: íleo meconial, síndrome de obstrucción intestinal distal, prolapso rectal
2. Pancreática: insuficiencia pancreática, pancreatitis recurrente

Modificado por Rosenstein B (1)

- 3. Hepática: hepatopatía crónica sugerida por el cuadro clínico o por características histológicas de cirrosis biliar focal o multilobular
- 4. Nutricional: retraso del crecimiento (malnutrición proteico-calórica), hipoproteinemia y edema, complicaciones secundarias a déficit de vitaminas liposolubles

SINDROMES DE PÉRDIDA DE SAL

- 1. Depleción aguda de sal
- 2. Alcalosis metabólica crónica

ALTERACIONES UROGENITALES EN EL VARÓN QUE ORIGINAN AZOOSPERMIA OBSTRUCTIVA

Tabla 2 Claves diagnósticas según la edad

Grupo de edad	Presentación frecuente	Menos frecuente
Antenatal	Muestra de vellosidades coriónicas o amniocentesis en familias de alto riesgo; intestino ecogénico en ecografía	Íleo meconial perforado
Neonatal	Tamización neonatal: íleo meconial (10 %), obstrucción intestinal con perforación o sin ella y peritonitis	Atresia intestinal: ictericia obstructiva, deficiencia de vitaminas liposolubles (vitamina K: sangrados; vitamina E: anemia hemolítica; vitamina A: aumento de la presión intracraneana)
Lactantes y niños pequeños	Síntomas respiratorias persistentes (tos, sibilancias, neumonías), infiltrados persistentes en radiografía de tórax, bronquiectasias, sudor salado, falla en el crecimiento, esteatorrea, diarrea y distensión abdominal, aumento de apetito, colestasis, <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Prolapso rectal, trastornos de deshidratación y electrolitos (síndrome de pseudo-Bartter), anemia, edema e hipoproteinemia.
Niños mayores y adultos	Síntomas respiratorios recurrentes (“asmáticos”), tos crónica, bronco- rrea, hipocratismo digital, pólipos nasales o sinusitis, infertilidad masculina (agenesia congénita de vasos deferentes), síndrome de obstrucción intestinal distal bronquiectasias. Diabetes.	Pancreatitis aguda o crónica, enfermedad hepática, malabsorción, deshidratación y trastornos hidroelectrolíticos (síndrome de pseudo-Bartter). <i>Mycobacterias atípicas</i> .

Electrolitos en sudor

Es un análisis para determinar la concentración electrolítica del sudor mediante la estimulación del sudor con pilocarpina. Es fundamental para la comprobación del diagnóstico. Entre estas pruebas están las que se usan para tamización y la técnica confirmatoria. La única prueba de sudor aceptable para la confirmación del diagnóstico es el test cuantitativo de iontoforesis con pilocarpina (QPIT), entendiéndose por tal, el realizado por personal experto, con estimulación de la sudoración mediante iontoforesis con pilocarpina, recogida de la muestra mediante uno de los dos únicos procedimientos validados (papel de filtro o gasa prepesados, según la descripción original de Gibson y Cooke) o el método Coil de Macroduct, que utiliza un disco cóncavo y tubo espiral de plástico para la recolección del sudor.

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

Tabla 3 Valores de referencia de electrolitos en sudor (iontoforesis)		
	Gibson y Cooke (medición directa del cloro)	Medición indirecta del cloro
Positivo	> 60 mmol/L	> 80 mmol/L
Limítrofe	40 – 60 mmol/L	50-80 mmol/L
Negativo	< 40 mol/L	< 50 mmol/L

Se debe repetir la prueba del sudor:

- siempre que sea positiva,
- cuando el resultado se encuentre en el intervalo dudoso o
- cuando la evolución clínica no es la esperada.

ENFERMEDADES QUE SE PUEDEN ASOCIAR CON ELECTROLITOS ELEVADOS EN SUDOR

- Pseudohipoaldosteronismo congénito*
- Insuficiencia suprarrenal no tratada
- Hipotiroidismo no tratado*
- Síndrome de Klinefelter

- Mucopolisacaridosis de tipo I
- Diabetes insípida nefrogénica
- Glucogenosis de tipo I
- Déficit de glucosa-6 fosfato deshidrogenasa
- Fucosidosis
- Colestasis familiar (enfermedad de Byler)
- Síndrome de Mauriac
- Malnutrición proteico-calórica*
- Síndrome nefrótico
- Infusión de prostaglandina E1 a largo plazo
- Displasia ectodérmica
- Dermatitis atópica
- Disautonomía familiar

*La prueba del sudor se normaliza cuando se resuelve la enfermedad de base.

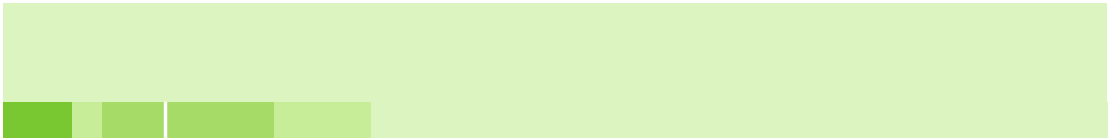
Calidad de las pruebas de electrolitos en sudor

Criterios que se deben tener en cuenta

El laboratorio que practique estos estudios debe realizar un número significativo de pruebas para poder tener experiencia en la técnica y buena estandarización de ella (se recomienda, por lo menos, hacer entre 100 y 150 pruebas en el año). La técnica debe seguir las guías internacionales para su realización y se recomienda revisión periódica por pares, con control de calidad interno y externo. A los pacientes se les debe informar por escrito sobre la enfermedad antes de que se les practique la prueba. Los pacientes con pruebas positivas deben ser remitidos para valoración especializada, idealmente en un centro de fibrosis quística y deben ser atendidos a corto plazo.

Estudios complementarios

Otras evaluaciones clínicas pueden ayudar a hacer el diagnóstico como son: cultivo del tracto respiratorio para evaluar patógenos relacionados con fibrosis quística, pruebas de función pulmonar (VEF1) e imágenes según cada paciente, que pueden incluir TACAR de tórax, radiografías o TAC de senos paranasales (evaluación para bronquiectasias, sinusitis o pólipos), evaluación de la función pancreática exocrina (elastasa fecal pancreática), recuento de espermatozoides en hombres adultos. Otras



investigaciones electrofisiológicas pueden ser de utilidad para el diagnóstico, sin embargo, no se contemplan en esta guía por no estar disponibles ni estandarizadas por ahora en nuestro país (diferencia de potencial nasal y medición de la corriente intestinal).

Los pacientes con niveles de electrolitos intermedios y sólo una o ninguna mutación detectada deben tener acceso a un centro especializado en fibrosis quística para su valoración y seguimiento a largo plazo.

Con respecto a los estudios moleculares es importante precisar que las mutaciones identificadas deben encontrarse en trans (lo que significa que deben estar cada una en un alelo). Las variantes detectadas por la secuenciación del ADN deben ser validadas en la CFTR2.org database. Las mutaciones nuevas deben ser reportadas para facilitar la interpretación futura de variantes de significado clínico no conocido.

PERFIL DE LA FIBROSIS QUÍSTICA EN COLOMBIA

La identificación temprana y el diseño de registros de fibrosis quística, para evaluar y revisar periódicamente diferentes variables, ha sido útil para caracterizar el perfil de la enfermedad y su tendencia. Por esta razón, la Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica realizó un primer registro de la enfermedad en el 2004 (36), y lo actualizó en el 2009 (sin publicar). El registro inicial comprendió 128 pacientes entre 2 y 25 años de edad, con un promedio y mediana de 12 años. Uno de los aspectos que llamó la atención fue lo tardío del diagnóstico de la enfermedad que, en promedio, ocurrió a los 3,68 (DE=3,71) años. En los países desarrollados, el diagnóstico se realiza a los 6 meses en promedio. En el registro colombiano sólo el 4 % de los pacientes tenía más de 18 años, porcentaje que se compara desfavorablemente con los de los países desarrollados en los que esta cifra asciende al 40 % (37). Estas cifras muestran la gran disminución de la expectativa de vida de los enfermos de nuestro país. La comparación del número de adultos y lactantes registrados en el 2004 en relación con el 2009 mostró un aumento de ambas cifras lo cual sugiere una mejora en la oportunidad del diagnóstico y una incipiente mejoría en la supervivencia. El 25 % de los pacientes tenía una función pulmonar disminuida con un volumen espiratorio forzado

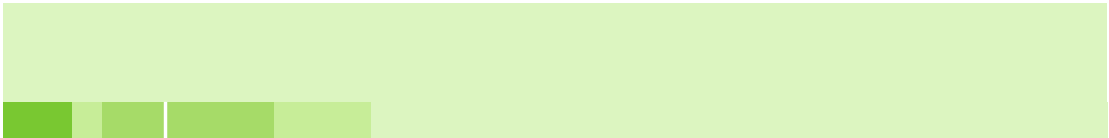
(VEF1) entre 40 % y 69 % y el 19,2 % tenía un VEF1 menor del 40 % de lo esperado. La desnutrición global, definida como peso para la edad inferior a dos desviaciones estándar, fue del 29,7 % de donde se concluye que los pacientes con fibrosis quística en Colombia evidencian un compromiso nutricional y respiratorio más temprano y más serio que en los países desarrollados, posiblemente como consecuencia del diagnóstico e intervención tardíos, cuando las alteraciones o complicaciones son irreversibles a pesar del tratamiento adecuado. En contraste con la información del registro americano de fibrosis quística del 2008 (38) que mostró un total 25.651 pacientes, con 1.006 casos nuevos, de los cuales el 42,8% se diagnosticó por tamización neonatal a la edad de 6 meses (mediana), con una supervivencia media de 37,4 años de edad y 46,3 % de los pacientes mayores de 18 años.

La comparación del número de pacientes registrados con la tasa de incidencia en nuestro país de 1 en 8.297 nacidos vivos (31), permite concluir que la enfermedad está subdiagnosticada y subregistrada, pues se esperaría encontrar, aproximadamente, 111 pacientes nuevos cada año, de acuerdo con la tasa de natalidad de Colombia.

La fibrosis quística ha tenido a lo largo de su historia un manejo amplio con variadas intervenciones que, en los últimos 25 años, han permitido un cambio notable en la expectativa de vida, como lo demuestran los registros de los países desarrollados, que alcanzan una supervivencia promedio de 39 años (38, 39) que, en buena parte, se debe a la disponibilidad de los nuevos tratamientos y al manejo multisistémico, cada vez mejor, por equipos multidisciplinarios en centros especializados, con un tratamiento óptimo especialmente de las infecciones respiratorias y de la condición nutricional.

CARGA DE LA ENFERMEDAD

Varios aspectos condicionan la carga de la enfermedad de la fibrosis quística. El primero es su impacto económico dado que es una enfermedad de alto costo. Algunas publicaciones que abordan este tema estiman que los costos anuales de los pacientes con fibrosis quística para las compañías de seguros pueden ser 22 veces más altos cuando se comparan con



quienes tienen otras condiciones crónicas diferentes de la fibrosis quística. Estos costos se derivan en el 39 % de las prescripciones ambulatorias y en porcentajes similares de la atención hospitalaria y ambulatoria (40). Además, al ser una enfermedad devastadora y multiorgánica, compromete la calidad de vida del individuo y de su familia (41). El progresivo deterioro físico y pulmonar afecta las actividades diarias, provoca gran estrés emocional y social secundario y consume gran cantidad de tiempo para su tratamiento; se ha calculado que se pueden requerir 108 minutos diarios, en promedio, con una DE de 58 minutos, para realizar el tratamiento, lo que incluye nebulización y toma de medicamentos, técnicas de aclaramiento de la vía aérea y ejercicio. Todo lo anterior limita su cumplimiento y hace necesarias intervenciones con programas de rehabilitación, ejercicio, soporte nutricional y educación con apoyo de psicología y trabajo social.

Dada la complejidad y la atención multisistémica relacionada con la fibrosis quística, se hace necesaria la atención de los pacientes bajo un enfoque multidisciplinario que permita un manejo integral.

ORGANIZACIÓN DEL CUIDADO DE LA FIBROSIS QUÍSTICA – CENTROS ESPECIALIZADOS

La clave de la efectividad de los centros de fibrosis quística, está en el equipo multidisciplinario dado que el compromiso multiorgánico del paciente con esta condición requiere de profesionales especializados en tratamiento de los diferentes aspectos de la enfermedad. Todo el equipo debe tener experiencia en el cuidado de la fibrosis quística y estar al día con los nuevos desarrollos de su área por medio de un trabajo de desarrollo profesional continuado que incluye la asistencia a conferencias, la docencia y la participación en programas de investigación. Cada profesional debe construir su propia ruta para asegurar la satisfacción de las necesidades de los pacientes en lo relacionado con su disciplina.

Se recomienda que los centros conformen una red nacional y se afilien a una internacional. Los registros de buena calidad deben permitir el mejor entendimiento de la enfermedad en general y de cada población en particular y la evaluación permanente del comportamiento de

los desenlaces clínicos que le permitan al clínico evidenciar sus logros y desaciertos, y confirmar o reorientar su práctica clínica. Nos sirven de ejemplo los registros americano y europeo de fibrosis quística (42).

Equipo multidisciplinario básico

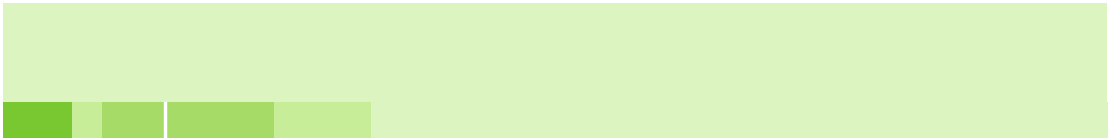
- ✓ Neumólogos pediatra y de adultos
- ✓ Enfermera clínica especialista
- ✓ Fisioterapeuta especializado
- ✓ Nutricionista especializada
- ✓ Psicólogo clínico
- ✓ Trabajadora social
- ✓ Farmaceuta
- ✓ Microbiólogo clínico
- ✓ Genetista clínico
- ✓ Soporte de secretaria
- ✓ Coordinador de base de datos

Acceso a las demás especialidades

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

Los centros de fibrosis quística deben tener la infraestructura y los recursos suficientes para la atención de pacientes hospitalizados y ambulatorios y las facilidades para que el grupo multidisciplinario pueda ofrecer la mejor calidad de atención. El mantenimiento de un adecuado nivel de experticia requiere que los centros cuenten con un mínimo de 50 pacientes.

Los niños con fibrosis quística deben ser transferidos a un servicio de adultos alrededor de los 17 a 19 años. Los centros de fibrosis quística de adultos y de pediatría deben trabajar de manera estrecha para que la transición sea exitosa. Los servicios de adultos deben tener en cuenta las mayores demandas de los pacientes adultos y la necesidad de



proveer atención hospitalaria y de urgencias teniendo en cuenta la mayor prevalencia de complicaciones.

Los pacientes deben ser evaluados de manera periódica de acuerdo a la edad, severidad de su compromiso y a sus necesidades individuales. Por último, los centros deben tener una política clara para la prevención y control de la infección y segregación de pacientes para evitar infecciones cruzadas.

2.2 JUSTIFICACIÓN DE LA GPC

Nuestro país requiere una guía para la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de la fibrosis quística que responda a las necesidades de conocimiento de los profesionales de la salud y a las expectativas de los pacientes y de los médicos, con relación a un adecuado diagnóstico en caso de sospecha de fibrosis quística, y como un apoyo terapéutico sólido para quienes padecen la enfermedad, teniendo en cuenta que se ha empleado la mejor evidencia científica disponible. En este sentido, la GPC en fibrosis quística propenderá por la consolidación del conocimiento actual, que podrá difundirse ampliamente a los diferentes profesionales de la salud involucrados en el cuidado del paciente. El mejoramiento en el diagnóstico de la fibrosis quística por medio del establecimiento de la calidad y pertinencia de los métodos diagnósticos y la promoción del diagnóstico temprano evaluando la costo-efectividad de la tamización neonatal para fibrosis quística para Colombia, permitirá un manejo oportuno que disminuya las complicaciones derivadas de la detección tardía de la enfermedad. Se propone una secuencia lógica para el estudio y remisión de los pacientes eliminando las barreras que impiden el acceso del paciente y de sus cuidadores a una atención especializada.

En el desarrollo de la guía se precisaron la definición y el enfoque del manejo de las exacerbaciones pulmonares en los servicios de urgencias, buscando la estandarización de las opciones terapéuticas y de los procedimientos diagnósticos disponibles para el manejo y seguimiento a largo plazo del paciente con fibrosis quística, la disminución de la variabilidad en la toma de decisiones y la consecuente disminución de costos.

Aspectos esenciales de la presente guía son la estandarización de las prácticas asistenciales y la unificación de los criterios de manejo del paciente con fibrosis quística, determinando los estándares mínimos para nuestro país mediante la integración del conocimiento basado en la evidencia, de las diferentes profesiones, para actuar de manera integrada en el manejo de los enfermos. Se enfatiza en la necesidad de crear programas de atención integral que han probado mejorar la calidad de la atención, la evaluación, el seguimiento y el tratamiento de los pacientes. En el contexto de una enfermedad con compromiso multisistémico, la elaboración de una GPC ajustada a un óptimo sustrato científico y a la realidad del sistema general de seguridad social en salud, podrá servir de apoyo para la inclusión de métodos diagnósticos y terapéuticos en los planes de beneficios para los pacientes en Colombia y, principalmente, para mejorar la calidad y expectativa de vida para los pacientes con fibrosis quística.

2.3 ALCANCES Y OBJETIVOS DE LA GPC

El GDG se ha propuesto los objetivos de actualizar, revisar y difundir los aspectos más importantes que se presentan en el paciente con fibrosis quística, considerando las principales estrategias de la prevención primaria y secundaria de la enfermedad, precisando los criterios diagnósticos y generando recomendaciones basadas en la evidencia sobre los aspectos relevantes del tratamiento respiratorio, gastrointestinal, nutricional y metabólico de estos pacientes.

El fin último de la GPC es poder influir positivamente sobre la calidad y la expectativa de vida de los niños con fibrosis quística en Colombia.

OBJETIVOS DE LA GUÍA

OBJETIVO GENERAL

Ofrecer recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible para promover la prevención, el diagnóstico precoz y la atención Integral de la fibrosis quística en Colombia.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar los criterios y las técnicas de diagnóstico adecuadas para la detección temprana de la enfermedad.
- Proporcionar las recomendaciones para la correcta referencia del paciente con sospecha de tener la enfermedad o con ella.
- Definir los estándares mínimos de diagnóstico y tratamiento requeridos para la atención de los pacientes con fibrosis quística.
- Unificar las intervenciones terapéuticas para los pacientes con fibrosis quística en Colombia.
- Precisar cuál de las pruebas diagnósticas o intervenciones que han demostrado eficacia para el diagnóstico y tratamiento de la fibrosis quística es susceptible de tener una evaluación económica y realizarla.
- Evaluar el costo-efectividad de la tamización neonatal para fibrosis quística y medicamentos utilizados para el manejo crónico de la fibrosis quística (antibióticos nebulizados o inhalados y fluidificantes).

POBLACIÓN A LA QUE SE DIRIGE LA GUÍA

Esta guía considerará:

- Pacientes de ambos sexos con diagnóstico de fibrosis quística, incluyendo los diferentes grados de severidad de la enfermedad
- Pacientes con sospecha de fibrosis quística

Esta guía no considerará la siguiente población:

- Pacientes sin manifestaciones clínicas diagnosticados por tamización neonatal, por no contar con esta forma de diagnóstico en Colombia
- Pacientes de cualquier edad con complicaciones poco frecuentes relacionadas con la fibrosis quística
- Pacientes con fibrosis quística en estado crítico en la unidad de cuidados intensivos
- Pacientes que requieren intervención con ventilación no invasiva.

- Mujeres embarazadas con fibrosis quística
- Pacientes en estado terminal
- Pacientes con indicación de trasplante pulmonar
- Pacientes adultos o niños con fibrosis quística atípica o no clásica.

USUARIOS DE LA GUÍA

El contenido de la guía está dirigido a estudiantes de pregrado y posgrado, médicos generales, pediatras, infectólogos, endocrinólogos, genetistas, internistas, neumólogos, gastroenterólogos, nutriólogos, psicólogos, trabajadores sociales, nutricionistas, fisioterapeutas, terapeutas respiratorios, enfermeros, bacteriólogos, microbiólogos y a todos aquellos quienes en su práctica clínica puedan colaborar en la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación del paciente con fibrosis quística.

También está dirigida a los pacientes, sus padres o cuidadores para quienes hace énfasis en la educación como la principal herramienta para mejorar los conocimientos sobre la fibrosis quística y mejorar el cumplimiento del cuidado integral de su salud.

Los administradores de planes de beneficios, prestadores de servicios de salud y el Ministerio de Salud encontrarán en esta guía un instrumento para precisar los estándares mínimos de atención que permita eliminar barreras para el diagnóstico y el tratamiento integral y facilitar la coordinación entre las redes prestadoras que asisten pacientes.

Involucrando la Academia (recurso humano en formación) y profesionales que prestan la atención, se pretende identificar líneas de investigación en fibrosis quística que respondan a las necesidades de nuestro país.

3. Sección de descripción metodológica

3.1 CONFORMACIÓN DEL GDG



3.2 FORMULACIÓN DE PREGUNTAS E IDENTIFICACIÓN Y GRADUACIÓN DE DESENLACES

Las preguntas formuladas se ubican dentro del foco de la guía y están orientadas al cumplimiento de los objetivos planteados. Se partió de preguntas

genéricas que luego fueron priorizadas al interior del grupo teniendo en cuenta los temas de mayor impacto en pacientes y profesionales. Se enfatizó en aquellos temas que generaron mayores cuestionamientos y puntos de divergencia en la práctica clínica. Hubo un acuerdo general sobre la importancia de seleccionar los temas que abordaran aspectos específicos de la salud de los pacientes. Las preguntas genéricas debidamente priorizadas fueron estructuradas utilizando la metodología PICO.

PREGUNTAS GENÉRICAS

PREVENCIÓN PRIMARIA

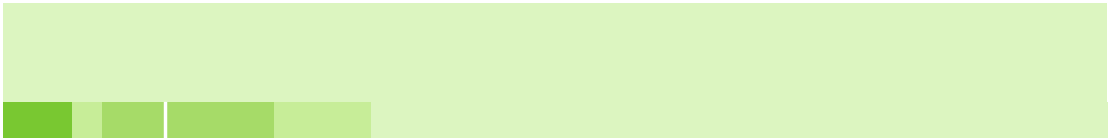
1. ¿El realizar estudios moleculares y asesoramiento genético a los familiares directos de un paciente con fibrosis quística confirmada, se asocia con una disminución de la incidencia de la enfermedad?

PREVENCIÓN SECUNDARIA

2. En los pacientes con fibrosis quística con colonización inicial por *Pseudomonas aeruginosa*, ¿cuál es el esquema antibiótico más efectivo para su erradicación, y que logre mayor tiempo libre de nueva colonización por este germen?
3. ¿En lactantes y niños con fibrosis quística menores de 2 años, la administración prolongada profiláctica de antibióticos anti-*Staphylococcus aureus* comparado con la administración de antibióticos a necesidad puede disminuir las exacerbaciones pulmonares y la colonización por *Staphylococcus aureus*?

DIAGNÓSTICO

4. Entre TACAR (tomografía de alta resolución) de tórax y pruebas de función pulmonar, ¿cuál es la mejor prueba para la clasificación y seguimiento de los pacientes con fibrosis quística?
5. ¿En los recién nacidos, la realización de la tamización neonatal para el diagnóstico temprano de la fibrosis quística ha demostrado efectos positivos en los desenlaces clínicos del paciente con fibrosis quística comparados con los pacientes a quienes se les hace el diagnóstico cuando empieza la clínica?

- 
6. ¿Cuáles de los pacientes con sospecha o confirmación de fibrosis quística por electrolitos en sudor, se benefician de un estudio molecular?
 7. ¿Cuáles son las mejores pruebas para diagnosticar la insuficiencia pancreática en un paciente con fibrosis quística?
 8. ¿Cuáles son las mejores pruebas paraclínicas e imaginológicas para detectar alteraciones hepatobiliares en los pacientes con fibrosis quística?

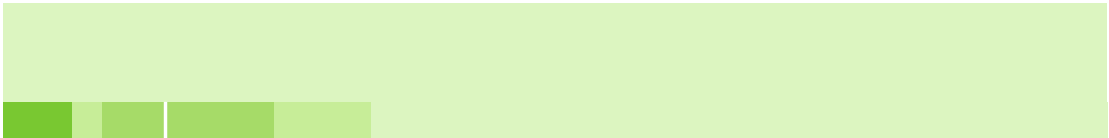
EXACERBACIONES

9. ¿Cuál es el esquema antimicrobiano ideal según el agente infeccioso: *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Stenotrophomonas maltophilia*, complejo de *Burkholderia cepacia* y micobacterias para las exacerbaciones pulmonares en pacientes con fibrosis quística?
10. ¿En los pacientes con fibrosis quística y exacerbación pulmonar, la administración de esteroides orales en ciclos cortos (3 a 5 días) mejora el control de la infección, reduce los días de estancia hospitalaria y aumenta los días libres de exacerbación?
11. ¿Cuáles son los indicadores clínicos y paraclínicos más sensibles para supervisar la respuesta al tratamiento de los pacientes con fibrosis quística y exacerbación pulmonar?
12. ¿Cuál es la capacidad predictiva de las pruebas de sensibilidad antimicrobiana en cultivos de esputo de pacientes con fibrosis quística?

TRATAMIENTO RESPIRATORIO

13. ¿El tratamiento antibiótico endovenoso periódico comparado con el tratamiento antibiótico ante una exacerbación pulmonar mejora la evolución clínica o la supervivencia del paciente con fibrosis quística?
14. ¿En los pacientes con fibrosis quística e infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa* la administración de antibióticos nebulizados o inhalados a largo plazo mejora el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) y disminuye el número de exacerbaciones?

15. ¿En los pacientes con fibrosis quística, la administración a largo plazo (mayor de 3 meses) de macrólidos comparada con no usarlos mejora la función pulmonar (VEF1) y disminuye las exacerbaciones?
16. ¿En los pacientes con fibrosis quística, los esteroides inhalados a largo plazo comparados con no usarlos mejoran la función pulmonar o disminuyen las exacerbaciones?
17. ¿En los pacientes con fibrosis quística, la administración de ibuprofeno a largo plazo (más de 3 meses) comparado con placebo mejora la función pulmonar (VEF1), disminuye el número de exacerbaciones o mejora la calidad de vida?
18. ¿En los pacientes con fibrosis quística, la administración de dornasa alfa comparado con no usarla, mejora la función pulmonar (VEF1) o disminuye la frecuencia de exacerbaciones?
19. ¿En los pacientes con fibrosis quística la administración de hidratantes, manitol o solución salina hipertónica, comparado con placebo mejora la función pulmonar (VEF1) o disminuye las exacerbaciones?
20. ¿En los pacientes con fibrosis quística, la terapia respiratoria clásica, o convencional, comparada con otras terapias, es más efectiva en relación con mayor eliminación de esputo, mejoría en las pruebas de función pulmonar (VEF1), mejoría en la saturación de oxígeno o menos exacerbaciones?
21. ¿En los pacientes con fibrosis quística con insuficiencia pancreática, el uso de inhibidores de la secreción de ácido gástrico comparado con no usarlos se asocia con un incremento de la absorción de grasas y una mejoría del estado nutricional?
22. ¿En los pacientes con fibrosis quística y con insuficiencia pancreática, el uso de reemplazo enzimático es eficaz y seguro?
23. ¿En los pacientes con fibrosis quística, el uso del ácido urso-deoxicólico se asocia con una disminución de las alteraciones hepatobiliares?

- 
24. ¿En los pacientes con fibrosis quística, cuáles son los requerimientos calóricos, de macronutrientes, vitaminas liposolubles (A, D, E y K), minerales (calcio, cloruro de sodio, hierro y zinc), ácidos grasos esenciales (poliinsaturados omega 3) que se asocian con un desarrollo nutricional adecuado?
 25. ¿En qué pacientes con fibrosis quística está indicada la nutrición enteral (NE) para mejorar el estado nutricional?
 26. ¿En los pacientes mayores de 10 años con fibrosis quística, cuál es la prueba con mayor sensibilidad y especificidad para hacer diagnóstico precoz de diabetes relacionada con fibrosis quística (DRFQ)?

REHABILITACIÓN

27. ¿Los pacientes con fibrosis quística que realizan entrenamiento físico tienen mejores desenlaces en comparación con los que los que no entrenan, en relación a menor número de infecciones, mejoría en las pruebas de función pulmonar (VEF1), mejoría en la saturación de oxígeno, menos exacerbaciones o mejoría en calidad de vida?
28. ¿De las intervenciones psicosociales en pacientes con fibrosis quística y sus familiares, cuál ha demostrado mayor beneficio?
29. En los pacientes con fibrosis quística sin infección por *Pseudomonas aeruginosa*, la medición periódica de anticuerpos contra *Pseudomonas aeruginosa* comparado con la pesquisa de *Pseudomonas aeruginosa* en cultivos periódicos de hisopado faríngeo o de esputo, logra identificar de manera más temprana la colonización por *Pseudomonas aeruginosa*?

3.3 BÚSQUEDA, EVALUACIÓN DE GPC Y SELECCIÓN DE GPC COMO FUENTE DE EVIDENCIA

Para la revisión sistemática, se hizo una búsqueda comprehensiva en las bases de datos recomendadas por la guía metodológica.

Proceso de selección

Los resultados de las diferentes búsquedas fueron combinados en un administrador de referencias donde se eliminaron los duplicados. Los criterios de inclusión fueron revisados de forma pareada por dos expertos metodológicos, y los desacuerdos fueron resueltos por un tercero. Se obtuvo el texto completo de los documentos seleccionados y de aquellos en donde existieron dudas sobre el cumplimiento de los criterios.

Los documentos preseleccionados fueron sometidos a un segundo filtro en el que se seleccionaron aquellos que cumplieran las siguientes condiciones:

- Ser una GPC basada en la evidencia.
- Presentar un reporte de procedimientos de búsqueda, selección, evaluación y síntesis de la literatura.
- Formular recomendaciones para preguntas clínicas definidas.
- Tener alcance nacional o regional.
- Estar escritas en un idioma comprensible por el grupo elaborador.

Los documentos que no cumplían con las condiciones previamente descritas se clasificaron como documentos de consulta¹ o de referencia² para su uso posterior.

REPORTE DE BÚSQUEDA DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Los resultados de las búsquedas arrojaron un total de 43 guías relacionadas con fibrosis quística, de las cuales se excluyeron 24 por las siguientes razones: 15 por no estar basadas en la evidencia, 2 porque no generaron recomendaciones en la población de interés y 7 fueron encontradas por duplicado. De las 19 guías seleccionadas, se excluyeron 16 por las siguientes consideraciones: 1 por estar en alemán, 1 por

1 Documento de consulta: texto cuyo contenido se considera de alto interés para orientar secciones de la guía, sin que sea empleado directamente en la elaboración de tablas de evidencia.

2 Documento de referencia: material que por la calidad de su metodología se considera una fuente potencial de evidencia o un sustento en la evaluación de la misma para recomendaciones específicas (por ejemplo, revisión sistemática de la literatura o evaluación de tecnología sanitaria).

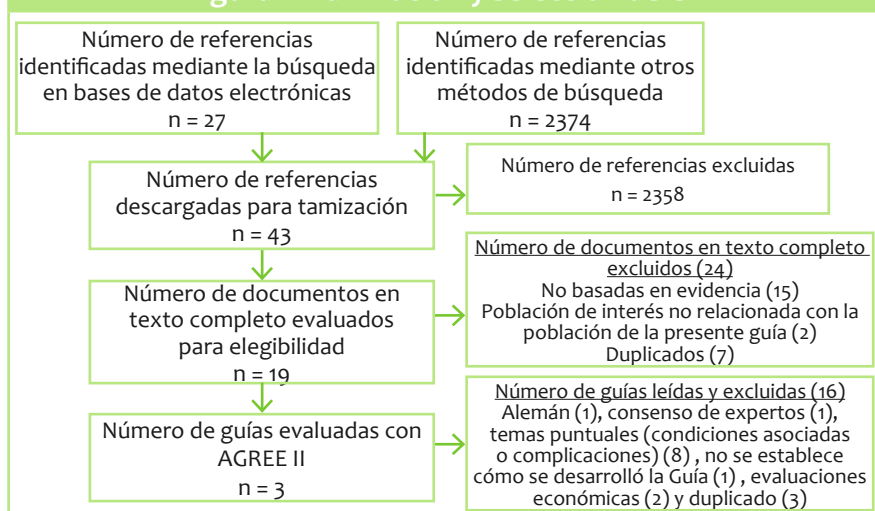
corresponder a un consenso de expertos, 8 por tratar temas puntuales (condiciones asociadas o complicaciones) que no eran útiles para el alcance y los objetivos de la guía, 1 por no establecer la estrategia para el desarrollo de la guía, 2 por ser evaluaciones económicas y 3 fueron encontradas por duplicado.

La siguiente tabla presenta los resultados de selección de las guías encontradas en la revisión sistemática:

Tabla 4 Resultados de selección de las guías encontradas en la revisión sistemática		
Resultados de la búsqueda	Selección preliminar	Selección por parte de expertos clínico y metodológico para lectura y calificación con AGREE II
43 GPC descargadas (se seleccionaron por título que sugiriera pertinencia para la guía)	Los resultados de las búsquedas arrojaron un total de 43 guías relacionadas con FQ, de las cuales se excluyeron 24 por las siguientes razones: 15 por no estar basadas en la evidencia, 2 porque no generaron recomendaciones en la población de interés y 7 fueron encontradas por duplicado. Quedaron seleccionadas 19 guías.	19 guías seleccionadas, 16 se excluyeron por: 1 por estar en alemán, 1 por corresponder a consenso de expertos, 8 por tratar temas puntuales (condiciones asociadas o complicaciones) que no fueron útiles para el alcance y los objetivos de la guía , 1 por no establecer el proceso de desarrollo de la Guía, 2 por ser evaluaciones económicas y 3 fueron encontradas por duplicado. Quedaron 3 Guías para aplicación de Agree II

La siguiente figura resume el proceso de tamización y selección de guías de práctica clínica:

Figura 2. Tamización y selección de GP

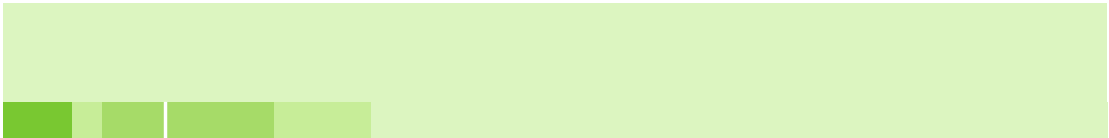


De estas guías, el grupo decidió determinar si las GPC seleccionadas cumplían con los criterios de pertinencia y calidad establecidos en AGREE II. Teniendo en cuenta los criterios mencionados anteriormente se evaluaron las siguientes guías: Guía Clínica de Fibrosis Quística de Chile del 2007, Fibrosis quística - Guía de Práctica Clínica y Manual de Procedimientos de Ecuador del 2013, Cystic fibrosis pulmonary guidelines, chronic medications for maintenance of lung health de los Estados Unidos del 2013, con puntuaciones AGREE II de 59 %, 65 % y 54 %, respectivamente. Estas guías no cumplen con todos los criterios necesarios para utilizar las recomendaciones y la evidencia relacionada por lo que se toma la decisión de realizar una búsqueda de novo para responder cada una de las preguntas.

BÚSQUEDA DE NOVO DE LA LITERATURA

Para documentar la presente guía se utilizó el conjunto de evidencia obtenido mediante el proceso de RSL de novo.

Para desarrollar las búsquedas de novo de la literatura para las preguntas planteadas en la presente guía, se llevó a cabo una búsqueda sistemática a partir de las preguntas PICO diseñadas con base en la pregunta clínica.



Las búsquedas se hicieron en las bases de datos de Cochrane Library, MEDLINE y EMBASE con el uso de términos de búsqueda MeSH que se relacionaran con las categorías de intervención, comparadores y desenlaces diseñados para las mismas. La búsqueda se hizo de forma secuencial, con la búsqueda inicial de revisiones sistemáticas y metaanálisis en la base de datos de Cochrane Library, donde se empleó el término de búsqueda ‘cystic fibrosis’ para tener suficiente sensibilidad en la detección de todas las revisiones sistemáticas y metaanálisis disponibles en esta base de datos. Con la totalidad de revisiones sistemáticas encontradas relacionadas con fibrosis quística, se procedió a una asignación basada en el título de la misma a las 29 preguntas planteadas. Con esta asignación, se procedió a saturar la evidencia de todas las preguntas por medio de búsquedas en la base de datos MEDLINE, con dos procedimientos: para las preguntas que no tenían revisión sistemática ni metaanálisis de Cochrane Library asignado, se generaron búsquedas sistemáticas sin límite temporal y con los criterios de selección que se detallan en cada una de las preguntas. Para el caso de las preguntas a las que se asignó revisión sistemática, se procedió a leer las revisiones para definir si éstas contestaban adecuadamente la pregunta asignada. En caso de que esto se cumpliera, se hizo una búsqueda con actualización de la evidencia, teniendo como límite temporal la fecha de publicación de la revisión sistemática más seis meses previos, considerando los tiempos de publicación de artículos originales. En caso de que la revisión sistemática o metaanálisis no contestara la pregunta asignada adecuadamente, se procedió a hacer una búsqueda sin límite temporal y con los criterios de selección que se especifican en cada pregunta. Finalmente, se diseñaron búsquedas en la base de datos EMBASE para complementar la evidencia encontrada en MEDLINE. Dado que la base de datos MEDLINE y EMBASE se superponen, se obviaron los resultados que ya hubieran sido seleccionados en MEDLINE, para evitar duplicidad de documentos.

3.4 MÉTODO DE GRADUACIÓN DE LA FUERZA DE LAS RECOMENDACIONES Y EL SIGNIFICADO DE CADA UNO DE LOS NIVELES POSIBLES

Para determinar la graduación de la fuerza de las recomendaciones, el GDG consideró la herramienta GRADE como se detalla a continuación en las tablas 5 y 6.

Tabla 5 Graduación de las recomendaciones (GRADE)

Recomendación	Definición
Recomendación fuerte a favor	Es aquella en la que los efectos deseables de la intervención superan los efectos negativos.
Recomendación fuerte en contra	Es aquella en la que los efectos negativos superan a los positivos.
Recomendación débil a favor	Es aquella en la cual los efectos positivos de la intervención probablemente superan a los negativos.
Recomendación débil en contra	Es aquella en que los efectos negativos de la intervención probablemente superen a los positivos.

Tabla 6 Significado y representación gráfica de los niveles de evidencia (GRADE)

Nivel de Evidencia	Definición
Alta	Se tiene gran confianza en que el verdadero efecto se encuentra cerca al estimativo del efecto.
Moderada	Se tiene una confianza moderada en el estimativo del efecto: es probable que el verdadero efecto esté cercano al estimativo del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.
Baja	La confianza que se tiene en el estimativo del efecto es limitada: el verdadero efecto puede ser sustancialmente diferente del estimativo del efecto.
Muy baja	Se tiene muy poca confianza en el estimativo del efecto: es probable que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimativo del efecto.

Fuente: traducido del manual de GRADE Profiler (<http://www.gradeworkinggroup.org>)

4. Sección de preguntas, evidencia y recomendaciones

4.1 PREGUNTAS CLÍNICAS

1. ¿La realización de estudios moleculares y asesoramiento genético a los familiares directos de un paciente con fibrosis quística confirmada, se asocia con una disminución de la incidencia de la enfermedad?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Familiares directos de pacientes con fibrosis quística	Asesoría genética	Sin evaluación	Incidencia de fibrosis quística
	Estudios moleculares		

De la evidencia a la recomendación

A pesar de que la calidad de la evidencia es baja, el GDG consideró que la recomendación fuerte a favor se deriva de la reducción de la incidencia de la fibrosis quística, del impacto que un caso nuevo tiene para la familia y la sociedad, y de los costos de su tratamiento.

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Se recomienda realizar estudios moleculares a los familiares directos de los pacientes con fibrosis quística en edad fértil, por cuanto han demostrado disminuir la incidencia de la enfermedad, siempre y cuando vayan acompañados de asesoría genética, para optar por diferentes estrategias de reproducción.	Bajo	Fuerte a favor de la intervención

- ✓ El asesoramiento genético debe ser realizado por personal entrenado para tal fin; médico genetista o consejero genético. Debe incluir explicar al paciente y a su familia la historia natural de la enfermedad, la causa de la misma, los riesgos de recurrencia para cada miembro de la familia, los tratamientos disponibles y las opciones que tiene el paciente para su reproducción, de acuerdo con su riesgo particular. El asesoramiento no debe ser directivo y deben respetarse las decisiones del paciente.

Punto de buena práctica

PREVENCIÓN SECUNDARIA

2. En los pacientes con fibrosis quística con colonización inicial por *Pseudomonas aeruginosa*, ¿cuál es el esquema antibiótico más efectivo para su erradicación, y que logre mayor tiempo libre de nueva colonización por este germen?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Paciente con fibrosis quística y colonización inicial por <i>P. aeruginosa</i>	Antibióticos anti- <i>P. aeruginosa</i>	No usarlos Otros antibióticos anti- <i>P. aeruginosa</i>	Erradicación
			Tiempo libre de nueva colonización

De la evidencia a la recomendación

No existe evidencia sobre la superioridad de un esquema antibiótico para la erradicación de *P. aeruginosa*. Por otra parte, los estudios no demuestran mayor efectividad con el tratamiento prolongado de tobramicina por 56 días cuando se compara con el tratamiento por 28 días. Asimismo, una terapia cíclica no mostró ser más eficaz que la terapia basada en el resultado del cultivo de esputo. Siendo igualmente eficaces, deben considerarse factores como preferencias, costos y cumplimiento

del tratamiento. Quedan por aclarar las implicaciones de este tratamiento de erradicación sobre la aparición de *Sternotrophomonas maltophilia* reportada solamente en el estudio de Tacceti.

Recomendación ++	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Se recomienda realizar un esquema antibiótico de erradicación cuando se identifique una colonización inicial por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>. Los diferentes esquemas de antibióticos han mostrado ser igualmente efectivos para su erradicación y tiempo libre de nueva colonización para este germen. Los esquemas de tratamiento son: 1. Tobramicina nebulizada 300 mg cada 12 horas, por 28 días (Gibson) 2. Tobramicina nebulizada 300 mg cada 12 h (28 d) + Ciprofloxacina 15 a 20 mg /k 2 v al día (14 d) (Tegliari) 3. Colistimetato de sodio 2 MU cada 12 horas + Ciprofloxacina oral 10 mg/kg /dosis cada 8 horas por 3 meses (Proesman) 4. Colistimetato de sodio 1'000.000 UI cada 12 horas + Ciprofloxacino oral 250- 750 mg cada 12 horas por 3 semanas (Valerius) 5. Colistimetato de sodio 2 MU cada 12 horas + Ciprofloxacina 30 mg/k/ día dividido en 2 dosis por 28 días (Taccetti) 6. Tobramicina nebulizada 300 mg cada 12 horas + Ciprofloxacina 30 mg/k/ día dividido en 2 dosis por 28 días (Taccetti)	Moderada	Fuerte a favor de la intervención

- ✓ Una vez diagnosticados los pacientes con FQ deben ser monitorizados con cultivos de esputo, hisopado faríngeo o de tos con una periodicidad de 2 a 3 meses.
- ✓ Si el paciente no es productor de esputo deben usarse métodos alternativos para la búsqueda de infección respiratoria como hisopado faríngeo, hisopado de tos, aspirado nasofaríngeo o esputo inducido, entre otros.
- ✓ Siempre que se efectúe un tratamiento para la erradicación de *Pseudomonas aeruginosa* es necesario confirmarlo con tres cultivos de esputo o hisopado faríngeo con un mes de intervalo y mantener un seguimiento estricto por 2 años.

Puntos de buena práctica

++Recomendación trazadora

3. ¿En lactantes y niños, menores de 2 años, con fibrosis quística, la administración prolongada profiláctica de antibióticos anti-*S. aureus* comparado con la administración de antibióticos a necesidad puede disminuir las exacerbaciones pulmonares y la colonización por *S. aureus*?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Niños menores de 2 años	Profilaxis antibiótica prolongada anti- <i>S. aureus</i>	No usarlos Antibiótico anti- <i>S. aureus</i> a necesidad	Exacerbaciones pulmonares
			Colonización

De la evidencia a la recomendación

Existen varios estudios que tratan de justificar el uso de la profilaxis antibiótica contra *S. aureus*, sin embargo, el único beneficio clínico

encontrado ha sido la reducción en el aislamiento de la bacteria en las vías aéreas. El GDG considera que dado el nulo impacto sobre los desenlaces críticos, el riesgo de colonización más temprana por *P. aeruginosa* documentado en algunos estudios, los costos y las dificultades que para el paciente implica el uso permanente de un medicamento, se concluye que la recomendación es fuerte en contra de la intervención. Se sugiere que, a esta edad, los antibióticos sean administrados si se presentan exacerbaciones.

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
En menores de 2 años con fibrosis quística no se recomienda la profilaxis antibiótica prolongada contra <i>Staphylococcus aureus</i> , puesto que no previene las exacerbaciones ni mejora la función pulmonar cuando se compara con los antibióticos a necesidad.	Baja	Fuerte en contra de la intervención

DIAGNÓSTICO

4. Entre TACAR (tomografía de alta resolución) de tórax y pruebas de función pulmonar, ¿cuál es la mejor prueba para la clasificación y seguimiento de los pacientes con fibrosis quística?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con fibrosis quística	TACAR	Otro	Clasificación
	Pruebas de función pulmonar (VEF1)		Seguimiento

De la evidencia a la recomendación

La evidencia disponible demostró variabilidad en el grado de correlación entre TACAR de tórax y VEF1 para la clasificación y el seguimiento de la enfermedad pulmonar en fibrosis quística. A pesar de la utilidad de la TACAR de tórax en la detección temprana del daño estructural,

el GDG tuvo en consideración que esta prueba puede generar efectos secundarios a largo plazo por la exposición a la radiación, que no hay claridad sobre el intervalo óptimo de realización de la prueba durante el seguimiento y su capacidad de predecir la evolución del paciente. Por lo tanto, es importante individualizar su uso, decidiendo si generará cambios en las decisiones clínicas sobre el tratamiento y utilizando un protocolo de baja radiación. Tanto en lactantes como en preescolares se pueden realizar pruebas de función pulmonar, si están disponibles. Para mayores de 5 años, el VEF1 obtenido en una espirometría es una prueba ampliamente disponible, útil para el seguimiento a largo plazo, y para el diagnóstico y el control de las exacerbaciones pulmonares.

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
La evidencia muestra que tanto el VEF1 * como la TACAR** de tórax son pruebas útiles para la clasificación y seguimiento de los pacientes con fibrosis quística, sin embargo, debido a su variable correlación se recomienda:		
4a. ++ En mayores de 5 años se recomienda evaluar la función pulmonar mediante la curva flujo-volumen (VEF1) para clasificar y monitorizar el deterioro pulmonar.	Moderada	Fuerte a favor de la intervención
4b. Se recomienda que la evaluación del daño estructural, bronquiectasias y enfermedad de la vía aérea pequeña, se realice mediante TACAR de tórax con cortes en inspiración y espiración dado que la radiografía de tórax tiene deficiente sensibilidad y especificidad para detectarlos.	Moderada	Fuerte a favor de realizar la intervención
✓ La espirometría debe realizarse cada 3 a 6 meses, en el seguimiento del paciente con Fibrosis Quística y para el diagnóstico y monitoreo de las exacerbaciones pulmonares. ✓ La TACAR de tórax así sea realizada con protocolo de baja radiación, no debe repetirse antes de 2 a 3 años.	Puntos de buena práctica	

++Recomendación trazadora

✓ En menores de 5 años puede no haber correlación entre los síntomas y la función pulmonar o el daño estructural.

Puntos de buena práctica

++Recomendación trazadora

* VEF1 volumen espiratorio forzado en el primer segundo

** TACAR: Tomografía axial computarizada de alta resolución

Ver ANEXO 1. PUNTAJES CLÍNICOS Y RADIOLÓGICOS

5. ¿En los recién nacidos, la realización de la tamización neonatal para diagnóstico temprano de la fibrosis quística ha demostrado efectos positivos en los desenlaces clínicos del paciente con fibrosis quística comparados con los pacientes a quienes se hace el diagnóstico cuando empieza la clínica?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Recién nacido	Tamización neonatal	Diagnóstico posterior por clínica	Desenlaces clínicos

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Se recomienda la tamización neonatal para el diagnóstico temprano de fibrosis quística, para mejorar el estado nutricional, el crecimiento, los niveles de vitaminas A, D y E, la función pulmonar y la sobrevida.	Moderada	Fuerte a favor de la intervención

Consideraciones especiales del GDG con respecto a la tamización neonatal:

Con relación a la tamización neonatal y reflexionando sobre los resultados del análisis de la evidencia y de la evaluación económica, el GDG considera que, dados los beneficios clínicos descritos, el país se beneficiaría de la implementación de la tamización neonatal para fibrosis quística, basados en las siguientes consideraciones:

1. La mejoría de los desenlaces clínicos, la calidad de vida y la supervivencia, gracias a un diagnóstico precoz, son aspectos trascendentales para nuestros indicadores de salud.
2. Las evaluaciones económicas usaron los costos de la prueba de tamización reportados por países europeos, sin embargo, en un programa de tamización de base en la población los costos pueden disminuir y, como lo muestran los resultados del estudio económico, la tamización sería costo-efectiva a un valor de \$4.000 pesos, el cual es viable.
3. De acuerdo con lo anotado por uno de los pares evaluadores, dichas evaluaciones utilizaron el umbral de costo-efectividad establecido por la OMS para enfermedades comunes, es decir, tres veces el PIB per capita. Es posible que para las enfermedades huérfanas deba darse la discusión sobre la posibilidad o la deseabilidad de establecer un umbral superior y, tal vez, las conclusiones sobre la costo-efectividad de algunas intervenciones se modifiquen.
4. La tamización neonatal para fibrosis quística se podría implementar, junto con la de hipotiroidismo congénito, en sangre de cordón umbilical, la cual ya existe en nuestro SGSSS, lo que facilitaría desarrollarla y mejoraría significativamente su costo-efectividad.
5. El Ministerio de Salud requiere discutir las diferentes opciones propuestas en la guía a fin de tomar las decisiones al respecto de este tema.

6. ¿Cuáles de los pacientes con sospecha o confirmación de fibrosis quística por electrolitos en sudor, se benefician de un estudio molecular?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Paciente con sospecha o diagnóstico de fibrosis quística	Estudio molecular	Sin estudio molecular	Número de pacientes diagnosticados

De acuerdo con las guías de consenso de la Fundación Americana de Fibrosis Quística (43), el diagnóstico se hace con:

- una o más características fenotípicas de fibrosis quística, o
- el antecedente de un hermano con fibrosis quística, o
- una prueba de tamización neonatal positiva,

más,

- dos pruebas positivas de electrolitos en sudor, o
- la identificación de dos mutaciones en cada uno de los genes de la CFTR, o
- con la diferencia anormal de potencial nasal.

De la evidencia a la recomendación

No obstante poseer un diagnóstico confirmado de fibrosis quística con electrolitos en sudor, el conocimiento de las mutaciones le permite al paciente y a su familia un asesoramiento genético adecuado y oportuno que los informe sobre factores pronósticos, dada la gravedad de algunos fenotipos como aquellos con mayor compromiso pancreático. Además, la búsqueda de mutaciones específicas, en la familia de un paciente confirmado, permite identificar portadores en riesgo de tener hijos con la enfermedad. Otro aspecto por resaltar es el desarrollo de terapias específicas de mutación que requieren del conocimiento previo del defecto molecular, como el ivacaftor, un medicamento potenciador específico de CFTR para los pacientes que tengan la mutación G551D. Preferiblemente debe contarse con los paneles de mutación específicos de la población, los cuales no han sido diseñados para nuestra población y, por lo tanto, es posible que se requiera la solicitud de la secuenciación completa del gen.

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
6a. En los pacientes con sospecha clínica de fibrosis quística y electrolitos en sudor limítrofes o dudosos se recomienda la realización del estudio molecular para confirmar el diagnóstico.	Baja	Fuerte a favor de la prueba

6b. En los pacientes con diagnóstico de fibrosis quística por clínica y electrolitos en sudor elevados se sugiere realizar estudio molecular por su potencial beneficio con nuevas terapéuticas, para asesoramiento genético y para orientar el pronóstico.	Baja	Débil a favor de la intervención
✓ Los estudios moleculares pueden ser usados como primera prueba diagnóstica en las siguientes circunstancias: - Tamización neonatal positiva (si se encuentran dos mutaciones del gen CFTR que causen la enfermedad y electrolitos en sudor positivos). - Historia familiar de fibrosis quística. - Diagnóstico prenatal en fetos de alto riesgo, o de bajo riesgo con intestino ecogénico (amniocentesis o muestra de vellosidades coriónicas).	Puntos de buena práctica	
✓ Considere los siguientes criterios diagnósticos para la fibrosis quística – (Fundación Americana de Fibrosis Quística): - La presencia de una o más características fenotípicas o - Historia de un hermano con fibrosis quística o - Una prueba de tamización neonatal positiva más - Dos pruebas de sudor positivas o - Identificación de dos mutaciones en cada uno de los genes de la CFTR o - Anormalidad del potencial nasal	Puntos de buena práctica	
Desarrollar paneles de mutación específicos para la población Colombiana que logren detectar un 80% de los afectados. Esto reduce el costo de los estudios moleculares.	Recomendación para la investigación	

Ver ANEXO 2 . ALGORITMO PARA EL DIAGNÓSTICO DE FIBROSIS QUÍSTICA A PARTIR DE LA SOSPECHA CLÍNICA

7. ¿Cuáles son las mejores pruebas para diagnosticar insuficiencia pancreática en un paciente con fibrosis quística?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con fibrosis quística	- Coeficiente de absorción de grasa - Esteatocrito acido - Elastasa-1 fecal - Sudan III	- Coeficiente de absorción de grasa - Esteatocrito acido - Elastasa-1 fecal - Sudan III	Diagnóstico de insuficiencia pancreática

De la evidencia a la recomendación

Aunque el coeficiente de absorción de grasa es el patrón de oro para diagnosticar insuficiencia pancreática, es una prueba compleja, técnicamente difícil de realizar en la práctica y poco accesible, razón por la que el GDG sugiere utilizar la elastasa 1 (EL-1) fecal dada su buena sensibilidad y especificidad. Esta prueba puede realizarse sin suspender el tratamiento con enzimas pancreáticas. El sudán y el esteatocrito ácido son pruebas de tamización que, conociendo sus limitaciones, pueden utilizarse si no se dispone de las mencionadas arriba. Por otra parte, el esteatocrito ácido puede ser utilizado en el seguimiento de la insuficiencia pancreática.

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Se recomienda la medición de elastasa-1 fecal para el diagnóstico de insuficiencia pancreática. Se define como insuficiencia pancreática cifras de elastasa-1 fecal menores a 200 µg/g.	Baja	Fuerte a favor de la prueba

✓ Esteatocrito ácido: Es un método semicuantitativo, rápido y simple, en el que la materia fecal, recogida en un tubo capilar, es centrifugada obteniéndose la separación de la grasa, la cual forma una capa en la parte superior del tubo. Para su interpretación se requiere la comparación con un nomograma y se considera normal entre 0 y el 2 %, y patológico >4 %. Los resultados entre el 2 y el 4 % requieren cuantificación de grasa.	Puntos de buena práctica
---	---------------------------------

8. ¿Cuáles son las mejores pruebas paraclínicas e imaginológicas para detectar las alteraciones hepatobiliares en los pacientes con fibrosis quística?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con fibrosis quística	Pruebas paraclínicas	Pruebas paraclínicas	Diagnóstico de alteraciones hepatobiliares
	Pruebas imaginológicas	Pruebas imaginológicas	

De la evidencia a la recomendación

En fibrosis quística, la biopsia hepática proporciona información sobre el tipo de lesión predominante y su grado, esteatosis, cirrosis biliar focal y fibrosis portal. Sin embargo, debido a la distribución desigual de las lesiones, puede subestimar su gravedad. El radiólogo debe tener experiencia en niños y, con frecuencia, tomar más de una muestra para aumentar la sensibilidad. En fibrosis quística la biopsia hepática no posee el rendimiento diagnóstico que se tiene en otras enfermedades hepáticas, por la focalidad de las lesiones y la dependencia de la experiencia de quien la realiza. Aunque la ecografía hepatobiliar es un examen dependiente del operador, si al realizarla es normal, descarta con alta probabilidad el compromiso hepático. Nuevas modalidades como

la elastografía hepática (Fibroscan®) han demostrado su utilidad y mejor rendimiento que la ecografía convencional.

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
En los pacientes con fibrosis quística, se recomienda realizar con periodicidad anual, un examen físico completo, medición de aminotransferasas y ecografía hepatobiliar para detectar alteraciones hepatobiliares.	Moderada	Fuerte a favor de la intervención
✓ El aumento de la fosfatasa alcalina puede ser debido a osteopenia, recambio óseo por la edad o la alteración de la vía biliar, por lo que no se recomienda esta prueba para apoyar un diagnóstico de alteración hepática.	Punto de buena práctica	

Ver ANEXO 5. DIAGRAMA DE FLUJO PARA LA INVESTIGACIÓN Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA ASOCIADA A FIBROSIS QUÍSTICA

EXACERBACIONES

9. ¿Cuál es el esquema antimicrobiano ideal según el agente infeccioso: *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Stenotrophomonas maltophilia*, complejo *Burkholderia cepacia* y micobacterias para las exacerbaciones pulmonares en pacientes con fibrosis quística?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con fibrosis quística y exacerbación por <i>P. aeruginosa</i>	Esquema antibiótico	Esquema antibiótico	Mejoría clínica VEF1
Pacientes con fibrosis quística y exacerbación por <i>S. aureus</i>	Esquema antibiótico	Esquema antibiótico	

Pacientes con fibrosis quística y exacerbación por <i>S. maltophilia</i>	Esquema antibiótico	Esquema antibiótico	Mejoría clínica VEF1
Pacientes con fibrosis quística y exacerbación por <i>B. cepacia</i>	Esquema antibiótico	Esquema antibiótico	
Pacientes con fibrosis quística y exacerbación por micobacterias	Esquema antibiótico	Esquema antibiótico	

De la evidencia a la recomendación

Considerando la limitada evidencia de ensayos clínicos en relación con los antibióticos para los diferentes gérmenes encontrados en la fibrosis quística, el GDG consideró necesario apoyarse en las revisiones de estudios que han evaluado la farmacodinamia y farmacocinética de estos en medicamentos en los pacientes con fibrosis quística.

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
En pacientes con fibrosis quística y exacerbación pulmonar, el GDG recomienda seguir las indicaciones sobre antibióticos que se muestran en el Anexo 3. Antibioticoterapia, las cuales se basan en estudios de farmacodinamia y farmacocinética de los principales antibióticos empleados en esta enfermedad, dado que no se encuentra evidencia en estudios de asignación aleatoria que avalen las diferentes dosis de antibióticos orales y endovenosas para el manejo empírico de los gérmenes mencionados: <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. maltophilia</i> , complejo <i>B. cepacia</i> y micobacterias. No obstante lo anterior, el peso de la experiencia clínica ha confirmado que los pacientes con infección crónica por <i>P. aeruginosa</i> y exacerbación, mejoran con los antibióticos recomendados.	Baja (Consenso de expertos)	Fuerte a favor de las recomendaciones

- ✓ 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 el último cultivo disponible hasta que se disponga del resultado del cultivo solicitado en 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 más frecuentes o poseen recomendaciones especiales para cada clase de antimicrobiano.
- ✓ Una o tres dosis diarias parecen ser igualmente efectivas en el tratamiento de las exacerbaciones pero con menor riesgo de nefrotoxicidad, sin mención del riesgo de ototoxicidad (Aminoglucósidos).
- ✓ Los aminoglucósidos y la vancomicina ameritan la determinación de sus niveles séricos para vigilar su eficacia y toxicidad.
- ✓ La función renal debe ser medida antes del uso de aminoglucósidos y de nuevo después de la octava dosis.

Puntos de buena práctica

- ✓ La duración de los tratamientos antimicrobianos endovenosos para las exacerbaciones ha sido tradicionalmente de 14 días en la mayoría de los centros que manejan pacientes con fibrosis quística, aunque algunos pacientes requieren cursos más prolongados 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 (véase Anexo 4. Prevención y control de infección).
- ✓ 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* 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.

Puntos de buena práctica

- 10. ¿En los pacientes con fibrosis quística y exacerbación pulmonar, la administración de esteroides orales en ciclos cortos (3 a 5 días) mejora el control de la infección, reduce los días de estancia hospitalaria y aumenta los días libres de exacerbación?**

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con fibrosis quística y exacerbación pulmonar	Esteroides orales	No esteroides orales	Control de infección
			Días de estancia hospitalaria
			Días libres de exacerbación

De la evidencia a la recomendación

A pesar de un fundamento teórico que sustentaría el uso de los corticoides orales en las exacerbaciones pulmonares de la fibrosis quística, no hay evidencia suficiente que apoye su uso rutinario. Debido a los efectos de los corticosteroides sobre la glucemia, existe un argumento adicional en contra de su utilización; no hay un soporte claro de su eficacia en los desenlaces considerados importantes como son la disminución de los días de hospitalización y el control de los signos de infección. Se requieren más estudios para establecer su beneficio. Es importante aclarar que esta recomendación no aplica para aquellos pacientes que presentan hiperreactividad bronquial, asma concomitante o aspergilosis broncopulmonar alérgica.

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
En pacientes con fibrosis quística y exacerbación pulmonar no se recomienda usar ciclos cortos de esteroides orales (3 a 5 días) por cuanto no reducen los días de estancia hospitalaria ni hay evidencia con respecto a si aumentan los días libres de exacerbación.	Baja	Fuerte en contra de la intervención

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

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con fibrosis quística y exacerbación pulmonar	Indicadores clínicos	Indicadores clínicos	Respuesta a antibióticos
	Indicadores para-clínicos	Indicadores para-clínicos	

De la evidencia a la recomendación

La evidencia es insuficiente para determinar cuáles son los mejores indicadores para evaluar la respuesta al tratamiento antibiótico en un paciente con fibrosis quística y exacerbación pulmonar. El GDG considera que no hay estudios que comparen los diferentes indicadores clínicos y paraclínicos que permitan saber cuáles son los más sensibles y específicos para definir una respuesta adecuada a la terapia. Con la evidencia disponible, la mejoría en los síntomas, los signos clínicos y la recuperación del VEF1 continúan siendo los marcadores de respuesta terapéutica en una exacerbación pulmonar en los pacientes mayores de 6 años. En los menores de esta edad, la valoración de la función pulmonar no se considera debido a la dificultad para realizarla. La calprotectina es promisorio como indicador de respuesta a la terapia.

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Se recomienda considerar la mejoría en los síntomas y signos clínicos, la recuperación del VEF1 (en mayores de 6 años) y los marcadores sistémicos de inflamación, como la proteína C reactiva, para supervisar la respuesta de la exacerbación a los antibióticos.	Baja	Fuerte a favor de la intervención

- ✓ Frente a cualquier exacerbación pulmonar de la fibrosis quística, es indispensable para mejorar los desenlaces clínicos y funcionales, su identificación adecuada y oportuna, el tratamiento temprano y agresivo, el seguimiento para evaluar la respuesta terapéutica y su resolución, así como desarrollar estrategias de prevención para reducir su frecuencia y severidad.
- ✓ Considere los criterios descritos en la Tabla 7 que definen exacerbación pulmonar.

Punto de buena práctica

Tabla 7 Criterios que definen una exacerbación pulmonar en fibrosis quística

Exacerbación respiratoria: 4 de los siguientes 12 signos o síntomas:

1. Cambio en el esputo
2. Aparición o incremento de la hemoptisis
3. Aumento de la tos
4. Aumento de la disnea
5. Malestar, fatiga o letargia
6. Temperatura mayor de 38 °C
7. Anorexia o pérdida de peso
8. Dolor o sensibilidad en los senos paranasales
9. Cambio en el escurrimiento nasal
10. Cambios en el examen físico del tórax
11. Disminución en la función pulmonar en el 10 % o más con respecto al valor previo registrado
12. Cambios radiológicos indicativos de infección pulmonar

Hacen sospechar una exacerbación pulmonar la presencia de 4 o más de los 12 criterios descritos o cambios en el estado clínico, cuando se comparan con los encontrados en la visita previa (44).

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

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con fibrosis quística	Pruebas de sensibilidad antimicrobiana en esputo	Pruebas de sensibilidad antimicrobiana en esputo	Sensibilidad in vitro Vs. respuesta clínica

De la evidencia a la recomendación

La evidencia disponible no demuestra que métodos como el MCBT o la sensibilidad por biopelícula para evaluar la sensibilidad antimicrobiana en esputo, ofrezca ventajas sobre los desenlaces que el GDG consideró como críticos, cuando se comparan con los métodos convencionales. Es necesario aclarar que el estudio de Aaron de 2005 se realizó en pacientes con gérmenes multirresistentes, por lo cual se requerirían más estudios para evaluar esta prueba en pacientes con gérmenes sin multirresistencia.

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Se recomienda realizar las pruebas convencionales de sensibilidad a los cultivos de esputo de los pacientes con fibrosis quística, tanto a los que deben realizarse de manera periódica como a los que se solicitan por exacerbaciones para orientar el tratamiento antimicrobiano.	Moderada	Fuerte a favor de la prueba
✓ En pacientes con infección crónica por <i>P. aeruginosa</i>, 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 relación con <i>P. aeruginosa</i>, es importante acordar con el laboratorio la realización de pruebas de sensibilidad en disco para algunos de los antimicrobianos.	Puntos de buena práctica	

- ✓ El laboratorio microbiológico debe realizar técnicas dirigidas a detectar gérmenes especiales en fibrosis quística y no debe manejarse como una muestra de esputo convencional.

Puntos de buena práctica

TRATAMIENTO RESPIRATORIO

13. ¿El tratamiento antibiótico endovenoso periódico comparado con el tratamiento antibiótico ante una exacerbación pulmonar mejora la evolución clínica o la supervivencia del paciente con fibrosis quística?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con fibrosis quística	Ciclos programados de antibióticos endovenosos	Tratamiento antibiótico a necesidad	Supervivencia
			Evolución clínica
			Función pulmonar (VEF1)

De la evidencia a la recomendación

El análisis de la evidencia concluye que la literatura disponible es limitada y que los pocos ensayos clínicos encontrados para responder esta pregunta son de baja calidad. Por estas razones, debe continuarse la práctica usual de tratar las exacerbaciones de manera temprana y agresiva. El GDG considera que en los pacientes con función pulmonar normal o compromiso funcional leve, la recomendación es fuerte en contra de la intervención dado que no se observa un impacto importante en los desenlaces críticos, por la posibilidad de resistencia bacteriana, por el probable impacto que en la calidad de vida implica el uso trimestral de ciclos de antibióticos IV por 14 días y por los costos.

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
En los pacientes con fibrosis quística no se recomienda usar antibioticoterapia endovenosa electiva periódica, puesto que no ha demostrado beneficios cuando se compara con la administrada ante la exacerbación de los síntomas respiratorios.	Baja	Fuerte en contra de la intervención
✓ La antibioticoterapia endovenosa está indicada en aquellos pacientes con exacerbación de los síntomas pulmonares de la fibrosis quística, cuya respuesta clínica o funcional al tratamiento antibiótico oral no sea adecuada o que presenten una exacerbación, moderada o grave, que requiera hospitalización.	Punto de buena práctica	

14. ¿En los pacientes con fibrosis quística e infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa*, la administración de antibióticos nebulizados o inhalados a largo plazo mejora el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) y disminuye el número de exacerbaciones?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con fibrosis quística e infección crónica por <i>P. aeruginosa</i>	Antibiótico inhalado o nebulizado a largo plazo	Antibiótico inhalado o nebulizado a largo plazo No usarlo	VEF1
			Exacerbaciones pulmonares

De la evidencia a la recomendación

La evidencia tenida en cuenta para efectuar la recomendación incluyó pacientes mayores de 6 años de edad por los desenlaces considerados como críticos por el GDG. Se consideraron los estudios que compararon la antibioticoterapia nebulizada contra el placebo, tobramicina, 300 mg cada 12 horas, colistimetato de sodio, 1'000.000 UI cada 12 horas, y aztreonam, 75 mg tres veces al día. Se observó mejoría funcional y reducción de las exacerbaciones con los diferentes esquemas de dosis utilizados.

Con respecto a los antibióticos en polvo seco, inhalados, se encontraron estudios que demostraron similar efectividad cuando se compararon con el antibiótico nebulizado, beneficios en calidad de vida al disminuir el tiempo para su administración y, probablemente, mejoría en el cumplimiento de la terapia.

Los esquemas de antibióticos nebulizados o inhalados evaluados hasta el momento son los ciclos intermitentes de 28 días (llamados On-Off).

El único ensayo clínico RCT que comparó de manera directa la tobramicina con I Colistina se hizo en 4 semanas y favoreció a la tobramicina nebulizada.

Recomendación ++	Nivel de la evidencia	Fuerza de la recomendación
En pacientes con fibrosis quística e infección crónica por <i>P. aeruginosa</i> se recomienda administrar antibiótico nebulizado o inhalado a largo plazo por cuanto mejora el VEF1 y disminuye las hospitalizaciones por exacerbaciones. De los antibióticos inhalados evaluados en la evidencia los que se encuentran disponibles en el país son: 1. Tobramicina nebulizada, 300 mg en 4 ml o 5 ml, cada 12 horas en ciclos On /Off de 28 días. 2. Colistimetato de sodio, 1 o 2 MU cada 12 horas, en ciclos On /Off de 28 días. 3. Tobramicina en polvo seco, 4 cápsulas x 28 mg (112 mg) cada 12 horas en ciclos On /Off de 28 días.	Baja	Fuerte a favor de la intervención
✓ Considere la definición de infección crónica por <i>P. aeruginosa</i> cuando el 50 % o más de los meses en los que se han tomado muestras para este germen sean positivas. ✓ Un cultivo positivo de <i>P. aeruginosa</i> después de 1 año de permanecer negativos, con tratamiento, se considera como una nueva colonización.	Puntos de buena práctica	

- ✓ Estudios que comparen de manera directa cada uno de los antibióticos nebulizados o inhalados entre sí y en subpoblaciones específicas.
- ✓ Estudios que evalúen la antibioticoterapia administrada en esquemas continuos, intermitentes o combinados usando dos antibióticos.
- ✓ Estudios de mayor duración del seguimiento para determinar la significancia del desarrollo de microorganismos resistentes.

Recomendaciones para la investigación

++Recomendación trazadora

Consideraciones especiales del GDG con respecto a la antibioticoterapia nebulizada o inhalada para infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa*

Con relación a la antibioticoterapia nebulizada o inhalada para la infección crónica por *P. aeruginosa*, teniendo en cuenta el análisis de la evidencia y los resultados de la evaluación económica, el GDG considera que esta intervención debe ser parte de los estándares de atención comoquiera que no existe duda sobre del impacto negativo de la infección por este germen en la evolución del paciente. Cabe la misma reflexión sobre la pertinencia de usar en las enfermedades huérfanas, el umbral propuesto por la OMS para las enfermedades comunes, es decir, tres veces el PIB *per capita*, o si se debería usar uno más elevado, lo que modificaría los resultados.

15. ¿En los pacientes con fibrosis quística la administración a largo plazo (mayor de 3 meses) de macrólidos comparada con no usarlos mejora la función pulmonar (VEF1) y disminuye las exacerbaciones?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con fibrosis quística	Macrólidos por más de 3 meses	No usarlos	VEF1
			Exacerbaciones pulmonares

De la evidencia a la recomendación

El GDG consideró que la recomendación debe ir enfocada a los mayores de 6 años de edad, con infección crónica por *P. aeruginosa*, por cuanto para este grupo de edad se encuentra evidencia sólida sobre su beneficio. Los 6 meses de duración obedecen a que los estudios a más largo plazo no son conclusivos y, además, se evidencia la aparición progresiva de cepas resistentes a los macrólidos haciendo necesaria la vigilancia permanente para estos gérmenes.

En pacientes no infectados crónicamente con *P. aeruginosa*, la evidencia muestra disminución de las exacerbaciones sin efecto significativo en la función pulmonar. Se resalta que en este estudio la mayoría de los pacientes presentaba una buena función pulmonar por lo que el impacto en este desenlace puede no ser claro, razón que limitaría la recomendación para este grupo de pacientes y se plantearía a manera de sugerencia.

Recomendación	Nivel de la evidencia	Fuerza de la recomendación
15a. Se recomienda el uso de azitromicina por periodos de 6 meses, en pacientes con fibrosis quística mayores de 6 años de edad, con infección crónica por <i>P. aeruginosa</i> para disminuir el número de exacerbaciones y mejorar la función pulmonar (VEF1 y CVF).	Moderada	Fuerte a favor de la intervención
15b. Se sugiere el uso de azitromicina durante periodos de 6 meses, en pacientes con fibrosis quística mayores de 6 años de edad, sin infección crónica por <i>P. aeruginosa</i> para disminuir el número de exacerbaciones y su potencial efecto sobre la inflamación.	Moderada	Débil a favor de la intervención

✓ El paciente con fibrosis quística en quien se esté considerando la azitromicina como parte del tratamiento, debe ser evaluado con cultivos para micobacterias no tuberculosas (MNT) antes de empezar el tratamiento y periódicamente durante el seguimiento. ✓ A los pacientes en quienes se aíse MNT no deben recibir monoterapia con azitromicina por el riesgo potencial de desarrollar resistencia a este macrólido y deben ser evaluados regularmente. ✓ Se recomienda usar azitromicina en dosis de 250 mg tres veces por semana en menores de 40 kg y 500 mg tres veces por semana en mayores de 40 kg.	Puntos de buena práctica
✓ Se requieren estudios a largo plazo (más de 12 meses) para evaluar los beneficios, efectos secundarios y patrones de resistencia en pacientes con fibrosis quística sin <i>P. aeruginosa</i> en tratamiento con azitromicina, con otros esquemas de administración, por ejemplo de manera intermitente (On-Off).	Recomendaciones para la investigación

16. ¿En los pacientes con fibrosis quística los esteroides inhalados a largo plazo comparados con no usarlos mejoran la función pulmonar o disminuyen las exacerbaciones?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con fibrosis quística	Esteroides inhalados	No esteroides inhalados	Exacerbaciones pulmonares
			VEF1

De la evidencia a la recomendación

A pesar de no haber evidencia clara para utilizar los corticoides inhalados en pacientes con fibrosis quística e hiperreactividad bronquial, historia personal o familiar de atopia o sibilancias, el GDG considera que estas

podrían ser las únicas indicaciones para utilizarlos. Es necesario tener presentes los efectos secundarios relacionados con su uso como la probabilidad de adquirir gérmenes como *S. maltophilia* o *Aspergillus spp.*

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
No se recomienda el uso de esteroides inhalados a largo plazo en pacientes con fibrosis quística porque no han demostrado ser eficaces en mejorar los desenlaces evaluados (función pulmonar o disminución de las exacerbaciones) y se asocian con eventuales efectos secundarios.	Moderada	Fuerte en contra de la intervención

17. ¿En los pacientes con fibrosis quística la administración de ibuprofeno a largo plazo (más de 3 meses) comparado con el placebo mejora la función pulmonar (VEF1), disminuye el número de exacerbaciones o mejora la calidad de vida?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con fibrosis quística	Ibuprofeno a largo plazo (mayor a tres meses)	No administrar	VEF1
			Exacerbaciones pulmonares
			Calidad de vida

De la evidencia a la recomendación

La evidencia disponible demuestra la existencia de una disminución en el declinamiento del VEF1, en pacientes entre 6 y 17 años cuyo VEF1 inicial era mayor del 60 %. Este efecto no se ha demostrado en otros grupos etarios. Preocupa que el efecto antiinflamatorio requiera dosis altas de ibuprofeno (20 a 30 mg/kg/día) y que sea necesario monitorizar las concentraciones séricas para mantenerlas entre 50 y 100 µg/ml, puesto que niveles inferiores a estos rangos pueden ser proinflamatorios. Además, dado su perfil de seguridad, interacciones medicamentosas y efectos secundarios, la utilización de este medicamento en la práctica clínica habitual, a nivel mundial, es baja.

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
En pacientes con fibrosis quística no se recomienda usar ibuprofeno, a pesar de su discreto efecto benéfico sobre la función pulmonar en pacientes de 6 a 17 años, en razón de sus potenciales efectos colaterales e interacciones medicamentosas. Por no demostrarse efectividad en los mayores de 17 años, tampoco se recomienda en este grupo de edad.	Moderada	Fuerte en contra de la intervención

18. ¿En los pacientes con fibrosis quística la administración de dornasa alfa comparado con no usarla, mejora la función pulmonar (VEF1) o disminuye la frecuencia de exacerbaciones?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con fibrosis quística	Dornasa alfa	No administrar	VEF1
			Exacerbaciones pulmonares

De la evidencia a la recomendación

El GDG recomienda la dornasa alfa, a pesar de la baja calidad de la evidencia, dado que es un estándar de manejo desde su introducción hace más de dos décadas. Si bien no han aparecido nuevos ensayos clínicos, hay evidencia indirecta de sus beneficios en los registros estadounidenses de fibrosis quística, son mayores las ventajas que las desventajas, los efectos secundarios son mínimos, es un medicamento seguro y hay constante preferencia de los pacientes hacia su uso. Muy probablemente, más investigación podría demostrar una mejor estimación del efecto.

Aunque la evidencia es limitada, el GDG considera que la dornasa alfa puede utilizarse en pacientes menores de 6 años, sintomáticos o con enfermedad pulmonar leve o grave, teniendo en cuenta su perfil de seguridad y los potenciales beneficios clínicos sobre la obstrucción, la inflamación y la infección que se presentan de manera temprana en la vida. En este grupo de pacientes no es fácil encontrar desenlaces

óptimos para demostrar la eficacia de las diferentes intervenciones. En estudios observacionales longitudinales del registro estadounidense de fibrosis quística, se observó que quienes utilizaban dornasa alfa tenían una menor tasa de declinamiento de la función pulmonar, comparados con aquellos que no la recibían.

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
18a. Se recomienda el uso de la dornasa alfa para pacientes con fibrosis quística mayores de 5 años y con enfermedad pulmonar moderada teniendo en cuenta la mejoría que logra en la función pulmonar (VEF1).	Baja	Fuerte a favor de la intervención
18b. Se sugiere usar dornasa alfa en pacientes con fibrosis quística de cualquier edad y enfermedad pulmonar leve o severa, debiéndose individualizar la terapia de acuerdo a la respuesta clínica y funcional.	Baja	Débil a favor de la intervención
18c. Se sugiere usar dornasa alfa en pacientes menores de cinco años con diagnóstico de fibrosis quística y síntomas respiratorios o evidencia de la enfermedad pulmonar.	Muy baja	Débil a favor de la intervención
✓ Deben administrarse 2,5 mg de dornasa alfa antes de la terapia respiratoria, una vez al día, con compresor y nebulizador PARI. Mantener el medicamento refrigerado y no combinarlo con otros fármacos.	Puntos de buena práctica	

Consideraciones especiales del GDG con respecto al uso dornasa alfa en pacientes con fibrosis quística

Con respecto al uso de la dornasa alfa en pacientes con fibrosis quística, el GDG considera que esta intervención se debe continuar como parte del estándar de atención del paciente, dado que, en conjunto con las demás intervenciones, ha demostrado disminuir la progresión del deterioro pulmonar, a pesar de los costos de la tecnología. Cabe la misma reflexión sobre la pertinencia de usar en las enfermedades huérfanas, el umbral propuesto por la OMS para las enfermedades comunes, es decir, tres veces el PIB *per capita*, o si se debería usar uno más elevado, lo que modificaría los resultados.

19. ¿En los pacientes con fibrosis quística la administración de hidratantes, manitol o solución salina hipertónica, comparado con el placebo mejora la función pulmonar (VEF1) o disminuye las exacerbaciones?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con fibrosis quística	Hidratantes (manitol, solución salina hipertónica)	No administrar	VEF1
			Exacerbaciones pulmonares

De la evidencia a la recomendación

Si bien no se ha podido documentar la eficacia de la solución salina hipertónica al 7 % en menores de 5 años, el GDG considera que puede ser utilizada teniendo en cuenta su potencial efecto clínico, seguridad y bajo costo. Posiblemente, los resultados en este grupo de edad, con enfermedad muy leve y pocas exacerbaciones, no se detecten fácilmente con los desenlaces utilizados en los estudios encontrados.

El manitol en polvo seco no se recomienda en menores de 6 años por requerir la colaboración del paciente y flujos inspiratorios mínimos. La evidencia encontrada a favor de su eficacia en mejoría de la función pulmonar, se observó principalmente en adultos.

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
19a. En pacientes con fibrosis quística, mayores de 5 años, se recomienda la administración de solución salina hipertónica al 7 % (4 ml cada 12 horas), por su impacto positivo en la disminución de las exacerbaciones y su beneficio en la función pulmonar a corto plazo (mejoría del VEF1).	Moderada	Fuerte a favor de la intervención
19b. En pacientes con fibrosis quística, menores de 5 años se sugiere utilizar solución salina hipertónica al 7 % (4 ml cada 12 horas), por su potencial efecto clínico y su seguridad.	Baja	Débil a favor de la intervención
19c. En pacientes con fibrosis quística, mayores de 18 años con VEF1>40% se sugiere la administración de manitol considerando su impacto positivo en la disminución de las exacerbaciones y su beneficio a corto plazo en la función pulmonar (mejoría del VEF1).	Baja	Débil a favor de la intervención
✓ Se recomienda que la administración de la solución salina hipertónica al 7 % y del manitol en polvo seco, sea precedida de broncodilatador para prevenir el efecto de obstrucción bronquial.	Punto de buena práctica	

20. ¿En los pacientes con fibrosis quística la terapia respiratoria clásica o convencional comparada con otras terapias, es más efectiva en relación con mayor eliminación de esputo, mejoría en las pruebas de función pulmonar (VEF1), mejoría en la saturación de oxígeno o menos exacerbaciones?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con fibrosis quística	Terapia respiratoria clásica o convencional	Otros terapias (técnicas de higiene bronquial)	Eliminación de esputo
			VEF1
			Saturación de oxígeno
			Exacerbaciones pulmonares

De la evidencia a la recomendación

No obstante que los estudios son de calidad limitada y que solo se han evaluado los desenlaces a corto plazo, el GDG considera que la recomendación debe ser fuerte debido a que uno de los factores para favorecer la infección es la acumulación de secreciones en la vía aérea. Por las implicaciones éticas que supone comparar intervenciones de higiene bronquial frente a no utilizarlas no se dispondrá de ensayos clínicos de asignación aleatoria, especialmente a largo plazo, para la evaluación de desenlaces considerados críticos en fibrosis quística.

Pese a lo mencionado, un ensayo clínico de buena calidad demostró mayores beneficios con el uso de la presión espiratoria positiva cuando se comparó con la oscilación de alta frecuencia torácica durante un año.

Definiciones

Terapia convencional: incluye cualquier combinación de las siguientes técnicas: drenaje postural, percusión, vibración y tos asistida. No debe incluir el uso del ejercicio, PEP o dispositivos mecánicos. Requieren de la ayuda de otra persona como un terapeuta o cuidador (45).

Otras terapias: recientemente, se han desarrollado varias alternativas a estas técnicas convencionales que son llamadas terapias autoadministradas. Estas incluyen la técnica respiratoria de ciclo activo (CAR), la técnica de espiración forzada (TEF), el drenaje autógeno (DA), presión espiratoria positiva (PEP), flutter, la compresión torácica de alta frecuencia (HFCC) y el ejercicio (46).

Recomendación ++	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
En pacientes con fibrosis quística todas las técnicas de higiene bronquial son igualmente efectivas, por lo cual se recomienda el uso de cualquiera de ellas para mejorar el transporte de moco a corto plazo, teniendo en cuenta las preferencias del paciente y del cuidador.	Baja	Fuerte a favor de la intervención
✓ Todo paciente con fibrosis quística debe recibir terapia respiratoria permanente, como parte de su tratamiento, independiente de la presencia o no de síntomas respiratorios. ✓ Todo paciente con fibrosis quística debe estar capacitado en las diferentes técnicas de higiene bronquial. ✓ Tener en cuenta las preferencias del paciente al seleccionar las técnicas de higiene bronquial mejora su observancia especialmente si son autoadministradas. ✓ La elección, frecuencia y duración de las técnicas de higiene bronquial se harán de acuerdo con la edad y necesidades individuales, y se ajustará en los periodos de exacerbación.	Puntos de buena práctica	

++Recomendación trazadora

Ver ANEXO 6. TÉCNICAS DE TERAPIA RESPIRATORIA.

21. ¿En los pacientes con fibrosis quística con insuficiencia pancreática, el uso de inhibidores de la secreción de ácido gástrico comparado con no usarlos se asocia con un incremento de la absorción de grasas y una mejoría del estado nutricional?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con fibrosis quística	Inhibidores de secreción del ácido gástrico + reemplazo enzimático	Reemplazo enzimático solo	Absorción de grasas
			Estado nutricional

De la evidencia a la recomendación

El GDG considera que la recomendación es fuerte en contra de la intervención. En la revisión de los estudios realizados para evaluar la eficacia de pancreolipasa/pancreatina, con el uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones (IBP) o antagonistas del receptor H₂ (ARH₂), no se observaron diferencias significativas en los valores medios del coeficiente de absorción de grasas. Además, el uso los IBP y RAH₂ aumentan la prevalencia de gastroenteritis y colonización por *Clostridium difficile*.

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
En pacientes con fibrosis quística con insuficiencia pancreática no se recomienda el uso de inhibidores de la secreción de ácido gástrico en conjunto con reemplazo enzimático dado que no muestran beneficios, comparados con placebo, para mejorar la absorción de grasa o el estado nutricional.	Baja	Fuerte en contra de la intervención
✓ Se recomienda el uso de inhibidores de la secreción de ácido gástrico, en conjunto con reemplazo enzimático, sólo en pacientes con fibrosis quística e insuficiencia pancreática en quienes se demuestre esofagitis erosiva, enfermedad por reflujo gastroesofágico con medición del pH e impedanciometría, enfermedad erosiva o ulcerosa gastroduodenal y para erradicación de <i>Helicobacter pylori</i> .	Punto de buena práctica	

22. ¿En los pacientes con fibrosis quística y con insuficiencia pancreática, el uso de reemplazo enzimático se asocia con una disminución de la morbilidad y es seguro?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con fibrosis quística e insuficiencia pancreática	Remplazos enzimáticos	No administrar Otras enzimas pancreáticas	Seguridad
			Eficacia

De la evidencia a la recomendación

El 85 % de los pacientes con fibrosis quística tiene insuficiencia pancreática que les impiden digerir nutrientes y mantener una adecuada nutrición y ganancia de peso. Las enzimas pancreáticas (pancreatina) se vienen usando hace muchas décadas con clara evidencia de su efectividad clínica, por lo que su administración se ha considerado un factor decisivo en la supervivencia de los pacientes. La FDA recomendó que hubiera evidencia con más peso y guías para su dosificación y así evitar efectos secundarios. Estos son los estudios que se describen en el resumen de la evidencia, que sólo se hicieron en lapsos cortos de tiempo. El uso de la terapia enzimática de reemplazo en pacientes con fibrosis quística e insuficiencia pancreática es parte fundamental de su manejo integral y es evidente en la práctica clínica, a pesar de que no existen estudios a largo plazo que evalúen su eficacia.

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
En los pacientes con fibrosis quística e insuficiencia pancreática se recomienda reemplazo enzimático dado que es seguro y eficaz para mejorar la absorción de grasa.	Moderada	Fuerte a favor de la intervención
✓ El mejoramiento del estado nutricional no depende exclusivamente de la administración de enzimas pancreáticas.	Punto de buena práctica	
✓ Considere la dosis de enzimas pancreáticas incluida en el Anexo 7. Tratamiento con enzimas pancreáticas.		

23. ¿En los pacientes con fibrosis quística el uso del ácido ursodeoxicólico se asocia con una disminución de las alteraciones hepatobiliares?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con fibrosis quística	Ácido ursodeoxicólico	No administrar	Alteraciones hepáticas

De la evidencia a la recomendación

Aunque los estudios observacionales muestran mejoría de la función hepática y de la histología, los ensayos clínicos de asignación aleatorias no muestran evidencia suficiente para recomendar el uso rutinario de ácido ursodeoxicólico para frenar la progresión de la enfermedad hepatobiliar asociada a fibrosis quística, especialmente la cirrosis. Son necesarios más estudios, con mayor seguimiento para aclarar el verdadero papel de este medicamento en estos desenlaces críticos. A pesar de la pobre evidencia, se recomienda usarlo solo en disfunción hepática persistente. No hay claridad sobre el tiempo que debe administrarse.

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Se sugiere utilizar ácido ursodeoxicólico a dosis 10-20 mg/kg/día solo en pacientes con fibrosis quística y enfermedad hepatobiliar persistente pues no hay evidencia que sustente su uso para modificar desenlaces como mortalidad o progresión rápida de la enfermedad hepatobiliar.	Baja	Débil a favor de la intervención
✓ Se considera enfermedad hepática persistente cuando el paciente con fibrosis quística tiene, por lo menos, dos de los siguientes signos o síntomas: - Anormalidades hepáticas al examen físico: prurito, fatiga y dolor en cuadrante superior derecho. - Alteración de la función hepática persistente: aminotransferasas, 1,5 veces el valor de referencia por más de seis meses. - Alteración ecográfica	Puntos de buena práctica	

24. ¿En los pacientes con fibrosis quística cuáles son los requerimientos calóricos, de macronutrientes, vitaminas liposolubles (A, D, E y K), minerales (calcio, cloruro de sodio, hierro y zinc), ácidos grasos esenciales (poliinsaturados omega 3) que se asocian con un desarrollo nutricional adecuado?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con fibrosis quística	Calorías	Sin suplemento	Desarrollo nutricional
	Proteínas	Sin suplemento	
	Vitaminas liposolubles (A, D, E y K)	Sin suplemento	
	Minerales (calcio, cloruro de sodio, hierro y zinc)	Sin suplemento	
	Ácidos grasos esenciales (poliinsaturados omega 3)	Sin suplemento	

De la evidencia a la recomendación

Dado que la evidencia encontrada es de calidad baja, el GDG considera que las recomendaciones nutricionales deben fundamentarse en las guías y consensos disponibles. Se debe tener en cuenta la edad, el estado de suficiencia pancreática exocrina, el grado de malabsorción, la velocidad de crecimiento, la gravedad del compromiso pulmonar, la seriedad de las infecciones y la cantidad y calidad de los alimentos ingeridos.

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
En los pacientes con fibrosis quística se recomienda que los requerimientos nutricionales de macronutrientes, calorías, vitaminas liposolubles (A, D, E y K), minerales (calcio, cloruro de sodio, hierro y zinc) y ácidos grasos esenciales (poliinsaturados omega 3), sean establecidos por expertos en nutrición de acuerdo con una valoración individual y que se ajusten según las mediciones basales y de seguimiento de cada uno de los nutrientes, para satisfacer las necesidades que impone esta enfermedad.	Baja	Fuerte a favor de la intervención
✓ Los lactantes deben tener un crecimiento igual que un niño sano. ✓ En los niños con fibrosis quística debe alcanzarse y mantenerse un índice de masa corporal (IMC) en el percentil 50 de las tablas de la OMS. ✓ En hombres y mujeres adultos el objetivo es mantener un IMC en 23 kg/m² y 22 kg/m², respectivamente. ✓ Considere el Anexo 8. Guía de nutrición para pacientes con fibrosis quística.	Puntos de buena práctica	

25. ¿En qué pacientes con fibrosis quística está indicada la nutrición entérica para mejorar el estado nutricional?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con fibrosis quística	Nutrición enteral	No nutrición enteral	Estado nutricional

De la evidencia a la recomendación

Si bien la alimentación entérica por sonda es usada con frecuencia para mejorar el estado nutricional en pacientes con fibrosis quística, la eficacia no ha sido valorada y no existen estudios controlados de asignación

aleatoria que muestren beneficio, sobre la función pulmonar, el estado nutricional, ni en la calidad de vida. Además, los estudios encontrados se realizaron en adultos. Se deben considerar las preferencias del paciente por cuanto se ha observado que puede tener un efecto negativo sobre la autoimagen. Sin embargo, dada la importancia de mantener las exigencias nutricionales en estos pacientes, es una herramienta a tener en cuenta ante la falla de otras estrategias.

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Se sugiere la utilización de la nutrición entérica (sonda nasogástrica, gastrostomía o yeyunostomía) en los pacientes con fibrosis quística, que tengan un índice de masa corporal inferiores a 19 kg/m2, que no hayan respondido a ganancia ponderal después de recibir una adecuada intervención nutricional durante 2 a 3 meses.	Baja	Débil a favor de la intervención
✓ Es necesario explicar a la familia y al paciente los objetivos de la implementación del soporte nutricional forzado en cuanto a la mejoría en la composición corporal, en la fuerza y en la calidad de vida. Orientar sobre las diferentes vías de acceso y las posibilidades de fórmulas que se pueden utilizar. ✓ Se sugiere que la oferta de nutrición entérica esté en el rango de 30 a 50 % del requerimiento diario. Considere en la prescripción de una fórmula: la edad del paciente, volumen por administrar y la dilución.	Puntos de buena práctica	

- ✓ En los lactantes, se recomienda el uso de leche materna fortificada o fórmulas de primer semestre o segundo semestre; se puede aumentar la densidad calórica con maltodextrinas o aceite vegetal para alcanzar un máximo de 1 kcal/ml. En niños mayores de un año se pueden utilizar las fórmulas poliméricas con densidad calórica de 1 kcal/ml.
- ✓ Se recomienda la administración de la dosis de enzimas pancreáticas al comienzo de la nutrición entérica, en medio de la noche y otra al final de la perfusión.
- ✓ Considere el Anexo 9. Algoritmo para pacientes con fibrosis quística con pérdida de peso o peso estacionario.
- ✓ Considere las alternativas para la administración de nutrición enteral consignadas en el Anexo 10. Alternativas para la administración de nutrición enteral.

Puntos de buena práctica

26. En los pacientes mayores de 10 años con fibrosis quística, ¿cuál es la prueba con mayor sensibilidad y especificidad para hacer el diagnóstico precoz de diabetes relacionada con fibrosis quística (DRFQ)?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con fibrosis quística mayores de 10 años	Pruebas para tamización de DRFQ	Pruebas para tamización de DRFQ	Diagnóstico precoz de DRFQ

Recomendación ++	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Se recomienda que en los pacientes con fibrosis quística mayores de 10 años se realice anualmente una prueba de tolerancia oral a la glucosa* para tamización y diagnóstico temprano de la DRFQ*. Se considera positivo un resultado ≥ 200 mg/dl a las 2 horas. Si el paciente es sintomático, no requiere confirmación del diagnóstico. En el paciente asintomático se recomienda una segunda prueba de tolerancia a la glucosa para confirmar el diagnóstico.	Moderada	Fuerte a favor de la intervención
✓ El diagnóstico de DRFQ se establece según presencia de uno o más de los siguientes criterios: - Glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl - Glucemia a las 2 horas poscarga ≥ 200 mg/dl - Hemoglobina 'glicosilada' $\geq 6,5$ % - Síntomas clásicos de diabetes (poliuria, polidipsia) - Glucemia casual ≥ 200 mg/dl - El diagnóstico de DRFQ durante una enfermedad aguda (antibióticos endovenosos, corticoides sistémicos) se establece con niveles de glucosa en ayunas ≥ 126 mg/dl o ≥ 200 mg/dl dos horas posprandial que persisten por más de 48 horas.	Punto de buena práctica	

* La prueba de tolerancia a la glucosa oral se debe practicar en la mañana durante un periodo estable de la enfermedad, con un ayuno de aproximadamente 8 horas, con dieta sin restricciones de carbohidratos durante tres días antes de la prueba. Se debe ofrecer una bebida que contenga 1.75g/kg de glucosa (máximo 75g), diluido en agua, y se toman muestras a las 0 y 2 horas.

✓ Defina las categorías de la prueba de tolerancia oral a la glucosa así: - Normal: glucosa basal <100 mg/dl, glucosa a la hora <200 mg/dl, y a las 2 horas <140 mg/dl - Alterada: glucosa en ayunas entre 100 y 125mg/dl, glucosa a las 2 horas ≥140 mg/dl y ≤200 mg/dl - DRFQ: glucosa a las 2 horas ≥200mg/dl - DRFQ o hiperglucemia en ayuno: glucosa basal ≥126 mg/dl - Indeterminada: glucosa a la hora ≥200 mg/dl pero a las 2 horas ≤140 mg/dl, en paciente sin fibrosis quística datos recientes sugieren que los niveles de glucosa, 1 hora posprandial >155 mg/dl, como riesgo de DMT2 (47).	
--	--

++Recomendación trazadora

REHABILITACIÓN

27. ¿Los pacientes con fibrosis quística que realizan entrenamiento físico tienen mejores desenlaces en comparación con los que los que no entrenan, en relación a menor número de infecciones, mejoría en las pruebas de función pulmonar (VEF1), mejoría en la saturación de oxígeno, menos exacerbaciones o mejoría en calidad de vida?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con fibrosis quística	Entrenamiento físico	No entrenamiento físico	Infecciones
			VEF1
			Saturación de oxígeno
			Exacerbaciones pulmonares
			Calidad de vida

De la evidencia a la recomendación

La calidad de la evidencia fue baja por la heterogeneidad en las intervenciones y las limitaciones encontradas en cuanto al cegamiento de la aleatorización. A pesar de lo anterior, el GDG considera que la recomendación es fuerte teniendo en cuenta los beneficios asociados con el entrenamiento físico, mejoría en la capacidad de hacer ejercicio, calidad de vida y función pulmonar. Sin embargo, no existen en la actualidad guías de entrenamiento óptimas que combinen los tres tipos de entrenamiento.

Se necesitan trabajos que evalúen su efectividad a largo plazo. La mayor parte de los estudios disponibles ilustran la necesidad de un programa de ejercicio bajo supervisión, cuya dificultad, en la vida real, es el cumplimiento cuando no hay supervisión, con la consiguiente pérdida de los beneficios obtenidos. Además, la tendencia actual en la promoción de la salud es fomentar cambios en el estilo de vida, aumentando la actividad física habitual, lo que se traduce en beneficios a largo plazo. Esta tendencia constituye una posibilidad interesante para los pacientes con fibrosis quística, para ayudar a incorporar el ejercicio diario a sus vidas, mejorando su salud y calidad de vida. La evidencia sugiere que actividad física habitual está asociada positivamente con la función pulmonar (VEF1).

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Se recomienda que los pacientes con fibrosis quística realicen entrenamiento físico aeróbico, anaeróbico o entrenamiento en resistencia y fuerza muscular, por cuanto es beneficioso a corto plazo en el VEF1* y en la calidad de vida.	Baja	Fuerte a favor de la intervención

28. De las intervenciones psicosociales en pacientes con fibrosis quística y sus familiares, ¿cuál ha demostrado mayor beneficio?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con fibrosis quística y familiares	Intervenciones psicosociales	Intervenciones psicosociales	Beneficio

De la evidencia a la recomendación

El GDG considera que, aun cuando la evidencia es de calidad baja por la heterogeneidad de las intervenciones y la dificultad en su medición, la recomendación es fuerte a favor de las intervenciones psicosociales atendiendo a la mejoría en el cumplimiento del tratamiento, los bajos costos, la fácil implementación y el bienestar que generan, de manera particular, en los afectados por enfermedades crónicas y progresivas. Estas intervenciones deben estar orientadas por las preferencias de los pacientes, iniciarse de manera temprana y mantenerse a largo plazo.

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Tanto en los pacientes con fibrosis quística como en sus familias se recomienda la implementación de diferentes intervenciones psicosociales, como parte del manejo integral, con el propósito de mejorar su calidad de vida.	Moderada	Fuerte a favor de la intervención

29. En los pacientes con fibrosis quística sin infección por *Pseudomonas aeruginosa*, la medición periódica de anticuerpos contra *P. aeruginosa* comparado con la pesquisa de *P. aeruginosa* en cultivos de hisopado faríngeo periódicos o de esputo, logra identificar de manera más temprana la colonización por *P. aeruginosa*?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con fibrosis quística	Anticuerpos periódicos anti- <i>P. aeruginosa</i>	Hisopado faríngeo o cultivo de esputo periódicos	Diagnóstico precoz de colonización por <i>P. aeruginosa</i>

De la evidencia a la recomendación:

El GDG considera que, aun cuando la calidad de la evidencia es débil por la gran variedad de los resultados, las diferencias metodológicas, la casuística, los tiempos de seguimiento y los antígenos utilizados en los estudios analizados, esta prueba podría ser útil como un recurso diagnóstico complementario, dada la enorme importancia que reviste la detección temprana de *P. aeruginosa* en los pacientes con fibrosis quística.

Sin embargo, existe la posibilidad de no detección debido a la cobertura antigénica insuficiente. Por otro lado, la estandarización de la técnica, la frecuencia de utilización, la forma de obtención de la muestra, los costos y las preferencias de los pacientes podrían afectar su implementación.

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
No se sugiere usar la medición de anticuerpos séricos para la detección temprana de <i>P. aeruginosa</i> en pacientes con fibrosis quística. La medición de anticuerpos periódicos contra <i>P. aeruginosa</i> no ha mostrado ser superior a la pesquisa de <i>P. aeruginosa</i> , en cultivos periódicos de hisopado faríngeo, para identificar de manera más temprana la colonización por <i>P. aeruginosa</i> .	Baja	Fuerte a favor de la intervención

4.2 RESPUESTA A LA PREGUNTA

La descripción y evaluación de la calidad del conjunto de la evidencia que apunta a responder cada una de las preguntas planteadas por el GDG en la presente guía, se muestra en la sección 4.1 mediante el informe detallado del proceso de interpretación de la evidencia que llevó al GDG a la formulación de las recomendaciones (“de la evidencia a las recomendaciones”).

Para evaluar la evidencia de las recomendaciones generadas en esta GPC, el GDG siguió las directrices descritas en la guía metodológica y el sistema recomendado por el grupo de estudio GRADE, siendo éste un método riguroso de clasificación de la calidad de la evidencia para balancear los beneficios y los riesgos de una intervención médica, permitiendo así un reconocimiento explícito de los valores y preferencias que representan las recomendaciones (para los pacientes y para los médicos), teniendo en cuenta, además, los recursos del sistema de salud.

El producto de la revisión de la evidencia se usó para formular recomendaciones específicas por un panel de expertos, luego de evaluar la

calidad de los estudios de forma preliminar con el método SIGN, y de definir los datos a extraer, se aplicó la evaluación de la calidad con base en el sistema GRADE, según cada desenlace importante.

Esta evaluación permitió detectar de todos los desenlaces posibles aquellos más importantes, con base en la clasificación recomendada por el sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* GRADE, especificada en la Guía Metodológica (1), según el cual los desenlaces pueden ser críticos (aquellos que son claves para la toma de decisiones), importantes no críticos (aquellos que son de importancia en varios aspectos pero no son críticos en la toma de decisiones) y aquellos no importantes (no son importantes y, por ello, se recomienda no incluirlo en la toma de decisiones).

La evaluación de la calidad según SIGN, solo se llevó a cabo para la clasificación inicial de los artículos que se analizarían para su evaluación final. La calidad de la evidencia según GRADE fue el pilar para definir la calidad final, según los desenlaces considerados en cada pregunta.

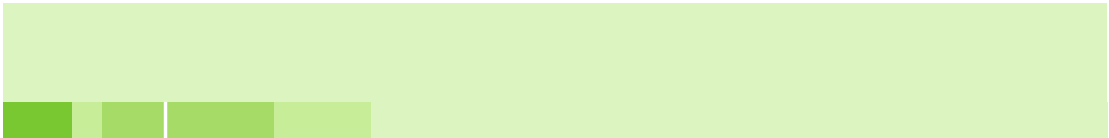
Los informes GRADEy la plantilla de lectura crítica y la plantilla de lectura crítica SIGN de cada una de las preguntas se encuentran explícitas en el documento guía de práctica clínica (GPC) en prevención diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de la fibrosis quística. Para ampliar esta información puede dirigirse a dicho documento.

4.3 ESTRATEGIAS PARA LA IMPLEMENTACIÓN DE LA GPC

Aunque el proceso de implementación de las recomendaciones de la GPC es asumido por el organismo gestor y está por fuera del alcance del GDG, se proponen las siguientes estrategias o productos para facilitar la implementación de la misma.

3.3.1 Productos de la GPC de calidad

La presente guía tiene en cuenta las condiciones metodológicas propuestas en el manual de elaboración de la GPC, siendo concordante,



además, con los criterios del instrumento AGREE II. También, genera los productos con criterios de calidad que pueden servir de insumo para el proceso de implementación:

- Calidad metodológica general de la GPC y sus productos: versión completa, guía para los usuarios y guía informativa para pacientes.
- Recomendaciones formuladas de acuerdo con los lineamientos propuestos en la metodología.

A continuación se describe la priorización de recomendaciones y evaluación de barreras de implementación y facilitadores:

3.3.2 Priorización de recomendaciones

El GDG por consenso no formal, realizó un ejercicio de priorización de las recomendaciones para enfocar el proceso de implementación, teniendo en cuenta la matriz de priorización de recomendaciones (herramienta 13 de la guía metodológica).

Se priorizaron las recomendaciones que cumplieron, al menos, uno de los siguientes criterios:

- tener alto impacto en desenlaces relevantes para el paciente,
- tener alto impacto en la disminución de la variabilidad en la práctica clínica,
- que se asocien a mayor eficiencia en el uso de los recursos,
- que tengan requerimientos claves en infraestructura o clínicos,
- que incluyan acciones medibles o
- que promuevan la equidad y reflejen la perspectiva de los pacientes.

De las 35 recomendaciones, se priorizaron 5, y a estas se les aplicó el instrumento GLIA. Dos miembros del GDG realizaron la evaluación de las recomendaciones mediante GLIA, versión 2.0, de forma independiente, obteniéndose uniformidad en las respuestas. Esta herramienta permite revisar una parte de la GPC para mejorar la posibilidad de implementación de la misma de manera que tenga impacto en el sistema de salud.

Posteriormente se realizó un análisis general de barreras de implementación y facilitadores de la GPC y luego para cada una de las recomendaciones priorizadas se aplicó la matriz para la identificación de barreras y facilitadores (herramienta 14). A continuación se presenta la tabla 8 con las recomendaciones priorizadas luego de aplicar la matriz de priorización.

Aunque algunas recomendaciones tienen puntuación representativa al aplicar la herramienta 13, no se tendrán en cuenta para la aplicación del instrumento GLIA de acuerdo a consideraciones del GDG.

Tabla 8 Recomendaciones priorizadas

R	Contenido de la recomendación	Comentario
2	En pacientes con fibrosis quística e infección crónica por <i>P. aeruginosa</i> se recomienda administrar antibiótico nebulizado (tobramicina o colistina) o inhalado (tobramicina) a largo plazo por cuanto mejora el VEF1 y disminuye las hospitalizaciones por exacerbaciones.	Se aplicará GLIA.
4a	En pacientes mayores de 5 años con fibrosis quística se recomienda evaluar la función pulmonar mediante la curva flujo-volumen (VEF1) para clasificar y monitorizar el deterioro pulmonar.	Se aplicará GLIA.
5	Se recomienda la tamización neonatal para el diagnóstico temprano de fibrosis quística, para mejorar el estado nutricional, el crecimiento, los niveles de vitaminas A, D y E, la función pulmonar y la supervivencia.	Esta recomendación trazadora no será objeto de aplicación de GLIA teniendo en cuenta que esta tamización no está disponible actualmente en el país y su implementación requiere un análisis integrado que incluya aspectos clínicos, económicos y la situación del país.

9	En pacientes con fibrosis quística y exacerbación pulmonar, el GDG recomienda seguir las indicaciones sobre antibióticos que se muestran en el Anexo 8. Antibioticoterapia, las cuales se basan en estudios de farmacodinamia y farmacocinética de los principales antibióticos empleados en esta enfermedad, dado que no se encuentra evidencia en estudios de asignación aleatoria que avalen las diferentes dosis de antibióticos orales y novedosas para el manejo empírico de los gérmenes mencionados; <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, <i>Staphylococcus aureus</i>, <i>Stenotrophomonas maltophilia</i>, complejo <i>Burkholderia cepacia</i> y micobacterias. No obstante lo anterior, el peso de la experiencia clínica ha confirmado que los pacientes con infección crónica por <i>P. aeruginosa</i> y exacerbación, mejoran con antibióticos recomendados.	Esta recomendación trazadora no se considerará para la aplicación de GLIA debido a que hace parte de la atención estándar y no cambia la oferta de servicios.
14	En pacientes con fibrosis quística e infección crónica por <i>P. Aeruginosa</i> se recomienda administrar antibióticos nebulizados (tobramicina o colistina) o inhalado (tobramicina) a largo plazo por cuanto mejora el VEF1 y disminuye las hospitalizaciones por exacerbaciones.	Se aplicará GLIA
19b	En pacientes con fibrosis quística, mayores de 18 años con VEF1 > 40 % se sugiere la administración de manitol considerando su impacto positivo en la disminución de las exacerbaciones y su beneficio a corto plazo en la función pulmonar (mejoría del VEF1).	Esta recomendación trazadora no será tomada en cuenta para la aplicación de GLIA, ya que este tratamiento no está disponible en el país y requiere un estudio detallado para incluirla ya que cubija apenas una población específica con fibrosis quística.

20	En pacientes con fibrosis quística todas las técnicas de higiene bronquial son igualmente efectivas, por lo cual se recomienda el uso de cualquiera de ellas para mejorar a corto plazo el transporte de moco, teniendo en cuenta las preferencias del paciente y del cuidador.	Se aplicará GLIA
26	Se recomienda que en los pacientes con fibrosis quística mayores de 10 años se realice anualmente una prueba de tolerancia oral a la glucosa para tamización y diagnóstico temprano de la DRFQ*. Se considera positivo un resultado ≥ 200 mg/dl a las 2 horas. Si el paciente es sintomático, no requiere confirmación del diagnóstico. En el paciente asintomático se recomienda una segunda prueba para confirmar el diagnóstico.	Se aplicará GLIA

En la tabla 9 se muestran los resultados de la aplicación de GLIA a las recomendaciones trazadoras.

Tabla 9 Instrumento GLIA para recomendaciones trazadoras

GLOBAL CONSIDERATIONS						
		R2	R4a	R14	R20	R26
1	Does the guideline clearly define the target patient population?	S	S	S	S	S
2	Does the guideline clearly define its intended audience (i.e., types of providers)?	S	S	S	S	S
3	Are the settings in which the guideline is to be used clearly described?	S	S	S	S	S

4	Do the organization(s) and author(s) who developed the guideline have credibility with the intended audience of the guideline?	S	S	S	S	S
5	Does the guideline suggest strategies for implementation or tools for application e.g., a summary document, a quick reference guide, educational tools, patients' leaflets, online resources or computer software?	S	S	S	S	S
6	Is it clear in what sequence the recommendations should be applied?	S	S	S	S	S
7	Is the guideline internally consistent, i.e., without contradictions between recommendations or between text recommendations and flowcharts, summaries, patient education materials, etc.?	S	S	S	S	S
8	Are all recommendations easily identifiable, e.g., summarized in a box, bold text, underlined, etc.?	S	S	S	S	S
9	Are all recommendations (and their discussions) concise?	S	S	S	S	S
EXECUTABILITY– (exactly what to do)						
		R2	R4a	R14	R20	R26
10	Is the recommended action (what to do) stated specifically and unambiguously? That is, would the intended audience execute the action in a consistent way?	S	S	S	S	S
11	Is sufficient detail provided or referenced (about how to do it) to allow the intended audience to perform the recommended action.	S	S	S	S	S

DECIDABILITY – (precisely under what conditions (e.g., age, gender, clinical findings, laboratory results) to do something)

		R2	R4a	R14	R20	R26
12	Would the guideline's intended audience consistently determine whether each condition in the recommendation has been satisfied? That is, is each and every condition described clearly enough so that reasonable practitioners would agree when the recommendation should be applied?	S	S	S	S	S
13	Are all reasonable combinations of conditions addressed?	S	S	S	S	S
14	If this recommendation contains more than one condition, is the logical relationship (ANDs and ORs) between conditions clear?	NA	S	NA	NA	NA

VALIDITY – (the degree to which the recommendation reflects the intent of the developer and the quality of evidence)

		R2	R4a	R14	R20	R26
15	Is the justification for the recommendation stated explicitly?	S	S	S	S	S
16	Is the quality of evidence that supports each recommendation stated explicitly?	S	S	S	S	S

FLEXIBILITY – (the degree to which a recommendation permits interpretation and allows for alternatives in its execution)

		R2	R4a	R14	R20	R26
17	Is the strength of each recommendation stated explicitly? Note: Strength of recommendation reflects anticipated level of adherence and is different from quality of evidence (question 16). Potential statements to satisfy this criterion might include “Strong recommendation”, “Standard clinical option”, etc.	S	S	S	S	S

18	Does the recommendation specify patient characteristics (such as coincident drug therapy and common co-morbid conditions) that require or permit individualization?	N	S	S	S	S
19	Does the recommendation specify practice characteristics (such as location and availability of support services) that require or permit modification?	N	N	N	S	S
EFFECT ON PROCESS OF CARE – (the degree to which the recommendation impacts upon the usual workflow of a care setting)						
		R2	R4a	R14	R20	R26
20	Can the recommendation be carried out without substantial disruption in current workflow?	S	S	S	S	S
21	Can the recommendation be pilot tested without substantial resource commitment? For example, buying and installing expensive equipment to comply with a recommendation is not easily reversible.	N	N	N	S	N
MEASURABILITY – (the degree to which markers or endpoints can be identified to track the effects of implementation of this recommendation)						
		R2	R4a	R14	R20	R26
22	Can adherence to this recommendation be measured? Measurement of adherence requires attention to both the actions performed and the circumstances under which the actions are performed.	S	S	S	S	S
23	Can outcomes of this recommendation be measured? Outcomes include such things as changes in health status, mortality, costs, and satisfaction.	S	S	S	S	S

NOVELTY/INNOVATION – (the degree to which the recommendation proposes actions considered unconventional by clinicians or patients)						
		R2	R4a	R14	R20	R26
24	Can the recommendation be performed by the guideline's intended users without acquisition of new knowledge or skills?	N	N	N	N	N
25	Is the recommendation consistent with existing attitudes and beliefs of the guideline's intended audience?	S	S	S	S	S
26	Is the recommendation consistent with patient expectations? In general, patients expect their concerns to be taken seriously, benefits of interventions to exceed risks, and adverse outcomes to fall within an acceptable range.	S	S	S	S	S
COMPUTABILITY (only applicable when an electronic implementation is planned for a particular setting) the ease with which a recommendation can be operationalized in an electronic information system						
		R2	R4a	R14	R20	R26
27	Are all patient data needed for this recommendation available electronically in the system in which it is to be implemented?	S	S	S	S	S
28	Is each condition of the recommendation defined at a level of specificity suitable for electronic implementation?	N	S	S	S	S
29	Is each recommended action defined at a level of specificity suitable for electronic implementation?	S	S	S	S	S

30	Is it clear by what means a recommended action can be executed in an electronic setting, e.g., creating a prescription, medical order, or referral, creating an electronic mail notification, or displaying a dialog box?	S	S	S	S	S
----	---	---	---	---	---	---

Fuente: Kashyap N, Dixon J, Michel G, Brandt C, Shiffman RN. Guideline Implementability Appraisal, v. 2.0, 2005-2011. New Haven, CT: Yale Center for Medical Informatics; 2011.

3.3.3 Identificación de barreras y facilitadores de las recomendaciones priorizadas

Una vez se han identificado las posibles barreras, el GDG propuso estrategias para superar las barreras y, además, los facilitadores de las mismas. Estos facilitadores corresponden a personas, organizaciones o áreas que pueden eliminar o reducir las barreras, teniendo en cuenta el contexto local.

A continuación se expone la herramienta 14. Matriz para la identificación de barreras y facilitadores para cada recomendación priorizada.

Tabla 10 Herramienta 14. Matriz para la identificación de barreras y facilitadores	
Recomendación 2	
En los pacientes con fibrosis quística que presentan colonización inicial por <i>P. aeruginosa</i> , los diferentes esquemas de administración de antibióticos nebulizados (tobramicina o colistina) han demostrado ser igualmente efectivos para su erradicación y tiempo libre de nueva colonización por este germen.	
Barreras potenciales	Estrategias de solución y facilitadores
- Los antibióticos nebulizados en mención requieren diligenciamiento de formato no POS, al igual que los equipos o dispositivos necesarios para su administración; además, implican copagos. - La tobramicina debe nebulizarse mediante equipo y dispositivo específicos (compresor y nebulizador).	- Los antibióticos nebulizados tienen registro del Invima. - Los antibióticos nebulizados tienen precio regulado por el MSPS. - Disponibilidad de equipos o dispositivos necesarios para la administración en el país

- La colistina debe diluirse en agua destilada o solución salina normal y nebulizarse mediante equipo y máscara.
- Los equipos y dispositivos para el uso de los antibióticos en cuestión requieren mantenimiento, cambios periódicos (compresor cada cinco años; nebulizador, dos veces al año) y medidas estrictas de higiene.
- Los medicamentos tienen alto costo.
- El tiempo de nebulización de los medicamentos puede variar cuando las condiciones de mantenimiento del equipo de nebulización no son óptimas.
- El entorno sociocultural puede influir en la preferencia de los pacientes.
- La centralización de los medicamentos en las ciudades principales puede dificultar el acceso oportuno a los mismos. Además, la dificultad del paciente para el desplazamiento limita el acceso.
- Falta de profesionales especializados en áreas geográficas distantes.
- La educación sobre el uso, la higiene y el cuidado de los dispositivos y equipos necesarios para la administración favorece la optimización del tratamiento.
- El contar con un sistema descentralizado o una red de apoyo para la adquisición de medicamentos facilita su disponibilidad oportuna.
- La educación del paciente sobre el manejo de la colonización inicial por *P. aeruginosa* y, en general, de la enfermedad respiratoria contribuye al cumplimiento de la terapia.
- La GPC cuenta con el apoyo de varias asociaciones científicas, especialmente la ACNP, para su adecuada difusión.
- Puntos de buena práctica que especifican las condiciones que definen la colonización inicial por *P. aeruginosa* y su erradicación.
- Educación a profesionales de la salud sobre indicación y esquema antibiótico.
- Contar con red de apoyo especializada interdisciplinaria e interregional para apoyar el tratamiento.

Recomendación 14

En pacientes con fibrosis quística e infección crónica por *P. aeruginosa* se recomienda administrar antibiótico nebulizado (tobramicina o colistina) o inhalado (tobramicina) a largo plazo por cuanto mejora el VEF1 y disminuye las hospitalizaciones por exacerbaciones.

Barreras potenciales	Estrategias de solución y facilitadores
- Los antibióticos nebulizados en mención requieren diligenciamiento de formato no POS, al igual que los equipos o dispositivos necesarios para su administración; además, implican copagos.	- Los antibióticos nebulizados y en polvo seco tienen registro Invima. - Los antibióticos nebulizados y en polvo seco tienen precio regulado por el MSPS.

- Los equipos y dispositivos para el uso de los antibióticos en cuestión requieren mantenimiento, cambios periódicos (compresor, cada cinco años; nebulizador, dos veces al año) y medidas estrictas de higiene.
- El antibiótico en polvo seco requiere diligenciamiento de formato no POS, una técnica inhalatoria adecuada y se usa en pacientes mayores de 6 años.
- La tobramicina debe nebulizarse mediante equipo y dispositivo específicos (compresor y nebulizador).
- La colistina debe diluirse en agua destilada o solución salina normal y nebulizarse mediante equipo y nebulizador.
- Los medicamentos tienen alto costo.
- El tiempo de nebulización de los medicamentos puede variar cuando las condiciones de mantenimiento del equipo de nebulización no son óptimas.
- El entorno sociocultural puede influir en la preferencia de los pacientes.
- La centralización de los medicamentos en las ciudades principales puede dificultar el acceso oportuno a los mismos. Además, la dificultad del paciente para el desplazamiento limita el acceso.
- Desconocimiento médico de las indicaciones y esquemas de tratamiento.
- La falta de profesionales especializados en áreas geográficas distantes.
- Disponibilidad de antibiótico nebulizado o inhalado para pacientes mayores de 6 años.
- Disponibilidad de equipos o dispositivos necesarios para la administración en el país
- La educación sobre el uso y el cuidado de los dispositivos y equipos necesarios para la administración favorece la optimización del tratamiento.
- El contar con un sistema descentralizado o red de apoyo para la adquisición de medicamentos facilita su disponibilidad oportuna.
- Contar con autorización de medicamentos por período prolongado
- La educación del paciente sobre el manejo de la infección crónica por *P. aeruginosa*, la técnica de administración de los medicamentos, la higiene y el cuidado de los equipos y dispositivos utilizados para su administración, y en general de la enfermedad respiratoria, contribuye al cumplimiento de la terapia.
- La GPC cuenta con el apoyo de varias asociaciones científicas, especialmente la ACNP, para su adecuada difusión.
- Puntos de buena práctica que especifican las condiciones que definen la infección crónica por *P. aeruginosa*.
- La educación a profesionales de la salud mejora la indicación y el esquema del tratamiento.
- Contar con red de apoyo especializada interdisciplinaria e interregional para orientar el tratamiento.

Recomendación 4a

En los pacientes mayores de 5 años con fibrosis quística, se recomienda evaluar la función pulmonar mediante la curva flujo-volumen (VEF1) para clasificar y monitorizar el deterioro pulmonar.

Barreras potenciales	Estrategias de solución y facilitadores
- En algunos pacientes pequeños, aun cuando sean mayores de 5 años, puede ser difícil la realización de la curva flujo-volumen ya que requiere maniobras de espiración forzada. - Algunos profesionales desconocen la indicación o la interpretación adecuada de la prueba. - En algunas áreas del país, no se dispone de la prueba en mención debido a la centralización del servicio. - Dificultades del paciente para el desplazamiento a la prueba por su localización geográfica - Algunas instituciones o profesionales quienes realizan la prueba, tienen dificultades en la implementación o la técnica adecuadas.	- La educación a profesionales de la salud (médicos generales y especialistas) sobre la importancia de la evaluación funcional, los criterios de solicitud y la interpretación adecuada de la curva flujo-volumen, fomenta la solicitud oportuna, la clasificación y monitorización apropiadas del deterioro pulmonar de los pacientes. - La educación a profesionales (terapeutas y médicos) sobre la técnica de la curva flujo- volumen facilita la realización adecuada. - Examen incluido dentro del POS. - Mejorar el acceso a la prueba, posibilitando la descentralización del servicio o contar con una red de apoyo. - Vigilancia o supervisión de la implementación de la técnica de la prueba, la cual debe seguir los estándares definidos internacionalmente para su apropiada realización. - Puntos de buena práctica sobre la periodicidad e indicación de la prueba.

Recomendación 20

En pacientes con fibrosis quística todas las técnicas de higiene bronquial son igualmente efectivas, por lo cual se recomienda el uso de cualquiera de ellas para mejorar el transporte de moco a corto plazo, teniendo en cuenta las preferencias del paciente y del cuidador.

Barreras potenciales	Estrategias de solución y facilitadores
- Algunos profesionales de la salud desconocen las técnicas de higiene bronquial y la forma de realizarlas. - Entrenamiento inadecuado de los pacientes. - Algunos pacientes (especialmente los adolescentes) o cuidadores no aceptan la realización de las técnicas de higiene bronquial por desconocimiento o falta de organización del tiempo para efectuarlas. - Algunas técnicas de higiene bronquial se hacen operativas con ayuda de dispositivos respiratorios que no están incluidos en el POS, sin embargo, su uso optimiza los desenlaces clínicos respiratorios. - Falta de medidas adecuadas de higiene de los dispositivos respiratorios. - Falta de comunicación adecuada con el paciente para motivar el uso de las técnicas y tener en cuenta las preferencias del mismo.	- La educación a profesionales de la salud (no solo terapeutas respiratorios sino médicos) sobre la importancia de la terapia respiratoria, la posibilidad de usar diversas técnicas de higiene bronquial y las características de las mismas, mejora la indicación a los pacientes y la observancia. - La educación a pacientes, padres y cuidadores favorece la adquisición de competencias para la realización de la higiene bronquial de manera ambulatoria y permanente con ayuda de dispositivos y sin ella. Además, es importante la capacitación sobre medidas de higiene de dispositivos y prevención de infecciones. - Posibilitar el acceso a dispositivos respiratorios mediante ajustes en la regulación para su adquisición. - Desinstitucionalización del servicio de terapia respiratoria, permitiendo mayor atención a nivel ambulatorio - Esta guía contiene un anexo específico sobre técnicas de terapia respiratoria que fortalece el componente educativo. - La guía para padres facilita la adquisición de conocimientos sobre la relevancia y las claves de la terapia respiratoria. - Inclusión dentro del paquete de atención de los pacientes los dispositivos (a capella, flutter, entre otros).

Recomendación 26

Se recomienda que en los pacientes con fibrosis quística mayores de 10 años se realice anualmente una prueba de tolerancia oral a la glucosa para tamización y diagnóstico temprano de la DRFQ*. Se considera positivo un resultado ≥ 200 mg/dl a las 2 horas. Si el paciente es sintomático, no requiere confirmación del diagnóstico. En el paciente asintomático se recomienda una segunda prueba para confirmar el diagnóstico.

Barreras potenciales	Estrategias de solución y facilitadores
- Dificultades en la implementación técnica de la prueba (dosificación de la carga de glucosa, precisión en la medida de la misma) en los laboratorios clínicos. - Desconocimiento o variabilidad en la interpretación de la prueba por parte de los profesionales de la salud. - Eventual falta de colaboración del paciente para la realización de la prueba por incluir más de una medición. - Cultura del paciente frente a la toma de exámenes paraclínicos. - Dificultades del paciente para el desplazamiento a la prueba por localización geográfica.	- Educación al personal de la salud (laboratorio clínico) sobre las precisiones técnicas. - Educación a los profesionales de la salud sobre la importancia y la interpretación adecuada de la prueba. - Puntos de buena práctica que detallan criterios diagnósticos de DRFQ - Se incluye anexo con las características de la prueba. - Regulación de la prueba en el POS o inclusión en un paquete de atención integral para los pacientes. - Educación al paciente sobre la importancia y los pasos de la prueba - Vigilancia de la implementación de la prueba en los laboratorios.

Recomendación 2

Se recomienda la tamización neonatal para el diagnóstico temprano de fibrosis quística, para mejorar el estado nutricional, el crecimiento, los niveles de vitaminas A, D y E, la función pulmonar y la supervivencia.

Barreras potenciales	Estrategias de solución y facilitadores
- No existe estrategia de tamización neonatal en Colombia. - No hay disponibilidad de panel específico de mutaciones para la población colombiana para la aplicación de la estrategia TIR/ADN.	- Implementar y regular la estrategia de tamización neonatal que se ajuste a la situación actual de Colombia. - Establecer las mutaciones de los pacientes con fibrosis quística en Colombia, mediante estudio molecular con el fin de identificar las mutaciones más frecuentes y definir el panel de mutaciones.

- La estrategia TIR/TIR no demostró costo-efectividad en la evaluación económica; sin embargo, no fue comparada con otras estrategias por no disponer del panel específico de mutaciones.
- Evidencia clínica que sustenta la importancia de la tamización neonatal en termino de desenlaces clínicos.
- Educación a los profesionales de la salud sobre la interpretación de la tamización, una vez esté disponible.

Recomendación 9

En pacientes con fibrosis quística y exacerbación pulmonar, el GDG recomienda seguir las indicaciones sobre los antibióticos que se muestran en el Anexo 8. Antibioticoterapia, las cuales se basan en estudios de farmacodinamia y farmacocinética de los principales antibióticos empleados en esta enfermedad, dado que no se encuentra evidencia en estudios de asignación aleatoria que avalen las diferentes dosis de antibióticos orales y endovenosas para el manejo empírico de los gérmenes mencionados: *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *S. maltophilia*, complejo *B. cepacia* y micobacterias. No obstante lo anterior, el peso de la experiencia clínica ha confirmado que los pacientes con infección crónica por *P. aeruginosa* y exacerbación, mejoran con antibióticos recomendados.

Barreras potenciales	Estrategias de solución y facilitadores
- Medicamentos de alto costo. - Varios medicamentos con formulación no POS. - Exacerbaciones que requieren manejo hospitalario con antibióticos de alto costo. - Desconocimiento de los profesionales de salud sobre el tratamiento rápido y agresivo de la exacerbación pulmonar. - Desconocimiento de tipos y dosis adecuadas de antibióticos según el germen que causa la exacerbación. - Entorno sociocultural que influye en el paciente para el cumplimiento del tratamiento (ambulatorio y en ocasiones hospitalario). - Dificultad para el desplazamiento de los pacientes para adquirir los medicamentos.	- Regulación de precios de los medicamentos. - Inclusión de medicamentos dentro del POS. - Capacitación a profesionales de la salud sobre el manejo adecuado de las exacerbaciones en fibrosis quística, elección del medicamento adecuado según cada germen y dosis e intervalos de administración apropiada. - Mejoramiento de la implementación de los planes de hospitalización domiciliaria o de hospitalización día para tratamiento antibiótico endovenoso. - Educación a pacientes sobre medidas de prevención de infección cruzada e higiene bronquial, identificación temprana de exacerbación pulmonar y la importancia del manejo para optimizar el cumplimiento del tratamiento.

- Algunos medicamentos endovenosos requieren medición de los niveles séricos (aminoglucósidos y vancomicina).

- Red de apoyo para el despacho de los medicamentos.
- La guía contiene anexo sobre medicaciones para el tratamiento de las infecciones según el germen causal con dosis, intervalos de administración y precauciones o cuidados.

Recomendación 19b

En pacientes con fibrosis quística, mayores de 18 años con VEF₁>40 % se sugiere la administración de manitol considerando su impacto positivo en la disminución de las exacerbaciones y su beneficio a corto plazo en la función pulmonar (mejoría del VEF₁).

Barreras potenciales	Estrategias de solución y facilitadores
- Medicamento no disponible en el país. - Beneficia a una población específica de pacientes con fibrosis quística. - Posibilidad de alto costo. - Generaría un proceso de evaluación extenso para su posible inclusión dentro de la terapia estándar del paciente con fibrosis quística.	- Comparación en términos de costo-efectividad con otras estrategias equivalentes. - Articulación de un equipo interdisciplinario para evaluar la pertinencia de su inclusión dentro del tratamiento estándar de pacientes con fibrosis quística en Colombia. - Educación a profesionales de la salud y pacientes sobre el manejo respiratorio con manitol.

5. Indicadores de la Guía de Práctica Clínica

Con el propósito de apoyar los procesos de implementación, evaluación de observancia a las recomendaciones y medición del impacto de la presente guía, el GDG consideró la formulación de varios indicadores, teniendo en cuenta una correlación con las recomendaciones priorizadas. Es de señalar que el GDG mediante consenso construyó los indicadores dado que estos no se encontraron en las GPC consultadas, a las cuales se les aplicó previamente el instrumento AGREE II.

A continuación se presenta la tabla 11 que resume las categorías de indicadores de la guía; la tabla 20 presenta la ficha técnica de los indicadores de seguimiento para la GPC de fibrosis quística.

Tabla 11 Categorías de indicadores: estructura, proceso o resultado
Indicadores de proceso
- Medición de la función pulmonar (curva flujo volumen en mayores de 5 años). - Medición del estado microbiológico (cultivos de secreción respiratoria: esputo, hisopado faríngeo). - Realización de técnicas de higiene bronquial en pacientes con fibrosis quística. - Tamización de diabetes relacionada con fibrosis quística (prueba de tolerancia a la glucosa en mayores de 10 años). - Utilización de antibiótico nebulizado o inhalado (tobramicina o colistimetato de sodio) en pacientes con fibrosis quística con colonización inicial por <i>P. aeruginosa</i>.

En la siguiente tabla se incluye la ficha técnica de los indicadores del GPC.

Tabla 12 Ficha técnica de los indicadores de la GPC					
Tipo del indicador	Nombre del indicador	Operacionalización	Periodicidad	Fuente primaria	Meta
Proceso	Pacientes con fibrosis quística (Código CIE -10, E849) quienes realizan técnicas de higiene bronquial	Proporción de pacientes con fibrosis quística que realizan técnicas de higiene bronquial/ por cada 100 pacientes con diagnóstico de fibrosis quística	Anual	De las historias clínicas de los pacientes, ítem tratamientos que recibe	A 1 año: 30 % A 3 años: 70 %
	Medición de la función pulmonar a través de curva flujo volumen (VEF1)	Proporción de pacientes con fibrosis quística mayores de 6 años con 2 curva flujo volumen/ año por cada 100 pacientes con fibrosis quística mayores de 6 años	Anual	De los RIPS del archivo AP (seleccionar paraclínicos)	A 1 año: 20 % A 3 años: 60 %
	Estado microbiológico de los pacientes con fibrosis quística (4 cultivos de esputo por año)	Proporción de pacientes con fibrosis quística con 4 cultivos de esputo o hisopado orofaríngeo en el año por cada 100 pacientes diagnosticados con fibrosis quística	Anual	De las historias clínicas de los pacientes, ítem resultados de paraclínicos	A 1 año: 20 % A 3 años: 60 %

Tamización de diabetes relacionada con fibrosis quística (prueba de tolerancia a la glucosa) en pacientes con fibrosis quística mayores de 10 años	Proporción de pacientes con fibrosis quística mayores de 10 años con prueba de tolerancia a la glucosa por cada 100 pacientes mayores de 10 años que están diagnosticados con fibrosis quística	Anual	De los RIPS del archivo AP (seleccionar paracrínicos)	A 1 año: 20 % A 3 años: 60 %
Utilización de antibiótico nebulizado o inhalado en pacientes con fibrosis quística con colonización inicial por <i>P. aeruginosa</i> .	Proporción de pacientes con fibrosis quística con colonización inicial por <i>P. aeruginosa</i> que recibieron tratamiento nebulizado o inhalado (tobramicina o colistimetato de sodio) por cada 100 pacientes con fibrosis quística con colonización inicial por <i>P. aeruginosa</i> .	Anual	De las historias clínicas de los pacientes, ítem tratamientos que recibe	A 1 año: 20% A 3 años: 60%

6. Apéndice

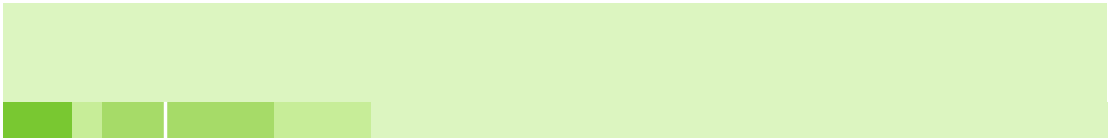
6.1 DEFINICIÓN DE GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

La GPC para la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de la fibrosis quística ha sido elaborada en el marco de la convocatoria N° 563 de Colciencias, bajo el liderazgo científico de la Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica, el soporte metodológico de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS) y el apoyo del Instituto para la Evaluación de la Calidad y Atención en Salud (IECAS) en las evaluaciones económicas. Se siguieron los lineamientos de la guía metodológica para la elaboración de guías de atención integral en el Sistema General de Seguridad Social en salud colombiano, disponible en <http://www.minproteccionsocial.gov.co/salud/Paginas/Guias-de-Atencion-Integral.aspx>.

El proyecto contempla la realización de: 1) una guía de práctica clínica (GPC) para la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de la fibrosis quística, para emitir un conjunto de recomendaciones, desarrolladas de manera sistemática y basadas en la mejor evidencia disponible, para apoyar al personal de salud en la toma de decisiones apropiadas en la prestación de los servicios de salud; 2) una guía para pacientes dirigida a apoyar la toma de decisiones por parte de los pacientes y su familia y a resolver las principales dudas sobre la enfermedad; y 3) un tercer producto está en relación a las evaluaciones económicas de algunas alternativas de intervenciones para medir su costo-efectividad.

6.2 FUENTE DE FINANCIACIÓN

Esta guía fue financiada por el Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia, articulada con el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación, Colciencias mediante el contrato N° 502-2012 y la convocatoria N° 563, para la conformación de proyectos de guías de atención integral para el país, previa priorización de las necesidades. En el tema de las enfermedades huérfanas, los principales



objetivos con la realización de estas guías son contribuir a la consolidación de la ciencia, la tecnología y la innovación como motor del desarrollo de tecnologías socialmente validadas y pertinentes, transferir conocimiento para la atención interdisciplinaria de manera que contribuya al mejoramiento de la calidad en la prestación de los servicios de salud, orientar el adecuado uso de las tecnologías sanitarias y permitir la racionalización eficiente del gasto en salud.

6.3 DESCRIPCIÓN DE LA ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA

El GDG recomienda que las entidades financiadoras realicen procesos de revisión y actualización de la presente GPC según sea requerido, dependiendo de la evidencia o información en que base sus recomendaciones. El tiempo que debe transcurrir para la actualización de una GPC, no está bien definido; sin embargo, se recomienda que los contenidos de las guías sean revisados para verificar su vigencia o necesidad de actualización pasado un periodo de dos años a partir de la fecha de publicación del presente documento. Como temas especiales para revisar se encuentran el desarrollo permanente de intervenciones farmacológicas como por ejemplo el desarrollo de nuevos antibióticos nebulizados e inhalados y los nuevos esquemas para combatir la infección crónica por los diferentes gérmenes que deterioran la función pulmonar, además del rápido desarrollo de medicamentos que corrigen y potencian el funcionamiento de la proteína CFTR y que han mostrado una eficacia significativa en determinadas mutaciones. Se sugiere que para la actualización de este documento se estructure una pregunta relacionada con los nuevos medicamentos desarrollados y se profundice en preguntas relacionadas con el manejo de pacientes con diagnóstico neonatal, en especial si se implementa esta intervención en nuestra población.

Se propone que trascurridos estos dos años se realice una nueva conformación del GDG, con el objetivo de evaluar la evidencia reciente hasta ese momento, mediante una revisión sistemática de la literatura y decidir los puntos de actualización y la metodología requerida para este fin. Por ser tan amplios y complejos los aspectos que aborda la fibrosis quística, temas que no fueron contemplados en la presente guía, se propone el desarrollo de nuevas guías que aborden temas específicos como:

complicaciones en la fibrosis quística, trasplante pulmonar, embarazo, diabetes relacionada con fibrosis quística y la implementación de programas de atención integral de fibrosis quística.

6.4 DECLARACIÓN DE INDEPENDENCIA EDITORIAL

El trabajo científico de investigación y la elaboración de las recomendaciones incluidas en el presente documento fue realizado de manera independiente por el GDG. Las entidades financiadoras realizaron un seguimiento a la elaboración del presente documento garantizando con ello la transferibilidad y aplicabilidad de su contenido al contexto del Sistema General de Seguridad Social en Salud de Colombia y la libertad no condicionada de los contenidos de la guía.

Todos los miembros del GDG, participantes directos de los procesos de desarrollo, y las personas que participaron en la revisión externa realizaron la declaración de conflicto de interés.

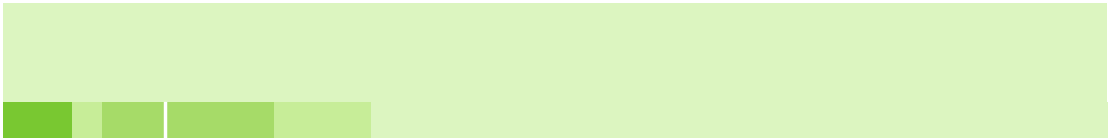
7. Referencias

1. Foundation CF. Patient Registry, 2005 Annual Report. Bethesda, Maryland: Cystic Fibrosis Foundation; 2006.
2. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. N Engl J Med. 2005;352(19):1992-2001. Epub 2005/05/13.
3. Oliveira G, Oliveira C. Nutrition, cystic fibrosis and the digestive tract. Nutr Hosp. 2008;23(Suppl.2):71-86. Epub 2008/09/25.
4. Jaramillo M, Vera-Chamorro J, Briceño G, et al. Fibrosis quística: aspectos gastrointestinales y nutricionales. Bogotá: Ed. Distribuna; 2006. p. 209-62.
5. Aristizábal R, Aristizábal G, Calle M, Carvajal M, Cadavid M. Protocolo Nacional de Fibrosis Quística. Comité Colombiano de Fibrosis Quística. Bogotá: Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica, Asociación Colombiana de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica; 1998.
6. Reyes M, Aristizábal G, Leal F. Neumología pediátrica. Infección, alergia y enfermedad respiratoria en el niño. Cuarta edición. Bogotá: Ed. Panamericana; 2006.
7. Flume PA, Stenbit A. Making the diagnosis of cystic fibrosis. Am J Med Sci. 2008;335(1):51-4.
8. Andersen D. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: a clinical and pathological study. Am J Dis Child. 1938(56):344-99.
9. Di Sant'Agnese P. Experiences of a pioneer researcher: discovery of the sweat electrolyte defect and the early medical history of cystic fibrosis. In: Doershuk CF, editor. Cystic fibrosis in the 20th century: People, events, and progress. Cleveland, OH; 2001.
10. Gibson L, Cooke R. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. Pediatrics. 1959;23(3):545-9.
11. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. J Pediatr. 1998;132(4):589-95. Epub 1998/05/15.
12. Voter KZ, Ren CL. Diagnosis of cystic fibrosis. Clin Rev Allergy Immunol. 2008;35(3):100-6.

13. <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/StatisticsPage.html>.
14. Bobadilla JL, Macek M, Fine JP, Farrell PM. Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations--correlation with incidence data and application to screening. *Hum Mutat.* 2002;19(6):575-606.
15. Macri CN, de Gentile AS, Manterola A, Tomezzoli S, Reis FC, Largo García I, et al. Epidemiology of cystic fibrosis in Latin America: preliminary communication. *Pediatr Pulmonol.* 1991;10(4):249-53.
16. Pérez MM, Luna MC, Pivetta OH, Keyeux G. CFTR gene analysis in Latin American CF patients: heterogeneous origin and distribution of mutations across the continent. *J Cyst Fibros.* 2007;6(3):194-208.
17. Restrepo CM, Pineda L, Rojas-Martínez A, Gutiérrez CA, Morales A, Gómez Y, et al. CFTR mutations in three Latin American countries. *Am J Med Genet.* 2000;91(4):277-9.
18. Mateus H. Identificación de mutaciones y correlación genotipo-fenotipo en pacientes colombianos afectados por fibrosis quística. Bogotá: Universidad Nacional de Colombia; 2005.
19. Frossard PM, Dawson KP, Das SJ, Alexander PC, Girodon E, Goossens M. Identification of cystic fibrosis mutations in Oman. *Clin Genet.* 2000;57(3):235-6. Epub 2000/04/27.
20. Alonso MJ, Heine-Suner D, Calvo M, Rosell J, Giménez J, Ramos MD, et al. Spectrum of mutations in the CFTR gene in cystic fibrosis patients of Spanish ancestry. *Ann Hum Genet.* 2007;71(Pt 2):194-201. Epub 2007/03/03.
21. Macek M, Hamosh A, Kieseewetter S, McIntosh I, Rosenstein BJ, Cutting GR. Identification of a novel nonsense mutation (L88X) in exon 3 of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene in a native Korean cystic fibrosis chromosome. *Hum Mutat.* 1992;1(6):501-2.
22. Imaizumi Y. Incidence and mortality rates of cystic fibrosis in Japan, 1969-1992. *Am J Med Genet.* 1995;58(2):161-8.
23. Chavez-Saldaña M, Yokoyama E, Lezana JL, Carnevale A, Macías M, Viguera RM, et al. CFTR allelic heterogeneity in Mexican patients with cystic fibrosis: implications for molecular screening. *Rev Invest Clin.* 2010;62(6):546-52. Epub 2011/03/22.
24. Orozco L, Velázquez R, Zielenski J, Tsui LC, Chávez M, Lezana JL, et al. Spectrum of CFTR mutations in Mexican cystic fibrosis patients: identification of five novel mutations (W1098C, 846delT, P750L, 4160insGGGG and 297-1G-->A). *Hum Genet.* 2000;106(3):360-5.

25. Collazo T, Magarino C, Chávez R, Suardiaz B, Gispert S, Gomez M, et al. Frequency of delta-F508 mutation and XV2C/KM19 haplotypes in Cuban cystic fibrosis families. *Hum Hered.* 1995;45(1):55-7. Epub 1995/01/01.
26. Visich A, Zielenski J, Castaños C, Diez G, Grenoville M, Segal E, et al. Complete screening of the CFTR gene in Argentine cystic fibrosis patients. *Clin Genet.* 2002;61(3):207-13.
27. Cabello GM, Moreira AF, Horovitz D, Correia P, Santa Rosa A, Llerena J, et al. Cystic fibrosis: low frequency of DF508 mutation in 2 population samples from Rio de Janeiro, Brazil. *Hum Biol.* 1999;71(2):189-96.
28. Luzardo G, Aznarez I, Crispino B, Mimbacas A, Martínez L, Poggio R, et al. Cystic fibrosis in Uruguay. *Genet Mol Res.* 2002;1(1):32-8.
29. Ríos J, Orellana O, Aspillaga M, Avendaño I, Largo I, Riveros N. CFTR mutations in Chilean cystic fibrosis patients. *Hum Genet.* 1994;94(3):291-4.
30. Lay-Son G, Puga A, Astudillo P, Repetto GM, Program CGotCNCf. Cystic fibrosis in Chilean patients: analysis of 36 common CFTR gene mutations. *J Cyst Fibros.* 2011;10(1):66-70.
31. Mateus H, Amado P. Tamizaje neonatal para fibrosis quística en una muestra de la ciudad de Bogotá. Bogotá: Universidad del Rosario; 2011.
32. Durand J. Índice de intensidad migratoria 2010. Instituto Nacional de Migración/Centro de estudios migratorios, 2012.
33. Mateus H, Silva M. Identificación de portadores de la mutación p.F508del en la población colombiana. Bogotá: Universidad del Rosario; 2007.
34. Keyeux G, Rodas C, Bienvenu T, Garavito P, Vidaud D, Sánchez D, et al. CFTR mutations in patients from Colombia: implications for local and regional molecular diagnosis programs. *Hum Mutat.* 2003;22(3):259.
35. Jay L, Mateus H, Fonseca D, Restrepo C, Keyeux G. PCR-heterodúplex por agrupamiento: implementación de un método de identificación de portadores de la mutación más común causal de fibrosis quística en Colombia. *Colombia Médica.* 2006;37:176-82.
36. Vásquez C, Aristizábal R, Daza W. Registro nacional de la fibrosis quística en Colombia. Primer informe. Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica, 2004. *Revista Neumología Pediátrica.* 2010;5(1):44-50.

37. Foundation CF. Patient Registry 2002 Annual Report. Bethesda, Maryland: Cystic Fibrosis Foundation; 2003.
38. Foundation CF. Patient Registry 2008 Annual Report. Bethesda, Maryland: Cystic Fibrosis Foundation; 2009.
39. Foundation, CCFF. 2008 Canadian Cystic Fibrosis Patient Data Registry Report. Toronto, Canada: Canadian Cystic Fibrosis Foundation; 2010.
40. Ouyang L, Grosse SD, Amendah DD, Schechter MS. Healthcare expenditures for privately insured people with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2009;44(10):989-96.
41. Quittner AL, Buu A, Messer MA, Modi AC, Watrous M. Development and validation of the Cystic Fibrosis Questionnaire in the United States: a health-related quality-of-life measure for cystic fibrosis. *Chest.* 2005;128(4):2347-54.
42. Registro americano de FQ , ECFS Patient Registry Annual Data Report 2010.
43. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. *J Pediatr.* 1998;132(4):589-95.
44. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nash ML, Ramsey BW, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *N Engl J Med.* 1994;331(10):637-42. Epub 1994/09/08.
45. van der Schans C, Prasad A, Main E. Chest physiotherapy compared to no chest physiotherapy for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000(2):CD001401. Epub 2000/05/05.
46. C. VdS, A. P, E. M. Fisioterapia torácica comparada con ausencia de fisioterapia torácica para la fibrosis quística. *Cochrane Plus.* 2008;4.
47. Succurro E, Marini M, Arturi F, Grembiale A, Lugara M, Andreozzi F, et al. Elevated one-hour post-load plasma glucose levels identifies subjects with normal glucose tolerance but early carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 2009;207(1):245-9.
48. Lester MK, Flume PA. Airway-clearance therapy guidelines and implementation. *Respiratory care.* 2009;54(6):733-53.
49. Elkins M, Jones A, van der Schans C. Positive expiratory pressure physiotherapy for airway clearance in people with cystic fibrosis (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2009.

- 
50. Borowitz D, Gelfond D, Maguiness K, Heubi JE, Ramsey B. Maximal daily dose of pancreatic enzyme replacement therapy in infants with cystic fibrosis: a reconsideration. J Cyst Fibros.. 2013;12(6):784-5. Epub 2013/07/03.
 51. Matarese L GM. Nutrición clínica práctica. 2ed ed. España: Elsevier; 2004.
 52. M. A. Recomendaciones nutricionales en la fibrosis quística In: Carrasco FS, editor. Madrid; 2005.
 53. Matel JL. Nutritional management of cystic fibrosis. JPEN J Parent Enter Nutr. 2012;36(Suppl.1):60S-7S.

8. Anexos

ANEXO 1. PUNTAJES CLÍNICOS Y RADIOLÓGICOS	116
ANEXO 2. ALGORITMO PARA EL DIAGNÓSTICO DE FIBROSIS QUÍSTICA A PARTIR DE LA SOSPECHA CLÍNICA	122
ANEXO 3. ANTIBIOTICOTERAPIA	123
ANEXO 4. PREVENCIÓN Y CONTROL DE INFECCIÓN	143
ANEXO 5. DIAGRAMA DE FLUJO PARA LA INVESTIGACIÓN Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA ASOCIADA A FIBROSIS QUÍSTICA	149
ANEXO 6. TÉCNICAS DE TERAPIA RESPIRATORIA	150
ANEXO 7. TRATAMIENTO CON ENZIMAS PANCREÁTICAS	152
ANEXO 8. GUÍA DE NUTRICIÓN PARA PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA	154
ANEXO 9. ALGORITMO PARA PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA CON PÉRDIDA DE PESO O PESO ESTACIONARIO	167
ANEXO 10. ALTERNATIVAS PARA LA ADMINISTRACIÓN DE NUTRICIÓN ENTÉRICA	168

ANEXO 1. PUNTAJES CLÍNICOS Y RADIOLÓGICOS

ANEXO 1.1 PUNTAJE DE GRAVEDAD EN FIBROSIS QUÍSTICA
SEGÚN LA TOMOGRAFÍA COMPUTADORIZADA DE TÓRAX:
ESCALA DE BRODY

CATEGORÍA	0	1	2	3
Gravedad de bronquiectasias	Ausente	Leve: diámetro de la luz ligeramente mayor que la de los vasos adyacentes	Moderado: luz 2 o 3 veces la de los vasos adyacentes	Grave: luz más de 3 veces la de los vasos adyacentes
Gravedad del engrosamiento de la pared bronquial	Ausente	Leve: grosor de la pared bronquial igual al diámetro de los vasos adyacentes	Moderado: grosor de la pared bronquial mayor y hasta 2 veces el diámetro de los vasos adyacentes	Grave: grosor de la pared bronquial más de 2 veces el diámetro de los vasos adyacentes
Extensión de las bronquiectasias*	Ausente	1-5	6-9	Más de 9
Extensión de los tapones mucosos *	Ausente	1-5	6-9	Más de 9
Extensión de las sacos o abscesos	Ausente	1-5	6-9	Más de 9

Generaciones bronquiales involucradas en bronquiectasias o en tapones mucosos	Ausente	Hasta la cuarta	Hasta la quinta	Hasta la sexta distal
Gravedad e las bulas	Ausente	Unilateral, no mayor de 4	Bilateral, no mayor de 4	Mayor de 4
Gravedad del enfisema*	Ausente	1-5	Más de 5	No aplicable
Gravedad del mosaico de perfusión	Ausente	1-5	Más de 5	No aplicable
Gravedad del colapso o consolidación	Ausente	Subsegmentaria	Segmentaria o lobar	No aplicable

* Número de segmentos broncopulmonares

Fuente: Brody AS. J Pediatr. 2004;145(1):32

ANEXO 1.2 PUNTAJE DE BRADSFIELD

Esta puntuación se utiliza como seguimiento longitudinal de la radiografía de tórax. El puntaje se obtiene restando de 25 los obtenidos en cada categoría.

Atrapamiento aéreo	Por ejemplo, diafragmas aplanados	0 normal 1 2 3 4 5 grave
Imágenes lineares	Líneas paralelas, densidades redondeadas	0 normal 1 2 3 4 grave
Lesiones nodulares quísticas	0,5 cm o mayor	0 normal 1 2 3 4 grave
Lesiones grandes	Atelectasias o condensación lobares o segmentarias	0 normal 3 segmentario 4 múltiples
Gravedad general	Impresión de gravedad general	normal 1 2 3 4 5 grave con complicaciones (por ejemplo, neumotórax y cor pulmonale)

Fuentes:

- Brasfield D, Hicks G, Soong S Tiller RE. The chest roentgenogram in cystic fibrosis: a new scoring system. *Pediatrics* 1979,63:24-9.
- Brasfield D, Hicks G, Soong S, Peters J, Tiller RE. Evaluation of scoring system of the chest radiograph in cystic fibrosis: a collaborative study. *Am J Roentgenol* 1980,134:1195-8.

ANEXO 1.3 PUNTAJE TOMOGRÁFICO DE BHALLA

Característica	Puntaje 0	Puntaje 1	Puntaje 2	Puntaje 3
Gravedad de las bronquiectasias (BQ)	Ausente	Leve	Moderada	Grave
Engrosamiento peribronquial (n° de segmentos)	Ausente	Leve	Moderada	Grave
Extensión de bronquiectasias (n° de segmentos)	Ausente	1-5	6-9	>9
Extensión de tapones mucosos (n° de segmentos)	Ausente	1-5	6-9	>9
Sacos o abscesos	Ausente	1-5	6-9	> 9
Generaciones bronquiales afectadas	Ausente	Hasta la 4ª	Hasta la 5ª	Hasta la 6ª y distal
N° de bulas	Ausente	Unilateral (no más de 4)	Bilateral >4 (no más de 4)	>4
Enfisema (n° de segmentos)	Ausente	1-5	≥ 5	-
Colapso o consolidación	Ausente	Subsegmentaria	Segmentaria/lobular	-

Puntaje máximo 25 puntos

Tomado de: Bhalla M, Turcios N, Aponte V et al. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. Radiology. 1991;179:783-8.

ANEXO 1. 4 SCORE DE SHWACHMAN-KULCZYCKI

Es una puntuación general de gravedad clínica, útil en evaluación anual. Cada área recibe puntuación, luego se clasifica el total en:

- Excelente estado clínico: 86-100
- Buen estado clínico: 85-71
- Compromiso leve: 70-56
- Compromiso moderado: 55-41
- Compromiso grave: menos de 40

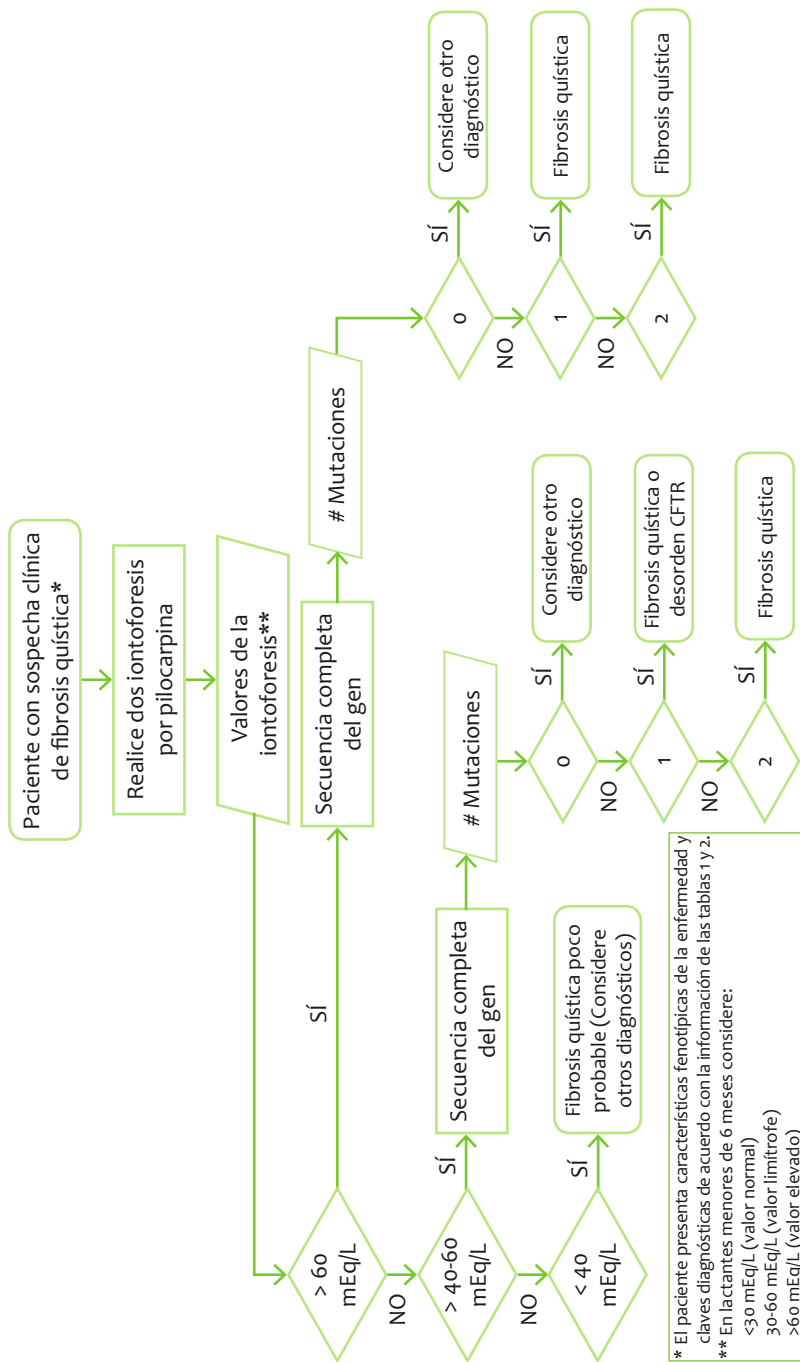
Puntaje	Actividad general	Examen físico	Nutrición	Hallazgo radiológico
25	Normal completa Asistencia escolar periódica Juega a la pelota	Sin tos, MP presente SRA, FC y FR normal Buena postura	Peso y talla >25 Deposiciones normales, buena masa muscular y tono	Normal, campos limpios
20	Falta tolerancia, cansado al final del día, buena asistencia escolar	Tos ocasional, FC normal, hi- perinsuflación mínima, MP presente SRA, sin hipocratis- mo inicial	Peso y talla: p 15 y 20, deposiciones levemente anormales, buena masa muscular y tono	Acentuación mínima de imágenes bron- covasculares, hiperinsufla- ción inicial
15	Descansa en forma voluntaria, se cansa fácilmente después del ejercicio Regular asistencia escolar	Tos ocasional y sibilancias, aumento FR, hiperinsu- flación leve, hipocratismo inicial	Peso y talla: >p 3, deposi- ciones fre- cuentemente anormales, abundantes y pastosas, dis- tensión abdo- minal mínima, tono mus- cular y masa disminuida	Hiperinsu- flación leve, aumento de imágenes bron- covasculares, atelectasias aisladas

10	Enseñanza en domicilio, disnea posterior a caminata corta, descanso frecuente	Tos frecuente, generalmente productiva, hipocratismo moderado, hiperinsuflación moderada, sibilancias y crujidos, retracción	Peso y talla <3, deposiciones abundantes Distensión abdominal leve a moderada Masa muscular y tono francamente reducidos	Hiperinsuflación moderada, atelectasias difusas y áreas de infección Bronquiectasias mínimas
5	Ortopneas, se mantiene en cama o sentado	Taquipnea, taquicardia, crisis de tos intensa, crujidos extensos Cianosis, signos de insuficiencia cardíaca, hipocratismo grave	Malnutrición marcada, abdomen protuberante, prolapso rectal, deposiciones abundantes y esteatorreicas	Hiperinsuflación grave, atelectasia lobar y bronquiectasias, nódulos y quistes, neumotórax, cardiomegalia

FC: frecuencia cardíaca; FR: frecuencia respiratoria; MP: murmullo pulmonar; SRA: sin ruidos agregados

Fuente: Shwachman H, Kulczyki LL. Long-term study of one hundred five patients with cystic fibrosis: Studies made over a five- to fourteen-year period. Am J Dis Child. 1958;96(1):6-15.

ANEXO 2. ALGORITMO PARA EL DIAGNÓSTICO DE FIBROSIS QUÍSTICA A PARTIR DE LA SOSPECHA CLÍNICA



ANEXO 3. ANTIBIOTICOTERAPIA

ANEXO 3.1 ANTIBIÓTICOS ANTI-PSEUDOMONAS

Antibiótico	Dosificación	Contraindicaciones y precauciones	Administración	Parámetros de vigilancia
Ceftazidime	200-400 mg/kg/día, dividido cada 8 horas [Dosis intermitente]	✓ Hipersensibilidad a las cefalosporinas u otros betalactámicos	✓ Bolo en 3 a 5 minutos a una concentración ≤ 180 mg/ml	✓ Vigilancia periódica de la función renal y hepática con administración prolongada
	100-200 mg/kg/día [Dosis en infusión continua]	✓ Administrar con precaución en pacientes con alergia a la penicilina	✓ Infusión intravenosa intermitente en 15 a 30 minutos a una concentración ≤ 40 mg/ml	✓ Vigilar el número y tipo de evacuaciones en búsqueda de diarrea
Cefepima	Dosis máxima: 8-12 g/24 día	✓ Ajustar la dosis en individuos con insuficiencia renal		
	150-200 mg/kg/día, dividido cada 6-8 horas	✓ Hipersensibilidad a las cefalosporinas u otros betalactámicos	✓ Bolo en 3 a 5 minutos a una concentración ≤ 100 mg/ml	✓ Vigilar la función renal y hepática, hemograma completo en forma periódica si es de uso prolongado
	Dosis máxima: 6-8 g/día	✓ Administrar con precaución en pacientes con alergia a la penicilina	✓ Infusión intravenosa intermitente en 15 a 30 minutos a una concentración ≤ 40 mg/ml	✓ Vigilar número y características de evacuaciones por día en busca de diarrea
		✓ Ajustar la dosis en individuos con insuficiencia renal		

Antibiótico	Dosificación	Contraindicaciones y precauciones	Administración	Parámetros de vigilancia
Piperacilina/ tazobactam	400-600 mg/kg/ día, dividido cada 4-6 horas	✓ Hipersensibilidad a piperacilina/ tazobactam u otros betalactámicos e inhibidores de betalactamasas	✓ Infusión intravenosa intermitente: durante 30 minutos con una concentración máxima de 200 mg/ ml (componente de piperacilina); son preferibles las concentraciones ≤20 mg/ml en 3 a 4 horas.	✓ Electrolitos séricos, tiempo de sangrado, en especial en pacientes con disfunción renal; pruebas periódicas de función renal, hepática y hematológica ✓ Vigilar cambios en la frecuencia de evacuación
	Dosis máxima: 18-24 g/día	✓ Emplear con cautela en pacientes que requieren ingestión restringida de sal y en aquellos con disfunción renal o trastorno convulsivo preexistente ✓ Ajustar la dosis en presencia de insuficiencia renal	✓ Espaciar la administración de piperacilina/ tazobactam de aminoglucósido, por lo menos, 30 a 60 minutos	

Ticarcilina-ácido clavulánico [no disponible aún en el país; excelente opción]	300-600 mg/kg/día, basado en ticarcilina, dividido cada 4-6 horas Máximo: 24-30 g/día	✓ Hipersensibilidad a betalactámicos e inhibidores de betalactamasas ✓ Emplear con cautela en pacientes que requieren ingestión restringida de sal y en aquellos con disfunción renal o hepático ✓ Ajustar la dosis en presencia de insuficiencia renal	✓ Infusión intermitente en 30 minutos a una concentración ≤ 100 mg/ml, preferiblemente ≤ 50 mg/ml ✓ Si recibe aminoglucósido, administrar con 1 hora de diferencia.	✓ Vigilar la función renal y hepática, hemograma completo, electrolitos séricos en forma periódica si su uso es prolongado. ✓ Vigilar características y número de evacuaciones en busca de diarrea ✓ Vigilar si presenta cefalea, tromboflebitis, sangrados, cistitis hemorrágica ✓ Chequear por hipocalcemia, hipopotasemia, hiperenatremia, ↑ aminotransferasas, hematuria
--	---	--	---	--

Antibiótico	Dosificación	Contraindicaciones y precauciones	Administración	Parámetros de vigilancia
Meropenem	120 mg/kg/día, dividido cada 8 horas	✓ Hipersensibilidad a carbapenémicos, cualquier componente de la fórmula o reacciones serias a betalactámicos	✓ Bolo: infundir en 3 a 5 minutos, con una concentración final no mayor de 50 mg/ml	✓ Realizar función renal, hepática, hemogramas periódicos. ✓ Observar en busca de cambio de la frecuencia de evacuaciones
	Dosis máxima: 6 g en 24 horas	✓ Usar con cautela en pacientes con antecedentes de convulsiones, enfermedad o infección del SNC, alteración de la función renal o ambas ✓ Ajustar la dosis en personas con disfunción renal	✓ Infusión intravenosa intermitente: no debe durar más de 15 a 30 minutos, con una concentración que varíe entre 1 y 20 mg/ml, diluidos en glucosa al 5% o solución salina normal.	

Inmipenem	90 mg/kg/día, dividido cada 6 horas Dosis máxima: 4 g en 24 horas	✓ Hipersensibilidad a imipenem u otro betalactámico, a cilastina o cualquier otro componente de la fórmula ✓ Usar con cautela en pacientes con antecedentes de convulsiones o predispuestos a ellas ✓ Usar con cautela y ajustar la dosis en sujetos con disfunción renal	✓ Administrar por infusión intermitente; concentración no debe exceder 5 mg/ml; las dosis ≤500 mg pueden infundirse durante 15 a 30 minutos; las >500 mg deben infundirse durante 40 a 60 minutos	✓ Pruebas periódicas de función renal, hepática y hematológica ✓ Evitar USO si se detecta <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
Aztreonam	150-200 mg/kg/día, dividido cada 8 horas Dosis máxima: 8 g en 24 horas	✓ Hipersensibilidad al aztreonam, otros betalactámicos o a cualquier componente de la fórmula ✓ Usar con cautela y reducir la dosis en pacientes con disfunción renal ✓ No requiere modificar dosificación en pacientes que reciben la formulación inhalada	✓ Bolo: durante 3 a 5 minutos con una concentración máxima de 66 mg/ml Infusión intravenosa intermitente: en 20 a 60 minutos con una concentración no mayor de 20 mg/ml	✓ Pruebas de función renal y hepática periódicas ✓ Vigilar el número de evacuaciones

Antibiótico	Dosificación	Contraindicaciones y precauciones	Administración	Parámetros de vigilancia
Doripenem	90 mg/kg/día, dividido cada 8 horas Dosis máxima: 6 g por día	✓ Hipersensibilidad a betalactámicos o a cualquier otro componente de la fórmula ✓ NO UTILIZAR EN ≤ 18 AÑOS ✓ Ajustar dosis en sujetos con disfunción renal ✓ Vigilar reacciones en piel y avisar INMEDIATAMENTE por riesgo de Stevens-Johnson o necrólisis tóxica epidérmica ✓ Puede disminuir los niveles de ácido valproico	✓ Administrar por infusión intermitente; concentración no debe exceder 5 mg/ml; las dosis ≤ 500 mg pueden infundirse durante 15 a 30 minutos; las > 500 mg debe infundirse durante 40 a 60 minutos	✓ Realizar función renal, hepática, hemogramas periódicamente ✓ Observar en busca de cambio de la frecuencia de evacuaciones o dolor abdominal

Ciprofloxa- cina	30 mg/kg/día, intravenosos, divididos cada 8 horas Dosis máxima: 1,2 g por día 40 mg/kg/día, dividido cada 8 horas, por vía oral Dosis máxima: 2 g en 24 horas	✓ Hipersensibilidad a ciprofloxacina o a cualquier componente de la fórmula ✓ Ajustar dosis en disfunción renal ✓ No usar en miastenia gravis ✓ Vigilar cefalea o psicosis	✓ Infusión intravenosa intermitente: en 60 minutos con una concentración ≤ 2 mg/ml. ✓ Por vía oral con comida o sin ella; no dar con antiácidos ni por sondas entéricas.	✓ Pruebas de función renal ✓ Vigilar sintomatología gastrointestinal ✓ Vigilar fotosensibilidad
-----------------------------	--	--	--	---

Antibiótico sinérgico	Dosificación 7,5-10,5 mg/kg/día, dividido cada 8 horas	Contraindicaciones y precauciones ✓ Hipersensibilidad a la tobramicina, cualquier componente de la fórmula u a otros aminoglucósidos ✓ Si se puede, evitarla y utilizar otras alternativas	Administración ✓ Infusión intravenosa intermitente: lenta durante 30 a 60 minutos ✓ Administrar otros antibióticos como mínimo 1 hora antes o después de la tobramicina	Parámetros de vigilancia ✓ Chequear uroanálisis, nitrogenados, hemograma completo con diferencial ✓ Vigilar diuresis ✓ Realizar prueba de audición ✓ Realizar medición de niveles séricos valle para una dosis única de tobramicina tomado después de 18 horas de la dosis o antes de la próxima dosis debiendo estar por debajo de 1 mg/L
Tobramicina				

Gentamicina	7,5-10,5 mg/kg/día, dividido cada 8 horas	✓ Hipersensibilidad a la gentamicina, cualquier componente de la fórmula o a otros aminoglucósidos ✓ Si se puede, evitarla y utilizar otras alternativas	✓ Infusión intravenosa intermitente: lenta, durante 30 a 60 minutos ✓ Administrar otros antibióticos como mínimo 1 hora antes o después de la gentamicina	✓ Chequear uroanálisis, nitrogenados, hemograma completo con diferencial ✓ Vigilar diuresis ✓ Realizar prueba de audición
Amikacina	30 mg/kg/día, dividido cada 8 horas Dosis máx. 1.5 g/ día	✓ Hipersensibilidad al sulfato de Amikacina, cualquier componente de la fórmula u otro aminoglucósido	✓ Infusión intravenosa intermitente: lenta, durante 30 minutos ✓ Administrar otros antibióticos, como mínimo 1 hora antes o después de la amikacina	✓ Chequear uroanálisis, nitrogenados, hemograma completo con diferencial ✓ Vigilar diuresis ✓ Realizar prueba de audición

Antibiótico en resistencia	Dosificación	Contraindicaciones y precauciones	Administración	Parámetros de vigilancia
Colestímato de sodio [Colistina] IV	7,5-10,5 mg/kg/día, dividido cada 8 horas	✓ Hipersensibilidad a la tobramicina, cualquier componente de la fórmula u a otros aminoglucósidos ✓ Si se puede, evitarla y utilizar otras alternativas	✓ Infusión intravenosa intermitente: lenta durante 30 a 60 minutos ✓ Administrar otros antibióticos como mínimo 1 hora antes o después de la tobramicina	✓ Chequear uroanálisis, nitrogenados, hemograma completo con diferencial ✓ Vigilar diuresis ✓ Realizar prueba de audición ✓ Realizar medición de niveles séricos valle para una dosis única de tobramicina tomado después de 18 horas de la dosis o antes de la próxima dosis debiendo estar por debajo de 1 mg/L

Fosfomicina	mg/kg/día, dividido cada 8 horas	✓ Hipersensibilidad a la gentamicina, cualquier componente de la fórmula o a otros aminoglicósidos ✓ Si se puede, evitarla y utilizar otras alternativas	✓ Infusión intravenosa intermitente: lenta, durante 30 a 60 minutos; administrar otros antibióticos como mínimo 1 hora antes o después	✓ Chequear examen de orina, nitrogenados séricos, hemograma completo con diferencial ✓ Realizar prueba de audición ✓ Vigilar diuresis
-------------	----------------------------------	--	---	--

ANEXO 3.2 ANTIBIÓTICOS ANTI-ESTAFILOCÓCICOS

Antibiótico IV	Dosificación	Contraindicaciones y precauciones	Administración	Parámetros de vigilancia
Oxacilina	250-300 mg/kg/día, dividido cada 4 a 6 horas	✓ Hipersensibilidad a la oxacilina, a otro betalactámico o a cualquier componente de la fórmula	✓ Bolo: administrar durante 10 minutos a una concentración máxima de 100 mg/ml	✓ Determinaciones periódicas de biometría hemática completa con diferencial, análisis de orina, nitrógeno ureico en sangre, creatinina, AST y ALT séricos
	Dosis máxima: 12 g en 24 horas	✓ Usar con cautela en pacientes con disfunción renal grave ✓ Ajustar la dosis en individuos con insuficiencia renal	✓ Infusión intravenosa intermitente: administrar durante 15 a 30 minutos a una concentración ≤40 mg/ml	✓ Vigilar número y tipo de evacuaciones por día en busca de diarrea
Trimetoprim - sulfame-toxazol	15-20 mg/kg/día; dividido cada 6-8 horas	✓ Hipersensibilidad a cualquier medicamento derivado de sulfas, trimetoprim o a cualquier componente de la fórmula ✓ Precauciones en pacientes con porfiria, anemia megaloblástica secundaria a deficiencia de folato; lactantes <2 meses	✓ Infusión intravenosa: en 60 a 90 minutos; debe diluirse a 1:25 (5 ml del fármaco con 125 ml del diluyente)	✓ Biometría hemática completa, pruebas de función renal, pruebas de función hepática, examen general de orina ✓ Observar en busca de cambios en la frecuencia de las evacuaciones

Clindamicina	40 mg/kg/día, dividido cada 6 horas Dosis máxima: 4,8 g en 24 horas	✓ Hipersensibilidad a la clindamicina, la lincomicina o a cualquier componente de la fórmula ✓ Usar con cautela y modificar la dosis en pacientes con disfunción renal o hepática graves, o ambas ✓ Utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de colitis pseudomembranosa, enteritis regional o colitis ulcerosa	✓ Administrar la solución intravenosa por infusión intermitente durante, por lo menos, 10 a 60 minutos, a una velocidad no mayor de 30 mg/minuto; la concentración final no debe exceder los 18 mg/ml	✓ Observar al paciente en busca de cambios en la frecuencia de las evacuaciones o dolor abdominal ✓ Durante tratamiento prolongado, hemograma completo, pruebas periódicas de función hepática y renal
---------------------	---	---	--	--

Antibiótico IV	Dosificación	Contraindicaciones y precauciones	Administración	Parámetros de vigilancia
Vancomicina	20 mg/kg en el bolo inicial y luego 15 mg/kg cada 6 horas [60 mg/kg/día]	✓ Hipersensibilidad a la vancomicina o a cualquier componente de la fórmula; evitar en pacientes con hipoacusia previa ✓ Usar con cautela en pacientes con disfunción renal o en quienes reciben otros medicamentos nefrotóxicos u ototóxicos ✓ Requiere modificar la dosificación en individuos con alteraciones en la función renal. ✓ Si se dispone, medir niveles valle (30 minutos antes de la cuarta dosis) para garantizar la dosificación apropiada.	✓ Administrar por infusión intravenosa intermitente en un lapso de 60 minutos a concentración no mayor de 5 mg/ml ✓ Si aparece exantema papular en cara, cuello, tronco o extremidades superiores [síndrome de hombre/niño rojo], reducir la velocidad de infusión para administrar la dosis en un lapso de 90 a 120 minutos e incrementar el volumen de dilución; la reacción puede desaparecer en el transcurso de 30 a 60 minutos [no es reacción alérgica sino dependiente de la velocidad de infusión]	✓ Pruebas periódicas de función renal, recuento leucocitario, equilibrio hídrico ✓ Niveles séricos valle (30 minutos antes de la cuarta dosis de vancomicina) los cuales deben estar entre 15 y 20 µg/ml para garantizar las dosis terapéuticas y evitar nefrotoxicidad*

Linezolid	10 mg/kg, cada 8 horas en menores de 12 años; 600 mg cada 12 horas en mayores de 14 años	✓ Hipersensibilidad al linezolid o a cualquier componente de la fórmula ✓ Evitar uso concomitante de inhibidores de la MAO (IMAO) o en el transcurso de 2 semanas de su uso, en pacientes con hipertensión arterial, feocromocitoma, tirototoxicosis o utilizan simpaticomiméticos, vasopresores o dopaminérgicos, a menos que exista vigilancia estrecha para la detección del incremento de la presión arterial; pacientes con síndrome carcinoide o que reciben ISRS, ATC, agonistas de los receptores 5-HT 1B o 1D de serotonina, meperidina o buspirona, a menos que exista vigilancia. ✓ Usar con cautela en pacientes con disfunción renal o hepática grave o no tratada, mielosupresión preexistente, pacientes que reciban otros fármacos mielosupresivos o hipertiroidismo no tratado ✓ Tener precaución ya que la suspensión de linezolid contiene aspartame, el cual se metaboliza en fenilalanina y debe utilizarse con precaución en personas con fenilcetonuria.	✓ Infundir en 30 a 120 min.	✓ Hemograma completo (semanal), en especial en pacientes con mayor riesgo de hemorragia: trombocitopenia o mielosupresión preexistente ✓ Vigilar pacientes con > 2 semanas de manejo el recuento plaquetario ✓ Evaluar número y tipo de evacuaciones por día ✓ Chequear función visual en quienes requieren ≥3 meses de tratamiento o que refieren síntomas visuales nuevos
------------------	---	---	------------------------------------	--

Antibiótico sinérgico	Dosificación	Contraindicaciones y precauciones	Administración	Parámetros de vigilancia
Rifampicina	10-20 mg/kg/día, dividido cada 8-12 horas	✓ Hipersensibilidad a la rifampicina ✓ Usar con precaución con antirretrovirales inhibidores de proteasas ✓ NUNCA LO UTILICE COMO MONOTERAPIA por riesgo de inducción de resistencia ✓ No usar en porfiria ✓ Evitar uso en diabéticos ✓ Ajustar dosis en falla renal y hepática ✓ Riesgo de hepatotoxicidad si se administra con otras drogas hepatotóxicas ✓ Puede disminuir las concentraciones de corticoides, digoxina, buspirona, fentanilo, bloqueadores de calcio, β bloqueadores, ciclosporina, tacrolimus, itraconazol, ketoconazol, voriconazol, anticoagulantes y barbitúricos	✓ Vía oral: 1 hora antes o 2 horas después de las comidas [se puede dar con compota o gelatina de manzana] ✓ Vía intravenosa: administrar en infusión intermitente en media hora a 3 horas a concentración ≤ 6 mg/ml	✓ Vigilar hemograma completo, función renal y hepática ✓ Vigilar sintomatología gastrointestinal ✓ Advertir coloración rojiza o anaranjada de orina, saliva y lágrimas ✓ Vigilar por riesgo de flebitis en uso intravenoso
	Máxima dosis: 600 mg/día			

Gentamicina	7,5-10,5 mg/kg/día, dividido cada 8 horas	✓ Hipersensibilidad a la gentamicina, a cualquier componente de la fórmula o a otros aminoglicósidos	✓ Infusión intravenosa intermitente: lenta durante 30 a 60 minutos; administrar otros antibióticos como mínimo 1 hora antes o después de la gentamicina	✓ Chequear examen de orina, nitrogenados séricos, hemograma completo con diferencial ✓ Realizar prueba de audición ✓ Vigilar la diuresis
--------------------	---	--	---	--

Antibiótico oral	Dosificación	Contraindicaciones y precauciones	Administración	Parámetros de vigilancia
Dicloxacilina	75-100 mg/kg/día, dividido cada 6-8 horas Máxima dosis: 2 g/día	✓ Hipersensibilidad a los betalactámicos ✓ Puede disminuir los niveles de los anticonceptivos orales y la warfarina	✓ Vía oral: administrar una hora antes o 2 horas después de las comidas	✓ Vigilar síntomas gastrointestinales ✓ Vigilar reacciones cutáneas
Amoxicilina-Clavulanato	80-90 mg/kg/día, dividido cada 12 horas Máxima dosis:	✓ Hipersensibilidad a los betalactámicos ✓ El uso con alopurinol aumenta el riesgo de exantema	✓ Vía oral: con comida o sin ella, preferiblemente baja en grasa	✓ Vigilar síntomas gastrointestinales ✓ Vigilar reacciones cutáneas
Cefalexina	100-150 mg/kg/día, dividido cada 8 horas	✓ Hipersensibilidad a los betalactámicos	✓ Vía oral: con comida o sin ella	✓ Vigilar síntomas gastrointestinales ✓ Vigilar reacciones cutáneas

Referencias para esta sección:

- Horsley AR, Davies JC, Gray RD, Macleod KA, Donovan J, Aziz ZA, et al. Changes in physiological, functional and structural markers of cystic fibrosis lung disease with treatment of a pulmonary exacerbation. *Thorax*. 2013;68(6):532-9.
- San Gabriel P, Zhou J, Tabibi S, et al. Antimicrobial susceptibility and synergy studies of *Stenotrophomonas maltophilia* isolates from patients with cystic fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:168-71
- Griffith DF, 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.
- Brown SMN, Balfour-Lynn IM. Duration of intravenous antibiotic treatment for respiratory exacerbations in children with cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 2010;95:568.
- Fernández BN, Plummer A, Wilman M. Duration of intravenous antibiotic therapy in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;16:CD006682.
- Smyth AR, Bhatt J. Once-daily versus multiple-daily dosing with intravenous aminoglycosides for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010; Issue 1, CD002009.
- Ribak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, Infectious Diseases of America, and the Infectious Diseases of Pharmacists. *Am J Health-Syst Pharm*. 2009;66:82-98.
- Asensio O, Bosque M, Marco T, et al. Home intravenous antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; Issue 4. Art. No: CD001917
- Young DC, Zobell JT, Stockmann C, Waters CD, Ampofo K, Sherwin CM, Spigarello MG. Optimization of anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis pulmonary exacerbations: V. Aminoglycosides. *Pediatr Pulmonol*. 2013;48(11):1047-61. doi: 10.1002/ppul.22813. Epub 2013 Sep 2. PubMed PMID: 24000183.
- Zobell JT, Young DC, Waters CD, Ampofo K, Stockmann C, Sherwin CM, Spigarello MG. Optimization of anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis pulmonary exacerbations: VI. Executive summary. *Pediatr Pulmonol*. 2013;48(6):525-37. doi: 10.1002/ppul.22757. Epub 2013 Jan 28. PubMed PMID: 23359557.
- Zobell JT, Waters CD, Young DC, Stockmann C, Ampofo K, Sherwin CM, Spigarello MG. Optimization of anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis pulmonary exacerbations: II. Cephalosporins and penicillins. *Pediatr Pulmonol*. 2013;48(2):107-22. doi: 10.1002/ppul.22669. Epub 2012 Sep 4. PubMed PMID: 22949297.

- Stockmann C, Sherwin CM, Zobell JT, Young DC, Waters CD, Spigarelli MG, Ampofo K. Optimization of anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis pulmonary exacerbations: III. Fluoroquinolones. *Pediatr Pulmonol.* 2013 ;48(3):211-20. doi: 10.1002/ppul.22667. Epub 2012 Sep 4. PubMed PMID: 22949224.
- Young DC, Zobell JT, Waters CD, Ampofo K, Stockmann C, Sherwin CM, Spigarelli MG. Optimization of anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis pulmonary exacerbations: IV. Colistimethate sodium. *Pediatr Pulmonol.* 2013;48(1):1-7. doi: 10.1002/ppul.22664. Epub 2012 Sep 4. PubMed PMID: 22949160.
- Zobell JT, Young DC, Waters CD, Stockmann C, Ampofo K, Sherwin CM, Spigarelli MG. Optimization of anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis pulmonary exacerbations: I. Aztreonam and carbapenems. *Pediatr Pulmonol.* 2012;47(12):1147-58. doi: 10.1002/ppul.22655. Epub 2012 Aug 21. PubMed PMID: 22911974

ANEXO 3.3 ANTIBIÓTICOS ANTI-STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA

Para el tratamiento de *Stenotrophomonas maltophilia*, el medicamento de elección es el trimetoprim-sulfametoxazol a menos que este contraindicado por resistencia e intolerancia. Las alternativas incluyen tetraciclinas como la minociclina, no para menores de 12 años, ticarcilina-clavulanato y tigeciclina**. La sensibilidad in vitro es variable.

ANEXO 3.4 ANTIBIÓTICOS ANTI-BRUKHOLDERIA CEPACIA COMPLEX

Los agentes que aparecen activos in vitro son ceftazidime, piperacilina-tazobactam, meropenem, imipenem, ciprofloxacina, trimetoprim-sulfametoxazol y tetraciclinas. El tratamiento antimicrobiano debe ser dirigido por la sensibilidad in vitro cuando esté disponible. Se debe usar la combinación de antibióticos para las exacerbaciones por Bcc y el “síndrome cepaceo” **. Es importante extremar las precauciones de contacto y de gota para evitar la transmisión cruzada a otros.

** UK, CF Trust Antibiotic Working Group. Antibiotic Treatment for Cystic Fibrosis. 2009

ANEXO 3. 5 ANTIBIÓTICOS ANTI-MYCOBACTERIUM ABSCESSUS

Si bien estos microorganismos son considerados ambientales, su aislamiento resulta preocupante por cuanto *Mycobacterium abscessus* se ha asociado a enfermedad significativa y *Mycobacterium avium* se aísla con frecuencia. El diagnóstico debe basarse en el aislamiento de 2 cultivos con una tinción positiva o 3 cultivos positivos. Es importante su búsqueda con tinción para bacilos ácido-alcohol resistentes [BAAR]**. El tratamiento debe ser combinado, depende de la micobacteria aislada y la condición clínica, asegurándose de que durante los 12 a 18 meses posteriores al mismo los cultivos sean negativos.

No hay evidencia de que los pacientes con micobacterias atípicas deban ser tratados de manera diferente a como se tratan los que no tienen fibrosis quística.

** UK, CF Trust Antibiotic Working Group. Antibiotic Treatment for Cystic Fibrosis. 2009

ANEXO 4. PREVENCIÓN Y CONTROL DE INFECCIÓN

El control y la prevención de las infecciones en la población pediátrica requiere el conocimiento de los factores del huésped, las fuentes de infección, las rutas de transmisión, los hábitos de cuidado, los patógenos y sus factores de virulencia, los tratamientos y las medidas preventivas.

Principios del control de infección en pacientes con fibrosis quística

- Asumir que todos los pacientes con fibrosis quística pueden tener patógenos potencialmente transmisibles a nivel pulmonar y en senos paranasales
- Practicar la higiene respiratoria
- Practicar la higiene de manos
- Disminuir la contaminación del ambiente hospitalario
- Adecuada limpieza y desinfección de los nebulizadores en el hogar

Control de infecciones durante la hospitalización

Existen dos tipos de precauciones para los pacientes en un ámbito hospitalario, las estándar y las basadas en la forma de transmisión. La

principal diferencia entre ellas radica en que las precauciones estándar aplican para todos los pacientes hospitalizados sin importar su diagnóstico microbiológico, mientras que las precauciones basadas en la transmisión aplican solamente para pacientes que portan determinados patógenos que pueden ser diseminados a otros en ausencia de medidas preventivas especiales.

Precaución	Recomendación		Patógenos potenciales
Estándar	Higiene de manos	Antes y después del contacto. Después de tocar sangre, líquidos corporales, secreciones, excreciones, y objetos contaminados. Inmediatamente después de remover los guantes.	✓ Aplicable a todos los pacientes con fibrosis quística, incluyendo aquellos infectados con: ✓ NTM ✓ <i>P. aeruginosa</i> (no multirresistente) ✓ <i>S. aureus</i> sensible a la meticilina [SAMS]
	Guantes	Para tocar sangre, líquidos corporales, secreciones y excreciones. Para tocar membranas mucosas y piel intacta. Para tocar objetos o equipo contaminado.	
	Bata, mascarilla, protección ocular, careta	Durante procedimientos y actividades de la atención al paciente con probabilidades de generar salpicaduras de sangre, líquidos corporales, secreciones o excreciones.	

Contacto Minimizar el contacto directo o indirecto con microorganismos de importancia epidemiológica	✓ Cuarto privado ✓ Guantes desde el ingreso a la habitación ✓ Lavado inmediato de manos ✓ Bata si se anticipa el contacto con el paciente o con superficies potencialmente contaminadas ✓ Limitar el transporte del paciente fuera de la habitación. Se deben mantener las precauciones durante el transporte para minimizar la contaminación del ambiente externo. ✓ Dedicar equipo no crítico a un solo paciente. Si son de uso común, estos deben ser limpiados y desinfectados apropiadamente.	✓ Organismos multiresistentes ✓ Virus (VSR y Parainfluenza)
Gota	✓ Cuarto privado ✓ Uso de mascarilla cuando se trabaje a 1 metro de distancia del paciente. ✓ Si el paciente tiene necesidad de ser transportado fuera de su habitación, requiere el uso de mascarilla permanente. ✓ Bata y guantes	✓ Virus (Influenza y adenovirus)
Respiratorio	✓ Habitación con presión negativa; 6 intercambios por hora. ✓ Máscara especial ✓ El transporte debe ser minimizado; en caso de ser necesario, el paciente debe usar la máscara especial.	✓ <i>M. tuberculosis</i>

Medidas de control ambiental

Medidas generales de desinfección y esterilización y cuidado del equipo:

- Limpiar los equipos y dispositivos de residuos orgánicos visibles (sangre, secreciones del tracto respiratorio o tejidos) con detergente o limpiador enzimático y agua antes de la desinfección y esterilización de alto nivel.
- Continuar la desinfección de alto nivel usadas en el tracto respiratorio, con uno de los siguientes métodos: agua seguida por alcohol isopropílico o etílico al 70-90 % con secado al aire, o agua estéril, o agua filtrada.
- Desinfectar las superficies del medio ambiente que han sido contaminadas con secreciones del tracto respiratorio.

Equipo/Dispositivos	
No crítico	Desinfección de bajo nivel
Semicríticos (contacto con membranas mucosas, como el equipo de terapia respiratoria y broncoscopio o piel no intacta)	Desinfección de alto nivel
Críticos (entran normalmente a tejido estéril o al sistema vascular)	Esterilización

Recomendaciones sobre el tipo de habitaciones

- Todos los pacientes colonizados o infectados con complejo *B. cepacia*, *S. aureus* resistente a la meticilina [SAMR] o enterococo resistente a la vancomicina se deben hospitalizar en una habitación unipersonal.
- Hospitalizar los pacientes con fibrosis quística que no están colonizados ni infectados con complejo *B. cepacia*, SAMR o enterococo resistente a la vancomicina, en lo posible, en habitaciones individuales o en una habitación compartida con pacientes sin fibrosis quística y bajo riesgo de infección.
- Los pacientes con fibrosis quística que duermen en la misma habitación en el hogar, también la pueden compartir en el hospital.

- Todos los pacientes receptores de trasplante pulmonar, corazón-pulmón o hepático en habitación individual según las políticas institucionales. No se requiere presión positiva ni filtro HEPA (*High Efficiency Particle Arresting*).

Control de infección durante el manejo ambulatorio

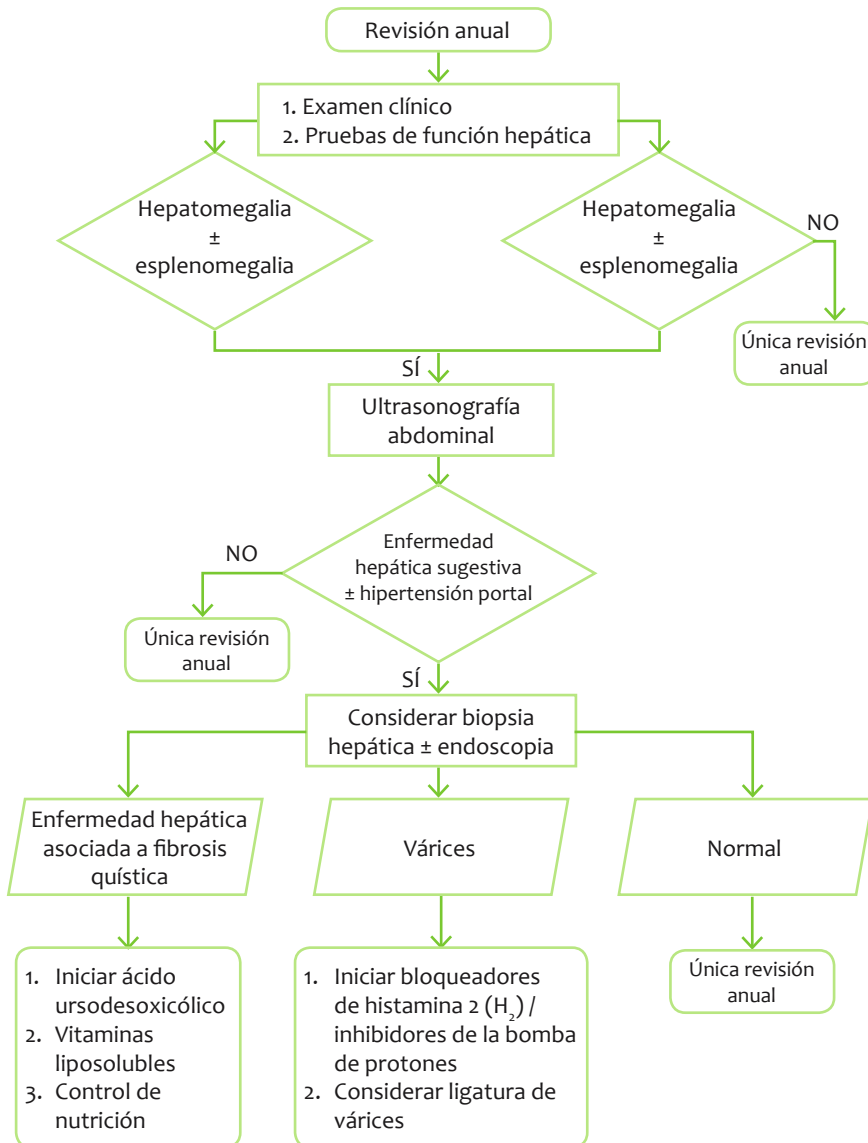
- Se recomienda que los miembros de la familia del paciente y los pacientes con fibrosis quística sean instruidos sobre las medidas apropiadas de higiene de manos y manejo de secreciones respiratorias, en especial cuando se encuentran en un medio hospitalario, si están presentes otros pacientes con fibrosis quística y en la escuela.
- Minimizar el contacto directo o indirecto entre diferentes pacientes con fibrosis quística (segregación); si se encuentran al mismo tiempo en determinada área deben mantener una distancia de separación de 2 metros y así minimizar el riesgo de infección cruzada por diseminación de gotas (“regla de los 3 pies (1 metro)” se cambia a “regla de los 6 pies (2 metros”).
 - ✓ No se debe compartir utensilios de cuidado personal entre pacientes con fibrosis quística. En caso de requerir fisioterapia, esta debe ser realizada en diferentes espacios y momentos, con sólo un paciente durante el tratamiento.
 - ✓ Se debe evitar el saludo de manos, y mantener una distancia de mínimo 2 metros entre pacientes con fibrosis quística que no vivan juntos.
 - ✓ En lo posible, si a la escuela asisten dos pacientes con fibrosis quística, estos no deben ser puestos en el mismo salón y siempre deben mantener distancia entre ellos según la “regla de los 2 metros”.
- Para prevenir la adquisición de patógenos del equipo de terapia respiratoria usado en el hogar, cada equipo debe ser lavado y desinfectado usando los siguientes pasos:
 1. Completa limpieza del equipo antes de la desinfección para remover todos los restos orgánicos e inorgánicos; recomendación: agua y jabón.
 2. Después de la limpieza, los utensilios reutilizables que entran en contacto con las membranas mucosas (nebulizadores, tubos de traqueostomías, etc.) pueden ser desinfectados (en caso de ser recomendado por el fabricante) por uno de los siguientes

métodos. El ácido acético (vinagre) no está recomendado para la desinfección de los nebulizadores al tener una inadecuada actividad contra muchos patógenos potenciales que incluyen Gram positivos (*S. aureus*) y Gram negativos (*E. coli*).

Método de desinfección	Duración recomendada
Sumergir en uno de los siguientes: - Dilución 1:50 de hipoclorito de sodio al 5,35 o 6,15 % - Alcohol isopropílico o etílico al 70 o 90 % - Peróxido de hidrógeno al 3 %	3 minutos 5 minutos 30 minutos
Hervir en aguda	5 minutos
Usar un ciclo de lavado estándar	30 minutos a >70°C
Uso de microondas	5 minutos

3. Después de la desinfección, el equipo debe ser lavado con agua estéril o filtrada. No se debe usar el agua destilada para este efecto. Y, finalmente, secar.

ANEXO 5. DIAGRAMA DE FLUJO PARA LA INVESTIGACIÓN Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA ASOCIADA A FIBROSIS QUÍSTICA



Tomado y modificado de: Debray D, Kelly D, Houwen R, Strandvik B, Colombo C. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. J Cyst Fibr. 2011;10:S29-36.

ANEXO 6. TÉCNICAS DE TERAPIA RESPIRATORIA

Definiciones

Terapia convencional: incluye cualquier combinación de las siguientes técnicas: drenaje postural, percusión, vibración y tos asistida. No debe incluir el uso del ejercicio, PEP o dispositivos mecánicos. Requieren de la ayuda de otra persona como un terapeuta o cuidador (45).

Otras terapias: recientemente, se han desarrollado varias alternativas a estas técnicas convencionales que son llamadas terapias autoadministradas. Éstas incluyen la técnica respiratoria de ciclo activo (CAR), la técnica de espiración forzada (TEF), el drenaje autógeno (DA), la presión espiratoria positiva (PEP), el *flutter*, la compresión torácica de alta frecuencia (HFCC) y el ejercicio (46).

El drenaje postural con vibración y percusión (terapia convencional) (48), es la terapia más utilizada en pacientes pediátricos y adultos, pero tiene las desventajas del consumo de tiempo, que requiere la ayuda de un fisioterapeuta o un familiar entrenado quien realiza las maniobras, que se deben tener presentes las enfermedades concomitantes como el reflujo gastroesofágico y que, en ocasiones, no es bien tolerada, factores que pueden influir en su cumplimiento.

Terapia convencional: contribuye a la evacuación de las secreciones de las vías aéreas y mejora el flujo de aire mediante la aplicación de maniobras de percusión, vibración y drenaje postural (48).

Ciclo activo de respiración (CAR): es un método activo en el que el paciente moviliza las secreciones bronquiales respirando con una combinación de técnicas de expansión torácica, intercalada con ciclos de espiración forzada (*huff*, TEF) a volúmenes medios o bajos y ciclos de respiración abdominal tranquila (“relajada”) que se repiten varias veces según las necesidades individuales.

Drenaje autogénico: técnica de higiene bronquial que usa flujos espiratorios a diferentes volúmenes pulmonares basado en que el flujo

espiratorio es la fuerza activa que moviliza las secreciones de la vía aérea (48). Debe ser enseñado como terapia adjunta en el drenaje postural y como método de limpieza de secreciones.

Dispositivos de presión de espiración positiva: son aquellos dispositivos que se utilizan de forma complementaria a la terapia respiratoria para limpiar las vías respiratorias, haciendo que el paciente realice una espiración a través de un dispositivo que genera resistencia y presión detrás de las secreciones, entre ellos encontramos:

PEP: mejora y promueve la higiene bronquial evitando el colapso de las vías aéreas pequeñas y el aumento de la presión intratorácica distal por secreciones retenidas. Consiste en una máscara o boquilla con válvulas inspiratoria y espiratoria, que ofrece resistencias variables generando presiones detrás de las secreciones (ventilación colateral) (49). Se recomiendan sesiones de diez a quince minutos tres veces al día.

Se recomiendan los dispositivos de PEP como complemento de la terapia respiratoria por la evidencia en efectividad, bajo costo, seguridad y posibilidad de autoadministración (49).

Acapella: combina los beneficios de la terapia PEP oscilatoria durante la espiración (>15 o <15 L por minuto, según los modelos disponibles), para movilizar las secreciones pulmonares. Se basa en el principio de punto de iguales presiones y ventilación colateral. Puede usarse casi en cualquier posición, trabaja independiente de la gravedad.

Flutter: dispositivo que genera presión positiva oscilatoria en la vía aérea, que puede romper los enlaces de las glucoproteínas y otras macroproteínas constitutivas del moco bronquial, disminuyendo sus propiedades visco-elásticas y facilitando la interacción de los cilios y del movimiento del tórax y, por lo tanto, su expulsión con la tos. Se basa en el principio de punto de iguales presiones y ventilación colateral.

Compresión torácica de alta frecuencia (HFCC): es usar un chaleco inflable que cubre el pecho y se conecta por mangueras a un generador de pulsos de aire que infla y desinfla produciendo movimientos repetitivos a diferentes frecuencias (48).

Después de realizar las diferentes técnicas, es importante efectuar espiraciones forzadas (*huff*) y tos, para facilitar la expulsión de las secreciones.

ANEXO 7. TRATAMIENTO CON ENZIMAS PANCREÁTICAS

Dosis

La indicación de enzimas y el manejo de las dosis deben ser evaluados por el gastroenterólogo o nutricionista con experiencia en el manejo de pacientes con fibrosis quística.

El método más práctico consiste en administrar enzimas según el peso del paciente y de acuerdo a las unidades de lipasa. Sin embargo, se sugiere también tener en cuenta el cálculo sobre la base de la grasa ingerida, pues se considera que es el más correcto y para todas las edades. En promedio, un lactante ingiere 5 g de grasa por kilogramo de peso por día, mientras que un adulto ingiere 2 g/kg/día. Es importante establecer cuáles son, realmente, las comidas principales y con mayor contenido graso.

TABLA DE DOSIS DE ENZIMAS PANCREÁTICA

	UI de lipasa/kg/ comida	UI de lipasa/g de grasa ingerida
Lactantes*	2.000-4.000/120 ml	400-900
Niños menores de 4 años	1.000	500-4.000 (media, 1.800)
Niños mayores de 4 años y adultos	500-2.500	500-4.000 (media, 1.800)

No administrar dosis superiores a:

- 2.500 UI/kg/comida
- 10.000 UI/kg/día
- 4.000 UI/g grasa/día

Tomado de: Sojo A, García C. La fibrosis quística en la actualidad: aspectos digestivos. Acta Pediatr Esp. 2010;68(11):555-60.

* Es posible que durante el primer año de vida los lactantes requieran una dosis de enzimas pancreáticas que exceden las 10.000 U/kg/día usualmente recomendadas. Borowitz y colaboradores (50) revisaron las dosis que se usaron en los centros de fibrosis quística en la práctica clínica usual durante el año 2010 (Registro Americano de Fibrosis Quística, 2010). Se encontró que para los lactantes la dosis de lipasa/kg/comida osciló entre 641 y 3.653 U de lipasa. Con esta dosis promedio, los lactantes que toman ocho comidas al día pueden ingerir hasta 17.352 U de lipasa por kilogramo por día. No se registró ningún episodio de colonopatía fibrosante en los menores de 18 años durante el registro americano de fibrosis quística en el 2011 (Registro de Fibrosis Quística, 2011).

RECOMENDACIONES PRÁCTICAS

- No mezclar con productos alimenticios con pH básico (lácteos) o antiácidos.
- No masticar ni machacar.
- Administrarse justo antes de las comidas. Si se prolonga la duración de la ingestión o es impredecible la cantidad de alimentos a ingerir, administre 2/3 de la dosis antes de la comida y 1/3 durante la misma. Deben evitarse las comidas pequeñas numerosas.
- En lactantes o niños pequeños, abrir las cápsulas y mezclarlas con agua o bebidas ligeramente ácidas (zumos o pulpa de fruta) en una cucharadita.
- Las enzimas deben administrarse con las comidas que contengan grasa (no administrar con frutas).
- Ajustar las dosis según la clínica y la determinación de grasa en heces junto con la encuesta dietética.
- En el momento del diagnóstico se recomienda comenzar :
 - En lactantes: iniciar con 1.000 a 2.000 UI de lipasa por cada 120 ml de fórmula o alimentación al pecho y ajustar dosis, oscilando entre 2.000 y 5.000 UI antes de cada alimentación.
 - En niños <4 años: 1.000 U de lipasa por kg de peso para cada comida y 500 U/kg para medias nueves y onces.
 - En niños >4 años: 500 U de lipasa/kg para cada comida y 250 por kg para medias nueves y onces.
- Las enzimas pancreáticas disponibles en Colombia, se encuentran en forma de microtabletas o microesferas con cubierta entérica.

Nunca deben romperse los gránulos y debe recordarse que se inactivan por la exposición al calor, la humedad o la luz.

- Las dosis de las enzimas pueden ser muy variables de acuerdo a la ingestión y al grado de insuficiencia pancreática.

CAUSAS DE FALTA DE RESPUESTA A LAS DOSIS DE ENZIMAS PANCREÁTICAS

1. Dosis inadecuada o la falta de cumplimiento terapéutico

2. pH intestinal más ácido, secundario a:

- insuficiente secreción pancreática de bicarbonato,
- moco viscoso que se adhiere y puede denudar la mucosa intestinal,
- existencia de alteraciones del enterocito,
- sobrecrecimiento bacteriano o
- inadecuada solubilización micelar de las grasas debida a un incremento de la excreción fecal de ácidos biliares o el vaciamiento gástrico.

3. Diagnósticos diferenciales

- enfermedad celiaca,
- enfermedad intestinal inflamatoria,
- giardiasis y
- hipopotasemia (el potasio extracelular regula la función del páncreas exocrino)

4. Deficiencia de ácidos grasos esenciales

ANEXO 8. GUÍA DE NUTRICIÓN PARA PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA

- a. Se ha determinado que los requerimientos calóricos de los pacientes con fibrosis quística son de 120-150 % respecto a las recomendaciones dietéticas diarias. Aproximadamente, el gasto energético total es 12 % más alto comparado con el de los controles. En los pacientes con fibrosis quística y genotipo homocigótico delta 508 (el más frecuente), el gasto energético total puede llegar a ser hasta 23 % más alto que en los controles (51).

El método ideal para estimar el gasto energético es la calorimetría indirecta, sin embargo, de manera práctica se pueden calcular las necesidades energéticas mediante una fórmula de la OMS que contempla: el gasto basal, el coeficiente de actividad, el coeficiente de afectación pulmonar y el coeficiente de reabsorción grasa (52).

CÁLCULO DEL GASTO ENERGÉTICO DE ACUERDO A LA OMS

APORTE ENERGÉTICO = gasto basal x (coeficiente de actividad + coeficiente de afectación pulmonar) x (0,93 / coeficiente de reabsorción de grasa)

GASTO ENERGÉTICO BASAL: recomendaciones de la OMS (13)

EDAD (años)	MUJERES	HOMBRES
0-3	61,0 x peso (kg) – 51	60,9 x peso (kg) – 54
3-10	22,5 x peso (kg) + 499	22,7 x peso (kg) + 495
10-18	12,2 x peso (kg) + 746	17,5 x peso (kg) + 651
18-30	14,7 x peso (kg) + 496	15,3 x peso (kg) + 679
30-60	8,7 x peso (kg) + 829	11,6 x peso (kg) + 879

COEFICIENTE DE ACTIVIDAD / FUNCIÓN PULMONAR / FACTOR DE CRECIMIENTO (13)

CONDICIÓN	COEFICIENTE DE ACTIVIDAD
Paciente en cama	1,3
Niño con actividad normal	1,3-1,5
Escolar o adolescente	1,5
Sedentario	1,5
Activo	1,7
COEFICIENTE DE AFECTACIÓN PULMONAR	
FEV1 ≥ 80%	0
FEV1: 40 a 79%	0,2
FEV1 ≤ 40 %	0,3 a 0,5

COEFICIENTE DE ABSORCIÓN DE GRASA

Grasa ingerida – grasa eliminada / grasa ingerida x 100
Normal ≥93 % (0,93) / patológico ≤ 92 % (0,92)
Este coeficiente multiplica el gasto energético.

- En conclusión, los expertos recomiendan un aporte calórico de 120-150 % más, sin embargo, se puede alcanzar hasta 200 % dependiendo de la gravedad de la enfermedad pulmonar.
 - La distribución calórica es: 15-20 % proteínas (alto valor biológico), 40-48 % carbohidratos y 35-40 % de grasa (53).
- b. En cuanto a las vitaminas, por consenso se recomienda realizar medición de sus niveles séricos desde el momento del diagnóstico y luego anualmente.

Vitamina A (retinol)	50-200 µg/dl
Vitamina D 25OH	30-74 ng/ml
Vitamina E α-tocoferol	> 0,7 mg/dl
Calcio	Niños: 7,6 – 10,8 mg/dl Adultos: 8,5-10,5 mg/dl Calcio ionizado: 1-1,3 mmol/L (4,5- 5,3 mg/dl)
Zinc	Niños: 0,82-2,80 µg/ml
Hierro	RNM: 100-250 mg/dl Lactante: 40-100 mg/dl Niño-adulto: 50-120 mg /dl
Sodio	135-145 mEq/L

El siguiente cuadro muestra los requerimientos nutricionales de macronutrientes, de vitaminas liposolubles, minerales y electrolitos.

NUTRIENTES	RECOMENDACIONES/REQUERIMIENTOS
Calorías	120-150 VCT hasta 200 % dependiendo del estado nutricional y de la gravedad de la enfermedad
Proteínas	15-20 % VCT de alto valor biológico
Carbohidratos	40-50 % VCT
Grasas	35-40 % VCT < 10 % AGS < 10 % AGP < 1 % AG trans AGM el resto
Fibra	25 g (recomendada para la población general)

Vitamina A (UI)	Niños de 0 - 12 meses: 1.500 UI 1 a 3 años: 5.000 UI 4 a 8 años: 5.000-10.000 UI >8: 10.000 UI Adultos: 10.000 UI
Vitamina D (UI)	Niños de 0 - 12 meses: 400-500 UI 1 a 3 años: 800- 1.000 UI 4 a 8 años: 800-1.000 UI >8: 800-2.000 UI Adultos: 800-2 000 UI
Vitamina E (UI)	Niños de 0 a 12 meses: 40-50 UI 1 a 3 años: 80-150 UI 4 a 8 años: 100-200 UI >8: 200-400 UI Adultos: 200-400 UI
Vitamina K (µg)	Niños de 0 a 12 meses: 300-500 µg 1 a 3 años: 300-500 µg 4 a 8 años: 300-500 µg >8: 300-500 µg Adultos: 2.500-5.000 µg/semana (350 a 715 µg/día)
Hierro	Hierro elemental: 1-3 mg/kg/día por 3 meses
Zinc	Zinc elemental: 1 mg/kg/día dividido en 2 dosis por 6 meses
NaCl	0 - 6 meses, 1/8 de cucharadita de té (12,5 mEq de sal) >6 meses, ¼ de cucharadita de té (26 mEq de sal) En pérdidas excesivas, suplemento de 2 a 4 mEq/kg/día; no exceder de 4 mEq por kg/día Un sobre de sal de 1 g aporta 17 mEq

Fuente: Fundación de Fibrosis Quística y Sociedad Americana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición.

RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO DE DEFICIENCIA DE VITAMINA D EN PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA

Edad	Dosificación de rutina con fibrosis quística - Vitaminas específicas (UI)	Paso 1: aumento de dosis (UI)	Paso 2: ajuste de la dosis máxima (UI)	Paso 3
0-12 meses	400-500	800-1.000	No más de 2.000	Referir
>12 meses a 10 años	800-1.000	1.600-3.000	No más de 4.000	Referir
>10 –a 18 años	800-2.000	1.600-6.000	No más de 10.000	Referir
>18 años	800-2.000	1.600-6.000	No más de 10.000	Referir

Recomendaciones prácticas

- Los principios básicos de la alimentación de los niños saludables a término aplica para los niños con fibrosis quística.
- Se recomienda la prescripción de la leche humana por sus múltiples beneficios. Los lactantes pueden ser alimentados con fórmulas estándar con aportes semejantes a los recomendados en leche humana y no requieren de fórmulas parcialmente hidrolizadas o hidrolizadas.
- En caso de identificar pobre ganancia ponderal o pérdida de peso, se debe incrementar la densidad calórica de la fórmula a 1 kcal/ml.
- Se recomienda complementar con cloruro de sodio (sal) de 2 a 4 mmol/kg/día, en las siguientes situaciones: fiebre, diarrea, climas calurosos.
- Motive la adopción e implementación de estilos saludables de vida.
- Modifique la dieta en exacerbaciones pulmonares para evitar la pérdida de peso durante la misma.
- Las enzimas para los lactantes se administran con compota de fruta ácida.

ESTRATEGIAS QUE SE DEBEN TENER EN CUENTA PARA AUMENTAR LAS CALORÍAS EN TODAS LAS ETAPAS

- Fortificar la leche humana con fortificadores de leche humana, si están disponibles.
- Enriquecer la leche humana con una fórmula para prematuros o con una fórmula para prematuros posterior a ser dados de alta, incrementando la densidad calórica a 22-26 kcal/ onza, cuando el niño no esté ganando peso adecuadamente.
- Agregar margarina, mantequilla, aceites de girasol, oliva, canola o soya a alimentos como compotas de frutas, cereales, yogur.
- Mezclar cereales secos con la leche humana o con la fórmula láctea.
- En preescolares, adolescentes y adultos:
 - Mantequilla y margarina en sándwiches, vegetales o como aderezos en las carnes, también se pueden enriquecer con aceites vegetales las sopas, verduras en preparaciones salteadas, en tortas, soufflés.
 - Adicionar frutos secos a yogur, ensaladas, y cereales.
 - Adicionar crema de leche a frutas, ensaladas, sopas, puré de papa, salsas, malteadas.
 - Adicionar salsa de chocolate o de fresa a helados, pancakes, tortas, waffles y yogurt.
 - Agregar tocino en sándwiches, ensaladas, carnes cocidas.
- En los adolescentes en etapas de infecciones respiratorias agudas se debe tener en cuenta el exceso de consumo de harinas y azúcares refinados (azúcar blanca, miel, panela, arequipe, gaseosa, helados, golosinas).

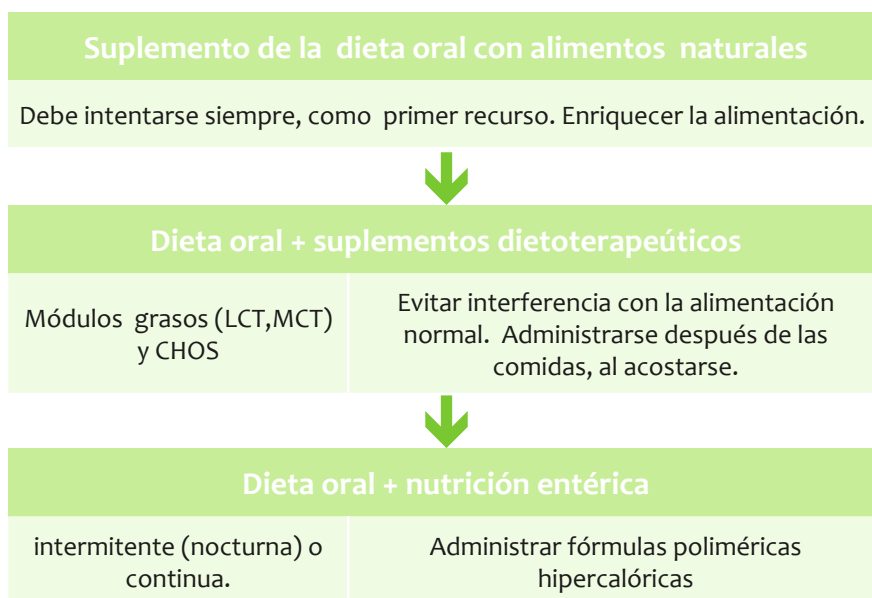
SUPLEMENTOS NUTRICIONALES

A pesar de ser escasos los estudios, deben utilizarse los suplementos nutricionales cuando con la alimentación no se alcanza la energía total requerida, existe una pobre ganancia de peso o existe una pérdida de peso condicionada por el círculo de la enfermedad. Se recomienda su uso fuera de las comidas principales para que no sustituya a los alimentos naturales. En ningún momento deben ser reemplazo de la alimentación normal.

El tiempo mínimo del suplemento es el tiempo de recuperación y oscila según la evolución del paciente, valorando en el seguimiento el estado nutricional y puede oscilar entre tres y treinta meses. Debe buscarse la eficacia en el suplemento y este será si el tratamiento es individualizado, controlado y en el momento preciso, manteniéndose el menor tiempo posible y asociado a tratamientos de educación alimentaria y nutricional que logren modificar la conducta alimentaria.

Deben utilizarse los suplementos con densidad calórica entre 1,0 y 2,0 kcal/ml, y en ningún momento deben reemplazar la alimentación normal. La prescripción se hará de acuerdo con el déficit encontrado.

A continuación se resumen las orientaciones de suplemento nutricional:



Adaptado del Consenso Americano (Yan-Kansas JR.Chest 2004), y del Consenso Europeo (Sinaasappel M.)

VALORACIÓN NUTRICIONAL

La valoración nutricional incluye cuatro aspectos fundamentales:

1. **Valoración dietética:** incluye una historia dietética (cada tres meses) y un recuento de 24 horas el cual debe hacerse de 3 días (anual). Es fundamental incluir una historia dietética en la que se incluyan los alimentos, cantidades, consumos en cada comida, frecuencia de consumo y alternativas empleadas para mejorar la densidad calórica. Esta información permite obtener datos cualitativos, que son útiles para corregir hábitos inadecuados y establecer nuevas recomendaciones dietéticas.
2. **Exploración clínica** se debe evaluar el aspecto general, buscando signos de desnutrición: fusión del panículo adiposo, masa muscular y carencias específicas, consecuencias morfológicas de la enfermedad como deformidad torácica, acropaquias, hepatomegalia, etc.
3. **Valoración antropométrica:** debe realizarse cada 3 meses y su objetivo es determinar el crecimiento, y seguimiento a lo largo del tiempo. La valoración del lactante debe hacerse cada mes en los primeros 6 meses de vida y cada 2 meses hasta el año de edad. La calidad de los datos y la estandarización en la toma de los mismos son datos confiables sobre la situación clínica del paciente y el seguimiento en los patrones de crecimiento de la OMS, permitirán obtener información sobre el peso, la talla, el perímetro cefálico y el IMC, sus canales de crecimiento y desviaciones del mismo que se vayan produciendo. El seguimiento en puntuación Z puede detectar cambios sutiles con respecto a evaluaciones anteriores.

Con las mediciones de peso y talla se deben determinar los indicadores de seguimiento (véase la tabla A relacionada con la frecuencia de la evaluación nutricional).

El indicador peso para la talla es útil en prepúberes, detectan el riesgo de desnutrición; el índice de masa corporal es útil en el seguimiento de niños mayores, adolescentes y adultos; las gráficas se encuentran disponibles desde los 0 meses hasta los 19 años y

posteriormente los puntos de corte para la población adulta. La velocidad de crecimiento determinada por las variaciones seriadas permitirá cuantificar incrementos por unidad de tiempo detectando precozmente el enlentecimiento o falla en el crecimiento.

Con otras medidas, como el perímetro braquial y el pliegue tricipital, se pueden realizar cálculos sobre la composición corporal (masa grasa, masa muscular).

El realizar una adecuada valoración antropométrica puede detectar situaciones de riesgo nutricional (véase la tabla B sobre factores de riesgo nutricional) que indicarán si se requiere la intervención nutricional precoz (suplemento oral o nutrición forzada (entérica o parenteral)).

4. **Valoración bioquímica:** semestral: debe incluir hemograma, PCR, albúmina, proteínas totales y diferenciales, calcio, fósforo, hierro, ferritina, pruebas de función hepática, protrombina y tiempo de protrombina, y la anual, niveles plasmáticos de vitaminas liposolubles (A, D, E, carotenos), colesterol total, triglicéridos, ácidos grasos esenciales, gammaglutil-transferasa.

Tomado de: Ramsey BW, Farrel PM, Pencharz P and the Consensus Committee. Nutritional assessment and management in cystic fibrosis: a consensus report. Am J Clin Nutr. 1992; 55:108-16.

TABLA A. FRECUENCIA DE EVALUACIÓN NUTRICIONAL

EDAD	MEDICIÓN	INDICADOR	PUNTOS DE CORTE	PERIODICIDAD
Niños <2 años	Peso Talla Perímetro cefálico	Peso/edad Peso/talla Talla/edad IMC Perímetro cefálico	Seguir puntos de corte, Resolución 2121 de junio de 2010	Mensual
Niños entre los 2 y los 5 años	Peso Talla Perímetro cefálico	Peso/talla Talla/edad IMC Perímetro cefálico	Seguir puntos de corte, Resolución 2121 de junio de 2010	Cada 2 meses
Niños entre los 5 y los 18 años	Peso Talla	Peso/talla Talla/edad IMC	Seguir puntos de corte, Resolución 2121 de junio de 2010	Cada tres meses
Adultos >18 años	Peso Talla	IMC	Peso normal: 18,5 a 24,9 kg/m ² Bajo peso: <18,5 kg/m ² Sobrepeso: 25 a 29,9 kg/m ² Obesidad grado 1: 30 a 34,9 kg/m ² Obesidad grado 2: 35 a 39,9 kg/m ² Obesidad mórbida: >40 kg/m ²	

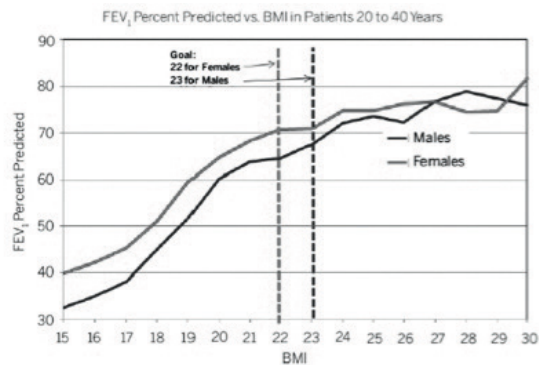
* Comité de Expertos de la OMS: El estado físico: uso e interpretación de la antropometría. Serie de informes técnicos, 854. Ginebra (Suiza): Organización Mundial de la Salud; 1995.

TABLA B. FACTORES DE RIESGO NUTRICIONAL

FACTORES DE RIESGO	OBSERVACIÓN	SITUACIÓN ANTERIOR MANTENIDA O PROGRESIVA
Estacionamiento ponderal	Desviación percentil o desviación habitual	Persistencia de falta de ganancia ponderal
Disminución relación peso/talla	>p10 , Z score: 1,28	Pérdida de peso (5 %) durante 2 a 6 meses
% peso/talla	≤90 %	Relación peso/talla con tendencia a disminuir (<P5, Z-1,65)
% talla/edad	>95 %	% peso/talla<85%
Disminución del apetito	Detección del crecimiento	
Frecuencia de exacerbaciones	Deterioro de la función pulmonar	
Periodo de crecimiento acelerado/retraso puberal		
IMC<19 en mayores de 16 años		
↓	↓	↓
MEDIDAS DIETÉTICAS: nutrición oral y entérica	Fórmulas poliméricas: normocalóricas, hipocalóricas Suplementos	NUTRICIÓN ENTÉRICA INVASIVA (SNG/ gastrostomía)

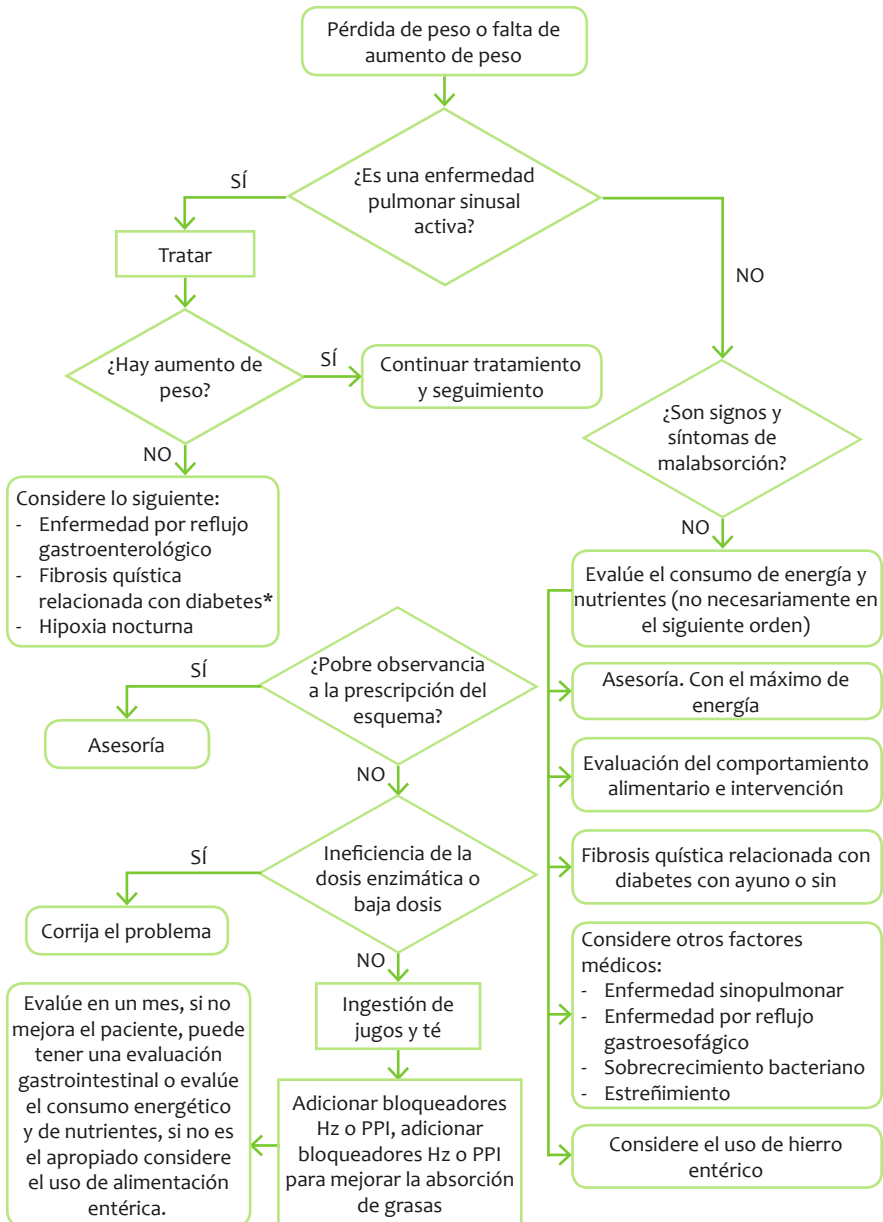
Tomado de: Martínez C, Costa A. Intervención nutricional en niños y adolescentes con fibrosis quística. Relación con la función pulmonar. Nutr Hosp. 2005;20:182-8.

ANEXO 8.1 RELACIÓN ENTRE EL ESTADO NUTRICIONAL Y LA FUNCIÓN PULMONAR



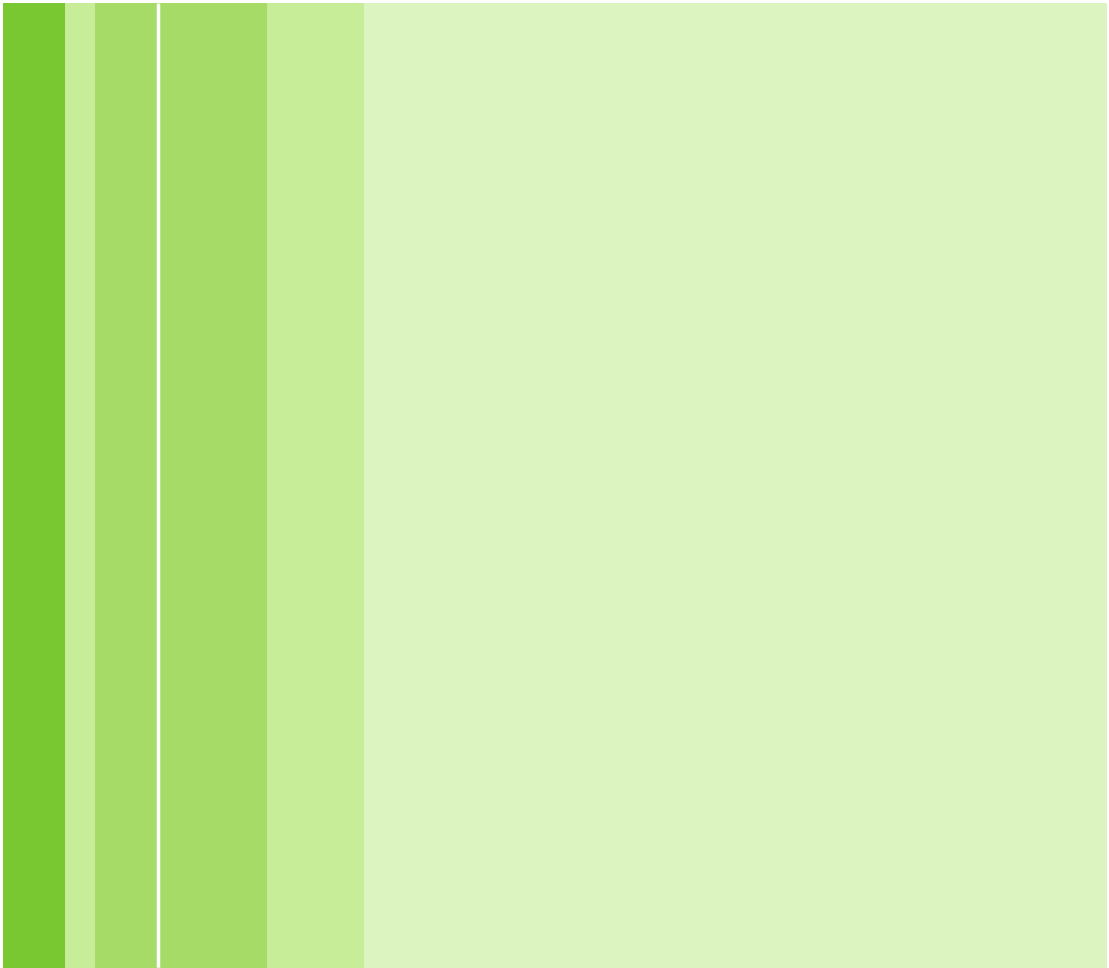
Tomado de: Registro Americano de Fibrosis Quística (CFF) 2012

ANEXO 9. ALGORITMO PARA PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA CON PÉRDIDA DE PESO O PESO ESTACIONARIO



ANEXO 10. ALTERNATIVAS PARA LA ADMINISTRACIÓN DE NUTRICIÓN ENTÉRICA

Vía de acceso	Indicación	Tiempo	Complicaciones	Técnica de infusión
Sonda nasogástrica	Utilizarse durante hospitalización, compromiso nutricional secundario a exacerbación respiratoria u otra causa reversible	Periodos cortos de menos de 2 meses	Broncoaspiración	*Infusión continua en 24 horas o 12 horas. Utilizar bomba de infusión
Gastrostomías	Utilizarse la vía percutánea endoscópica, y posteriormente colocación de botón para alimentación entérica	Períodos mayores de 3 meses	Se encuentra contraindicada en hipertensión portal.	*Infusión continua en 12 horas (ciclada). Utilizar bomba de infusión. **Bolos
Yeyunosotomía	No se recomienda por ser un acceso poco útil.		Presentes complicaciones malabsortivas	



Guía de Práctica Clínica

para la prevención, diagnóstico,
tratamiento y rehabilitación de
Fibrosis Quística

Para uso de profesionales de salud. 2014 - **Guía No. 38**



gpc.minsalud.gov.co