



Instituto Guatemalteco
de Seguridad Social

“Manejo de fibrosis quística”

Elaborado por

Grupo de Especialistas en Pediatría y Neumología Pediátrica

Guías de Práctica Clínica Basadas en Evidencia

No. 115



Instituto Guatemalteco
de Seguridad Social

**Guía de práctica clínica
basada en la evidencia
(GPC-BE) No. 115**

“Manejo de fibrosis quística”

**Instituto Guatemalteco de Seguridad Social
Subgerencia de Prestaciones en Salud
Comisión de guías de práctica clínica
basadas en la evidencia**

Este documento debe citarse como:

Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS)
Subgerencia de Prestaciones en Salud
Comisión de guías de práctica clínica basadas
en la evidencia (GPC-BE)
GPC-BE No. 115 “Manejo de fibrosis quística”
Edición 2019; págs. 55
IGSS, Guatemala.

Elaboración revisada por:

Subgerencia de Prestaciones en Salud –IGSS–
Oficio No. 13936 del 07 de noviembre de 2019

ISBN: 978-9929-795-10-5

Revisión, diseño y diagramación:

Comisión de guías de práctica clínica basadas en la evidencia;
Subgerencia de Prestaciones en Salud.

IGSS- Guatemala 2019

Derechos reservados-IGSS-2019

Se autoriza la reproducción parcial o total de este documento por cualquier medio, siempre que su propósito sea para fines docentes y sin finalidad de lucro a todas las instituciones del sector salud, públicas o privadas.



Instituto Guatemalteco
de Seguridad Social

Doctora Ana Marilyn Ortíz Ruiz de Juárez
Gerente

Doctor Arturo Ernesto García Aquino
Subgerente de Prestaciones en Salud

Grupo de desarrollo

Dr. José Miguel Leal De León

Jefe de Unidad de Neumología
Jefe de Clínica de Pacientes con Fibrosis Quística
Neumólogo Pediatra Hospital General de
Enfermedades

Dra. Patricia María Lemus Mejía

Residente 1 de Infectología Pediátrica
Maestra en Pediatría Hospital General de
Enfermedades

Dr. Alfredo Camilo Domínguez Castellanos

Jefe de Servicio Pediatría Hospital General de
Enfermedades

Dr. Estuardo Enrique Lemus González

Residente 3 de Pediatría Hospital General de
Enfermedades

Comisión de guías de práctica clínica basadas en la evidencia

Msc. Dr. Jorge David Alvarado Andrade

Encargado de Despacho
Departamento de Medicina Preventiva
Subgerencia de Prestaciones en Salud

Dr. Edgar Campos Reyes

Comisión de guías de práctica clínica basadas
en la evidencia GPC-BE
Subgerencia de Prestaciones en Salud

Msc. María Eugenia Cabrera Escobar

Comisión de guías de práctica clínica basadas
en la evidencia GPC-BE
Subgerencia de Prestaciones en Salud

Msc. Erika Breshette López Castañeda

Comisión de guías de práctica clínica basadas
en la evidencia GPC-BE
Subgerencia de Prestaciones en Salud

Declaración de conflicto de interés

Se declara que ninguno de los participantes en el desarrollo de esta guía tiene intereses particulares, es decir: económicos, políticos, filosóficos o religiosos que influyan en los conceptos vertidos en la misma.

Prólogo

¿En qué consiste la medicina basada en evidencia?

Podría resumirse como la integración de la experiencia clínica individual de los profesionales de la salud con la mejor evidencia proveniente de la investigación científica, una vez asegurada la revisión crítica y exhaustiva de esta. Sin la experiencia clínica individual, la práctica clínica rápidamente se convertiría en una tiranía, pero sin la investigación científica quedaría inmediatamente caduca. En esencia, pretende aportar más ciencia al arte de la medicina, y su objetivo consiste en contar con la mejor información científica disponible, **la evidencia**, para aplicarla a la práctica clínica.

El nivel de evidencia clínica es un sistema jerarquizado que valora la fortaleza o solidez de la evidencia asociada con resultados obtenidos de una intervención en salud y se aplica a las pruebas o estudios de investigación. (Tabla 1)

Tabla 1. Niveles de evidencia*

Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Fuente
A	1a	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorios.
	1b	Ensayo clínico aleatorio individual.
	1c	Eficacia demostrada por los estudios de práctica clínica y no por la experimentación. (All or none**)
B	2a	Revisión sistemática de estudios de cohortes.
	2b	Estudio de cohorte individual y ensayos clínicos aleatorios de baja calidad.
	2c	Investigación de resultados en salud, estudios ecológicos.
	3a	Revisión sistémica de estudios caso-control, con homogeneidad.
	3b	Estudios de caso control individuales.
C	4	Series de casos, estudios de cohortes y caso-control de baja calidad.
D	5	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita.

* **Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford.**

****All or none (Todos o ninguno):** Se cumple cuando todos los pacientes mueren antes de que el medicamento esté disponible, pero algunos ahora sobreviven; o cuando algunos pacientes mueren antes de que el medicamento esté disponible, pero ahora ninguno muere con el medicamento.

Los grados de recomendación son criterios que surgen de la experiencia de expertos conjuntamente con el **nivel de evidencia**; y determinan la calidad de una intervención y el beneficio neto en las condiciones locales. (Tabla 2)

Tabla 2. Significado de los grados de recomendación

Grado de recomendación	Significado
A	Extremadamente recomendable.
B	Recomendable favorable.
C	Recomendación favorable, pero no concluyente.
D	Corresponde a consenso de expertos, sin evidencia adecuada de investigación.
√	Indica un consejo de buena práctica clínica sobre el cual el grupo de desarrollo acuerda.

Las **guías de práctica clínica basadas en evidencia**, son los documentos en los cuales se plasman las evidencias para ponerlas al alcance de todos los usuarios (médicos, paramédicos, pacientes, etc.).

1a

En ellas, el lector encontrará al margen izquierdo de los contenidos el **nivel de evidencia 1a** (en números y letras minúsculas, con base en la tabla del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford) de los resultados de los estudios los cuales sustentan el **grado de recomendación de buena práctica clínica**, que se anota en el lado derecho del texto A (siempre en letras mayúsculas con base en la misma tabla del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford) sobre los aspectos evaluados.

A

Las guías desarrollan cada temática seleccionada con el contenido de las mejores evidencias documentadas luego de revisiones sistemáticas exhaustivas en lo que concierne a estudios sanitarios, de diagnósticos y terapéuticas farmacológicas y otras.

Las guías de práctica clínica no pretenden describir un protocolo de atención donde todos los puntos deban estar incorporados, sino mostrar un ideal para referencia y flexibilidad, establecido de acuerdo con la mejor evidencia existente.

Las guías de práctica clínica basada en evidencia que se revisaron para la elaboración de esta guía, fueron analizadas mediante el instrumento AGREE (por las siglas en inglés de Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation for Europe), el cual evalúa tanto la calidad de la información aportada en el documento como la propiedad de algunos aspectos de las recomendaciones, lo que permite ofrecer una valoración de los criterios de validez aceptados en lo que hoy es conocido como **los elementos esenciales de las buenas guías**, incluyendo credibilidad, aplicabilidad clínica, flexibilidad clínica, claridad, multidisciplinariedad del proceso, actualización programada y documentación.

En el IGSS, el programa de elaboración de guías de práctica clínica es creado con el propósito de ser una herramienta de ayuda en el momento de tomar decisiones clínicas. En una guía de práctica clínica (GPC) no existen respuestas para todas las cuestiones que se plantean en la práctica diaria. La

decisión final acerca de un particular procedimiento clínico, diagnóstico o de tratamiento dependerá de cada paciente en concreto y de las circunstancias y valores que estén en juego. **De ahí, la importancia del propio juicio clínico.**

Sin embargo, este programa también pretende disminuir la variabilidad de la práctica clínica y ofrecer, tanto a los profesionales de los equipos de atención primaria, como a los del nivel especializado, un referente en su práctica clínica con el cual poder compararse.

Para el desarrollo de cada tema se ha contado con el esfuerzo de los profesionales –especialistas y médicos residentes– que a diario realizan una labor tesonera en las diversas unidades de atención médica de esta institución, bajo la coordinación de la **Comisión central de elaboración de guías de práctica clínica** que pertenece a los proyectos educativos de la **Subgerencia de Prestaciones en Salud**, con el invaluable apoyo de las autoridades del Instituto.

La inversión de tiempo y recursos es considerable, pues involucra muchas horas de investigación y de trabajo, con el fin de plasmar con sencillez y claridad los diversos conceptos, evidencias y recomendaciones que se dejan disponibles en cada uno de los ejemplares editados.

Este esfuerzo demuestra la filosofía de servicio de esta institución, que se fortalece al poner al alcance de los lectores un producto elaborado con esmero

y alta calidad científica, aplicable, práctica y de fácil revisión.

El IGSS tiene el alto privilegio de poner al alcance de sus profesionales, personal paramédico y de todos los servicios de apoyo, esta Guía con el propósito de colaborar en los procesos de atención a nuestros pacientes, en la formación académica de nuevas generaciones y de contribuir a la investigación científica y docente que se desarrolla en el diario vivir de esta noble institución.

Comisión central de elaboración de guías de práctica clínica, IGSS, Guatemala, 2019

Abreviaturas

FQ	Fibrosis Quística
CFTR	Regulación de Conductancia Transmembrana de Fibrosis Quística
AMPc	Adenosín monofosfato cíclico
HGSJDD	Hospital General San Juan de Dios
OMS	Organización Mundial de la Salud
IGSS	Instituto Guatemalteco de Seguridad Social
HGE	Hospital General de Enfermedades
TIR	Tripsinógeno Inmunorreactivo
U	Unidades
Kg	Kilogramos
FDA	Food and Drug Administration
Mmol	Milimoles
L	Litro

Índice

1. Introducción	1
2. Objetivos	3
3. Metodología	5
4. Contenido	9
5. Anexo	27
6. Glosario	29
7. Referencias bibliográficas	33

1. Introducción

La FQ es una enfermedad multisistémica, crónica, degenerativa, de herencia mendeliana autosómica recesiva, que se presenta en mayor frecuencia en la raza blanca.

La enfermedad se origina en el cromosoma 7, por una mutación, en la proteína reguladora del manejo de iones en las membranas (CFTR). Hasta el momento se han identificado más de 1,600 mutaciones, siendo la más común en el 70-75% de los pacientes, la denominada deltaF508 en el codón 508.

La FQ se presenta en un 74% en los primeros 2 años de vida, diagnosticándose principalmente en los primeros 6 meses. Las manifestaciones clínicas se presentan principalmente en el aparato respiratorio y gastrointestinal, siendo las más comunes la neumopatía crónica, malabsorción intestinal con diarrea crónica y malnutrición.

La presente guía pretende dar los principios básicos de diagnóstico, tratamiento, complicaciones y seguimiento del paciente con FQ. Debe sospecharse esta enfermedad en todo paciente con íleo meconial, síntomas respiratorios y fallo del medro.

2. Objetivos

General

- Establecer el diagnóstico oportuno de los pacientes con FQ para poder realizar su referencia a las diversas subespecialidades para su tratamiento multidisciplinario.

Específicos

- Definir los conceptos básicos acerca de la patología conocida como FQ.
- Establecer los lineamientos de diagnóstico y tratamiento de los pacientes con FQ.
- Definir las posibles complicaciones asociadas a FQ.
- Establecer medidas de prevención para FQ mediante asesoría genética.

3. Metodología

Definición de preguntas

- ¿Qué es la Fibrosis Quística?
- ¿Qué datos epidemiológicos de pacientes pediátricos con FQ existen en Guatemala?
- ¿Cómo se sospecha clínicamente que un paciente padece de FQ?
- ¿Qué alteraciones en estudios de laboratorio hacen sospechar que un paciente padece de FQ?
- ¿Cómo se realiza el diagnóstico definitivo de FQ?
- ¿Cuáles son las complicaciones de pacientes con FQ?
- ¿Cuáles son los diagnósticos diferenciales de los pacientes con FQ?
- ¿Cuál es el tratamiento del paciente con FQ?
- ¿Cuál es el seguimiento que debe llevar un paciente con diagnóstico de FQ?
- ¿Cuál es el pronóstico de los pacientes diagnosticados con FQ?
- ¿Cómo se puede prevenir la FQ?

Criterios de inclusión de los estudios

- Se revisó literatura entre los años 2012 al 2019.
- Se revisó literatura del 2003 por ser literatura clásica.

- Se incluyó literatura en idiomas inglés y español.
- Se revisaron estudios descriptivos y ensayos clínicos.
- Se revisaron guías de práctica clínicas con epidemiología similar a la guatemalteca.

Criterios de exclusión de los estudios

- Se excluyeron ensayos clínicos con muestras no representativas.

Estrategia de búsqueda

Consultas en materiales electrónicos.

Palabras clave: Fibrosis Quística, neumopatía crónica, tratamiento, secuelas, diagnóstico, manejo actual, abordaje clínico.

- Hinari
- Embase
- PubMed
- Up to Date
- Google académico
- Guías de Práctica Clínica
- Revistas médico-científicas

Población diana

Pacientes pediátricos beneficiarios que asisten a las diferentes unidades de atención del IGSS.

Usuarios de la guía

Profesionales, médicos generales y especialistas de atención primaria, médicos residentes, médicos especialistas, neumólogos pediatras, estudiantes de medicina, nutriólogos, personal de enfermería y personal paramédico.

Implicaciones para la práctica

Esta guía permitirá estandarizar los criterios de diagnóstico, referencia oportuna y tratamiento para los pacientes con enfermedad de FQ.

Limitaciones en la revisión de la literatura

Se encontraron artículos en la revista Hinari, Pubmed y Uptodate con costo elevado para su revisión.

Fecha de la elaboración, revisión y año de publicación de esta guía

Elaboración durante julio de 2018 a septiembre 2019.
Revisión septiembre 2019
Publicación 2020

4. Contenido

Definición y datos epidemiológicos

La fibrosis quística es una enfermedad de herencia autosómica recesiva que se genera por la afectación a un gen ubicado en el brazo largo del cromosoma 7, que suele presentar signos y síntomas desde el nacimiento dependiendo de la gravedad de la mutación. (Asociación Mexicana de Fibrosis Quística A. C., Colegio Mexicano de Neumólogos Pediatras, 2015)

Este cromosoma codifica una proteína de 1,480 aminoácidos, llamada proteína reguladora del manejo de iones en las membranas (CFTR). Esta proteína, se comporta como un canal de cloro, controlado por AMPc, que regula directamente los movimientos de las partículas de cloruro e indirectamente los movimientos de sodio y agua, dando lugar a la producción de un moco anómalo y espeso en todos los órganos, especialmente en los pulmones, páncreas, intestino, hígado, glándulas sudoríparas y conductos deferentes en los varones, con interferencia en su funcionalidad. (Ratjen & Döring, 2003)

Actualmente se han identificado 1,600 mutaciones, pero la que está presente en aproximadamente 75% de todos los pacientes a nivel mundial, es la *508del* que se expresa por la pérdida del aminoácido fenilalanina en la posición 508. Esta mutación da como resultado impedimento de ejercer su función a la proteína CFTR, provocando defectos en la traducción, del tráfico intracelular o en el canal del ión de su acción

transportadora de cloro. El resultado final es el mismo en todas las mutaciones: imposibilidad de transportar cloruro que conlleva a una secreción insuficiente de líquido con una inadecuada hidratación de macromoléculas y la alteración de órganos afectados. Estas macromoléculas se precipitan y espesan en el interior de los conductos y su eliminación dificultosa conlleva a la distensión y obstrucción de los mismos. (Asociación Mexicana de Fibrosis Quística A. C., Colegio Mexicano de Neumólogos Pediatras, 2015)

Para que un paciente nazca con FQ es necesario que ambos padres sean portadores del gen que codifica la enfermedad, teniendo en cada embarazo la probabilidad de un 25% de tener un hijo con la enfermedad, 50% de ser portadores del gen para las siguientes generaciones y un 25% de probabilidad de tener hijos sanos sin ser portadores.

No hay estadísticas nacionales de incidencia o prevalencia, sin embargo, actualmente en el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social hay 32 pacientes con diagnóstico de FQ comprendidos en edades de 0-15 años, en el Hospital Roosevelt y HGSJDD existen 3 pacientes en seguimiento, sin embargo se considera que existe un subregistro de la enfermedad. (Registro de pacientes de consulta externa de Neumología del Hospital General de Enfermedades)

A nivel mundial varía la incidencia de FQ ya que es una enfermedad que se detecta más en la raza caucásica, llegando a 1 por cada 2,600 nacidos

vivos, siendo así además 1 de cada 25 personas portadora heterocigota sana. (Ratjen & Döring, 2003)

En Estados Unidos la FQ ocurre en aproximadamente 1:3,000 caucásicos, 1:9,200 hispanos, 1:10,900 nativos americanos, 1:15,000 afroamericanos y 1:30000 asiáticos americanos. La estadística más cercana es México en la cual se estima incidencia de 1 por cada 8,500 nacidos vivos de acuerdo al boletín de la OMS (World Health Organization, 2004)

Historia natural de la enfermedad y pronóstico

Manifestaciones clínicas

La FQ se manifiesta principalmente en el aparato respiratorio y gastrointestinal. Nuevos estudios evidencian que es un trastorno con afectación multisistémica.

Prenatalmente se presentan anomalías en el ultrasonido obstétrico asociados a FQ, como intestino hiperecogénico, aumentando el riesgo si se presenta peritonitis meconial (calcificaciones en el peritoneo fetal), dilatación intestinal o ausencia de vesícula biliar.

En infantes y niños que son diagnosticados con FQ se presentan uno o más de los siguientes síntomas: íleo meconial (20%), síntomas respiratorios (45%) y fallo del medro (28%).

En adultos se presentan síntomas atípicos, mutaciones genéticas infrecuentes, función

pancreática normal y resultados no concluyentes en los electrolitos en sudor.

La afectación gastrointestinal afecta las tres funciones principales: *digestión, absorción y motilidad*, siendo la principal manifestación la malabsorción. Entre las principales manifestaciones gastrointestinales en los recién nacidos se encuentran obstrucción intestinal (íleo meconial) presente en el 10-15%, siendo el tipo distal la más común, distensión abdominal y prolapso rectal en el 20%. El 80-90% de los pacientes que presentan íleo meconial tienen FQ. Se ha evidenciado reflujo gastrointestinal en el 30-40% de los pacientes con FQ y en los pacientes con manifestaciones pulmonares se presenta en el 90%, debido a la relajación del esfínter esofágico inferior.

La insuficiencia pancreática aparece en el 85-90%, se desarrolla desde el nacimiento o durante el primer año de vida, lo que condiciona una malabsorción de grasas, con esteatorrea y deficiente absorción de vitaminas liposolubles y oligoelementos, siendo la manifestación clínica más frecuente la inadecuada ganancia ponderal asociado a distensión abdominal, y deposiciones abundantes, pálidas y fétidas.

El 90% de los pacientes presentan clínica pulmonar, siendo la enfermedad pulmonar obstructiva crónica la más común. La tos es el síntoma más constante, al inicio tos seca, que posteriormente se torna productiva.

Diagnóstico de fibrosis quística

la FQ es una enfermedad sistémica que afecta múltiples órganos y sistemas, entre los que incluye páncreas, pulmón, tracto gastrointestinal o aparato reproductor, por lo cual las manifestaciones clínicas que presenta un paciente con la enfermedad son variables, depende sobre todo del tipo de mutación.

La sospecha clínica se realiza en un paciente quien presenta enfermedad pulmonar crónica, datos de desnutrición o falla de medro que sugieren malabsorción intestinal secundario a insuficiencia pancreática exocrina. Estos pacientes suelen tener historia familiar de muertes tempranas por enfermedades pulmonares, deshidratación sin pérdidas gastrointestinales, o hermanos diagnosticados con FQ.

Cuando tenemos un paciente con dichas características se debe realizar examen de cloros en Sudor por el método de Gibbson y Cooke, el cual consiste en estimulación de la glándula sudorípara por medio de Pilocarpina para transmitir una pequeña corriente eléctrica por 5 minutos, posterior a eso se obtiene la muestra de sudor de entre 50-100mg y luego se obtiene la concentración de cloro de la muestra por titulación de Clorimetría, un valor por encima de 60mmol/L de cloro confirma el diagnóstico, valores 40-59mmol/L y menores de 40mmol/L descartan el diagnóstico. Es importante que para un diagnóstico preciso deben realizarse dos determinaciones de Clorimetría tanto para confirmar

como para descartarlo. Un 1% de pacientes con la enfermedad pueden presentar cloros en sudor normal por presentar un cuadro atípico, por lo que la sospecha clínica es de suma importancia. Este examen tiene sensibilidad mayor a 95% al realizarse de forma correcta, los medicamentos como diuréticos, soluciones parenterales y alimentación parenteral pueden alterar los resultados al igual que ciertas enfermedades como insuficiencia adrenal, displasia ectodérmica, colestasis familiar, hipoparatiroidismo, desnutrición, hipotiroidismo y algunos errores innatos del metabolismo.

Es necesario que esta prueba sea realizada en centros acreditados y bajo estándares internacionales recomendados (*National Instandards of Standards and Technology*). (Sánchez, Perret, Killbach, Schwerter, & Quiroa, 1999)

Cuando persiste la duda en un paciente con alta sospecha de FQ con pruebas de sudor negativas, se deben realizar estudios alternativos para realizar el diagnóstico como estudio de mutaciones, el cual nos permite identificar el gen CFTR mutado en ambos alelos para una o dos mutaciones. Aunque la imposibilidad de identificar mutaciones relacionadas con FQ no descarta el diagnóstico ya que este depende del número de mutaciones estudiadas en el laboratorio.

El diagnóstico a través del tamizaje neonatal ampliado, permite iniciar tratamiento en un recién nacido aparentemente sano que presenta la

enfermedad. Se realiza a través de la medición de Tripsinógeno Inmunorreactivo (TIR) en sangre, el objetivo de esta identificación es poder iniciar un tratamiento nutricional y pulmonar, prevenir complicaciones de FQ y apoyo a la familia con consejo genético. (Comeau, Accurso, & White, 2007)

La muestra se obtiene mediante punción en el talón durante los primeros días de vida, si los valores de TIR son altos, se toma una segunda determinación; si ambos son positivos se debe confirmar el diagnóstico mediante prueba de cloro en sudor. Existen otros programas donde a los pacientes con dos pruebas de TIR elevadas se practica análisis de mutaciones en la misma muestra de sangre para confirmar el diagnóstico.

Complicaciones de fibrosis quística

Las complicaciones de la FQ son multisistémicas, pudiéndose presentar enfermedad sinopulmonar crónica manifestada por: colonización/infección bronquial persistente por *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* o *Burkholderia cepacia*; tos y expectoración crónica, bronquiectasias, atelectasias, pólipos nasales y anomalías radiológicas de los senos paranasales. Posteriormente estas complicaciones se pueden agravar presentando hemoptisis, cor pulmonale y finalmente una falla respiratoria conllevando a la muerte.

Se pueden presentar alteraciones gastrointestinales y nutricionales, tales como: intestinales (íleo meconial,

prolapso rectal, síndrome de obstrucción intestinal distal), pancreáticas (inicialmente insuficiencia pancreática exocrina manifestada por malabsorción intestinal, pancreatitis recurrente; pero finalmente hay desarrollo de insuficiencia pancreática endocrina manifestada por Diabetes Mellitus por déficit de insulina y raras ocasiones puede presentarse malignidad pancreática), hepáticas (esteatosis hepática en fases iniciales que puede conllevar a enfermedad hepática crónica con alteraciones clínico-analíticas o evidencia histológica de cirrosis biliar focal o cirrosis multilobular asociado también a varices esofágicas), nutricionales (malnutrición, hipoproteinemia y edema, complicaciones secundarias a deficiencias vitamínicas). (Castro, 2015)

Dentro de los síndromes de pérdida de sal que se pueden manifestar se encuentran alcalosis metabólica crónica y pérdida aguda de sal.

Las complicaciones en otros sistemas incluyen infertilidad, retraso en la pubertad, deshidratación (por pérdidas de sal), osteoartropatía, coagulopatías y manifestaciones en piel como queratodermia acuagénica palmoplantar. (Cystic Fibrosis, 2016)

Diagnósticos diferenciales

Los diagnósticos diferenciales incluyen anomalías inmunológicas, especialmente inmunodeficiencia combinada severa, que se puede manifestar con infecciones de senos paranasales y pulmonares a repetición.

Discinesia ciliar primaria también es importante el diagnóstico diferencial, que puede dar la misma clínica, asociado a su vez a infertilidad.

Como diagnóstico diferencial de insuficiencia pancreática se puede tomar en cuenta al síndrome de Shwachman-Diamond.

Siempre se deben descartar causas gastrointestinales como causas de fallo de medro o intolerancias y alergias alimentarias.

Existen además diversos procesos patológicos que pueden cursar con elevación de cifras de cloro en sudor, dentro de los que podemos encontrar: infección por el Virus de Inmunodeficiencia Humana, insuficiencia adrenal no tratada, displasia ectodérmica, síndrome de colestasis familiar, hipoparatiroidismo, fucosidosis, enfermedad por almacenamiento de glucógeno tipo I, deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, hipotiroidismo, desnutrición, síndrome maúrico, mucopolisacaridosis, diabetes insípida nefrogénica y nefrosis. (Asociación Mexicana de Fibrosis Quística A. C., Colegio Mexicano de Neumólogos Pediatras, 2015)

Tratamiento

El tratamiento es complejo, debido a que es una enfermedad multiorgánica, crónica y progresiva; por ello se debe realizar en centros especializados con atención y manejo multidisciplinario.

Desde el punto de vista respiratorio, las bases del tratamiento son limpieza mecánica de las

secreciones purulentas del tracto respiratorio y el tratamiento antibiótico enérgico de las infecciones pulmonares con otras terapéuticas adyuvantes, siendo el trasplante pulmonar la última opción en los pacientes que tienen una enfermedad pulmonar incompatible con su supervivencia a pesar de haber recibido un tratamiento médico intensivo.

Los antibióticos son un pilar básico y permiten reducir el número de gérmenes patógenos que producen la infección y desencadenan la respuesta inflamatoria en el tracto respiratorio. Este tratamiento rara vez logra erradicar los gérmenes patógenos, por lo que su objetivo terapéutico es controlar, más que curar, la infección. La elección del antibiótico se determinará según el tipo de germen y sus sensibilidades, y su ruta de administración (intravenosa, oral o inhalada) se decidirá en relación con la gravedad de la exacerbación respiratoria. El tratamiento intravenoso es el de elección en pacientes con exacerbaciones de moderadas a graves, y habitualmente se emplean dos antibióticos a altas dosis durante 14 a 21 días debido a que su combinación evita el desarrollo de resistencias, frena la presentación de un deterioro clínico insidioso y de la función respiratoria cuando no hay resultados eficaces con otras terapias.

El régimen más habitual en las exacerbaciones por *P. aeruginosa* es un aminoglucósido más una cefalosporina de tercera generación, como ceftazidima y si estos son resistentes, deberán utilizarse otros antibióticos Beta lactámicos activos (Meropenem, Imipenem).

Si se aísla *Staphylococcus aureus* o *Haemophilus influenzae* colonizando las vías respiratorias, además de *Pseudomonas aeruginosa*, deben añadirse fármacos que sean efectivos para tratar estos gérmenes o bien cambiar alguno de los iniciales por otro que sea activo frente a estas bacterias.

Tanto el tratamiento oral como el inhalado se utilizan en exacerbaciones leves o moderadas, definidas como un aumento de tos y volumen de expectoración sin un cambio significativo de la función pulmonar. (Kamal Hamed, 2017)

Existen pocos fármacos por vía oral frente a la *P. aeruginosa* y los más utilizados son las quinolonas (ciprofloxacino, moxifloxacino) y menos frecuentemente el trimetoprim sulfametoxazol y cloranfenicol.

El principal inconveniente que presenta el ciprofloxacino es la rápida generación de resistencias a las 3 o 4 semanas de tratamiento, aunque suelen recuperar la sensibilidad de forma posterior. No se ha demostrado la efectividad del tratamiento de mantenimiento con antibioterapia oral para prevenir o retrasar el deterioro de la función respiratoria, favoreciendo la emergencia de patógenos multirresistentes.

La indicación principal de los antibióticos inhalados es la terapia de mantenimiento que juega un papel importante en el tratamiento de las exacerbaciones leves y moderadas, los más empleados son la colistina

y la tobramicina que se administran nebulizados. (Asociación Mexicana de Fibrosis Quística A. C., Colegio Mexicano de Neumólogos Pediatras, 2015)

Desde el punto de vista digestivo, se basa en tres pilares fundamentales: tratamiento sustitutivo de la insuficiencia pancreática, tratar la hepatopatía si se presentara y soporte nutricional.

La insuficiencia pancreática requiere suplementación enzimática para conseguir las mínimas pérdidas fecales de grasas, vitaminas, proteínas y ácidos biliares, mejorando de esta manera la digestión y la absorción de alimentos y vitaminas liposolubles. Deben administrarse extractos pancreáticos gastroprotegidos que evitan la inactivación de las enzimas por la secreción clorhidropéptica del estómago, siendo preciso conseguir la dosificación adecuada.

El Comité de Consenso de la Fundación Americana de FQ indicó las recomendaciones para la administración de enzimas pancreáticas:

- 500-2,500 unidades de lipasa /kg de peso y comida, o
- < 10,000 unidades de lipasa / kg de peso y día, o
- < 4,000 unidades de lipasa por gramo de grasa de la dieta.

Dado que la esteatorrea puede producir déficit de vitaminas liposolubles se deben administrar fundamentalmente vitamina A (5,000-10,000 U /día), vitamina D (400-800 U /día) y vitamina E (50-200 U /

día), siendo menores las necesidades de vitamina K, salvo en los casos de colestasis, infecciones y toma frecuente de antibióticos.

Otro pilar fundamental es el tratamiento nutricional, ya que la nutrición repercute en la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes. Desde que se realiza el diagnóstico, debe prevenirse la malnutrición, iniciando con la educación nutricional de los padres y pacientes, asegurando una ingesta adecuada para lograr un balance de energía positivo, tanto en los períodos de remisión como en las exacerbaciones.

En todos los casos, el aporte de calorías debe ser elevado, del 110 al 200% de las recomendaciones de ingesta diaria de las personas normales, con una distribución de macronutrientes aproximada en forma de 15-20% de la energía recomendada como proteínas, 40-48% como carbohidratos y 30-35% como grasa. Se debe evitar las restricciones de grasas que hacen la dieta menos calórica y menos agradable y la tendencia actual es ofrecer dietas con aportes elevados que aumentan la cantidad de calorías, mejoran el sabor de los menús y aportan triglicéridos de cadena larga y ácidos grasos esenciales.

Actualmente existen nuevos medicamentos para el tratamiento de FQ que mejoran la función de la proteína CFTR, son llamados **potenciadores de CFTR**, el primero de ellos es el **Ivacaftor**, que ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de las siguientes mutaciones: G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R,

R117H. Este es un medicamento de uso crónico de utilización de por vida. (Bessonova Leona, 2018)

Los estudios clínicos han indicado que mejoran los síntomas respiratorios y las exacerbaciones pulmonares. Posteriormente se han realizado estudios con otro medicamento de esta misma familia, llamado **Lumacaftor**, el cual en combinación con Ivacaftor, producen mejoría de la función respiratoria y el riesgo de exacerbaciones pulmonares en pacientes con mutación homocigota F508del. Las indicaciones de este medicamento son para pacientes de 2 a 5 años con mutación F508del.

Para pacientes mayores de 6 años con la misma mutación, generalmente se prefiere **Tezacaftor**, debido a que está aprobado para este grupo etario y con menos efectos adversos e interacciones medicamentosas que Lumacaftor-Ivacaftor.

Las dosis para cada combinación son las siguientes: Lumacaftor-Ivacaftor para menores de 14 kg 1 paquete de gránulos (contiene Lumacaftor 100 mg e Ivacaftor 125 mg) por vía oral cada 12 horas; para mayores de 14 kg 1 paquete de gránulos (contiene Lumacaftor 150 mg e Ivacaftor 188 mg) por vía oral cada 12 horas. (Simon Richard, 2019)

Medicamentos que existen para manejo de fibrosis quística y que no se encuentran en el listado básico del IGSS

El tratamiento antibiótico de elección vía inhalada antipseudomonas en pacientes con FQ es la tobramicina, debido a que es el único dentro de la familia de los aminoglucósidos que se encuentra aprobado por la FDA para este uso.

Otro medicamento con el que no se cuenta en la institución es colistina inhalada, fundamental como parte de la terapia pulmonar. Tampoco se cuentan con preparados de solución salina hipertónica que funcionan como mucolíticos naturales (en concentración de 3 a 7%).

Como se mencionó en el tratamiento antibiótico intravenoso antipseudomonas de elección se encuentra la Ceftazidima, misma con la que no se cuenta en la institución, y que es importante para evitar resistencias antimicrobianas y el uso de fármacos de espectro más amplio.

Los llamados Potenciadores del CFTR Lumacaftor, el cual en combinación con Ivacaftor, producen mejoría de la función respiratoria y el riesgo de exacerbaciones pulmonares en pacientes con mutación homocigota F508del.

Así como Tezacaftor para mayores a 6 años son medicamentos que han demostrado su efectividad sobre las mutaciones previamente descritas.

Como parte de la terapia nutricional no se cuenta con Vitamina E, un potente antioxidante que protege contra el daño tisular por radicales libres.

Seguimiento

El manejo de estos pacientes debe ser multidisciplinario, con un equipo conformado por especialistas en neumología, gastroenterología, infectología, nutrición y terapia pulmonar.

Los pacientes con FQ deben ser evaluados con una frecuencia de al menos una vez al mes o cada 3 meses, dependiendo de la edad y condición clínica.

Debe existir un lugar físico apropiado para el día de la evaluación clínica, cada visita deberá incluir: examen físico rutinario, antropometría completa, oximetría de pulso, espirometría en mayores de 5 años, toma de muestra para cultivo de esputo o hisopado faríngeo profundo y revisión de tratamientos.

Cualquier cambio en tratamiento deberá ser discutido por el grupo multidisciplinario y la familia del paciente. Los pacientes colonizados por *Burkholderia cepacia* o *Staphylococcus aureus* meticilino resistente, deberán ser vistos en días separados.

Deberá contarse con un consultorio para pacientes colonizados por *Pseudomonas aeruginosa* y para aquellos sin colonización.

Para tratamientos domiciliarios con antibiótico IV, antibiótico nebulizado o inhalado o con solución

salina hipertónica a 7%, la primera dosis deberá administrarse en el centro bajo supervisión médica.

Además, los pacientes y sus familiares deberán saber que tienen acceso a los centros de atención en salud las 24 horas del día a través de servicio de urgencias. (Asociación Mexicana de Fibrosis Quística A. C., Colegio Mexicano de Neumólogos Pediatras, 2015)

Pronóstico

Es una enfermedad que limita la vida, a pesar que la sobrevivida ha mejorado en los últimos 30 a 40 años. En Estados Unidos la sobrevivida se aproxima a los 37 años, los hombres regularmente sobreviven más que las mujeres.

El pronóstico de vida depende fundamentalmente del tipo de mutación y del diagnóstico precoz. Así como del primer cultivo con aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* en la vía aérea. (Cystic Fibrosis, 2016)

En nuestro medio se estima que el pronóstico de vida para pacientes con Fibrosis Quística es de 15 años.

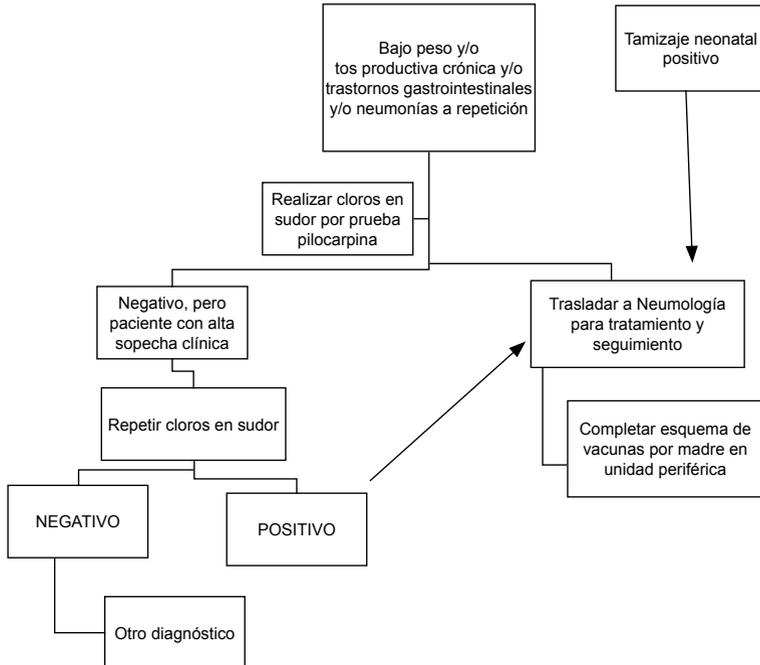
Prevención

La FQ no se puede prevenir, sin embargo, para evitar embarazos con alto riesgo de FQ es necesario la consejería genética en los familiares, para que estos tengan un conocimiento adecuado de la enfermedad, esta no sea subdiagnosticada y se pueda brindar un tratamiento y seguimiento oportuno.

Además, se debe hacer tamizaje neonatal de rutina para un diagnóstico precoz y poder brindar una mejor calidad de vida a los pacientes con esta enfermedad.

5. Anexo

Flujograma para referencia de pacientes con Fibrosis Quística



6. Glosario

- **Cloros en sudor:** prueba de electrolitos en sudor, en la cual se mide el nivel de cloruro en el mismo, requiere de metodología rigurosa para su realización.
- **Cor pulmonale:** afección cardíaca en la que se produce una alteración de la función y estructura del lado derecho del corazón consecuencia de problemas en la vasculatura o parénquima pulmonar, que puede producir insuficiencia cardíaca derecha.
- **Discinesia ciliar:** trastorno genéticamente determinado por disfunción o movimiento ciliar alterado o ausente.
- **Enzimas pancreáticas:** son químicos naturales que ayudan a descomponer grasa, proteínas y carbohidratos.
- **Erradicación:** eliminación o supresión completa del microorganismo mediante estrategias con antibióticos.
- **Expectoración:** es la eliminación mediante la tos, de todo material contenido en el interior del aparato respiratorio.
- **Fallo del medro:** es un retraso en el aumento de peso y en el crecimiento físico que puede ocasionar retrasos en el desarrollo y en la maduración.

- **Herencia autosómica recesiva:** es una de varias maneras en que un rasgo, trastorno o enfermedad se pueden transmitir de padres a hijos, significa que deben estar presentes dos copias de un gen anormal para que se desarrolle la enfermedad.
- **Íleo meconial:** obstrucción del íleon terminal por meconio anormalmente denso, que afecta a menudo a recién nacidos con FQ.
- **Insuficiencia pancreática:** incapacidad del páncreas para producir o transportar suficientes enzimas para realizar la función digestiva normal.
- **Mala absorción intestinal:** afección que impide la absorción de nutrientes a través del intestino delgado.
- **Mutación:** es el cambio o alteración en la secuencia de un nucleótido o en la organización del ADN.
- **Neumopatía crónica:** paciente con síntomas respiratorios de evolución continua durante un lapso mínimo de tres meses, o bien de evolución recurrente con seis o más recidivas en un lapso de doce meses, siempre y cuando haya sido referido para su estudio a nivel especializado, precisamente porque no ha sido posible fundamentar el diagnóstico.
- **Prolapso rectal:** afección caracterizada por la protrusión de parte del intestino grueso a través del ano.

- **Resistencia antimicrobiana:** fenómeno por el cual un microorganismo deja de ser afectado por un antimicrobiano al que anteriormente era sensible.
- **Síndrome de obstrucción intestinal distal:** es la oclusión del íleon terminal o del colon ascendente causada por materia fecal viscosa, ocurre después del período neonatal en pacientes con FQ.

7. Referencias bibliográficas

- Asociación Mexicana de Fibrosis Quística A. C., Colegio Mexicano de Neumólogos Pediatras. (2015). Diagnóstico. En *Fibrosis Quística, Guías clínicas para el diagnóstico y tratamiento* (págs. 11-19). Ciudad de México: Sistemas Inter.
- Bessonova Leona, V. N. (2018). *Data from the us and you key cystic fibrosis resistance support disease modifcation by CFTR modulation we ivacaftor*. USA: Rev Torax.
- Castro, A. G. (2015). (A. E. Pediatría, Editor, & M. Hospital Ramón y Cajal, Psroductor)
- Comeau, A., Accurso, F., & White, T. (2007). Guidelines for implementation of cystic fibrosis newborn screening programs. *Pediatrics*, 119, 495-518.
- Kamal Hamed, L. D. (2017). Tobramycin inhalation powder for the treatment of pulmonary Pseudomonas Aeruginosa Infections in patients with cystic fibrosis: a review based on clinical evidence. *Therapeutic advances in Respiratory Disease*, 11, 193-207.
- Nelson textbook of Pediatrics* (20th ed., Vol. 2). (2016). Chicago, Esstados Unidos: ELSEVIER.
- Ratjen, F., & Döring, G. (2003). Cystic Fibrosis. *Lancet*, 361, 681-89. Obtenido de www.thelancet.com
- Sánchez, I., Perret, C., Killbach, M., Schwerter, M., & Quiroa, T. (1999). Comparación entre dos

métodos de determinación del test de sudor en el diagnóstico de Fibrosis Quística. *Rev. Chilena Ped*, 70, 281-287.

Simon Richard, M. (junio de 2019). *Cystic Fibrosis: Treatment with CFTR modulators*. Obtenido de: https://www.uptodate.com/contents/cystic-fibrosis-treatment-with-cftr-modulators?search=lumacaftor%20ivacaftor&source=search_result&selectedTitle=1~4&usage_type=default&display_rank=1

World Health Organization. (2004). *The molecular genetic epidemiology of cystic fibrosis*. Génova, Italia.



Instituto Guatemalteco
de Seguridad Social

7a. avenida 22-72, zona 1
Centro Cívico, Ciudad de Guatemala
Guatemala, Centroamérica
PBX: 2412-1224
www.igssgt.org



ISBN: 978-9929-795-10-5



9 789929 795105