



UNIVERSIDAD
SAN SEBASTIAN



FIBROSIS QUÍSTICA

Atención Integral

Dra. Constanza Villanueva – Residente Pediatría
Dra. Alexis Strickler – Pediatra Docente

25 de abril de 2023

Definición

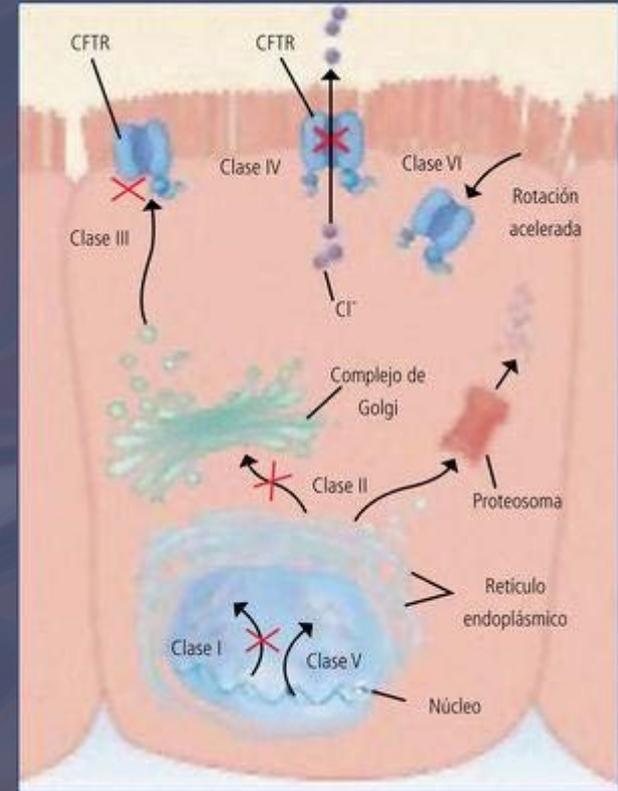
Enfermedad autosómica recesiva: **mutaciones** en el gen que codifica para la proteína reguladora de conductancia de transmembrana de la FQ (**CFTR**), ubicado en el brazo largo del cromosoma 7q 31.

Trastorno del transporte de Cl⁻ y Na⁺ por las células de los epitelios, deshidratación de las secreciones de las glándulas exocrinas (vías respiratorias, páncreas, intestino, vasos deferentes) y eliminación de sudor con altas [Cl⁻] y [Na⁺]

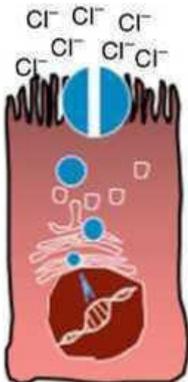
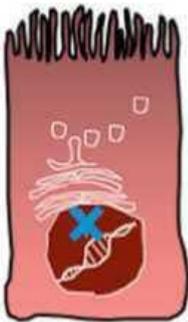
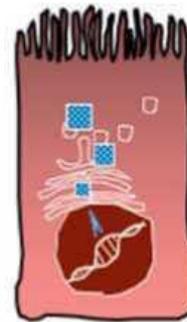
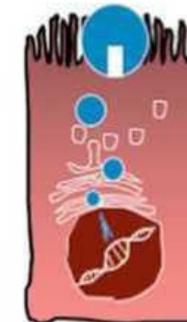
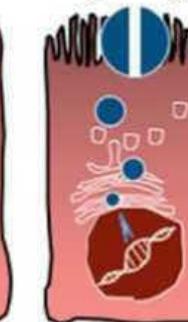
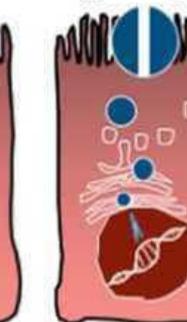
Desarrollo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, compromiso sinusal, insuficiencia pancreática exocrina, desnutrición secundaria e infertilidad.

Algunos pacientes en el curso de la enfermedad desencadenan diabetes, pancreatitis recurrente, osteoporosis y artropatía, compromiso renal y cáncer digestivo.

- *Clase 1: defecto de síntesis (G542X).
- *Clase 2: defecto de maduración al pasar al retículo endoplásmico (pF-508del, N1303K).
- *Clase 3: bloqueo de activación (G551D, G551S).
- *Clase 4: defecto de la conducción (R117H, R334W).
- *Clase 5: empalme incorrecto (3849+10Kb C T).
- *Clase 6: defecto de regulación (G551D).



Clase de mutación

Normal	I	II	III	IV	V	VI
						
Defecto molecular	No síntesis	Bloqueo procesamiento	Bloqueo de regulación	Reducción de conducción	Síntesis reducida	Vida media reducida
Alteración funcional	No se sintetiza proteína	Defecto de plegamiento	Defecto de apertura canal	Defecto transporte iones	Descenso síntesis proteína	Descenso vida media proteína
Principales mutaciones	Gly542X Trp128X Arg553X 621+1G→T	Phe508del Asn1303Lys Ile507del Arg560Thr	Gly551Asp Gly178Arg Gly551Ser Ser549Asn	Arg117His Arg347Pro Arg117Cys Arg334Trp	3849+10kbC→T 2789+5G→A 3120+1G→A 5T	4326delTC Gln1412X 4279insA

Arch Bronconeumol. 2014;50:146-50

Revista Médica Clínica Las Condes. 2022;33:44-50

Epidemiología

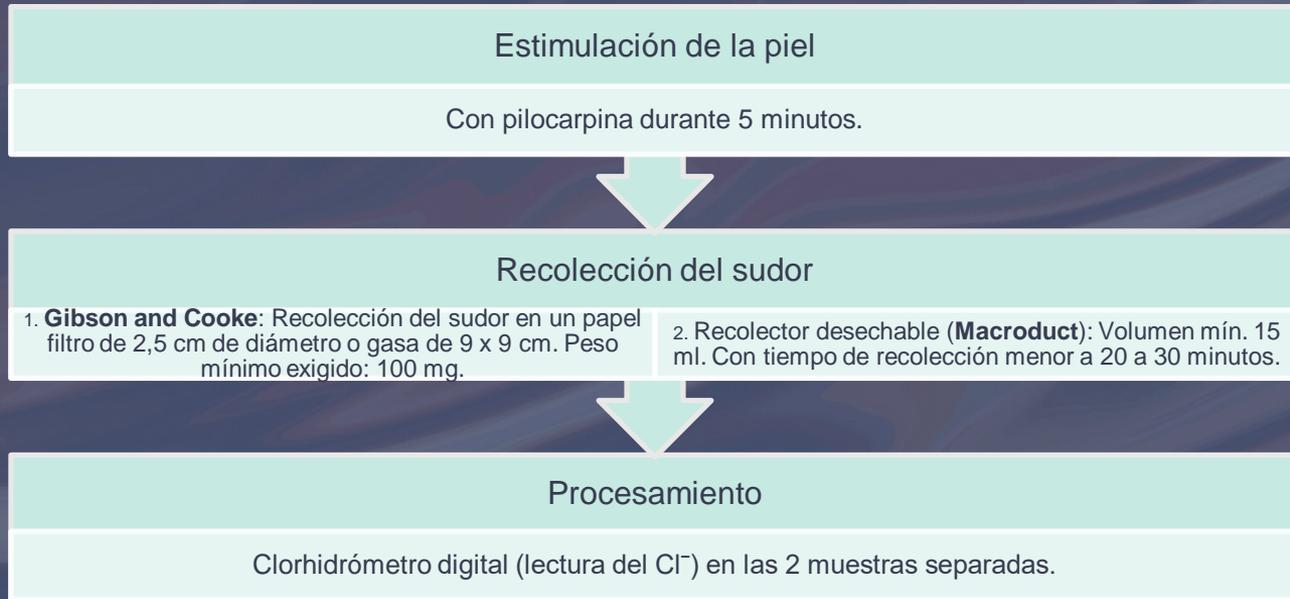
- Incidencia aproximada de 1/8.000 a 1/10.000 recién nacidos vivos, lo que significa aproximadamente 25-30 casos nuevos anuales.
- Predomina la $\Delta F508$ al igual que en el resto del mundo
- La baja sensibilidad del análisis molecular en Chile implica que, si bien, el hallazgo de dos mutaciones patogénicas en un paciente confirma el diagnóstico, éste no puede ser descartado en aquellos pacientes con ninguna o sólo una mutación identificada.

Diagnóstico

- El diagnóstico tardío determina un inicio inoportuno del tratamiento, incrementando la gravedad del daño, especialmente pulmonar y nutricional.
- El diagnóstico precoz mejora el pronóstico.
- Debe realizarse con tamizaje neonatal o ante una sospecha diagnóstica con confirmación oportuna

Test del sudor

- Se puede realizar desde de las 72 h de vida en RN, a partir de las 36 semanas de gestación con peso corporal mayor a 2 kg (buena muestra > 3 kg de peso)
- La realización del test del sudor consta de 3 pasos:



¿A quiénes practicar el test de sudor?

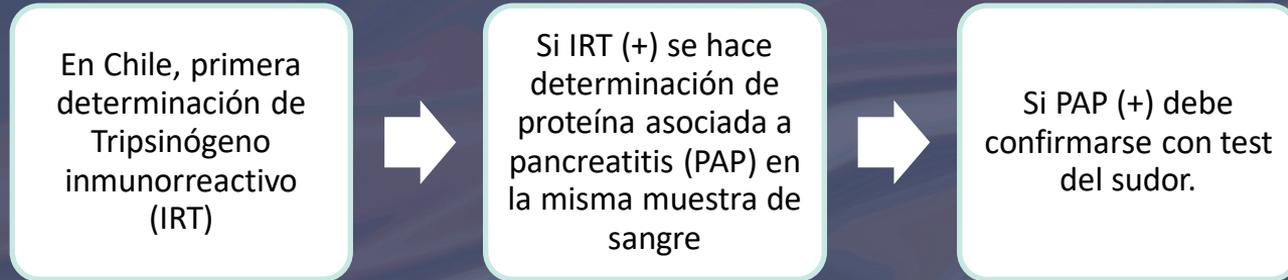
1. Neumonía a repetición (2 o más anuales)
2. SBO refractario a tratamiento o persistente
3. Tos crónica de causa no precisada
4. Diarrea crónica, esteatorrea
5. Desnutrición crónica
6. Tríada: anemia, edema e hipoproteïnemia, compromiso nutricional en el lactante
7. Deshidratación hiponatémica con alcalosis metabólica hipodorémica
8. Íleo meconial
9. Prolapso rectal
10. Ictericia neonatal prolongada
11. Obstrucción intestinal distal
12. Hepatomegalia y/ o enfermedad hepática inexplicadas
13. Pancreatitis
14. Esterilidad Masculina
15. Hermano con diagnóstico de FQ
16. Hermano fallecido por causa respiratoria

Otros hallazgos que sugieren FQ :

- Imágenes radiológicas intersticiales o retículo-nodulares persistentes o crónicas
- Bronquiectasias
- Hipocratismo digital
- Presencia de Pseudomona Aeruginosa o Estafilococo dorado en esputo a cualquier edad.
- Poliposis nasal

Tamizaje neonatal

- Existe un compromiso inflamatorio respiratorio que puede ocurrir muy temprano en la vida, desde RN aunque el paciente no tenga síntomas.
- Ha demostrado beneficio nutricional al poder realizar intervención precoz (antes de los 2 meses de vida).
- También permite la investigación y reconocimiento precoz de infección por *P. aeruginosa* (marcador de sobrevida)



Resultados de tamizaje positivo no diagnostica fibrosis quística, solo es sospecha y debe ser confirmado con test del sudor.

Elastasa fecal

En pacientes con tamizaje positivo en que fracasa la medición de sudor (no suda o la muestra es insuficiente repetidamente)

- Enzima que forma parte de la secreción pancreática exocrina.
- Se concentra en deposición 5 a 6 veces más que en líquido pancreático.
- Refleja el estado de la capacidad pancreática exocrina.
- Altamente sensible (96%) y específica (88%)
- Alcanza valores normales al 3º día en RNT y a las 2 semanas, en prematuros <28 semanas de gestación.

Tabla 2: Valores Elastasa Fecal

>200 mcg	100-200 mcg	<100mcg
NORMAL	INSUFICIENCIA MODERADA	INSUFICIENCIA SEVERA

Los resultados normales deben reevaluarse anualmente y en los lactantes menores, cada 3 meses.

Seguimiento de lactantes con tamizaje positivo y diagnosticados con test del sudor y/o genética:

Conceptos generales:

- Control mensual por equipo multidisciplinario
- Asesoramiento genético a los padres
- Test sudor hermanos
- Educación sobre la enfermedad a los padres por enfermera o médico
- Comunicación expedita con el equipo a cargo

Manejo nutricional

- Peso, talla y circunferencia craneana en cada visita en percentiles
- Lactancia materna de preferencia
- Inicio de enzimas pancreáticas apenas se tenga el diagnóstico
- Medición de Elastasa fecal

Intervención kinésica

- Educación en técnicas kinésicas a los padres con indicaciones sobre administración de terapia inhalatoria, cuidado del compresor y de nebulizador
- CSB en cada control

Estudio genético

1. En la persona con FQ confirmada, tiene utilidad en la **caracterización clínica y el pronóstico**, en especial del compromiso pancreático.
2. En los casos de duda diagnóstica, puede ser un examen confirmatorio si se demuestra la presencia de variantes patogénicas en los dos alelos del gen.

Tabla 3. Ejemplos de cambios de nomenclatura de variantes patogénicas en el gen CFTR más comunes en pacientes chilenos

Nomenclatura Antigua	Nomenclatura nueva (según secuencia del gen)	Nomenclatura nueva (según secuencia de la proteína)
R117H	c.350G>A	p. Ar7His
R334W	c.1000C>T	p.Ar 4Trp
5T	c.1210-12[5]	Es variante intrónica, no tiene nombre en la proteína
F508 del o delta F508	c.1521_1523delCTT	p.Phe508 del8del
G542X	c.1624G>T	p.Gly542X
R553X	c.1657C>T	p.Arg553X
R1162X	c.3484C>T	p.Arg1162X
3849+10kbC->T	c.3718-2477C>T	Es variante intrónica, no tiene nombre en la proteína
W1282X	c.3846G>A	p.Trp1282X

01

FQ Y NUTRICIÓN

Generalidades

Pacientes con FQ presentan alta prevalencia de desnutrición calórico - proteica, aguda o crónica.

El compromiso de talla es una de sus primeras manifestaciones.

Causas: disminución de la ingesta, la malabsorción y el aumento de las demandas metabólicas.

La desnutrición se ha asociado con una mayor morbilidad y mortalidad en la FQ.

Se utilizan distintos puntos de corte para definir estado nutricional en pacientes con FQ, con respecto a la población normal.

Se debe educar a la familia y/ o cuidadores sobre el importante papel de la alimentación durante toda su vida.

Destacar el rol de la insuficiencia pancreática, dado que conduce a malabsorción, que se debe abordar de forma oportuna, para evitar desnutrición y con ello aumentar la sobrevida.

Puntos de corte para definir estado nutricional en pacientes con FQ

Estado nutricional	T/E (todos)	P/T (<5 años) ¹	IMC (5-19 años) ¹	Conducta
Obesidad	-	$\geq +2$ DE		Promover un peso saludable
Sobrepeso	-	+1 a +1,9 DE		
Aceptable	-1,9 a +1,9 DE, Ritmo normal de crecimiento y concordante con la carga genética	<u>Meta en FQ:</u> M a +0,9 DE		Monitorizar, prevenir
Riesgo nutricional en FQ* 2	-1,9 a +1,9 DE, Desaceleración o menor a la carga genética	M a -0,9 Peso estacionario o baja ponderal ³		Estudiar y dar apoyo nutricional precoz
Falla nutricional en FQ*	< -2 DE (Talla Baja)	≤ -1 DE		Tratar activamente

Afectación de la talla

El peso de nacimiento de los niños con FQ es menor (250 g).



A pesar del screening neonatal, la talla se ve comprometida a los 12 meses.



La velocidad de crecimiento prepuberal se mantiene normal, pero en percentiles más bajos.



En la adolescencia la restricción de crecimiento se ve más afectada, por el retraso de la pubertad.

Etiología de la talla baja



Composición corporal

Niños y adultos con FQ presentan una disminución en la masa libre de grasa y en la densidad mineral ósea

La disminución de la masa libre de grasa, se asocio a la disminución de la función pulmonar, el aumento de las exacerbaciones respiratorias y un aumento en la inflamación.

El alto porcentaje de masa grasa y bajo de masa magra predicen peor pronostico, dado que altera función pulmonar

Exámenes de laboratorio

Entre 85 y 90% presentan insuficiencia pancreática, evaluar con el test de elastasa en materia fecal. Realizar de forma trimestral en lactantes y anual en niños mayores (si valores normales).

Niveles plasmáticos de 25OHVitamina D plasmática al comienzo y anual.

Medición de vitaminas A y E está menos disponible.

Evaluar niveles de Vitamina B12 (puede elevarse con uso excesivo de suplementos y disminuir en caso de resección de Íleon).

Requerimientos

Mayor contenido de energía y proteínas

Mayor ingesta de sal

Suplementos con vitaminas liposolubles: A, D, E y K

Reemplazo enzimático

Manejo de la conducta alimentaria

Reemplazo enzimático

Evaluar aspectos individuales: Progresión pondo-estatural, síntomas abdominales, características de las deposiciones y el tipo de alimentación.

Ideal: dosis según el contenido de grasa de cada alimentación: 1.000 a 2.000 UI lipasa/ g de grasa, pero habitualmente se indica según edad y peso promedio.

Se recomienda comenzar de inmediato la suplementación enzimática, antes de confirmada la insuficiencia pancreática.

- Lactantes: Iniciar con 2.000 UI de Lipasa cada 120 ml de fórmula láctea o LM. Dosis habituales: 2.000 a 5.000 UI con cada alimentación.
- 1-4 años: 1.000 UI de Lipasa/ kg de peso para cada comida y 500 UI/ kg antes de cada colación.
- > 4 años: Comenzar con 500 UI de Lipasa/ kg antes de cada comida y 250 UI/ kg antes de cada colación.

No sobrepasar 2.500 UI/ kg/ comida, ni las 10.000 UI/ kg/ día, por riesgo de desarrollar colonopatía fibrosante.

Tratamiento nutricional

ENERGÍA Y NUTRIENTES	RECOMENDACIONES
Energía	120 - 200% RDI *
Proteínas	100 - 150% RDI **
Lípidos	35 - 45% de las calorías totales de la alimentación
Ácidos grasos esenciales	3 - 5 % de las calorías totales de la alimentación
Hidratos de carbono (CHO)	55 - 60% de las calorías totales de la alimentación ***

RDI: Recomendaciones internacionales.

* Recomendación internacional ESPGHAN – ESPEN – ECFS 2016(122)

** Ajustar, según requerimiento energético, para P% > 15

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

Vitaminas

Deben ser aportados después de una dosis de enzimas para optimizar su absorción.

Edad	Vitamina A (UI/día) (Retinol y β-caroteno)	Vitamina E (UI/día)	Vitamina D (UI/día)	Vitamina K (mg/día)
0-12 m	1500	50	400 (max. 1000)	0,3 - 1
1- 3 años	5000	100 - 400	800	1 - 10
4-10 años	5000-10.000		<10 años max.2000	
> 10 años	10.000		>10 años max.4000	

Minerales

Edad	0-6 meses	7-11 meses	1-3 años	4-10 años	11-17 años	18-25 años	>25 años
Calcio (mg/día)	200	280	450	800	1150	1000	950

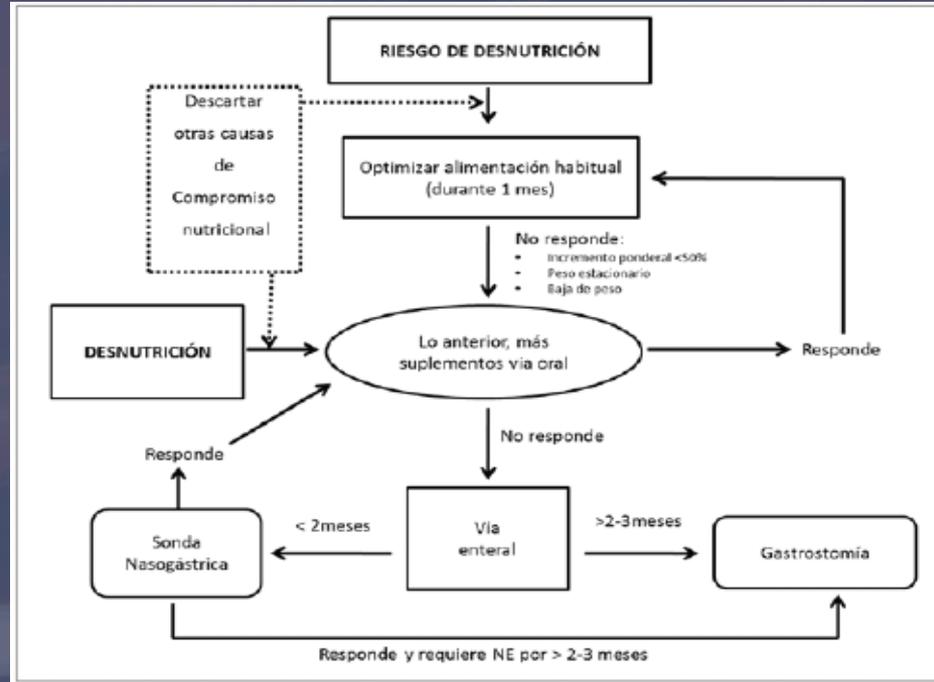
*European Food Safety Authority EFSA 2015

Hierro: Su déficit es multifactorial. Administrar alejado de las enzimas pancreáticas y de la alimentación. Dosis acorde al peso, descartar otras causas de anemia, distintas a la ferropénica

Zinc:

Edad (años)	Dosis Recomendada	Período de Tratamiento (meses)
Lactantes < 2	1 mg/kg/día (máximo: 15 mg/día)	6
Niños de 2 a 18	15 mg/día	6
Adultos > 18	25 mg/día	6

Manejo nutricional sugerido



02

ASPECTOS BRONCOPULMONARES

Clasificación de gravedad

Tabla 4. Uso para financiamiento de canasta GES

Leve	Moderado	Severo
Test de sudor y/o estudio genético positivo sin manifestaciones clínicas de la enfermedad.	FQ con compromiso respiratorio, de manejo ambulatorio.	Antecedente de infección por <i>Pseudomonas</i> , <i>Burkholderia sp</i> o microorganismos multirresistentes.
Enfermedad sin compromiso pancreático ni pulmonar. Desórdenes relacionados a disfunción de CFTR Diagnóstico de Fibrosis Quística NO Resuelto	Insuficiencia pancreática. Compromiso hepático moderado.	Presencia de bronquiectasias en TAC de tórax. Diabetes asociada a fibrosis quística. Antecedente de descompensación de la fibrosis quística que haya requerido hospitalización. Desnutrición crónica refractaria a manejo nutricional inicial.
Screening positivo para FQ con diagnóstico inconcluso o Síndrome metabólico relacionado al CFTR		Infección crónica confirmada Antecedente de ABPA Compromiso hepático severo Compromiso respiratorio y pancreático

Tabla 5. Grados de Compromiso según VEF1

GRADO COMPROMISO RESPIRATORIO	VEF ₁ (RESPECTO DEL PREDICHO)
Normal	> 90%
Compromiso leve	89-70
Compromiso moderado	69-40
Compromiso grave	< 40%

Exámenes Complementarios

Exámenes Generales (de rutina anual)

- Hemograma, PCR.
- Perfil bioquímico, ELP
- Electrolitos urinarios+ creatinina plasmática y urinaria
- Cálculo de FENA
- Inmunoglobulinas séricas, IGE total
- Ferritina
- Niveles de vitamina D
- Ecografía abdominal con Doppler portal
- Densitometría ósea sobre los 10 años
- PTGO > 8 años o antes según sospecha clínica
- Glicemia en ayunas y a las 2 h en >8 años hospitalizados

Rx TX Ap y Lat

- Al diagnóstico y luego según clínica

TAC Tx con contraste

- Muestra alteraciones precoces incluso antes de cambios espirométrico. Según clínica cada 2-4 años

TAC Cavidades perinasales

- Para el diagnóstico de sinusitis crónica y pretrasplante.

Espirometría y curva flujo-volumen:

- Desde los 4 a 6 años. En cada visita, y en cada exacerbación.
- Correlación con el grado de avance de la enfermedad
- FEF25-75%, primero en comprometerse, refleja compromiso de vía aérea pequeña.
- VEF1 permite anticipar y evaluar exacerbaciones agudas y la respuesta al tratamiento, pronóstico.

TM6

- Para evaluar capacidad funcional.
- Para el seguimiento, la evaluación pre y post trasplante pulmonar y en rehabilitación pulmonar.

SatO2

- Oximetría de pulso en cada control ambulatorio.
- Su disminución puede indicar exacerbación aguda o, instalación de insuficiencia respiratoria crónica

CSB

- En cada control y cada vez que se presente una exacerbación bronquial.
- Frente a una exacerbación tomar un cultivo de expectoración basal y luego finalizado el episodio.

Infección pulmonar

Primo infección

- Cultivo (+) para un microorganismo que aparece por primera vez.

Infección intermitente

- Cultivos (+) para un mismo microorganismo en menos de la mitad de las muestras mensuales en 1 año.
- Tratamiento para erradicación y se maneja como una primo infección.

Infección crónica

- Cultivos (+) para un mismo microorganismo en la mitad o más de las muestras mensuales en 1 año.
- Tratamiento para disminuir la carga bacteriana y no necesariamente negativizar los cultivos.

Tratamientos

1º Beta 2-agonista,
2º DNasa o solución hipertónica,7%
3º KNT dentro de 2 horas de DNasa o
solución hipertónica
4º ATB.

Hidratantes secreción bronquial: Solución hipertónica

- Solución al 7% 2/ 3 NaCl 10%, diluida con 1/ 3 de agua bidestilada.
- En lactantes al 5% (1/ 2 y 1/ 2)
- NBZ 4 ml 2 veces al día
- Usar sola o alternada con Dnasa (efecto complementario).

Mucolíticos: Alfa-Dornasa

- Hidroliza el DNA extracelular y reduce el visco elasticidad del esputo. Mejora del VEF1y disminuye exacerbaciones.
- Uso crónico en paciente con compromiso pulmonar moderado a severo.
- En exacerbaciones, si grave hasta 2 veces al día
- 2,5 mg (2,5 ml) sin diluir, en NBZ, una vez al día.
- Efectos adversos más frecuentes: alteraciones de la voz, faringitis, edema facial y malestar gástrico, transitorios y no constituyen indicación de suspensión.

Beta2 agonistas de acción corta:

- Antes de KNT, NBZ y ejercicio, y a libre demanda en pacientes que presentan clínicamente sibilancias

Beta2 agonistas de acción prolongada

- En > 2 años con hiperreactividad en que se demuestre beneficio clínico y/ o funcional, asociado siempre a corticoide Inhalado.

Tratamientos

1º Beta 2-agonista,
2º DNasa o solución hipertónica, 7%
3º KNT dentro de 2 horas de DNasa o
solución hipertónica
4º ATB.

Corticoides sistémicos: Prednisona

- En obstrucción aguda severa de la vía aérea por 5-7 días, en dosis de 1-2 mg/ kg/ día con tope de 40 mg/ día, en dosis única matinal.
- Uso prolongado: En ABPA

Corticoides inhalatorios:

- En hiperreactividad bronquial moderada y severa demostrada.
- Factor de riesgo en adquisición de Aspergillus y de resistencia ATB. No hay beneficio con el uso prolongado en niños asintomáticos.

Antiinflamatorios: Azitromicina

- En pacientes que tengan o hayan tenido infección por Pseudomonas Aeruginosa (PS).
- Debe usarse por lo menos durante 6 meses, 1 vez al día, 3 veces por semana. Dosis:
- < 25 kg: 10 mg/ kg/ día | 25-40 kg: 250 mg/ día | >40 kg: 500 mg/ día

Exacerbación respiratoria

- El 30% de los pacientes no recuperan los valores espirométricos previos.
- Sospechar exacerbación respiratoria y tomar cultivo de expectoración ante 2 ó más de los siguientes síntomas y signos:

Aumento de **la tos y/o secreciones** bronquiales

Cambio en el volumen, apariencia y color de la **expectoración**

Aumento de **FR o disnea**

Deterioro de las pruebas de **función pulmonar** (caída de VEF1 10% y/o reducción de 2 o más puntos en SatO₂) / Nuevos infiltrados en la **Rx Tx**

Pérdida del apetito, decaimiento, baja de peso

Fatiga o disminución de la tolerancia al ejercicio

- Requieren tratamiento ATB EV, salvo aquellas leves en que la respuesta dentro de las primeras 48 horas de tratamiento oral es favorable.
- No descartan exacerbación: la ausencia de fiebre y de hallazgos al examen pulmonar, la falta de cambios en RXTx y reactantes de fase aguda en rango normal.

Hospitalización

- Siempre en aislamiento respiratorio con medidas de control de infección intrahospitalarias.

INDICACIONES DE HOSPITALIZACIÓN DE CAUSAS RESPIRATORIAS

- Exacerbación respiratoria moderada y severa
- Hallazgo de cultivos (+) a: estafilococo multirresistentes, enterococo resistente, bacterias resistentes a carbapenémicos y *C. difficile*
- Mala respuesta a tratamiento ambulatorio
- Complicaciones graves (neumotórax-hemoptisis)

OTRAS INDICACIONES

- Trastorno familiar y/ o falta de red de apoyo
- Cirugía electiva (catéter, gastrostomía, cirugía dental, sinusitis)
- Trastorno hidroelectrolítico
- Complicaciones nutricionales (poco progreso en peso)
- Complicaciones digestivas (Obstrucción intestinal, pancreatitis)
- Diabetes descompensada

Procedimientos y exámenes durante la hospitalización

1. Peso 2 veces por semana, CC en menor de 1 año
2. Radiografía de tórax
3. Función pulmonar (espirometría) al ingreso, luego semanal.
4. CSB al ingreso, y luego al alta
5. Panel virus respiratorios según sospecha clínica.
6. Hemograma, Proteína C reactiva, ELP, perfil bioquímico semanal, perfil hepático con tiempo de protrombina, niveles de vitaminas liposolubles
7. Saturometría continua nocturna al egreso en pacientes con FEV1 < 50% o sospecha de desaturación nocturna
8. Monitorizar niveles plasmáticos de antibióticos

Tratamiento ATB en paciente hospitalizado

Paciente con cultivos previos (-), cultivos con flora comensal y/o falta de cultivos previos:

ATB triasociado con cobertura para SA y P. Aeruginosa hasta el rescate del cultivo (5 -7 días).

Resultado (+) ajustar según antibiograma por 14-21 días

Resultado (-) completar 14 días de tratamiento triasociado.

Pacientes con cultivos (+) a microorganismos habituales (*S. pneumoniae*, *M. catharralis*, *H. influenzae*)

Completar 14 días de tratamiento convencional de primera línea según antibiograma.

Pacientes con cultivos previos (+)

Tratamiento ATB según último microorganismo documentado y cubrir microorganismos con infección intermitente y/o crónica.

Ajustar tratamiento según resultados de cultivo y antibiograma

Otras indicaciones durante hospitalización

1. KNT respiratoria al menos 3 veces día.
2. DNasa diaria mientras dura la hospitalización.
3. Solución hipertónica 5-7% por 2 veces al día
4. Según estado clínico: alimentación oral, por sonda naso gástrica o por gastrostomía.
5. Mantener tratamiento enzimático y vitaminas
6. Evaluación psicológica del paciente y su familia

Complicaciones respiratorias

Insuficiencia respiratoria: Tratamiento convencional.

Dolor torácico: Generalmente de origen músculo-esquelético y raramente se origina en el pulmón o pleura. Su tratamiento es sintomático (analgésicos y AINE).

Neumotórax y neumomediastino: Dolor torácico unilateral, de inicio brusco. Diagnóstico es clínico y radiológico.

- Neumotórax pequeño y hemodinámicamente estable: manejo ambulatorio con control en 48 hr.
- Hospitalizar para tratamiento con tubo pleural en aquellos con acumulación aérea mayor. Solo si el neumotórax es recurrente, debe considerarse pleurodesis.

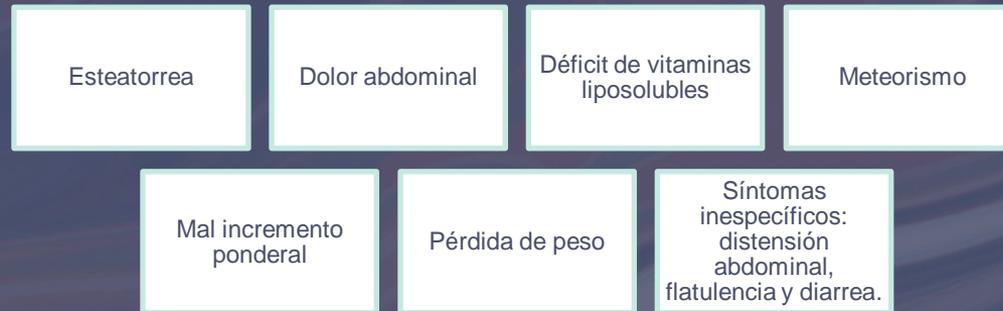
Hemoptisis: Ocurre en el 9% de los pacientes, en general adultos y/ o enfermedad severa. Sangramiento leve menor a 5 ml, moderada entre 5 y 240 ml y masiva, volúmenes mayores.

03

COMPROMISO DIGESTIVO Y HEPATOBILIAR

Insuficiencia pancreática

- 85 a 90% de los pacientes tienen insuficiencia pancreática, está asociada con fenotipos severos de la enfermedad.
- Manifestaciones clínicas:



- Diagnóstico: determinación de la elastasa fecal.
- Tratamiento: reemplazo enzimático. Máx. 10.000 unidades de lipasa por Kg/ día
- Objetivo del tratamiento: aliviar los síntomas GI de la Insuficiencia pancreática, mejorar la digestión y promover un adecuado crecimiento y desarrollo.

Pancreatitis

Clínica

- Dolor intenso epi o meso gástrico, a veces transfixiante e irradiado a espalda, asociado a vómitos, náuseas y compromiso del estado general con o sin alza febril.

Diagnóstico

- Elevación de las enzimas pancreáticas, junto a estudio de imágenes como ecografía y TAC abdominal.

Tratamiento

- Similar al tratamiento planteado a pacientes no portadores de FQ.

Enf. hepática asociada a FQ (CFLD)

- 3ª causa de muerte en FQ.
- El CFTR se expresa en la vía biliar, incluyendo la vesícula biliar, pero no en los hepatocitos.
- Entre 10 a 15% de los pacientes pediátricos presentan algún grado de compromiso hepático. En 5% el compromiso es severo: cirrosis con hipertensión portal.
- Las formas de presentación son variadas:

Alteración de las pruebas de función hepática (asintomática)

Colestasia neonatal

Esteatosis hepática y esteatohepatitis

Cirrosis biliar focal o multilobular

Colelitiasis y colecistitis

Micro vesícula

Colangitis esclerosante

Estenosis del conducto biliar común

Colangiocarcinoma

Tratamiento CFLD

Optimización de la nutrición y el crecimiento, aporte de vitaminas liposolubles en medio acuoso y suplemento de triglicéridos de cadena media.

Restricción de proteínas y sal en daño hepático decompensado.

Evitar hepatotóxicos y asegurar vacunación contra virus de hepatitis A, B y varicela

Acido ursodeoxicólico tienen un rol controvertido en el tratamiento y prevención del daño hepático severo asociado a FQ.

- Usar dosis que no sobrepasen 20 mg/kg

La hipertensión portal requiere seguimiento endoscópico y eventual ligadura.

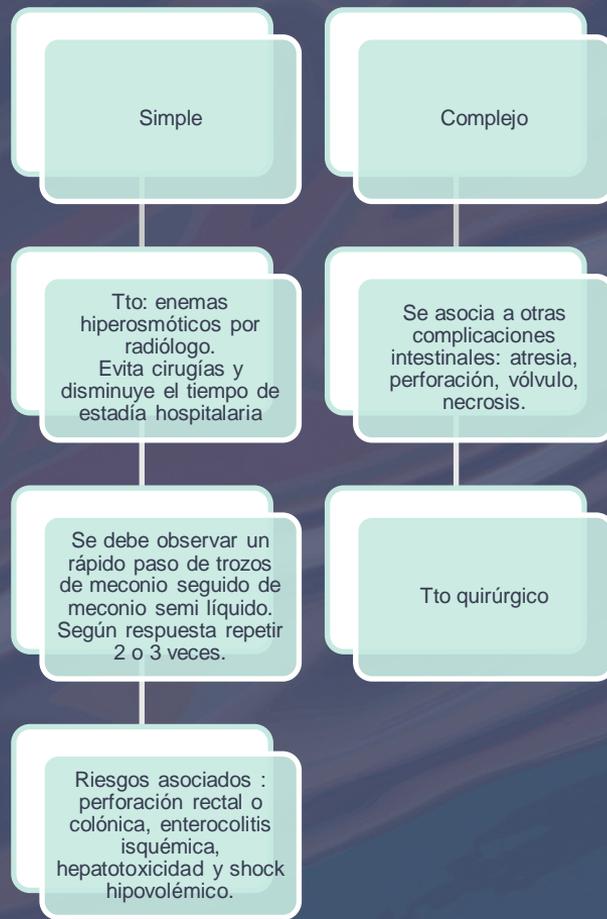
El uso de beta-bloqueadores tiene contraindicación relativa, dado el riesgo de broncoconstricción.

Evitar deportes de contacto especialmente en presencia de esplenomegalia.

El desarrollo de signos de insuficiencia hepática marca una etapa cercana a una fase terminal en el progreso de la enfermedad, considerar presentar a equipo de trasplante hepático.

Íleo meconial

- Se asocia a mutaciones severas de CFTR e insuficiencia pancreática.
- Presentación clínica: distensión abdominal, vómitos biliosos, retraso en la expulsión de meconio y asa intestinal visible y / o palpable.
- Clasificación y tratamiento:



Síndrome Obstrucción Intestinal Distal (DIOS)

- Masa palpable generalmente en cuadrante inferior derecho por acumulación de material espesado en porciones distales del intestino delgado y en la unión íleo cecal.
- La completa obstrucción se expresa con vómitos biliosos, asas dilatadas, niveles hidroaéreos.
- Prevención: Evitar la deshidratación, aumentar el aporte de líquidos en periodos calurosos.
- Diagnóstico diferencial: apendicitis, invaginación intestinal.
- El estudio radiológico y ecográfico es fundamental

Factores de riesgo

- DIOS previo
- Genotipos severos de CFTR
- Insuficiencia pancreática.

Síndrome Obstrucción Intestinal Distal (DIOS)

Manejo DIOS incompleto

- PEG 2 g/kg/día máximo 80 – 100 g/día
- Solución iso-osmótica PEG lista para uso 20-40 ml/kg/hora máximo 1L/h en 8 horas
- Enema hiperosmótico oral o vía nasogástrica

Manejo de DIOS completo

- Hidratación IV
- SNG con aspiración
- Enemas hiperosmóticos (100 ml diluido 4 veces con agua) administrado por radiólogo bajo visión directa con la intención de alcanzar íleon terminal.

- Se debe estar atento a eventuales complicaciones como shock, perforación y enterocolitis necrosante.
- Todo paciente que ha presentado DIOS, debe quedar con uso profiláctico de Polietilenglicol por 6 a 12 meses

Otras complicaciones

Invaginación Intestinal

- En 1-2% de los pacientes con FQ.
- 25% asociadas a masa palpable.
- Diagnóstico ecográfico es indispensable.

Prolapso rectal

- En alrededor del 23% de pacientes con FQ < de 5 años.
- En general auto limitada y de tratamiento médico, excepcionalmente se hace necesario el tratamiento quirúrgico.

Compromiso Apendicular

- Menor incidencia pacientes con FQ. Sin embargo, mayor riesgo de evolucionar a abscesos apendicular por retraso en el diagnóstico.

RGE

- Predisponentes: exacerbaciones respiratorias, reducción en la función pulmonar, cambios inflamatorios y microbiológicos en la vía aérea.
- RGE sintomático igual que la pobl. gral.

Cáncer de colon

- Aparición precoz por el aumento de sobrevida y el trasplante con terapia inmunosupresora. La edad promedio de presentación en FQ a los 40 años.
- En paciente FQ con trasplante pulmonar, debe realizarse screening precozmente y luego de dos años siguientes.

04

ASPECTOS ENDOCRINOLÓGICOS

Diabetes asociada a FQ

- Se presenta sólo en las formas graves de FQ (fenotipos I, II, III y VI), en pacientes con insuficiencia pancreática y está asociada al déficit de insulina.
- Prevalencia de <5% en niños FQ, 15-20% en adolescentes y 40-50% en adultos, sin diferencia por sexo.
- La mayoría de los pacientes no desarrollan síntomas, por lo que se debe sospechar en presencia de:

Deterioro de la función pulmonar sin causa aparente

Alteración del estado nutricional a pesar de tratamiento nutricional adecuado

Falla de crecimiento y detención del desarrollo puberal.

Puede presentarse en situaciones asociadas a aumento de la resistencia a insulina: infecciones pulmonares agudas, cortico terapia, aumento de aporte de HdeC mediante alimentación enteral continua nocturna y en trasplante pulmonar

Diabetes asociada a FQ

- Diagnóstico con PTGO, que se debe realizar anualmente desde los 10 años y en quienes iniciaron desarrollo puberal; o presentan deterioro de función pulmonar y/ o del estado nutricional; falla de crecimiento y detención de pubertad, independiente de la edad.
- La prueba de tolerancia oral a la glucosa no es sustituible por glicemia de ayuno ni por Hb glicosilada A1c,

Tabla 19: Diagnostico Diabetes

Clasificación	Parámetros
I. Diabetes Mellitus	Síntomas clásicos + glicemia > 200 mg/dl (independiente del tiempo de ayuno) 2 glicemias de ayuno > 126 mg/dL Glicemia > 200 mg/dL a los 120 min en PTGO
II. Intolerancia a la glucosa	Glicemia de ayuno < 100 mg/dL + glicemia a los 120 min en PTGO entre 140 y 199 mg/dL
III. Glicemia de ayuno alterada	Glicemia de ayuno entre 100 y 125 mg/dL
IV. Normal	Glicemia de ayuno < 100 mg/dL Glicemia 120 min < 140 mg/dL

American Diabetes Association (ADA) 2017

Tratamiento de la diabetes asociada a FQ

Alimentación

- **No se indica restricción de HdeC, sal ni grasas, ni se restringe el horario de las comidas, pero debe considerarse el conteo de HdeC para el cálculo de dosis de insulina.**

Hipoglicemiantes orales

- No están recomendados actualmente para el manejo de CFRD.

Insulinas

- Se debe proveer una dosis de insulina tan alta como el paciente pueda tolerar de forma segura.
- En la etapa inicial, lo más frecuente son hiperglicemias postprandiales (intolerancia a glucosa), puede utilizarse bolos preprandiales de insulinas rápidas o ultrarrápidas; posteriormente cuando se presenta hiperglicemia de ayuno es necesario agregar insulinas basales.
- El manejo debe contemplar, además:
 - Educación en diabetes
 - Conteo de HdeC para administración de bolos
 - Autocontrol con glicemias capilares (3 a 5 diarias),
 - Exámenes de laboratorio periódicos.
 - El control metabólico con HbA1c cada 3 meses.

Talla baja y retraso puberal

Si el apoyo nutricional es el adecuado no hay alteración del desarrollo pondo estatural.

En período adolescente puede haber compromiso de la estatura por el retraso puberal y la aparición de diabetes.

Los niveles de hormona de crecimiento, gonadotrofinas y ACTH son normales pero la infección crónica, el uso de corticoides y la desnutrición pueden afectar los niveles hormonales.

El desarrollo testicular en los niños es normal, aunque hay azoospermia.

El retraso puberal afecta en forma significativa la esfera psicológica.

Osteoporosis

- Está relacionada con la nutrición y la ingesta de vitaminas (K Y D)
- Densitometría ósea debe solicitarse a partir de los 10 años y antes en pacientes con riesgo (esteroides orales o inhalatorio a dosis alta, diabéticos, VEF1 < 50%).
 - Si es normal repetir cada 2 años y cada 6- 12 meses si esta alterado.

Fertilidad

El 98% de los pacientes masculinos presenta azoospermia.

Esta condición debe ser informada al paciente y sus padres alrededor de los 10 - 12 años reforzando que no afecta la virilidad.

Deben estudiarse con espermiograma (a partir de los 15 años).

Las mujeres tienen aparato genital normal, aunque hay una leve disminución de la fertilidad cuya causa no está clara y deben tener consejería genética.

05

**COMPROMISO
OTORRINLARINGOLOGICO**

Sinusitis

El compromiso rinosinusal puede causar exacerbaciones pulmonares al actuar como reservorio de patógenos.

Signos clínicos frecuentes: cefalea, obstrucción nasal crónica, ronquido, anosmia, secreción purulenta, halitosis.

Estudio por imágenes:

- Rx de cavidades paranasales es de poco valor dado que la gran mayoría presenta ocupación sinusal.
- TC de cavidades paranasales puede evidenciar la presencia de: mucocelos, esclerosis ósea, y alteraciones anatómicas como hipoplasia de cavidades perinasales o agenesia del seno frontal.

Sinusitis

Tratamiento Médico:

- Lavados nasales de solución salina, descongestionantes nasales tópicos (uso máximo 7 días), orales y corticoides nasales.
- ATB empírico con cobertura de P. Aeruginosa, por 3-6 semanas, sólo en caso de tener síntomas.
- Tobramicina inhalada nasal ha demostrado reducir la recurrencia de sinusitis, la infección por pseudomona y la mejoría en calidad de vida.
- Alfa Dornasa intranasal durante 28 días ha demostrado mejoría significativa de calidad de vida y de los síntomas.

Tratamiento Quirúrgico:

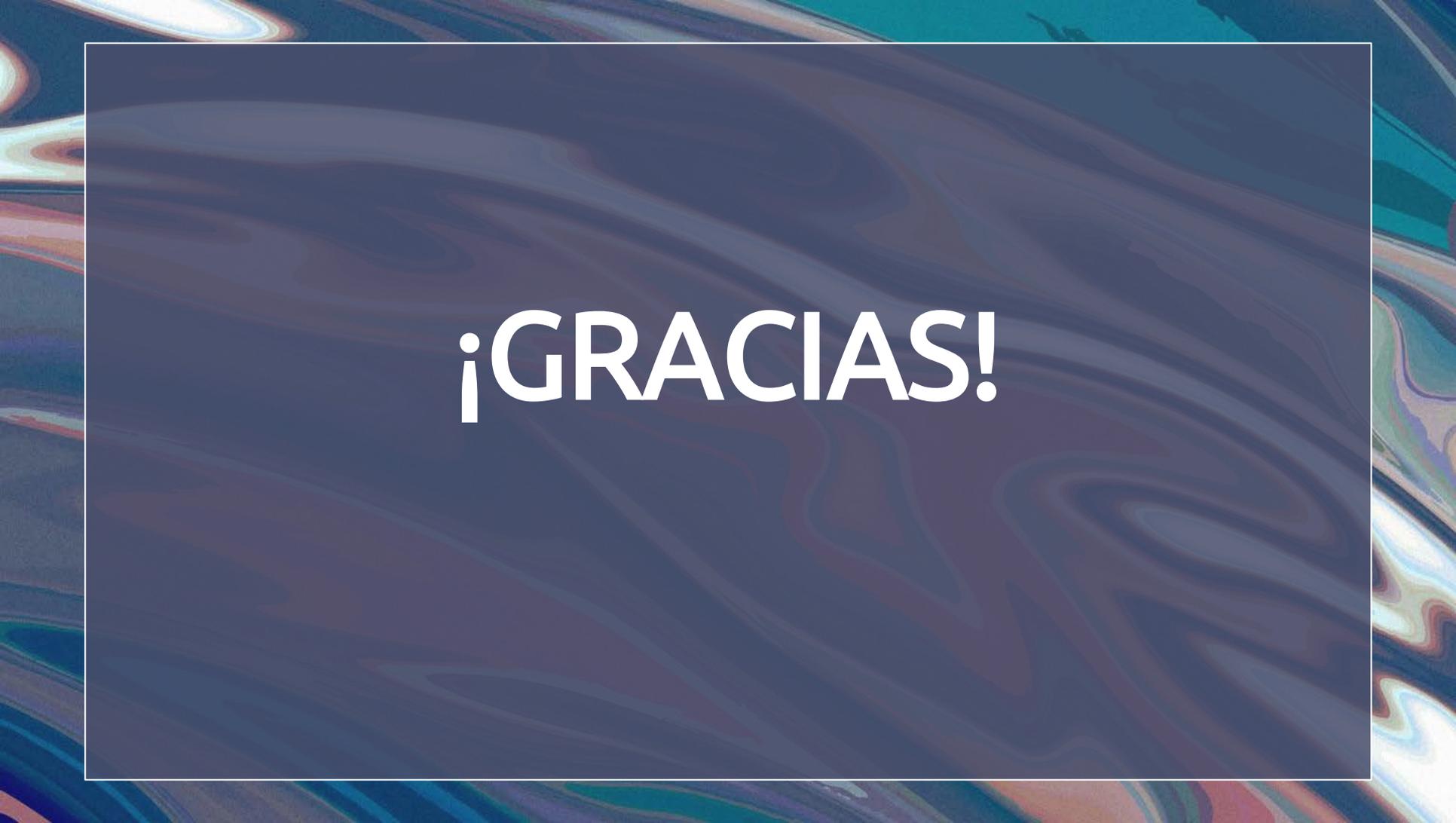
- Infrecuente
- Indicado en pacientes con fracaso a tratamiento médico, con buena adherencia, con persistencia de sus síntomas y mala calidad de vida, múltiples recurrencias con obstrucción del ostium radiológica y previo a trasplante pulmonar

Poliposis Nasal

- Diagnóstico por observación directa de las fosas nasales.
- Clínica frecuentemente asintomática, pero puede causar cefalea, obstrucción nasal crónica, ronquido, alteración del olfato y halitosis.
- Un factor de riesgo para poliposis nasal es la colonización por *P. aeruginosa*.
- El tratamiento médico es el uso de corticoides intranasales en pacientes sintomáticos, si no hay resultado debe derivarse al especialista. La intervención quirúrgica tiene alta recurrencia

Ototoxicidad por Amikacina

1. Incidencia de 2 a 25%.
2. Por destrucción de células ciliadas externas debido a su lenta eliminación del órgano de Corti.
3. Hipoacusia es generalmente bilateral simétrica y su momento de presentación es impredecible, desde la primera dosis hasta 6 meses después de la última dosis.
4. Se ha asociado más a una exposición prolongada que a niveles altos transitorios en suero.
5. La administración de dosis diaria única del fármaco disminuye la ototoxicidad.
6. Actualmente, el único tratamiento para el daño de la audición es el implante coclear, por lo que la prevención es clave.
 - a. Ésta involucra monitorización de niveles séricos del fármaco, función renal, y evaluación auditiva antes, durante y después de la terapia.



¡GRACIAS!