

Guía de diagnóstico y tratamiento de pacientes con fibrosis quística. Actualización

Guideline for the diagnosis and treatment of patients with cystic fibrosis. Update

Comité Nacional de Neumonología, Comité Nacional de Nutrición,
Comité Nacional de Gastroenterología y Grupo de Trabajo de Kinesiología

RESUMEN

La presente revisión de la "Guía de diagnóstico y tratamiento de pacientes con fibrosis quística" publicada en el año 2014 tiene como objetivo actualizar el conocimiento acerca de varios aspectos relacionados con el manejo clínico de la enfermedad, según los avances científicos publicados y en desarrollo en los últimos años. Solo se tratarán aquí tópicos nuevos y aquellos que, a la luz de la investigación, requieren ser modificados, por lo que el contenido de la anterior guía permanece vigente en el resto de las cuestiones.

Los aspectos actualizados se dan en el diagnóstico de la enfermedad por los cambios realizados en el test del sudor, la pesquisa neonatal y la biología molecular, la actualización de estudios de seguimiento, como el índice de aclaramiento pulmonar y la resonancia magnética nuclear, y modificaciones con respecto al área nutricional (diabetes secundaria a fibrosis quística) y el tratamiento kinésico y de rehabilitación pulmonar.

Palabras clave: *revisión, fibrosis quística, diagnóstico, tratamiento.*

Coordinadores: *Dres. Claudio Castaños, Silvia Pereyro y Fernando Rentería.*

Comité Nacional de Neumonología:

Secretaria: *Dra. Gisela Martinchuk Migliazza.*

Prosecretaria: *Dra. Silvina Smith.*

Consultora: *Dra. Virginia D'Alessandro.*

Participantes en la discusión y redacción de este anexo de actualización:

Comité Nacional de Neumonología: *Dres. Abram, Lina; Adot, Fernando;*

Agüero, Luis; Andreozzi, Patricia; Arato, Gisela; Arenal, Ma. Victoria;

Baratta, Sandra; Barrias, Carolina; Belzunce, Laura; Bertelegni, Sandra; Bigas, Favio;

Borda, Mauricio; Bujedo, Elizabeth; Castañeiras, Ana; Castaños, Claudio;

Cipriani, Silvina; Cohen, Cecilia; Colombres, Gonzalo; Dagnino, Diego;

D'Alessandro, Virginia; Gonzales Ross, Mauro; Ferreyra, Clarisa; Fiamingo, Alfio;

Fili, Silvana; Finocchiaro, Juan; Gil, Susana; Fraga, Marcela; Gallardo, Liliana;

Giorgetti, Mariano; Giugno, Hilda; Inwentarz, Sandra; Lagrutta, Laura; Loto, Yanina;

Lubovich, Silvina; Luque, Graciela; Martinchuk Migliazza, Gisela; Meneghetti, Fernando;

Michellini, Alicia; Moncada, Karina; Moreno, Laura; Orosco, Silvia; Paba, Patricia;

Parra, Luis; Pérez Lindo, Dina; Pereyro, Silvia; Petti, Daniela; Pierini, Judith;

Primrose, Doris; Quiñones, María Marta; Rentería, Fernando; Rodríguez, Viviana;

Salim, Maximiliano; Smith, Silvina; Szulman, Gabriela; Taborda, Jorge;

Teper, Alejandro; Toloza, Rodolfo; Velázquez, Karina; Vila, Fernando;

Villagra, Guillermo y Zaragoza, Silvana.

Grupo de Trabajo de Kinesiología. Secretaria: *Lic. Nociti, Yamila.*

e invitados expertos: *Lic. Badella, Ivonne; D'Agostino, Graciana; Hunter, Walter;*

Plubatsch, Paula y Ratto, Patricia.

Comité Nacional de Nutrición: *Desantadina, Virginia; Fernández, Adriana;*

Sosa, Patricia; Tonietti, Miriam y Reinoso, Andrea.

Comité Nacional de Gastroenterología: *Dr. Ditaranto, Andrés.*

Correspondencia:

Dr. Fernando Rentería:
renteria34@gmail.com

Financiamiento:

Ninguno.

Conflicto de intereses:

Ninguno que declarar.

Recibido: 10-8-2020

Aceptado: 31-8-2020

ABSTRACT

The present revision of the Guide for the diagnosis and treatment of patients with cystic fibrosis published in 2014 aims to update the knowledge about various aspects related to the clinical management of the disease, according to the scientific advances published and in development in recent years. Only new topics will be discussed here and those that, in light of the research, require modification, so the content of the previous guide remains valid in the rest of the aspects.

The updated aspects range over the diagnosis of the disease due to the changes made in the sweat test, the neonatal screening and molecular biology, the update of follow-up studies, such as the Lung Clearance Index and the Nuclear Magnetic Resonance, and modifications regarding the nutritional area (diabetes secondary to cystic fibrosis) and the physiotherapy treatment and pulmonary rehabilitation.

Key words: review, cystic fibrosis, diagnosis, treatment.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.S17>

Cómo citar: Comité Nacional de Neumonología, Comité Nacional de Nutrición, Comité Nacional de Gastroenterología, Grupo de Trabajo de Kinesiología. Guía de diagnóstico y tratamiento de pacientes con fibrosis quística. Actualización. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(1):S17-S35.

INTRODUCCIÓN

La presente revisión de la “**Guía de diagnóstico y tratamiento de pacientes con fibrosis quística**” publicada por *Archivos Argentinos de Pediatría* en el año 2014 tiene como objetivo actualizar el conocimiento acerca de varios aspectos relacionados con el manejo clínico de la enfermedad, según los avances científicos publicados y en desarrollo en los últimos años. Solo se tratarán aquí tópicos nuevos y aquellos que, a la luz de la investigación, requieren ser modificados, por lo que el contenido de la anterior guía permanece vigente en el resto de los aspectos.

La fibrosis quística (FQ) se puede manifestar en forma asintomática, oligosintomática o con una amplia diversidad de síntomas y signos en las distintas edades de presentación, desde el recién nacido al adulto. Actualmente, el diagnóstico se realiza, con mayor frecuencia, en recién nacidos asintomáticos detectados mediante la estrategia de pesquisa neonatal y en etapas pediátrica y del adulto ante la expresión clínica de síntomas y signos, sobre todo, con presentaciones de fenotipos más leves. No obstante, todavía existe un grupo de pacientes en los que el diagnóstico se realiza en forma tardía, a pesar de haber tenido algún contacto con el equipo de salud.

En nuestro país, según el Registro Nacional de Fibrosis Quística (RENAFQ-Sociedad Argentina de Pediatría –SAP–/Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud “Dr.

Carlos Malbrán” –ANLIS–) de notificación voluntaria por parte de profesionales que asisten a pacientes pediátricos y adultos, hasta 2018, se encontraban notificados 1159 casos, confirmados, en su mayoría, por prueba del sudor (el 88 %) y por análisis genético (el 82 %). Se registró la mutación F508 en el 79 % de los casos; en 331 pacientes, como expresión homocigota y, en menor frecuencia, con otras mutaciones, como G542X, R334W, N1303K y G85E.

El análisis sobre la edad de diagnóstico evidenció que, en el 63 % de los casos registrados, se realizó antes del año de vida, ya fuera motivado por una pesquisa neonatal positiva o por la presencia de síntomas. Cabe destacar que un gran porcentaje de los casos totales notificados fueron diagnosticados previamente a la diseminación de la estrategia de pesquisa neonatal. Por ello, solo 382 casos incorporados al registro refirieron el antecedente de pesquisa neonatal positiva (el 32,9 %). Los pacientes ingresados en los últimos años, en su mayoría, fueron sospechados a partir de la pesquisa neonatal (el 62 %).

En la distribución por sexo, se informó, en el 47,8 %, el femenino. La notificación de edad de diagnóstico por encima de los 18 años es del 4 % con mayor adhesión al registro de los centros de adultos en el último año. Seguramente, esta cifra represente un subregistro. Es así que un número importante de personas con FQ pueden o no estar registradas, y se deberá considerar en la interpretación de estos datos, como así también la condición de salud de los pacientes en seguimiento anual.

DIAGNÓSTICO**Pruebas diagnósticas**

La evaluación de la disfunción del canal de conductancia de transmembrana de fibrosis quística (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*; *CFTR*, por sus siglas en inglés) es de fundamental importancia para definir el diagnóstico. Se observa mediante la prueba de sudor con una determinación anormal de cloruro o la presencia de mutaciones del *CFTR* causantes de la enfermedad o a través de la medición de diferencia de potencial nasal (DPN) o medición de la corriente intestinal (MCI) anormal.

1. Determinación de cloruro en sudor.
2. Identificación de mutaciones causantes de FQ (definidas en la base de datos de CFTR2).
3. Análisis funcional del *CFTR*, como DPN o MCI.

Prueba del sudor

Debido a que la prueba del sudor es la más importante para confirmar el diagnóstico ante la sospecha clínica, un resultado de pesquisa neonatal positiva o historia familiar de FQ, es sustancial que sea realizada estrictamente de acuerdo con las normas internacionales del *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI), 2009. Es importante considerar algunas recomendaciones: *el peso mínimo aceptado de la muestra de sudor* depende del tamaño del electrodo usado para la estimulación, del tamaño de la gasa o papel de filtro usado en la recolección y del tiempo durante el cual se efectúa esta última. *La tasa de sudoración* deber ser superior a 1 g/m²/min. En general, esto corresponde a un peso de 75 mg, cuando se usa para la estimulación un electrodo de 3,8 cm x 3,8 cm (área mínima del electrodo: 14,06 cm²) y la muestra se recoge sobre una gasa de 5 cm x 5 cm durante 30 minutos. En caso de que la muestra sea recolectada con el dispositivo Macroduct[®], el volumen mínimo debe superar los 15 µl.

La metodología comprende las siguientes etapas:

- Estimulación de la secreción de sudor por iontoforesis con pilocarpina.
- Colección de la muestra en soporte de gasa, papel de filtro o dispositivo Macroduct[®].
- Análisis cuantitativo de la concentración de cloruro.
- Interpretación bioquímica de los resultados.

Recolección de la muestra de sudor con el dispositivo Macroduct[®]

Es un pequeño disco, levemente cóncavo, descartable, que se coloca sobre la zona de piel previamente estimulada por iontoforesis con pilocarpina. En su interior, posee un microtúbulo espiralado, transparente y flexible (con colorante azul para visualizar el volumen) que recolecta la secreción de sudor. El volumen mínimo aceptable es de 15 µl en 30 minutos. Posteriormente, se cuantifica el cloruro con los mismos métodos empleados cuando el sudor ha sido recolectado en gasa o papel de filtro.

Análisis cuantitativo de la concentración de cloruros

Se recomiendan la técnica de Schales y Schales o el clorímetro digital, solo el especialmente diseñado para cuantificar cloruros en sudor. Toda metodología deberá estar validada. Se deben procesar en forma periódica, junto con las

muestras de sudor, controles de calidad normales y patológicos.

La prueba de sudor confirma la enfermedad cuando un paciente con síntomas compatibles, pesquisa neonatal positiva o historia familiar de FQ demuestra una concentración de cloruro igual o superior a 60 mmol/l (FQ confirmada). Es probable la FQ si los valores se encuentran en los límites intermedios de cloruros (cloruros: de 30 a 59 mmol/l) y es improbable tener FQ en el rango normal (cloruros por debajo de 30 mmol/l).

Algunas mutaciones en el gen *CFTR*, como c.3717 + 12191C> T (antes denominada 3849 + 10 kb C-> T), están asociadas con bajos valores de cloruro en sudor. En estos casos, no es necesario descartar un diagnóstico alternativo. En un bajo número de individuos, el diagnóstico no puede ser confirmado ni descartado con certeza mediante la prueba de sudor, ya que los resultados se encuentran en un rango intermedio de disfunción del canal de *CFTR*.

Detección molecular de mutaciones del gen *CFTR*

Con relación a la clasificación de las mutaciones del gen *CFTR*, se recomienda usar las últimas definiciones de la base de datos del proyecto CFTR2 (<http://www.cftr2.org>) para evaluar el diagnóstico de FQ:

- **Mutación causante de la FQ:** en los individuos con 2 de estas copias en alelos separados (en *trans*), se confirma el diagnóstico (igualmente, se necesita la confirmación del sudor con valores > 30 mmol/l).
- **Mutación de consecuencia clínica variable (MVCC):** es la mutación que, en combinación con una causante de FQ u otra mutación MVCC, puede causar FQ.
- **Mutación no caracterizada, indefinida:** mutación que no ha sido evaluada por CFTR2 y puede ser causante de enfermedad o de consecuencia clínica variable o benigna.
- **Mutación que no causa FQ:** con 1 o más de ellas, es poco probable que tengan FQ como resultado de ese alelo.

En ciertas situaciones diagnósticas (que constituyen un bajo porcentaje de pacientes), se deberá considerar el análisis extendido del gen *CFTR* (secuenciación). Es importante recordar que puede detectar alteraciones del ácido desoxirribonucleico (ADN) cuyo significado patogénico es incierto y que, en general, no analiza la totalidad del gen. También el análisis funcional del *CFTR* (DPN/MCI) puede proporcionar una

mejor comprensión de la disfunción del canal para definir con más detalle la probabilidad de estar frente a un diagnóstico de FQ.

Pesquisa neonatal

En nuestro país, la implementación del Programa Nacional de Pesquisa Neonatal nos enfrenta a nuevos desafíos diagnósticos de la enfermedad y, considerando que, en algunas provincias, a nivel público y privado, no se han implementado adecuadamente las estrategias de doble tripsina inmunorreactiva (TIR/TIR), tripsina inmunorreactiva-proteína asociada a pancreatitis (TIR-PAP) o tripsina inmunorreactiva/ADN (TIR/ADN), se dificulta aún más la detección y el diagnóstico temprano de esta enfermedad. No obstante, en los últimos años, la situación en el país ha mejorado y se ha implementado en provincias en que no se realizaba.

Criterios diagnósticos de fibrosis quística

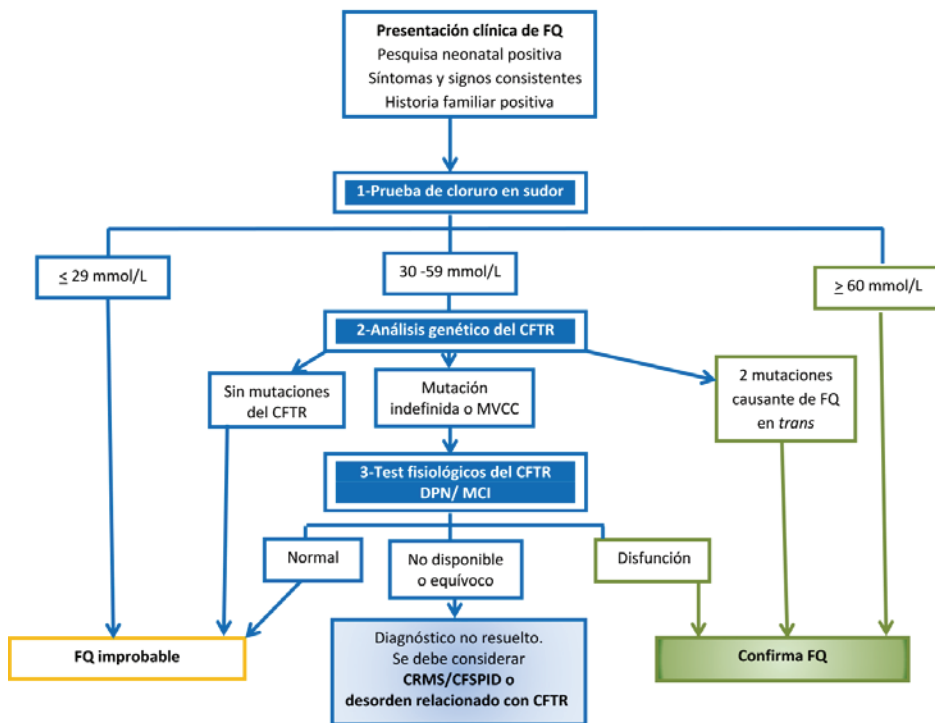
Recientemente, se han desarrollado, a nivel internacional, nuevas pautas referidas a los

criterios en el diagnóstico de FQ, como el valor de corte de cloruro en sudor normal a toda edad (cloruro < 30 mmol/l), el abordaje diagnóstico de lactantes con resultados positivos de la pesquisa neonatal y en pacientes mayores sintomáticos. Es así que, en presencia de una pesquisa neonatal positiva o síntomas clínicos de FQ o historia familiar de FQ, se establece lo siguiente:

- **FQ confirmada:** con determinación de cloruro en sudor ≥ 60 mmol/l o identificando 2 mutaciones causantes de FQ en *trans* y prueba del sudor con cloruro > 30 mmol/l.
- **FQ probable:** cuando los valores de cloruro en sudor estén en el rango de 30-59 mmol/l en dos determinaciones diferentes. En estos casos, se deberá realizar el estudio extendido de mutaciones de *CFTR*, secuenciación y/o análisis funcional (DPN o MCI). Diagnóstico no resuelto.
- **FQ improbable:** cuando el valor de cloruro en sudor esté por debajo de 30 mmol/l.

Véase la figura 1.

FIGURA 1. Algoritmo diagnóstico basado en la prueba de sudor y estudios de funcionalidad del canal de conductancia de transmembrana de fibrosis quística (modificado de Farrell y col., 2017)



FQ: fibrosis quística; MVCC: mutación de consecuencia clínica variable; DPN: diferencia de potencial nasal; MCI: medición de la corriente intestinal; CRMS: síndrome metabólico relacionado con CFTR; CFSPID: pesquisa neonatal positiva de diagnóstico no concluyente; CFTR: canal de conductancia de transmembrana de fibrosis quística.

Se debe recordar que los resultados de laboratorio siempre deben interpretarse teniendo en cuenta el contexto clínico del paciente y por médicos especialistas en FQ.

Diagnósticos no resueltos

En un bajo porcentaje de pacientes con *síntomas compatibles* de FQ, a pesar de realizar todos los estudios diagnósticos, no se llega a confirmar y el centro de FQ debe definir el diagnóstico e instaurar el tratamiento por seguir. Se sugiere NO utilizar términos como FQ “atípica” o “no clásica”, ya que son denominaciones que prestan a confusión.

Estos diagnósticos no resueltos incluyen los siguientes:

1. Trastornos relacionados con el CFTR

Es una entidad clínica, monosintomática (como ausencia bilateral congénita de vasos deferentes o pancreatitis o bronquiectasias) asociada a disfunción del CFTR que no cumple los criterios diagnósticos de FQ. Es importante que los pacientes incluidos en esta categoría sean seguidos en un centro de FQ para monitorear la aparición de algún síntoma de la enfermedad.

2. Pesquisa neonatal positiva de diagnóstico no concluyente

Internacionalmente, se han definido situaciones en el recién nacido con pesquisa neonatal positiva, pero con estudios no concluyentes para el diagnóstico de FQ, englobados con el término “detección neonatal y diagnósticos difíciles”. En Estados Unidos, se define a los recién nacidos asintomáticos con pesquisa positiva como síndrome metabólico relacionado con CFTR (*Cystic Fibrosis Related Metabolic Syndrome; CRMS*, por sus siglas en inglés), mientras que el grupo europeo los definió con el término pesquisa neonatal positiva de diagnóstico no concluyente (*Cystic Fibrosis Screen Positive Inconclusive Diagnosis; CFSPID*, por sus siglas en inglés), terminología considerada más apropiada y significativa para esta actualización.

Ambas definiciones (*CRMS* y *CFSPID*) comprenden a recién nacidos *asintomáticos* con resultado positivo en la prueba de TIR de la pesquisa neonatal y con una de las siguientes:

- Cloruro en sudor debajo de 30 mmol/l y dos mutaciones de CFTR, al menos, una de las cuales tiene consecuencias fenotípicas poco claras para FQ.

- Cloruro en sudor entre 30 y 59 mmol/l, y una o ninguna mutación causante de FQ.

Se debe recordar que, en los recién nacidos mayores de 36 semanas de gestación y más de 2 kg de peso, con una prueba de pesquisa neonatal o una prueba genética prenatal positivas, la prueba de sudor debe realizarse, con preferencia, entre los 10 y los 30 días de vida, aunque puede ser efectuada tan tempranamente como a las 48 horas de vida. La muestra debe recolectarse y analizarse en forma bilateral de acuerdo con las normas antes mencionadas.

Todos los pacientes con FQ deben ser tipificados genéticamente, incluso si el diagnóstico se confirmó con los resultados de las pruebas de sudor y/o tenían análisis de ADN positivo como parte de la pesquisa neonatal. Cuando se considera un diagnóstico presuntivo de FQ como consecuencia de una pesquisa positiva, el tratamiento no debe retrasarse mientras se realizan los estudios para confirmarlo. Los esfuerzos para obtener una cantidad adecuada de sudor y valores precisos de cloruro de sudor no deben retrasar el inicio del suplemento con sal u otras terapias apropiadas. Los resultados óptimos dependen de la intervención temprana.

No hay consenso internacional sobre la forma de seguimiento de estos casos asintomáticos. Se necesitan más investigaciones para determinar el pronóstico y la duración del seguimiento. La guía estadounidense para el manejo en los 2 primeros años para casos asintomáticos con diagnóstico no concluyente recomienda el control clínico con el especialista en FQ, al menos, dos veces en el primer año de vida y anualmente a partir del segundo año si el niño continúa asintomático.

Recomendaciones

- La evaluación inicial debe realizarse en centros de referencia de FQ y con controles posteriores para detectar el desarrollo de síntomas, *siempre manteniendo medidas de control de infecciones cruzadas*. A los padres se les debe recomendar que los niños definidos como *CFSPID* sean seguidos en un centro de atención de FQ, ya que algunos de ellos pueden desarrollar manifestaciones de la enfermedad.
- Los niños deben someterse a una segunda prueba de cloruro en sudor a los 2 meses, al análisis genético extendido del CFTR y a una tercera prueba de sudor a los 6-12 meses de edad. Los recién nacidos con menos de

2 mutaciones detectadas deben tener una secuenciación completa del gen.

- Los centros con experiencia pueden considerar y realizar un análisis funcional del canal *CFTR* de segundo nivel (DPN o MCI) y otras evaluaciones clínicas y de laboratorio, como la medición de la actividad de la elastasa pancreática fecal.
- Cualquier síntoma indicativo de FQ requiere una reevaluación inmediata del diagnóstico.
- La medición de los niveles de elastasa pancreática fecal o las tendencias de las proteínas asociadas a la pancreatitis pueden considerarse para identificar objetivamente las manifestaciones clínicas de la FQ.
- Se deben realizar evaluaciones de vigilancia (cultivos del tracto respiratorio, imágenes y espirometría o índice de aclaramiento pulmonar -*lung clearance index*; *LCI*, por sus siglas en inglés- cuando sea apropiado para la edad).

EXÁMENES COMPLEMENTARIOS PARA PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE FIBROSIS QUÍSTICA

Aparte de los estudios mencionados en la guía anterior, como la tomografía computada de tórax de alta resolución, que es de gran utilidad para evaluar el daño estructural, se hará una breve mención a otras técnicas que ayudan a evaluar la afectación respiratoria, como el *LCI* y la resonancia magnética nuclear (RMN).

Índice de aclaramiento pulmonar

En los últimos años, se ha propuesto como prueba de evaluación de la función pulmonar, que solo requiere respiraciones con volumen corriente a través de una máscara o boquilla, mediante una técnica de lavado por múltiples respiraciones de un gas inerte, y puede realizarse potencialmente en todas las edades. Este índice es muy sensible para evaluar la heterogeneidad en la distribución de la ventilación, con valores anormales elevados en los pacientes con FQ. Se utiliza con frecuencia como técnica de investigación y en estudios de medicamentos. El equipamiento es costoso y requiere de tiempo para realizarla.

Las ventajas de la prueba incluyen las siguientes:

- a. No es invasiva.
- b. Solo se necesita una cooperación pasiva.
- c. El valor normal es esencialmente el mismo en todo el rango de edad.
- d. Es más sensible que la espirometría para detectar enfermedad precoz.

Resonancia magnética de tórax

Se han desarrollado secuencias de RMN de tórax como alternativa libre de radiación para visualizar y evaluar la arquitectura pulmonar, aunque se considera inferior a la tomografía computada. Permite la evaluación adicional de aspectos funcionales de los pulmones, tales como la perfusión y la ventilación. Se precisa una validación adicional de la RMN de tórax para establecer su papel rutinario en la monitorización de la afectación pulmonar en la FQ.

TRATAMIENTO

Solución salina hipertónica

Si bien estudios en niños de 4 a 60 meses no pudieron demostrar la reducción de las exacerbaciones durante su administración, datos recientes han mostrado su eficacia para mejorar parámetros de función pulmonar (*LCI*) en la población de 36 a 72 meses de edad.

Tratamientos de las infecciones respiratorias

La evaluación microbiológica de las secreciones bronquiales, en busca de patógenos bacterianos, debe realizarse en cada consulta, con un mínimo de 4 muestras anuales.

- *La mejor muestra es el esputo.* En quienes no expectoran, puede obtenerse un *cultivo faríngeo profundo* (hisopado de la pared posterior de la faringe que evite el contacto con la mucosa oral y la saliva) o un hisopado tosido (se posiciona el hisopo en la faringe sin tocar la pared posterior de la cavidad orofaríngea y se solicita al sujeto que tosa). Pese a que el cultivo orofaríngeo, muchas veces, no coincide con la flora de la vía aérea baja, se considera de utilidad cuando no es posible obtener un cultivo de esputo espontáneo.
- El lavado broncoalveolar (*bronchoalveolar lavage*; *BAL*, por sus siglas en inglés) es una herramienta de gran utilidad en los pacientes menores de 6 años, especialmente, en los que haya duda con respecto a los cultivos obtenidos por esputo inducido, dada la importancia de la detección precoz de la infección por *Pseudomonas aeruginosa*. La decisión de su realización es del médico neumonólogo y de acuerdo con las posibilidades de cada centro.
- Las muestras deben ser claramente rotuladas con el diagnóstico de la enfermedad para asegurar un procesamiento adecuado por el laboratorio. Es ideal su rápido envío o su almacenamiento a 4 °C y el posterior

procesamiento dentro de las 24 h. En ocasiones, el predominio de *Pseudomonas aeruginosa* por su sobrecrecimiento puede oscurecer el desarrollo de organismos de lento crecimiento, como *Haemophilus influenzae* o *Burkholderia cepacia*, por lo que es recomendable el uso de medios de cultivos selectivos, así como la incubación prolongada.

- En el caso de *Burkholderia cepacia*, se sugiere realizar la identificación molecular de especie dada la importancia diagnóstica y pronóstica.

Tratamiento de erradicación.

Conceptos generales

En FQ, es bien conocido, desde hace mucho tiempo, el círculo vicioso que se produce entre la infección, la inflamación y la obstrucción bronquial que conduce al daño pulmonar estructural y, como última etapa, a la insuficiencia respiratoria y a la muerte de los pacientes. La controversia acerca de si la infección o la inflamación es el evento inicial aún no ha sido resuelta. Está bien establecido que, cuando existen microorganismos en la vía aérea, hay mayor inflamación con aumento de la elastasa del neutrófilo, factor de riesgo al igual que la presencia de microorganismos en la vía aérea para el desarrollo de bronquiectasias.

Por este motivo, en esta actualización, a diferencia de la previa, se considera que la presencia de cualquier microorganismo que se rescate por primera vez en la vía aérea debe ser tratado, y queda a criterio de cada centro qué estrategia terapéutica utilizar. Tanto la presencia de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SAMR) como la de *Pseudomonas aeruginosa* en forma crónica producen una mayor pérdida de la función pulmonar y ambas bacterias tienen una ventana de oportunidad para su erradicación, por lo cual deben ser tratados en forma enérgica en los primeros aislamientos, aunque los pacientes no tengan síntomas.

Se reitera que esta es solo una guía y, como tal, presenta recomendaciones de acuerdo con la bibliografía. No obstante, se sugiere que cada centro elabore su esquema de tratamiento.

En primera instancia, se debe evitar la infección cruzada, por lo cual hay que organizar la modalidad de atención del centro para no mezclar a pacientes colonizados. En caso de que esto no sea posible, deben permanecer en consultorios diferentes y el equipo médico ser el que ingresa a cada consultorio extremando medidas de higiene y prevención.

De acuerdo con las posibilidades, debería asistirse a cada paciente con camisolín y guantes, con el lavado previo de manos. Se debe realizar la limpieza de la camilla, escritorio, etc., con solución alcohólica, reiterar el lavado de manos luego de asistir a cada paciente y airear el lugar de atención entre cada uno de ellos.

Cuando el paciente no se encontrara en buen estado, debe ser hospitalizado y recibir tratamiento por vía intravenosa (VI). En cualquier caso, con el uso de antibióticos por vía oral (VO) o VI, se debe aumentar la frecuencia de la nebulización y la kinesioterapia diaria.

Se considerará como *infección crónica* por cualquier microorganismo cuando más de la mitad de los cultivos sean positivos para ese germen en el último año y se realicen, al menos, 4 cultivos en ese período. Las infecciones de las vías aéreas superiores, aunque sean de probable origen viral, deben ser tratadas con antibióticos, ya que ellas aumentan las posibilidades de sobreinfección bacteriana. Se recomienda la administración de amoxicilina + ácido clavulánico. Los aminoglucósidos se administrarán en una sola dosis diaria para disminuir su toxicidad.

Staphylococcus aureus meticilino sensible

Primer aislamiento

Si el paciente se encuentra de la siguiente manera:

- En buen estado: amoxicilina / ácido clavulánico (por VO) durante 2-4 semanas.
- Clínicamente comprometido, se deben considerar otros agentes infecciosos:
 - Cefalotina (por VI) + amikacina (por VI).
 - Meropenem (por VI) + amikacina (por VI) o teicoplanina (por VI) durante 14 días.

Si el *Staphylococcus aureus* meticilino sensible (SAMS) crece nuevamente:

- Antes de los 6 meses del 1^{er} aislamiento: cefalexina (por VO) durante 2-4 semanas.
- Después de los 6 meses del 1^{er} aislamiento: amoxicilina + ácido clavulánico (por VO) durante 2-4 semanas.
- Crecimientos adicionales dentro de los 6 meses: se deben usar dos antibióticos antiestafilocócicos, como amoxicilina / ácido clavulánico (por VO) + trimetoprima / sulfametoxazol (TMP-SMX) (por VO) o TMP-SMX (por VO) + rifampicina (por VO).

Infección crónica

- Amoxicilina/ ácido clavulánico (por VO) + TMP-SMX (por VO) o TMP-SMX (por VO) + rifampicina (por VO).
- Si persiste: vancomicina nebulizada.

***Staphylococcus aureus* meticilino resistente**

Se controlará a los pacientes con cultivos de pliegues cutáneos y nariz cada 3 meses. En caso de ser positivos para SAMR, se indicarán baños con clorhexidina por 3 días + mupirocina tópica en los pliegues y en la nariz, y se repetirá el procedimiento a la semana de la primera aplicación.

Primer aislamiento

Paciente en buen estado:

- Rifampicina (por VO) + TMP-SMX (por VO) durante 3 semanas + baños con clorhexidina al 4 % en días alternos durante 2 semanas y mupirocina al 2 % tópica por 5 días.
- Se debe considerar minociclina (en los mayores de 12 años).

Nuevos crecimientos desde el primer aislamiento, si se producen en el siguiente momento:

- Luego de los 6 meses: se repite como si fuera el 1.^{er} aislamiento.
- Antes de los 6 meses: vancomicina nebulizada por un mes + rifampicina (por VO) y TMP-SMX (por VO).

Paciente con compromiso clínico:

- Se deben considerar 2 antibióticos: Tigeciclina (por VI) + vancomicina (por VI) o teicoplanina (por VI) durante 14 días.
- Se debe considerar linezolid (por VO).

Infección crónica: La decisión se basa en criterios clínicos. Siempre se debe consultar con alguno de los médicos encargados del seguimiento de pacientes con FQ.

Alternativas: Si el paciente se encuentra estable, se debe intentar la erradicación.

- Fosfomicina-tobramicina inhalada en meses alternos.
- Vancomicina inhalada en meses alternos (fórmula por VI a razón de 250 mg cada 12 h).

Haemophilus influenzae

Primer aislamiento

Paciente en buen estado:

- Amoxicilina/ ácido clavulánico (por VO) por 4 semanas. Puede combinarse con azitromicina (por VO) o claritromicina (por VO).

Paciente con compromiso clínico (siempre con tratamiento por VI):

- Ceftazidima (por VI) + amikacina (por VI) durante 14 días.

Nuevos crecimientos desde el primer aislamiento, si se producen en el siguiente momento:

- Antes de los 6 meses: amoxicilina/ ácido clavulánico (por VO) por 2-4 semanas.
- Luego de 6 meses: amoxicilina/ ácido clavulánico (por VO) por 2-4 semanas.
- Crecimientos adicionales dentro de los 6 meses: claritromicina (por VO) por 2-4 semanas.

Infección crónica

Se deben tratar las exacerbaciones *con la consulta previa con un médico de seguimiento.*

Pseudomonas aeruginosa

Primer aislamiento

Paciente en buen estado:

- Ciprofloxacina de 30 a 40 mg/kg/día (por VO) por 3 semanas + colistimetato sódico inhalado cada 12 h (< de 1 año de edad: 1 millón de UI; > de 1 año de edad: 2 millones de UI) por 3 meses.
- *Alternativa:* tobramicina inhalada a razón de 300 mg cada 12 horas durante un mes.

Luego de 1 a 2 semanas de haberse finalizado el tratamiento de 1.^{er} aislamiento con antibiótico inhalado, se realizará el cultivo de secreciones para establecer la erradicación y continuar con cultivos cada 2 meses. Luego de 3 cultivos negativos en un período de 6 meses de haberse finalizado el tratamiento inhalado, se considera la erradicación confirmada.

- Si persiste sintomático a pesar de la erradicación (cultivos negativos), se deberá realizar el BAL para confirmar el resultado negativo.

Los cultivos orofaríngeos negativos no definen una erradicación exitosa.

Si la erradicación no se logra:

Paciente con compromiso clínico:

- Ceftazidima (por VI) + amikacina (por VI) por 2 semanas y luego continúa con tobramicina inhalada por 1 mes.

Paciente en buen estado general:

- Se debe repetir el esquema de primer aislamiento y, si persiste con cultivo positivo luego de esta 2^{da} erradicación, continuar con tobramicina inhalada por un año (en meses alternos) y, al año del tratamiento, reevaluar.

Infección crónica (más de la mitad de los cultivos positivos en un año): se debe continuar con tobramicina inhalada o colistimetato inhalado en meses alternos o continuos según el criterio clínico del médico en seguimiento.

Burkholderia cepacia

Siempre deben concurrir en distintos días de atención que el resto de los pacientes. Se recomienda su tipificación genética para conocer la especie.

Primer aislamiento

Paciente asintomático:

- TMP-SMX (por VO) por 4 semanas o ceftazidima inhalada (en meses alternos).

Pacientes sintomáticos o falla de erradicación:

- Tratamiento combinado (por VI) por 14 días dependiendo de la sensibilidad.

Infección crónica

- Antibiótico inhalado de acuerdo con la sensibilidad (ceftazidima, meropenem, tobramicina, aztreonam, fosfomicina-tobramicina) por 1 año en meses alternos. Se debe reevaluar con los cultivos al año.

Stenotrophomonas maltophilia

No está demostrado que la infección crónica produzca mayor deterioro de la función pulmonar. En general, se produce el aclaramiento sin tratamiento.

- Paciente sintomático: TMP-SMX (por VO) durante 3 semanas.

Achromobacter xylosoxidans

Primer aislamiento

- Paciente asintomático: TMP-SMX (por VO) por 4 semanas o colistina inhalada por 3 meses.
- Paciente sintomático: colistina (por VI) o TMP-SMX (por VI) por 2-3 semanas.

Infección crónica: colistina inhalada (en meses alternos).

Aspergillus

El *Aspergillus fumigatus* puede ser encontrado frecuentemente en el esputo de los pacientes con FQ; en muchas ocasiones, en forma asintomática con un niño normal y parámetros de aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) poco claros o ausentes. En la guía de 2014, han sido bien descritos los criterios de ABPA y las posibilidades terapéuticas. Actualmente, hay mayor evidencia de una nueva forma de enfermedad por *Aspergillus* definida como bronquitis por *Aspergillus*.

Algunos centros del mundo, como en el Reino Unido, tratan de erradicar el *Aspergillus* con itraconazol cuando se aísla en cultivo de esputo y siempre tratarlo cuando se recupera de un BAL. No hay evidencia suficiente para una recomendación con respecto a casos asintomáticos, pero sí para el tratamiento de la bronquitis por *Aspergillus*.

Bronquitis por Aspergillus

La bronquitis por *Aspergillus* se reconoce como una forma de enfermedad en la cual crece el hongo en el esputo y causa síntomas respiratorios crónicos con más exacerbaciones. Se sugiere el tratamiento con medicación antifúngica cuando se observa el deterioro de la función respiratoria que no responde a la terapia antibacteriana y se identifica en el cultivo de esputo el *A. fumigatus*. Se asocia al aumento de inmunoglobulina G (IgG) anti-*Aspergillus*, con inmunoglobulina E (IgE) normal.

Tratamiento: itraconazol (1^a línea) durante 1 mes como mínimo y se deben reevaluar los cultivos y el estado clínico.

- Dosis: < 12 años, 5 mg/kg/dosis cada 12 h (máximo de 200 mg/día).
- > 12 años, 200 mg cada 12 h.

Se recomienda el monitoreo de la función hepática y la administración con bebidas ácidas (bebidas tipo cola, jugo de naranja; no con jugo de uva) y comida, y la medición de la concentración sanguínea cuando no hay buena respuesta (de 1 a 4 mg/l).

Micobacterias no tuberculosas

Las micobacterias no tuberculosas (MNT) comprenden una gran cantidad de especies y pueden estar presentes con o sin efecto significativo sobre la función respiratoria o el estado nutricional. Las más comunes que afectan los pulmones son las siguientes:

- Complejo *Mycobacterium avium* (*Mycobacterium avium* complex, MAC), que incluye las especies *M. avium* y *M. intracellulare*.
- Complejo *Mycobacterium abscessus* (*Mycobacterium abscessus* complex, MABSC), que crece rápidamente y es el causante de mayor compromiso pulmonar e incluye las subespecies *M. abscessus*, *M. abscessus massiliense* y *M. abscessus bollettii*.

Un aislamiento único de MNT no debe ser tratado, a menos que sea de una muestra obtenida por BAL o esputo inducido. Se debe evaluar en 2 muestras durante un período de 2 meses para tomar la decisión de tratar según el criterio del médico de seguimiento.

Tratamiento

MAC: rifampicina, etambutol y azitromicina (por VO) durante 18 meses.

MABSC: fase inicial por VI de 3 semanas y fase de consolidación de 18 a 24 meses con cuatro medicamentos, generalmente, una combinación de oral y nebulizado.

Se considera erradicada con 4 muestras negativas durante un año, luego de interrumpir el tratamiento.

Consideraciones generales

- Rifampicina: agente de tratamiento de primera línea en infecciones por micobacterias, especialmente, bacilo de Koch. Su administración para otros microorganismos puede aumentar el riesgo de resistencia.
- Se recomienda suspender el tratamiento antiinflamatorio con azitromicina ante la sospecha de enfermedad pulmonar por MNT hasta la confirmación diagnóstica.
- Existen nuevos antibióticos en desarrollo, investigación o aprobados en otros países para el manejo de infecciones bacterianas habituales en FQ, incluso por vía inhalatoria (por ej., levofloxacina aprobada en Europa y en Canadá para pacientes adultos).

ALTERACIONES EN EL METABOLISMO DE LOS HIDRATOS DE CARBONO

Desde la última guía, se han modificado algunos valores de corte de glucemia para la clasificación de las alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono. Si bien, en la práctica, el realizar la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) abreviada (0 y 120 minutos) permite diferenciar las clases de intolerancia y diabetes, se recomienda la prueba completa (0, 30, 60, 90 y 120 minutos) para detectar estadios intermedios, como el indeterminado (Tabla 1). Se sugiere su realización en forma anual a partir de los 10 años o antes de esta edad si existen síntomas clínicos, como empeoramiento de la función pulmonar o el estado nutricional sin otra causa que lo justifique.

En los pacientes con una exacerbación aguda que requieran antibióticos intravenosos y/o corticoides sistémicos, se debe pesquisar diabetes relacionada con la FQ (DRFQ) monitoreando los niveles de glucosa plasmática en ayuna y a las 2 h posprandial en las primeras 48 h.

No se recomienda como método de pesquisa el dosaje de HbA1C. Si bien, con el monitoreo continuo de glucosa, se pueden detectar pacientes con hiperglucemias posprandiales que, por otra parte, presenten PTOG normal, por el momento, no se lo considera como una herramienta diagnóstica, aunque sí puede ser útil para el seguimiento de la diabetes.

El diagnóstico de DRFQ se realiza según los criterios de la Asociación Americana de Diabetes (ADA):

- Glucemia plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl;
- PTOG con glucemia ≥ 200 mg/dl a las 2 h;
- HbA1C $\geq 6,5$ %, principalmente en adultos (un valor normal no es excluyente);
- Glucemia al azar ≥ 200 mg/dl con síntomas clásicos de diabetes (poliuria, polidipsia);
- Ante una enfermedad aguda (antibióticos intravenosos) o tratamiento con corticoide, con glucemia plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl o glucemia al azar ≥ 200 mg/dl, que persisten más de 48 horas;

TABLA 1. Diagnóstico de las diferentes categorías de alteración del metabolismo de la glucosa mediante la prueba oral de tolerancia a la glucosa

	Glucemia en ayunas	Glucemia 30, 60 o 90 min*	Glucemia a las 2 h
1. Tolerancia normal a la glucosa	≤ 100 mg/dl		≤ 140 mg/dl
2. Alteración de glucemia en ayunas	100-125 mg/dl		< 140 mg/dl
3. Indeterminada	< 100 mg/dl	≥ 200 mg/dl	< 140 mg/dl
4. Intolerancia a la glucosa	≤ 100 mg/dl		141-199 mg/dl
5. Diabetes sin hiperglucemia en ayunas	< 126 mg/dl		≥ 200 mg/dl

* En 1 o más de las mediciones.

- Durante la alimentación enteral continua, con una glucemia al azar ≥ 200 mg/dl.

Para el diagnóstico de DRFQ, se debe tener confirmación con dos valores diagnósticos, salvo ante hiperglucemia y síntomas clásicos de diabetes. En la actualidad, se considera que diferenciar DRFQ con o sin hiperglucemia en ayunas no es necesario. Y se debe recordar que, con una glucemia basal ≥ 126 mg/dl, está contraindicada continuar la PTOG.

Los pacientes con DRFQ deben ser tratados con insulina. No se recomiendan los agentes hipoglucemiantes orales. El seguimiento debe ser realizado por el especialista en diabetes.

ASPECTOS GASTROENTEROLÓGICOS Y NUTRICIONALES

Síndrome de obstrucción intestinal distal

Presenta una prevalencia del 8 % como complicación en pediatría. Su fisiopatogenia no es totalmente conocida.

Factores de riesgo para desarrollar síndrome de obstrucción intestinal distal (SOID):

- Genotipo grave.
- Insuficiencia pancreática.
- Deshidratación.
- Malabsorción de grasas mal controlada.
- Historia del íleo meconial.
- Historia de SOID previo.
- Pos trasplante de órganos.
- DRFQ.

La definición del Grupo de Trabajo en Fibrosis Quística de la Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica, Hepatología y Nutrición (ESPGHAN) se muestra en la *Tabla 2*.

TRATAMIENTO

Episodio leve (SOID inminente o incompleto: dolor intermitente, sin vómitos): ambulatorio. Laxantes o polietilenglicol: 2 g/kg/día (máx. de 80-100 g/día).

Episodio moderado (SOID inminente o incompleto: dolor continuo con náusea \pm anorexia o vómito mínimo no bilioso): ambulatorio/internado. Polietilenglicol (por VO) o por sonda nasogástrica (SNG): 20-40 ml/kg/hora (máx. de 2-4 l/día).

Episodio grave (SOID completo: dolor continuo, vómito bilioso y distensión abdominal): internado. SNG grande abierta, fluidos intravenosos. Si no responde o tolera oralmente/SNG, se deben realizar enemas de contraste (Gastrografin: 100 ml diluido en agua).

Constipación

La principal diferencia con el SOID es que la constipación tiende a limitarse al recto, por lo que las masas fecales solo se palpan en la fosa ilíaca izquierda (*Tabla 3*). Es más probable que las heces sean duras e, incluso, causen dolor abdominal.

Suplementos vitamínicos y minerales

Los pacientes con insuficiencia pancreática deberán recibir suplementos de vitaminas A, D, E, K y zinc. Las vitaminas deben ser administradas

TABLA 2. Definición para síndrome de obstrucción intestinal distal en fibrosis quística

1. Obstrucción intestinal completa como lo demuestra el vómito de material bilioso y/o niveles pequeños de fluidos en el intestino en una radiografía abdominal.
2. Masa fecal en íleo-ciego.
3. Dolor abdominal y/o distensión.

SOID completo: 1, 2 y 3.

SOID incompleto/inminente: 2 y 3, sin 1.

SOID: síndrome de obstrucción intestinal distal.

TABLA 3. Definición de constipación en fibrosis quística

1. Dolor abdominal y/o distensión.
 - 2.a. Frecuencia reducida de movimientos intestinales en las últimas semanas o meses.
 - 2.b. Mayor consistencia de las heces en las últimas semanas o meses.
 3. Los síntomas 1 y 2 se alivian con el uso de laxantes.
- Constipación: 1 + (2.a o 2.b) + 3.

con algún alimento que requiera enzimas pancreáticas.

Especial atención merece la alta frecuencia de déficit de vitamina D que ocurre por diferentes causas y tiene un efecto nocivo tanto sobre la salud ósea como la función pulmonar. El valor de corte se establece en > 30 ng/ml de 25-hidroxivitamina D, por debajo del cual se sugiere suplementar de acuerdo con la *Tabla 4*.

Alimentación enteral

Se evaluará la implementación de suplemento enteral ante la imposibilidad de consumir las calorías y proteínas necesarias para cumplir las metas de crecimiento a pesar de una intervención adecuada. Se recomienda la SNG cuando se prevé un uso a corto plazo (≤ 3 meses) o como ensayo de tolerancia previo a la gastrostomía.

Antes de la colocación de la gastrostomía, se debe evaluar el reflujo gastroesofágico en forma clínica. En caso de anormalidad, se debe estudiar con métodos específicos. Se prefieren los métodos endoscópicos y radiológicos de colocación a la técnica quirúrgica abierta. Se debe considerar el mayor riesgo durante la colocación en pacientes con coagulopatía, ascitis, hipertensión portal, cirugía abdominal previa, enfermedad pulmonar grave (aunque el volumen espiratorio forzado en el primer segundo -VEF₁- no es contraindicación absoluta).

Se sugiere la infusión nocturna de las fórmulas. Con la evidencia disponible, no se recomienda ni rechaza ningún tipo específico de fórmula ni método de administración de enzimas, aunque es común que se administren al inicio, a la mitad y al finalizar. Se deberá realizar una evaluación inicial de glucemia al colocar la nutrición enteral y luego en forma mensual en el domicilio (en la mitad de la infusión o al final de esta, una glucemia ≥ 200 mg/dl en dos días separados es diagnóstico de DRFQ).

TERAPIA FÍSICA

Ventilación a percusión intrapulmonar

La ventilación a percusión intrapulmonar (*intrapulmonary percussive ventilation; IPV*, por sus siglas en inglés) es una técnica de higiene bronquial proporcionada por un dispositivo, que genera percusiones a alta frecuencia, alto flujo y baja presión, superpuestas al patrón respiratorio del paciente, con la intención de reclutar alvéolos colapsados y movilizar secreciones bronquiales en las vías aéreas distales. Unifica tres tratamientos en uno, terapia de nebulización (isotónica/hipertónica), generación de presión espiratoria positiva (PEP) y oscilación continua de alta frecuencia.

Puede ser aplicada durante las exacerbaciones o períodos de estabilidad, independientemente de la edad y la colaboración del paciente. Aunque no es el tratamiento de primera línea para los pacientes con exacerbación, es considerado en situaciones especiales de difícil resolución que no responden a las terapias convencionales.

Ventilación no invasiva utilizada como higiene bronquial

La terapia de higiene bronquial aumenta el gasto energético de los músculos respiratorios, la disnea y la fatiga. Por esta razón, se utiliza la ventilación no invasiva (VNI) como técnica de tratamiento en los pacientes gravemente enfermos. Entre los principales mecanismos de acción, se encuentra la descarga de los músculos respiratorios que es ejercida durante la administración de presión positiva en la vía aérea.

Durante la fisioterapia convencional, la técnica de espiración forzada provoca una caída importante de la saturación de oxígeno. La administración de la presión de soporte a través de máscara nasal compensa la sobrecarga adicional de los músculos inspiratorios y disminuye el trabajo respiratorio que implica la

TABLA 4. Recomendaciones de administración y tratamiento de la deficiencia de vitamina D en niños y adultos con fibrosis quística

Edad	Dosis de rutina de vitamina específica UI	Escalón 1 Incremento de dosis UI	Escalón 2 Dosis máxima UI	Escalón 3 UI
0-12 meses	400-500	800-1000	No > 2000	Se debe referir.
De 13 meses a 10 años	800-1000	1600-3000	No > 4000	Se debe referir.
De 11 a 18 años	800-2000	1600-6000	No $> 10\ 000$	Se debe referir.
≥ 19 años	800-2000	1600-6000	No $> 10\ 000$	Se debe referir.

realización del *huffing* o tos y, por lo tanto, reduce la caída de la saturación.

La fatiga muscular se evidencia por una disminución tanto en la presión inspiratoria máxima (P_Imax) como en la presión espiratoria máxima (P_Emax). La presión positiva actuaría como un músculo externo que reduce el esfuerzo de los músculos respiratorios y el costo de oxígeno de estos. Esta mejoría en la P_Emax podría explicarse por el aumento del volumen corriente, que permite una espiración más efectiva con un costo energético menor.

Cuando se la compara con la técnica PEP, el uso de VNI muestra una reducción del LCI (medida de la homogeneidad de la ventilación) posterior a su uso. Además, se evidenciaron cambios en la presión parcial de dióxido de carbono (PCO₂) con el uso de VNI durante la higiene bronquial. La VNI utilizada como terapia de higiene bronquial es una alternativa buena, efectiva y segura como la utilización de máscara de PEP. La evidencia demuestra que la introducción de la VNI como higiene bronquial preserva la fuerza de los músculos respiratorios, no posee efectos deletéreos en la función de la pequeña vía aérea y es preferida por algunos pacientes con relación a otras técnicas.

Rehabilitación respiratoria en pacientes con fibrosis quística

1. Selección de pacientes para rehabilitación respiratoria (RR).
2. Evaluación mediante pruebas de ejercicio.
3. RR en pacientes hospitalizados.
4. RR en pre- y pos trasplante pulmonar.

Selección de pacientes para rehabilitación respiratoria

La RR es una opción de tratamiento para pacientes con enfermedades respiratorias basada en la evidencia y centrada en las necesidades específicas. En teoría, toda persona con una enfermedad respiratoria crónica es potencialmente un candidato para un programa de rehabilitación diseñado de acuerdo con sus objetivos particulares. En la práctica, la selección de pacientes se basa en necesidades clínicas concretas en términos de *falta de aptitud física, síntomas o escasa actividad física*.

Debido a que el entrenamiento a través del ejercicio es parte importante del programa de RR, la selección de pacientes respondedores a esta modalidad ha recibido mayor atención en la literatura. La mayoría de las guías de tratamiento

recomiendan elegir a los participantes de acuerdo con la gravedad de los síntomas (ej.: disnea) y con el compromiso de la función pulmonar. En la actualidad, la recomendación también incluye a pacientes que se recuperan de una exacerbación, a aquellos en lista de espera para trasplante o cirugía de resección pulmonar. La *función pulmonar* no es un buen criterio de selección, debido a que todos los pacientes pueden beneficiarse de un programa orientado a las necesidades particulares de la persona, independientemente del compromiso, sea este leve o grave.

Los pacientes con deterioro de la *fuerza muscular* responden favorablemente a un programa de entrenamiento de ejercicios. Es así que la debilidad muscular esquelética tuvo un buen valor predictivo de éxito de intervención.

El *desacondicionamiento* también es un factor que puede estar asociado a un resultado favorable del entrenamiento. Aquellos pacientes con mayor compromiso de la capacidad funcional son los que más responden al estímulo de ejercicio, como ocurre también en los sujetos normales. La incapacidad física puede ser muy grave en los pacientes más comprometidos. La escasa tolerancia al ejercicio puede ser motivo de abandono del programa de entrenamiento y, por eso, la supervisión de estos debería ser mayor.

Los pacientes con *limitación al ejercicio* también responden favorablemente al entrenamiento. Si bien se considera que aquellos con mayor limitación respiratoria responden menos al entrenamiento convencional, estos aún pueden ser entrenados si las actividades son adaptadas para que no provoquen una demanda ventilatoria excesiva. Los factores que no intervienen o tienen escasa relevancia para que el resultado de un programa sea favorable incluyen el sexo, la edad, el compromiso de la función pulmonar, las comorbilidades y la presencia de hipoxemia.

Por último, la Sociedad Americana de Cuidados Respiratorios recomienda que se tengan en cuenta las siguientes indicaciones para la derivación de pacientes: disnea de reposo o de esfuerzo, disminución de la tolerancia al ejercicio, disminución de la calidad de vida, incremento en el uso de los recursos hospitalarios, cirugía pulmonar, ansiedad y pánico asociado a la disnea. En contraposición, no se recomienda la RR en enfermedad cardíaca inestable, problemas ortopédicos, presencia de otras enfermedades agudas, falta de motivación, compromiso cognitivo y enfermedad psiquiátrica

grave. En resumen, no existe una guía basada en la evidencia para la selección de pacientes, pero el consenso general es que aquellos que estén sintomáticos, que tengan una actividad física insuficiente o presenten una exacerbación deberían recibir RR.

Evaluación de la capacidad de ejercicio

La capacidad de ejercicio tiene un importante valor pronóstico en FQ y es un determinante de la calidad de vida. La evaluación protocolizada del ejercicio debe formar parte de la asistencia de los pacientes.

Es de utilidad para lo siguiente:

- Evaluar la limitación física y la aparición de síntomas asociados al ejercicio.
- Pesquisar efectos adversos por el ejercicio.
- Recomendar qué tipo de entrenamiento debe hacer o si debe formar parte de un programa de RR.
- Informar sobre el pronóstico clínico, la mortalidad, y es de utilidad para candidatos a trasplante.

Las guías internacionales de ejercicio recomiendan realizar anualmente pruebas estandarizadas como parte de la evaluación de un paciente con FQ.

Como patrón de oro para evaluar la capacidad aeróbica, se utiliza la prueba incremental en laboratorio con medición de consumo de oxígeno pico en una cinta (utilizando el protocolo de Bruce) o cicloergómetro (con protocolo de Godfrey). Si no se cuenta con equipo de consumo, se pueden realizar, como segunda opción, las mismas pruebas sin medir el consumo de oxígeno.

Para la evaluación pretrasplante, se recomiendan la prueba de Godfrey, Bruce o prueba de marcha de 6 minutos. Para indicar un tipo de actividad física y prescripción de ejercicio, se recomienda nuevamente Godfrey, Bruce o prueba de campo máximas (como prueba de marcha incremental modificada o *Shuttle test*). Para la evaluación funcional dentro de una intervención, se recomiendan pruebas incrementales máximas o submáximas (ej.: prueba del escalón de 3 minutos).

Antes de la realización de una prueba, se debe recomendar al paciente una alimentación ligera dentro de un tiempo máximo de 2 h, no haber realizado ejercicio intenso en ese día, usar ropa adecuada, recibir la medicación habitual, realizar kinesiólogía respiratoria previa a la

prueba. Se debe informar acerca de la prueba al paciente, obtener el consentimiento informado, actualizar su historia clínica, evaluación física, control de signos vitales (frecuencia cardíaca y respiratoria, tensión arterial, saturación de oxígeno, temperatura), función pulmonar y medición de glucosa en sangre en pacientes con diabetes o antecedente de hipoglucemia.

Rehabilitación respiratoria en pacientes con fibrosis quística durante su admisión hospitalaria

Está aceptado que la RR reduce la disnea y aumenta la tolerancia al ejercicio. Asimismo, mejora el apetito y contribuye a tener una imagen corporal más positiva. Disminuye la ansiedad y la depresión, y se relaciona con una mejoría en la calidad de vida. Además, la capacidad de ejercicio constituye en sí misma un factor pronóstico.

Si bien no existe consenso aún con relación al tiempo y a qué tipo de entrenamiento (anaeróbico, aeróbico o la combinación de ambos) es necesario para lograr estos beneficios, se demostró una caída de la capacidad de ejercicio de un 1 % diario a partir del séptimo día de la interrupción de la actividad física. Por ello, sería adecuado establecer un programa de ejercicios acorde a los recursos de cada lugar, adaptado a cada paciente hospitalizado, teniendo en cuenta la edad y la capacidad de cada niño, los síntomas que presenta, y consensuado con el equipo tratante, con el objetivo de aumentar la capacidad de ejercicio, frecuentemente baja por la falta de actividad física durante el período de hospitalización. Los pacientes con FQ hospitalizados por exacerbación respiratoria que recibieron entrenamiento aeróbico tuvieron un aumento significativo de la capacidad de ejercicio medido por consumo de oxígeno, así como también una mejoría significativa en la calidad de vida.

Un programa de ejercicios individualizado ofrece a los pacientes con FQ la oportunidad de mejorar la capacidad de ejercicio sin ninguna consecuencia negativa aparente. En determinados pacientes seleccionados, el ejercicio debe ser considerado como complemento de la terapia física tradicional.

El entrenamiento físico ya es parte del cuidado de los pacientes con FQ y no existe evidencia para desaconsejarlo. Los beneficios obtenidos por este dependen del tipo del programa de entrenamiento.

Rehabilitación respiratoria en pacientes pre- y pos trasplante pulmonar

La capacidad física es considerada una condición importante y de valor pronóstico de sobrevida en pacientes con FQ en lista de trasplante pulmonar. Puede mejorarse con programas de RR previos a la cirugía. El Consenso Argentino de Rehabilitación Respiratoria asigna a esta intervención un grado de evidencia B, dado que muestra efectos positivos en términos de mejora, tanto de la función pulmonar como de la tolerancia al ejercicio y calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con FQ.

Aunque la evidencia en pediatría es escasa, se considera que un programa de RR en niños debe incluir un entrenamiento de la resistencia y de la fuerza, trabajo de elongación y coordinación, con orientación deportiva y lúdica recreativa. Los pacientes deberán tener entre 2 y 5 estímulos semanales, ya sea presencial en el centro de rehabilitación o con programas domiciliarios.

Las evaluaciones iniciales de la capacidad del ejercicio deben realizarse con una prueba de marcha o una prueba incremental en cicloergómetro, cinta o en pista asociada a una de caminata de carga progresiva (*Shuttle test* incremental), según protocolos específicos. El entrenamiento puede ser de régimen continuo o intermitente; este último es el que más se asemeja a las actividades de los niños.

Las intensidades de trabajo serán de prescripción individual, considerando estímulos eficaces, con repetición, continuidad e incremento progresivo de la carga para lograr entrenar la capacidad física. En el período postrasplante, los programas de RR deben iniciarse en Terapia Intensiva con movilizaciones precoces y luego continuar en el gimnasio hasta el alta, planificando el trabajo con el objetivo de que el paciente alcance su nivel óptimo en relación con su edad.

NUEVOS TRATAMIENTOS

Deben ser prescritos únicamente por equipos médicos con experiencia en el manejo de pacientes con FQ.

Moduladores

El hallazgo de 2 mutaciones del gen *CFTR* causantes de FQ en *trans* (una en cada alelo), junto con manifestaciones clínicas o antecedentes familiares o pesquisa positiva, es una forma de confirmar el diagnóstico. Las mutaciones

producen una cantidad o función reducida de la proteína CFTR en la superficie celular, pero el mecanismo específico es diferente entre las diferentes clases de mutaciones y afecta distintos pasos del proceso de síntesis y tráfico de la proteína desde el núcleo celular a la membrana apical.

Las mutaciones se agrupan funcionalmente en 6 clases:

Clase 1: Síntesis proteica truncada o ausente por un codón de terminación prematura (ej.: G542X).

Clase 2: Alteración del procesamiento, con proteínas mal plegadas, maduración defectuosa, degradación prematura y con escasa llegada a la superficie celular (ej.: F508del).

Clase 3: Alteración de la regulación de la proteína inserta en la membrana apical, pero no activada por el AMPc y con tiempo de apertura reducido (ej.: G551D).

Clase 4: Alteración de la conductividad y transporte iónico a través del canal (ej.: R334W).

Clase 5: Expresión reducida de CFTR normal en la membrana (ej.: R117H).

Clase 6: Endocitosis acelerada del CFTR desde la membrana (ej.: 1811+ 1.6 Kb A>G).

Si bien se las clasifica en un grupo funcional, muchas comparten características de más de una clase. Por ejemplo, F508del, la más frecuente en esta enfermedad, que resulta en mínima expresión del canal en la membrana (clase 2), cuando llega a la membrana, exhibe en su funcionamiento defecto de apertura (clase 3) y una recaptación aumentada (clase 6).

Las terapias moduladoras del CFTR han sido desarrolladas para tratar la FQ en su defecto básico: el mal funcionamiento del canal. Aunque hay que remarcar que ninguna de estas terapias son lo suficientemente efectivas como para usarlas como tratamientos únicos. Las terapias sintomáticas convencionales (antibióticos, mucolíticos, kinesioterapia, soporte nutricional, entre otras), que permiten a gran cantidad de pacientes llegar a la vida adulta, son de gran importancia y deben continuarse.

Existen dos tipos: las potenciadoras y las correctoras. Las potenciadoras mejoran la apertura del canal de CFTR para incrementar el transporte del cloro cuando la proteína está inserta en la membrana apical. Las correctoras actúan mejorando el tráfico intracelular de la proteína desde el retículo endoplásmico hacia la membrana celular.

Ivacaftor

Potenciador cuyo efecto es incrementar el tiempo en que el canal *CFTR* está abierto, lo que permite el transporte de cloro. Tiene eficacia en las mutaciones que producen defectos en la apertura. Inicialmente estudiada para la mutación G551D, ha demostrado disminuir los valores de cloro en el test de sudor (un biomarcador de la función del *CFTR*), mejorar la función pulmonar (VEF_1 y *LCI*), puntajes de calidad de vida y el peso corporal, y disminuir significativamente la ocurrencia de exacerbaciones respiratorias, que, se sabe, se asocian a una declinación progresiva y acelerada de la función pulmonar. En los estudios de extensión, el efecto se mantuvo. Demostró efectividad en otras mutaciones asociadas a problemas de apertura.

Indicación: pacientes con, al menos, una mutación que responda al ivacaftor basado en estudios clínicos o *in vitro* (véase la *Tabla 5*). Aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) a partir de los 4 meses y por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) a partir de los 6 años.

- Dosis de acuerdo con la edad.
- Niños de 2 a 6 años:
Si el niño tiene menos de 14 kg, 50 mg cada 12 h. Si tiene más de 14 kg, 75 mg cada 12 h.
- Mayores de 6 años:
150 mg cada 12 h (1 comp. cada 12 h).

Debe ser ingerido con comidas grasas.

Ivacaftor fue bien tolerado. Los efectos adversos más comunes fueron cefalea, odinofagia, congestión nasal, dolor abdominal, diarrea, *rash*, mareo, aumento de transaminasas.

Controles: función hepática, fondo de ojo.

La administración continua es necesaria para ver los efectos de la medicación y su suspensión elimina los beneficios.

Además de la mutación G551D, se ha aprobado el uso del ivacaftor para otras 32 mutaciones conocidas, que se muestran en la *Tabla 5*.

Lumacaftor/ivacaftor

Asociación del potenciador ivacaftor y un corrector lumacaftor que mejora el tráfico del *CFTR* hacia la membrana apical e incrementa el tiempo de apertura. Ha demostrado efectividad en las pacientes homocigotas para la mutación F508del, lo que mejora la función pulmonar medida a través del VEF_1 o *LCI* y reduce significativamente las exacerbaciones y con una tasa menor de declinación del VEF_1 comparado con controles.

Ha sido aprobado por la FDA a partir de los 2 años y, recientemente, por la ANMAT a partir de los 6 años.

Indicación: pacientes con dos copias de la mutación F508del.

Dosificación de la asociación lumacaftor/ivacaftor de acuerdo con la edad:

- De 6 a 11 años, 200 mg de lumacaftor + 250 mg de ivacaftor cada 12 h (2 comp. cada 12 h).
- Mayores de 12 años, 400 mg de lumacaftor + 250 mg de ivacaftor cada 12 h (2 comp. cada 12 h).

Debe ser ingerido con comidas grasas.

Los efectos adversos más comunes fueron tos, disnea, nasofaringitis, náusea, diarrea, opresión torácica. Esta última es más frecuente en los pacientes con gran afectación respiratoria o en las primeras semanas de tratamiento, por lo que puede disminuir la dosis para después incrementarla gradualmente o comenzar a mitad de la dosis. Se debe reducir la dosis en la afectación hepática moderada y evaluar los riesgos-beneficios en la afectación grave.

La administración continua es necesaria para ver los efectos de la medicación y su suspensión elimina los beneficios.

Tezacaftor + ivacaftor

Asociación de un corrector (tezacaftor) y un potenciador (ivacaftor).

Indicación: pacientes homocigotas F508del (especialmente, con afectación hepática) o pacientes con, al menos, una de las 26 mutaciones

Tabla 5. Listado de mutaciones respondedoras al ivacaftor

E56K	G178R	S549R	K1060T	G1244E	3272-26A->G
P67L	E193K	G551D	A1067T	S1251N	711+3A->G
R74W	L206W	G551S	G1069R	S1255P	E831X
D110E	R347H	D579G	R1070Q	D1270N	
D110H	R352Q	S945L	R1070W	G1349D	
R117C	A455E	S977F	F1074L	3849+10kbC->T	
R117H	S549N	F1052V	D1152H	2789+5G->A	

que responda al tezacaftor + ivacaftor sobre la base de datos clínicos e *in vitro* (véase la Tabla 6). Ha demostrado mejoría de la función pulmonar, calidad de vida y reducción del 35 % de las exacerbaciones respiratorias.

Aprobado por ANMAT a partir de los 6 años.

Dosis:

100 mg de tezacaftor + 150 mg de ivacaftor a la mañana y 150 mg de ivacaftor a la noche.

(Dosis diaria: 100 mg de tezacaftor + 300 mg de ivacaftor).

Recomendado a pacientes con toxicidad demostrada por el aumento de enzimas hepáticas.

Efectos adversos: cefalea, congestión sinusal y mareos. Menos sensación de opresión torácica comparado con el lumacaftor + ivacaftor.

En la Tabla 6, se muestran cuáles son las mutaciones con función residual que fueron aprobadas para el uso de la combinación tezacaftor / ivacaftor cuando estaban acompañadas por una mutación F508del.

Controles: función hepática (transaminasas y bilirrubina) basal y cada 3 meses en el primer año y luego anual, tensión arterial, fondo de ojo.

Todos los moduladores tienen interacciones con varios medicamentos, como antimicóticos, anticonceptivos orales, rifampicina, por lo que es necesario revisar minuciosamente las acciones por tomar según el prospecto terapéutico.

Ante enfermedad hepática moderada (Child-Pugh B), es necesario reducir la dosis.

El aumento de transaminasas mayor de 5 veces el límite superior del normal o transaminasas mayores de 3 veces con aumento de bilirrubina mayor de 2 veces requiere la suspensión de la medicación.

En los pacientes con afectación respiratoria grave con VEF₁ menor del 40 %, se recomienda iniciar la administración a mitad de dosis.

A fines de 2019, se aprobó, en Estados Unidos, la triple combinación de 2 correctores (elexacaftor

+ tezacaftor) y un potenciador (ivacaftor) para pacientes mayores de 12 años con una sola copia de la mutación F508del independientemente de la segunda mutación. Con esta nueva terapia altamente efectiva, la función pulmonar aumentó de modo significativo (14 puntos porcentuales en el VEF₁) y disminuyeron las exacerbaciones respiratorias en un 63 % y los niveles de cloro en el sudor. Los efectos adversos fueron, en su mayoría, leves o moderados y solo el 1 % discontinuó su uso.

Dosis cada 12 horas:

Matinal: 200 mg de elexacaftor + 100 mg de tezacaftor + 150 mg de ivacaftor.

Vespertina: 150 mg de ivacaftor.

Actualmente, se encuentra en desarrollo el estudio de la droga en el grupo de 6 a 11 años.

CONTROL DE INFECCIÓN

En relación con el control de infección, se actualizaron algunas recomendaciones.

Se recuerda la importancia de lo siguiente:

- Lavado de manos o higiene con solución a base de alcohol y el uso de guantes y camisolín.
- Los pacientes deben usar barbijos quirúrgicos en el hospital.
- En caso de encontrarse dos pacientes, deben estar separados por una distancia de 2 metros.
- El paciente ambulatorio debe ingresar al consultorio inmediatamente después de su llegada al hospital y debe ser el equipo médico que ingrese a ese consultorio para asistirlo a puerta cerrada. Luego de la visita, debe ventilarse y realizar la higiene de las superficies.
- Las pruebas de función pulmonar deben realizarse en el consultorio al inicio de la visita, con el uso de filtros antibacterianos.
- Los pacientes con FQ hospitalizados no deben compartir una habitación con otro paciente con la misma enfermedad.

Tabla 6. Listado de mutaciones respondedoras a tezacaftor + ivacaftor

711+3A→G	D110H	F1052V	R347H
2789+5G→A	D579G	F1074L	R352Q
3272-26A→G	D1152H	K1060T	R1070W
3849+10kbC→T	D1270N	L206W	S945L
A455E	E56K	P67L	S977F
A1067T	E193K	R74W	
D110E	E831X		R117C

Métodos de limpieza y desinfección de dispositivos de terapia respiratoria

Para disminuir el riesgo de infección ocasionada por las ampollas nebulizadoras utilizadas en el hogar, se recomienda realizar los siguientes pasos, tan pronto como sea posible después de cada uso:

- Limpie las piezas con detergente de cocina y agua.
- Desinfecte dichas piezas usando uno de los siguientes métodos:

Métodos por calor:

- Coloque las piezas en un recipiente con agua y hierva durante 5 minutos.
- Sumerja en agua en un recipiente apto para microondas a 2,45 GHz, durante 5 minutos.
- Utilice un esterilizador eléctrico de vapor. Siga las instrucciones del fabricante.
- En lavavajillas, con agua a temperatura igual a 70 °C o mayor, durante 30 minutos.

Siempre seque las piezas al aire apoyadas sobre toallas de papel antes de guardarlas.

Métodos fríos:

- Sumerja en alcohol etílico o isopropílico al 70 %, durante 5 minutos.
- Sumerja en agua oxigenada (peróxido de hidrógeno) al 3 % (10 volúmenes), durante 30 minutos.

En estos dos últimos métodos, se requiere un enjuague con agua estéril.

Siempre seque las piezas al aire apoyadas sobre toallas de papel antes de guardarlas.

NOTA:

- Se obtiene *agua estéril* hirviendo agua potable durante 5 minutos.
- Se recomienda que las ampollas nebulizadoras utilizadas en el hogar *no sean desinfectadas* con ácido acético (vinagre de alcohol), ya que tiene inadecuada actividad contra algunos potenciales patógenos de la FQ (ej., *S. aureus*).
- Asimismo, **NO SE RECOMIENDA** emplear solución de hipoclorito de sodio (lavandina) ni de cloruro de benzalconio.

VADEMÉCUM

- Ivacaftor (comp. de 150 mg).
- Ivacaftor-lumacaftor (comp. de 125 mg-200 mg).
- Tezacaftor-ivacaftor (comp. de 100 mg-150 mg).

- Nebulizador Pari Sinus.
- Triple combinación de 200 mg de elexacaftor + 100 mg de tezacaftor + 150 mg de ivacaftor. (Al momento de la actual publicación, solo como régimen de acceso de excepción de medicamentos no registrados).

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Comités Nacionales de Neumonología, Nutrición, Gastroenterología y Grupo de Trabajo de Kinesiología. Guía de diagnóstico y tratamiento de pacientes con fibrosis quística. Actualización. Resumen ejecutivo. *Arch Argent Pediatr*. 2014; 112(3):291-2.
- Farrell P, White T. Introduction to Cystic Fibrosis Foundation Consensus Guidelines for Diagnosis of Cystic Fibrosis. *J Pediatr*. 2017; 181(Suppl:S1-3).
- Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead S, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr*. 2017; 181(Suppl:S4-15.e1).
- Royal Brompton Hospital Paediatric Cystic Fibrosis Team. Clinical guidelines: Care of children with cystic fibrosis. Royal Brompton Hospital. 7th ed. 2017. [Acceso: 1 de septiembre de 2020]. Disponible en: <https://www.rbht.nhs.uk/sites/nhs/files/Cystic%20fibrosis%20guidelines/CF%20guideline%202017%20FINAL%20-%202013%201%2017.pdf>.
- Sosnay P, Salinas D, White T, Ren C, et al. Applying cystic fibrosis transmembrane conductance regulator genetics and CFTR2 data to facilitate diagnosis. *J Pediatr*. 2017; 181(Suppl:S27-32.e1).
- Ren C, Borowitz D, Gonska T, Howenstine M, et al. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-Related Metabolic Syndrome and Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis. *J Pediatr*. 2017; 181(Suppl:S45-51.e1).
- Sosnay P, White T, Farrell P, Ren C, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis in Nonscreened Populations. *J Pediatr*. 2017; 181(Suppl:S52-7.e2).
- Cystic Fibrosis Foundation, Borowitz D, Parad R, Sharp J, et al. Cystic Fibrosis Foundation Practice Guidelines for the management of Infants with cystic fibrosis transmembrane conductance regulator-related metabolic syndrome during the first two years of life and beyond. *J Pediatr*. 2009; 155(6 Suppl):S106-16.
- Wielpütz M, Von Stackelberg O, Stahl M, Jobst B, et al. Multicentre standardization of chest MRI as radiation-free outcome measure of lung disease in young children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2018; 17(4):518-27.
- Sly P, Gangell C, Chen L, Ware R, et al. Risk factors for bronchiectasis in children with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2013; 368(21):1963-70.
- Dalbøge C, Pressler T, Høiby N, Nielsen K, et al. A cohort study of the Copenhagen CF Centre eradication strategy against *Staphylococcus aureus* in patients with CF. *J Cyst Fibros*. 2013; 12(1):42-8.
- Dasenbrook E, Merlo C, Diener-West M, Lechtzin N, et al. Persistent Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and Rate of FEV₁ Decline in Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178(8):814-21.
- Muhlebach MS, Beckett V, Popowitch E, Miller M, et al. Microbiological efficacy of early MRSA treatment in cystic fibrosis in a randomised controlled trial. *Thorax*. 2017; 72(4):318-26.
- Shoseyov D, Brownlee K, Conway S, Kerem E. *Aspergillus* bronchitis in cystic fibrosis. *Chest*. 2006; 130(1):222-6.
- Tangpricha V, Kelly A, Stephenson A, Maguiness K, et

- al. An update on the screening, diagnosis, management, and treatment of vitamin D deficiency in individuals with cystic fibrosis: evidence-based recommendations from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(4):1082-93.
- Schwarzenberg S, Hempstead S, McDonald C, Powers S, et al. Enteral tube feeding for individuals with cystic fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation evidence-informed guidelines. *J Cyst Fibros.* 2016; 15(6):724-35.
 - Colombo C, Ellemunter H, Houwen R, Munck A, et al. Guidelines for the diagnosis and management of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros.* 2011; 10(Suppl 2):S24-8.
 - Houwen R, Van der Doef H, Sermet I, Munck A, et al. Defining DIOS and Constipation in Cystic Fibrosis with a Multicentre Study on the Incidence, Characteristics, and Treatment of DIOS. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010; 50(1):38-42.
 - Bolia R, Ooi C, Lewindon P, Bishop J, et al. Practical approach to the gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis. *J Paediatr Child Health.* 2018; 54(6):609-19.
 - Saiman L, Siegel J, LiPuma J, Brown R, et al. Infection Prevention and Control Guideline for Cystic Fibrosis: 2013 Update. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2014; 35(Suppl1):S1-67.
 - Moran A, Pillay K, Becker D, Acerini C, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2014; 15(Suppl 20):65-76.
 - American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care.* 2017; 40(Suppl 1):S11-24.
 - Rodríguez Hortal M, Nygren-Bonnier M, Hjelte L. Non-invasive ventilation as airway clearance technique in Cystic Fibrosis. *Physiother Res Int.* 2016; 22(3):e1667.
 - Fauroux B, Boulé M, Lofaso F, Zérah F, et al. Chest physiotherapy in cystic fibrosis: improved tolerance with nasal pressure support ventilation. *Pediatrics.* 1999; 103(3):E32.
 - Moran F, Bradley J, Piper AJ. Non-invasive ventilation for Cystic Fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 2(2):CD002769.
 - Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, ZuWallack R, et al. An official American Thoracic Society / European Respiratory Society statement: key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 188(8):e13-64.
 - Pianosi P, LeBlanc J, Almudevar A. Relationship between FEV₁ and peak oxygen uptake in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2005; 40(4):324-9.
 - Hebestreit H, Arets HG, Boas S, Aurora P, et al. Statement of exercise testing in cystic fibrosis. *Respiration.* 2015; 90(4):332-51.
 - Nixon P, Orenstein D, Kelsey S, Doershuk C. The prognostic value of exercise testing in patients with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med.* 1992; 327(25):1785-8.
 - Selvadurai H, Blimkie C, Meyers N, Mellis C, et al. Randomized controlled study of in-hospital exercise training programs in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2002; 33(3):194-200.
 - Cerny F. Relative effects of bronchial drainage and exercise for in-hospital care of patients with Cystic Fibrosis. *Phys Ther.* 1989; 69(8):633-9.
 - Bradley JM, Moran F. Physical training for Cystic Fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; (1):CD002768.
 - Tantisira K, Systrom D, Ginns L. An Elevated Breathing Reserve Index at the Lactate Threshold Is a Predictor of Mortality in Patients with Cystic Fibrosis Awaiting Lung Transplantation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165(12):1629-33.
 - Sívori M, Almeida M, Benzo R, Boim C, et al. Nuevo consenso Argentino de Rehabilitación Respiratoria: actualización 2008. *Medicina (B Aires).* 2008; 68(4):325-44.
 - Hebestreit H, Arets H, Boas S, Cerny F, et al. Statement of exercise testing in cystic fibrosis. *Respiration.* 2015; 90(4):332-51.
 - Zenteno D, Puppo H, Vera R, Torres R, et al. Guía de rehabilitación para niños con enfermedades respiratorias crónicas. *Neumonol Pediatr.* 2017; (6):25-33.
 - Hirche TO, Knoop C, Hebestreit H, Shimmin D, et al. Practical guidelines: lung transplantation in patients with cystic fibrosis. *Pulm Med.* 2014; 2014:621342.
 - Ramsey B, Davies J, McElvaney G, Tullis E, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med.* 2011; 365(18):1663-72.
 - Davies J, Wainwright C, Canny G, Chilvers M, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients aged 6 to 11 years with cystic fibrosis with G551D mutation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 187(11):1219-25.
 - De Boeck K, Munck A, Walker S, Faro A, et al. Efficacy and safety of ivacaftor in patients with cystic fibrosis and a non-G551D gating mutation. *J Cyst Fibros.* 2014; 13(6):674-80.
 - Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, et al. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med.* 2015; 373(3):220-31.
 - Ratjen F, Hug C, Marigowda G, Tian S, et al. Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6-11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR: a randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2017; 5(7):557-67.
 - Taylor-Cousar JL, Munck A, McKone EF, Van der Ent C, et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del. *N Engl J Med.* 2017; 377(21):2013-23.
 - Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC, Kerem E, et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med.* 2017; 377(21):2024-35.
 - Middleton P, Mall M, Drevinek P, Lands L, et al. Elexacaftor-tezacaftor-Ivacaftor for Cystic fibrosis with a single Phe508del Allele. *N Engl J Med.* 2019; 381(19):1809-19.