



Repertorio de Medicina y Cirugía

www.elsevier.es/repertorio



Guía de práctica clínica

Complicaciones pulmonares en fibrosis quística[☆]



Sonia Maria Restrepo-Gualteros^{a,b,*}, Sandra Milena Navarro^{c,d}, Ana Maria Muñoz^e
y Jeny Pahola Quevedo^e

^a Hospital de la Misericordia, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá DC, Colombia

^b Universidad Nacional de Colombia, Universidad El Bosque, Bogotá DC, Colombia

^c Unidad Neonatal, Hospital de San José, Bogotá DC, Colombia

^d Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC, Colombia

^e Fundación Universitaria de Ciencia de la Salud, Bogotá DC, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 15 de diciembre de 2014

Aceptado el 20 de junio de 2015

Palabras clave:

Fibrosis quística

Enfermedad pulmonar crónica

Complicaciones pulmonares

Guías de práctica clínica

R E S U M E N

La fibrosis quística es una enfermedad autosómica recesiva, debida a mutaciones en el cromosoma 7, comprometiendo múltiples órganos. Una de las complicaciones más frecuentes es la infección de las vías respiratorias por *Pseudomonas aeruginosa*.

Objetivos: Describir las recomendaciones sobre el manejo de las complicaciones pulmonares reportadas en las guías de práctica clínica de buena calidad según AGREE II, con el objetivo de disminuir el desarrollo de morbilidades y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Metodología: Se revisaron las guías de práctica clínica de fibrosis quística en inglés y español publicadas entre 2005 y 2013, utilizando el instrumento AGREE II para evaluar su calidad.

Resultados: La búsqueda arrojó un total de 126 guías, se evaluaron 6, y 4 de ellas obtuvieron una puntuación en los dominios de rigor e independencia $\geq 60\%$ según AGREE II. De estas se tomaron las recomendaciones para el manejo de las exacerbaciones pulmonares por *Pseudomonas aeruginosa*, de la vía aérea, neumotórax, hemoptisis y aspergilosis broncopulmonar alérgica.

Conclusiones: El mejor antibiótico inhalado para uso crónico es la tobramicina. La dornasa alfa es el mejor mucolítico. El uso de corticoides es controvertido, pero es útil en pacientes que cursan con asma y/o aspergilosis broncopulmonar alérgica. La guía de práctica clínica de mejor calidad hasta la fecha es la de Ecuador.

© 2016 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud-FUCS. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

[☆] Asesor metodológico: Merideidy Plazas, profesor asistente. División de Investigaciones. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: smrestrepog@unal.edu.co (S.M. Restrepo-Gualteros).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.reper.2015.06.001>

0121-7372/© 2016 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud-FUCS. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Pulmonary complications in cystic fibrosis

A B S T R A C T

Keywords:

Cystic fibrosis
Chronic lung disease
Pulmonary complications
Clinical practice guidelines

Cystic fibrosis is an autosomal recessive disease caused by mutations in chromosome 7, and compromises multiple organs. One of the most common complications is the respiratory tract infection due to *Pseudomonas aeruginosa*.

Objectives: To present the recommendations on the management of the pulmonary complications reported in clinical practice guidelines, of good quality according to AGREE II, with the aim of reducing morbidity and improving the quality of life of the patients.

Methods: A review was performed on cystic fibrosis clinical practice guidelines, in English and Spanish, published between 2005 and 2013, using the AGREE II tool to evaluate their quality.

Results: The search produced a total of 126 guidelines, of which 6 were evaluated, and 4 obtained a score $\geq 60\%$ in the rigour and independence domain according to the AGREE II. The recommendations for the management of pulmonary exacerbations due to *Pseudomonas aeruginosa* were taken from these, as well as those for those of the airways, pneumothorax, haemoptysis, and allergic bronchopulmonary aspergillosis.

Conclusions: The best inhaled antibiotic for chronic use is tobramycin. Dornase alpha is the best mucolytic. The use of corticosteroids is controversial, but is useful in patients who suffer from asthma and/or allergic bronchopulmonary aspergillosis. The best quality clinical practice guidelines are currently from Ecuador.

© 2016 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud-FUCS. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética con herencia autosómica recesiva, de compromiso mutiorgánico, que altera el funcionamiento de las glándulas exocrinas por una proteína de membrana alterada, expresada principalmente en pulmones, hígado, páncreas y aparato reproductor. Ocurre como resultado de mutaciones que se presentan en un gen localizado en el brazo largo del cromosoma 7^{1,2}.

Afecta a todas las poblaciones siendo más común la caucásica donde se estiman incidencias entre 1:2.500-1:3.000 nacidos vivos^{1,2}. En otras poblaciones como la afrodescendiente se han reportado 1:17.000, en Asia 1:90.000³, en Norteamérica 1:3.500 y en Latinoamérica 1:6.000 nacidos vivos. Sin embargo existe un subdiagnóstico importante a nivel mundial^{1,2}.

En 1938, cuando Andersen describió la enfermedad, el promedio de vida era menor de 2 años, en la década de los 80 la supervivencia aumentó a 25 y 28 años para mujeres y varones, y para 2010 se elevó a 38,3 años⁴. Esto gracias a avances en el diagnóstico y tratamiento, pero al aumentar la supervivencia se ha visto un aumento de las complicaciones. A nivel pulmonar se han descrito atelectasias en el 5-10%, hemoptisis en el 16-20%, aspergilosis en el 6-25%, neumotórax que alcanza el 50% en adultos al igual que la hipertensión pulmonar^{3,5}.

Según estadísticas mundiales, en la primera década de vida, en los pacientes con FQ, el *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) y el *Haemophilus influenzae* son los agentes bacterianos más comunes aislados en el esputo. En la segunda y tercera década de vida, la bacteria prevalente es la *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*)⁶, siendo su infección una de las complicaciones

más frecuentes que se asocia con mayor morbimortalidad. La infección por *P. aeruginosa* varía del 19 al 53% en niños, hasta el 80% en adultos, ejerciendo un efecto negativo sobre la función pulmonar y su pronóstico⁷⁻⁹.

Se ha demostrado que la atención multidisciplinaria y oportuna de los pacientes con FQ se asocia con una menor frecuencia de complicaciones, tanto pulmonares como extrapulmonares, evidenciando una mejoría en el pronóstico de la enfermedad. Teniendo en cuenta el alto número de complicaciones pulmonares, tenemos interés conocer cuáles son las últimas recomendaciones de tratamiento, con alto nivel de evidencia y buen grado de recomendación.

El objetivo de esta revisión es describir las recomendaciones sobre el manejo de las complicaciones pulmonares reportadas en las guías de práctica clínica (GPC) de buena calidad según *Appraisal of Guidelines Research and Evaluation* (AGREE II), con el objetivo de disminuir el desarrollo de morbilidades y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

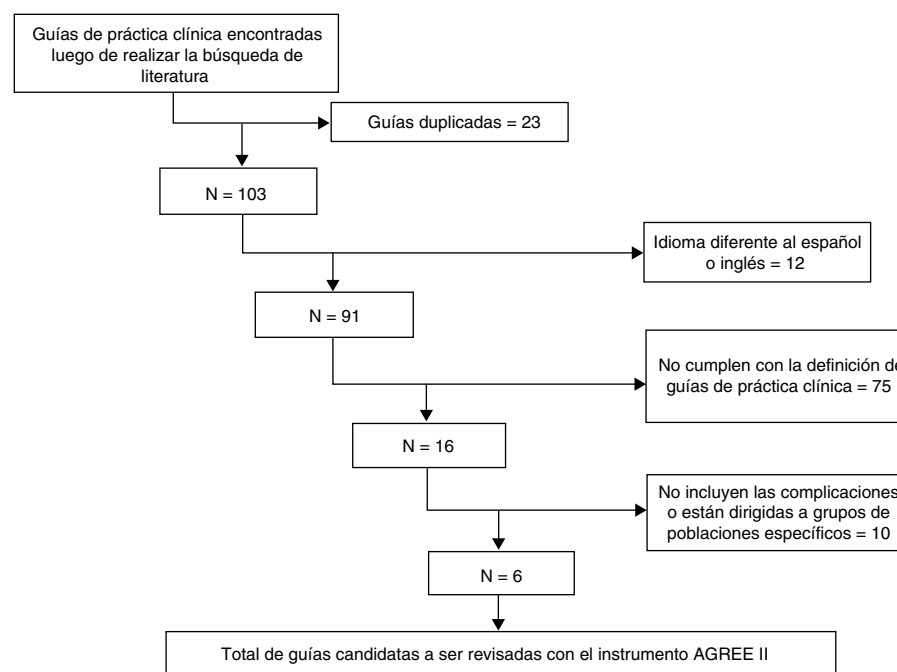
Metodología

Se buscaron GPC con recomendaciones sobre el manejo de complicaciones en organismos recopiladores de guías, centros de GPC nacionales o iberoamericanas, *National Guideline Clearinghouse*, CMA Infobase, completándose la búsqueda en MEDLINE, LILACS y SciELO (tabla 1).

Se incluyeron las GPC de FQ que contenían recomendaciones para el manejo de las complicaciones en inglés y español publicados entre el 2005 y el 2013, teniendo en cuenta la última versión de cada una. Se excluyeron las dirigidas a grupos específicos de poblaciones como diabéticos, embarazadas y las que

Tabla 1 – Estrategias de búsqueda

Términos relacionados con FQ	Términos relacionados con complicaciones	Términos relacionados con GPC	Fuente de búsqueda
Cystic fibrosis (MESH) Chronic lung disease (MESH)	Pulmonary complications (MESH) Chronic lung disease (MESH)	Guidelines (MESH) Practice guidelines (MESH) Guías de práctica clínica	PubMed LILACS http://lilacs.bvsalud.org.es

**Figura 1 – Resultados de la búsqueda y selección de las GPC.**

se enfocaban en el tratamiento o situaciones específicos como déficit de vitamina D (fig. 1).

Dos autores en forma independiente seleccionaron las GPC revisando títulos y resúmenes de las referencias recuperadas. Todos los desacuerdos se resolvieron por consenso. Todas las guías fueron calificadas de manera independiente por 2 autores, siguiendo el algoritmo propuesto por el grupo AGREE II. Este consta de 6 dominios los cuales son alcance y objetivos, participación de los implicados, rigor metodológico, claridad en la presentación, aplicabilidad e independencia editorial. Cada dominio contiene un número de ítems determinado que en total son 23, graduados mediante una escala tipo Likert de 7 puntos (desde el 1 «muy en desacuerdo» hasta el 7 «muy de acuerdo»). La puntuación se asigna según el grado de cumplimiento o calidad de la información. La puntuación aumenta en la medida en que se cumplan más criterios y se aborden más consideraciones¹⁰.

Para el análisis de las recomendaciones se incluyeron las GPC de alta calidad, es decir puntuaciones en los dominios de rigor e independencia $\geq 60\%$ según AGREE II. Se utilizó este punto de corte con el fin de realizar un proceso claro y transparente en el desarrollo de las recomendaciones¹¹, seleccionando las relacionadas con el compromiso pulmonar y las

pautas de manejo teniendo en cuenta la calidad de la evidencia y el grado de la recomendación.

Resultados

La búsqueda arrojó un total de 126 guías, de las cuales se incluyeron 6 (fig. 1). En 4 de ellas la puntuación en los dominios de rigor e independencia fue $\geq 60\%$ según AGREE II. Las guías con mayor puntaje fueron: Guía práctica clínica y manual de procedimientos. Fibrosis quística. Ecuador; Guía clínica fibrosis quística, Chile; *Cystic fibrosis foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis*; *Cystic fibrosis pulmonary guidelines* y *Chronic medications for maintenance of lung health* (tabla 2).

Las 4 GPC utilizaron escalas diferentes para evaluar la calidad de la evidencia y el nivel de recomendación cuyas características se describen a continuación.

- La escala *task force* consta de diferentes escalas de evaluación que asignan a cada recomendación una letra como calificación (A, alto; B, moderado; C, poca; D, pobre e I, insuficiente), con base en la fuerza de la evidencia y el balance

Tabla 2 – Resultados de AGREE II por dominio de las GPC de FQ

Guía	Publicado	Año Idioma País	Alcance y objetivo (%)	Participación de los implicados (%)	Rigor en la elaboración (%)	Claridad de presentación (%)	Aplicabilidad (%)	Independencia editorial (%)	Rigor e independencia Superan el 60%	Escala de evaluación
Cystic fibrosis pulmonary guidelines: Chronic medications for maintenance of lung health	American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine	2007 Inglés EE. UU.	86,1	50,2	68,8	100	22,9	100	Sí	U.S. Preventive services task force Recommendation grades
Guía clínica fibrosis quística, Chile	Series de Guías Clínicas. Minsal #51	2007 Español Chile	100	47,2	69,8	88,9	0	100	Sí	No se especifica
Cystic fibrosis pulmonary guidelines: Treatment of pulmonary exacerbations	American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine	2009 Inglés EE. UU.	86,1	47,2	76	100	25	100	Sí	U.S. Preventive services task force Recommendation statement
Guía práctica clínica y manual de procedimientos. Fibrosis quística, Ecuador	MSP Ecuador	2012 Español Ecuador	100	80,6	94,8	100	60,4	100	Sí	Center for Evidence-Based Medicine, Oxford (OCEBM)
Cystic fibrosis foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis	The Journal of Pediatrics	2009 Inglés EE. UU.	72,2	57,1	57,3	100	31,3	0	No	U.S. Preventive services task force Recommendation statement
Fibrosis quística. Guías clínicas para el diagnóstico y tratamiento	Asociación Mexicana de fibrosis quística A.C.	2008 Español México	86.1	61.1	22.9	80.6	27.1	0	No	Agency for Health Care Research

Tabla 3 – Tratamiento antibiótico contra la colonización de *P. aeruginosa*

Recomendaciones	Nivel de evidencia	Grado de recomendación	Guía (referencia a bibliográfica)
Si se detecta la aparición de <i>P. aeruginosa</i> , se debe dar tratamiento precoz e intensivo con antibióticos inhalados, por vía oral o intravenosa. Además debe administrarse tratamiento supresivo (tobramicina inhalada)	Ia	A	(3)
No se recomienda el uso de antibiótico intravenoso en ambiente no hospitalario, a menos de que se trate de hospitalización domiciliaria	NP	I	(11)
La administración de antibióticos por vía inhalatoria ha demostrado reducir la tasa de deterioro pulmonar, frecuencia de hospitalizaciones, necesidad de antibióticos intravenosos, y carga bacteriana en secreciones bronquiales	Ia Ia	A A	(3) (15)
No existe suficiente evidencia para recomendar que el uso de un solo antibiótico sea equivalente al empleo de esquemas con múltiples antibióticos de diferentes clases en el tratamiento de exacerbaciones con aislamiento de <i>P. aeruginosa</i>	NP	I	(18)
No hay suficiente evidencia para recomendar el uso de infusiones de betalactámicos y/o terapia sinérgica para el tratamiento en exacerbaciones pulmonares con bacterias multirresistentes	NP	I	(18)

NP: no se publica.

de riesgos y beneficios de un servicio preventivo. De igual manera, la evaluación de la evidencia permite dar pautas que en este caso se establezcan como puntos de buena práctica clínica orientados hacia el bienestar del paciente, teniendo en cuenta los tipos de estudios que se utilizaron (I: ensayos clínicos aleatorizados, IIa: ensayos clínicos no aleatorizados, IIb: cohortes, IIc: comparación entre estudios no aleatorizados y III: opinión de expertos)¹².

- El centro para medicina de Oxford establece los niveles de evidencia de sus recomendaciones graduándolos en 5 parámetros, Ia: ensayos clínicos aleatorizados homogéneos, Ib: ensayos clínicos aleatorizados con estrecho intervalo de confianza, IIa: casos y controles homogéneos, IIb: casos y controles individualizados, III: casos y controles con pobre calidad, IV: opinión de expertos¹³.

Las exacerbaciones son la principal complicación pulmonar y está relacionada con la infección por varios microorganismos, de los cuales el más representativo es la *P. Aeruginosa*, cuyo aislamiento se relaciona con una mayor severidad. Por tanto las recomendaciones se centran en el manejo de esta infección no solo a nivel de manejo antimicrobiano, sino también en el manejo de la vía aérea.

Las 4 guías describen a la *Pseudomonas* como una de las principales bacterias asociadas con la infección/colonización del tracto respiratorio, y debido a su severidad, se debe tratar para disminuir las exacerbaciones y mejorar la función pulmonar.

Infección por *Pseudomonas aeruginosa*

En 2005, se realizó la primera publicación del consenso español sobre el tratamiento antibiótico contra la colonización por la *P. aeruginosa*, de donde se extrajeron las siguientes indicaciones³ (tabla 3).

Tratamiento con tobramicina

Su uso está indicado en pacientes que cursan con infección bronquial crónica por *P. aeruginosa* y según distintos consensos se sugiere que su vía de administración sea la inhalada, debido a una mayor penetración en el sitio de la infección y menor frecuencia de efectos secundarios^{14,15}. Cuando se presenta infección bronquial por otros gérmenes, no existe evidencia suficiente sobre la eficacia de esta vía de administración. La opción terapéutica con mayor evidencia es la tobramicina y ningún otro antibiótico está aprobado, ni tiene licencia para usarlo de manera inhalada¹⁶ (tabla 4).

Tratamiento con azitromicina

El uso crónico de este fármaco con dosis bajas en pacientes con FQ y aislamiento de *P. aeruginosa* en esputo ha demostrado beneficios a largo plazo, en cuanto a la mejoría de la función pulmonar⁸. Debido a que se acumula en los neutrófilos disminuyendo la producción de citoquinas, modula la respuesta inflamatoria del huésped a la infección¹⁴ (tabla 5).

Tratamiento profiláctico

Dado que en las décadas anteriores la infección por *S. aureus* fue la principal causa de muerte en pacientes con FQ, la profilaxis contra esta bacteria constituía un pilar en el tratamiento. Sin embargo, hoy en día, dada la baja prevalencia de infección por este germen, la sociedad europea y la norteamericana no recomiendan esta práctica⁸ (tabla 6).

Manejo de vía aérea

El compromiso pulmonar es causado por la obstrucción de las vías aéreas, debido a las secreciones espesas y viscosas, generando infección bronquial y una exagerada respuesta

Tabla 4 – Tratamiento con tobramicina

Recomendaciones	Nivel de evidencia	Grado de recomendación	Guía
Para los pacientes con compromiso respiratorio moderado a severo e infección crónica por <i>P. aeruginosa</i> es recomendable el uso crónico de tobramicina inhalada con objeto de mejorar la función pulmonar y reducir las exacerbaciones	Ia Bueno	A A	(3) (17)
En pacientes de 6 años o más, con aislamiento persistente de <i>P. aeruginosa</i> en los cultivos de esputo, la evidencia es insuficiente para generar una recomendación a favor o en contra del uso de antibióticos nebulizados diferentes a la tobramicina	Pobre	I	(17)
Colistimetato de sodio nebulizado está indicado para el tratamiento de infecciones pulmonares causadas por cepas de <i>P. aeruginosa</i> resistentes o no a la tobramicina. La dosis dependerá de la gravedad, tipo de infección, edad, peso y función renal del paciente	Ia	A	(3)
Cuando se administra tobramicina inhalada en combinación con ciprofloxacina oral se alcanza un 80% de erradicación en los pacientes recién infectados y una disminución considerable de las colonias bacterianas en los pacientes colonizados crónicos	III	B	(3)

Tabla 5 – Tratamiento con azitromicina

Recomendaciones	Nivel de evidencia	Grado de recomendación	Guía
Para los pacientes con infección crónica por <i>P. aeruginosa</i> es recomendable el uso crónico de azitromicina, con el fin de reducir las exacerbaciones	Ia	B	(3)
El tratamiento con azitromicina ha demostrado disminuir la tasa de exacerbaciones infecciosas y mejorar la función pulmonar en un promedio del 5,6% del FEV1 en adultos y en especial en niños	IV	C	(6)
Se recomienda iniciar azitromicina en pacientes que tengan o hayan tenido infección por <i>P. aeruginosa</i> , 3 veces por semana, una vez al día, en las siguientes dosis: pacientes con peso < 25 kg: 10 mg/kg/día; pacientes con peso entre 25-40 kg: 250 mg/día y en pacientes con un peso > 40 kg: 500 mg/día	Ia	B	(3)

Tabla 6 – Tratamiento profiláctico en infecciones por *S. aureus*

Recomendaciones	Nivel de evidencia	Grado de recomendación	Guía
No se recomienda el uso de antibiótico oral de manera profiláctica para <i>S. aureus</i> , ya que se ha demostrado que aumenta la prevalencia de infección por <i>P. aeruginosa</i>	Ib NP Moderado	B D D	(3) (15) (17)

NP: no se publica.

inflamatoria¹⁷, por lo cual se ha considerado pilar fundamental en el tratamiento la utilización de métodos que fluidifiquen y ayuden a expulsar estas secreciones de la vía aérea¹⁶.

Broncodilatadores

Los agonistas β_2 inhalados ejercen un efecto directo sobre la musculatura lisa, produciendo relajación y aumentando la frecuencia del barrido ciliar. Sin embargo, el aumento de la viscosidad del esputo puede aminorar este beneficio potencial, lo que hace que la respuesta del agonista β_2 sea variable³ (tabla 7).

Mucolíticos

Las propiedades viscoelásticas de las secreciones de la vía aérea de los pacientes con FQ se deben a la presencia

de 2 macromoléculas: las glucoproteínas del moco y el ácido desoxirribonucleico. Este último procede de la destrucción del núcleo de los neutrófilos que han migrado cuando se presenta la infección bronquial¹⁴. La desoxirribonucleasa recombinante humana tipo I (dornasa alfa) desnatura este ácido desoxirribonucleico, disminuyendo la viscosidad del esputo³. Su uso mostró una mejoría de la función pulmonar y disminución del número de exacerbaciones, mejorando la calidad de vida de estos pacientes¹⁶ (tabla 8).

Solución salina hipertónica

Inhalada modifica las características del moco con base en los cambios iónicos del líquido periciliar, aumentando el aclaramiento mucociliar. Siempre debe utilizarse combinada con

Tabla 7 – Manejo con broncodilatadores

Recomendaciones	Nivel de evidencia	Grado de recomendación	Guía
Los agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 inhalados se recomiendan en pacientes con antecedente de hiperreactividad bronquial, durante las exacerbaciones respiratorias antes de la terapia respiratoria y en pacientes que muestran respuesta broncodilatadora significativa. Los medicamentos más usados son salbutamol o la combinación de salbutamol con bromuro de ipratropio	I b	B	(3)
Se recomienda el uso crónico de agonistas de los receptores adrenérgicos- β_2 inhalados para mejorar la función pulmonar	I b Buena	D B	(15) (17)

Tabla 8 – Manejo con mucolíticos

Recomendaciones	Nivel de evidencia	Grado de recomendación	Guía
El uso de la dornasa alfa mejora la función pulmonar y disminuye el número de exacerbaciones	Ia	A	(3)
En pacientes de 6 años o más con enfermedad pulmonar leve o asintomáticos se recomienda el uso crónico de la dornasa alfa para mejorar la función pulmonar y reducir las exacerbaciones	Moderado	B	(17)
En pacientes de 6 años o más con enfermedad pulmonar moderada a severa se recomienda el uso crónico de la dornasa alfa para mejorar la función pulmonar y reducir las exacerbaciones	Buena	A	(17)
La dosis de dornasa alfa es de 2,5 mg sin diluir una vez al día todos los días. Pacientes > de 21 años o con una FVC > 85% pueden beneficiarse de 2 administraciones diarias, previa a la nebulización o a 2 inhalaciones del agonista β_2 y después de una sesión de fisioterapia, debe transcurrir al menos media hora entre su administración y la de antibióticos inhalados	IIa	B	(3)

Tabla 9 – Manejo con solución salina hipertónica

Recomendaciones	Nivel de evidencia	Grado de recomendación	Guía
El suero salino hipertónico inhalado aumenta el aclaramiento mucociliar y mejora la función pulmonar en forma transitoria pero no sostenida, la dosis es de 4 ml 2 veces al día; por su efecto irritante puede incrementar la hiperreactividad bronquial por lo cual se recomienda la administración de broncodilatadores antes de su uso	Ia	A	(3)
La administración de soluciones hipertónicas son una estrategia terapéutica que puede mejorar el aclaramiento mucociliar y el FEV1; sin embargo, sus efectos clínicos y funcionales no se equiparan con la administración de dornasa alfa. En la gran mayoría de los pacientes no tiene efectos adversos o estos son menores	Ib	A	(3)
Para pacientes > 6 años se recomienda el uso crónico de solución salina hipertónica inhalada para mejorar la función pulmonar y disminuir las exacerbaciones	Moderado	B	(17)

un agonista β_2 adrenérgico inhalado. Estos efectos benéficos se han evidenciado en estudios comparándola con placebo¹⁶ (tabla 9).

N-acetil cisteína

Despolimeriza el moco rompiendo enlaces disulfuro, por lo cual se planteó la hipótesis de que la rotura de estos puentes disminuye la viscosidad del moco y mejora el drenaje bronquial. Sin embargo ninguno de los estudios demostró un beneficio clínico en la mejoría de la función pulmonar, tampoco se reportaron efectos adversos¹⁷ (tabla 10).

Agentes antiinflamatorios

Se utilizan a menudo en el tratamiento de enfermedad pulmonar de la FQ, porque la respuesta inflamatoria en las vías respiratorias es excesiva, siendo causa importante de destrucción de las vías respiratorias que con el tiempo conduce a bronquiectasias y enfermedad pulmonar obstructiva¹⁷.

Antiinflamatorios esteroideos

Se ha encontrado que su utilización oral manifiesta un efecto positivo sobre la función pulmonar, sin embargo los periodos prolongados están limitados debido a los efectos secundarios^{16,18} (tabla 11).

Tabla 10 – Manejo con N-acetil cisteína

Recomendaciones	Nivel de evidencia	Grado de recomendación	Guía
La evidencia es insuficiente para dar una recomendación a favor o en contra del uso de N-acetil cisteína inhalada con el fin de mejorar la función pulmonar y reducir las exacerbaciones	Pobre	I	(17)

Tabla 11 – Manejo con antiinflamatorios esteroideos

Recomendaciones	Nivel de evidencia	Grado de recomendación	Guía
Los corticoides orales están indicados en la reagudización infecciosa, que a pesar de estar recibiendo tratamiento antibiótico apropiado persista con obstrucción bronquial, en estos casos se sugiere iniciar prednisona 1-2 mg/kg/día con un tope máximo de 40 mg/día durante 5-7 días	Ia Ia	B B	(3) (15)
En pacientes entre 6 y 18 años no se recomienda el uso crónico de corticoides orales para mejorar la función pulmonar y disminuir las exacerbaciones, excepto si presentan antecedente de asma o cursan con aspergilosis broncopulmonar alérgica	Buena	B	(17)
Se ha demostrado que el uso rutinario de corticoides inhalados en pacientes con FQ solo es útil en pacientes con hiperreactividad bronquial o asma	Ia	A	(15)
En pacientes entre 6 y 18 años no se recomienda el uso rutinario de corticoides inhalados para mejorar la función pulmonar y disminuir las exacerbaciones, excepto si presentan antecedente de asma o cursa con aspergilosis broncopulmonar alérgica	Moderada	D	(17)
No hay evidencia suficiente para recomendar el uso rutinario de corticoides en el tratamiento de las exacerbaciones pulmonares	NP	I	(18)

NP: no se publica.

Modificadores de leucotrienos

Leucotrienos (LTC₄, LTD₄, y LTE₄) se producen principalmente en eosinófilos, mastocitos y macrófagos, encontrando gran cantidad de estas sustancias en las secreciones de las vías respiratorias de estos pacientes. Esto muestra que la inhibición de esta vía inflamatoria podría resultar beneficiosa aunque la evidencia es insuficiente debido a los pocos estudios publicados¹⁷ (tabla 12).

Cromoglicato de sodio

Se ha utilizado en el tratamiento de la hiperactividad bronquial en pacientes con FQ. Sin embargo los estudios publicados incluyeron pocos pacientes y no demostraron ningún beneficio, aunque tampoco se reportaron efectos secundarios¹⁷ (tabla 13).

Otras complicaciones

La Guía práctica clínica y manual de procedimientos. Fibrosis quística, Ecuador, es la única que hace mención del manejo de otras complicaciones en los pacientes con FQ, como hemoptisis, neumotórax y aspergilosis³.

Hemoptisis

Es una complicación común en pacientes con FQ. El sangrado en la mayoría de las ocasiones proviene de la circulación arterial, por lo que se hace necesaria la realización de embolización como parte fundamental del tratamiento⁵ (tabla 14).

Neumotórax

Se produce como consecuencia del aumento de presión intraalveolar secundario a la obstrucción de las vías aéreas por secreciones viscosas. Debido a la alta frecuencia de colonización bacteriana en pacientes con FQ, puede dar cabida a una colección compleja que requiera manejo quirúrgico (toracotomía y/o pleurodesis posterior)⁵ (tabla 15).

Aspergilosis

El *Aspergillus fumigatus* es un hongo aislado a menudo en pacientes con FQ y el espectro comprende la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), el aspergiloma y la aspergilosis necrosante. La prevalencia de ABPA es del 2-10% en los pacientes con FQ, mientras que la presencia de aspergiloma es poco frecuente⁵ (tabla 16).

Tabla 12 – Manejo con modificadores de leucotrienos

Recomendaciones	Nivel de evidencia	Grado de recomendación	Guía
En pacientes > 6 años la evidencia es insuficiente para recomendar el uso rutinario de modificadores de leucotrienos para mejorar la función pulmonar y reducir exacerbaciones	Pobre	I	(17)

Tabla 13 – Manejo con cromoglicato de sodio

Recomendaciones	Nivel de evidencia	Grado de recomendación	Guía
En pacientes mayores > 6 años la evidencia es insuficiente para recomendar el uso crónico de rutina del cromoglicato de sodio para mejorar la función pulmonar y reducir las exacerbaciones	Pobre	I	(17)

Tabla 14 – Manejo de la hemoptisis

Recomendaciones	Nivel de evidencia	Grado de recomendación	Guía
La eficacia de la embolización para controlar el sangrado es del 75% en el primer intento y aumenta en los siguientes; esta técnica no está exenta de riesgos, pudiendo provocar serias complicaciones e incluso la muerte. Se pueden realizar hasta 3 intentos en un mismo episodio, antes de recurrir a la cirugía y el trasplante	Ia	A	(6)

Tabla 15 – Manejo del neumotórax

Recomendación	Nivel de evidencia	Grado de recomendación	Guía
En los niños, cuando no se consigue retirar el drenaje en 2 semanas, se debe plantear la indicación quirúrgica por el riesgo de infección pleural (empiema). En adultos, casi siempre con peor situación funcional y mayor riesgo quirúrgico, se tiende a ser más conservador esperando hasta 4 semanas. También se debe plantear la cirugía cuando han tenido en el mismo lado más de 2 episodios previos de neumotórax que precisaron drenaje	Ia	B	(6)

Tabla 16 – Manejo de la aspergilosis broncopulmonar alérgica

Recomendaciones	Nivel de evidencia	Grado de recomendación	Guía
Los corticoides sistémicos constituyen el tratamiento principal, se indica prednisolona 2 mg/kg/día (máximo 40 mg/día) por 2 semanas, luego 1 mg/kg/día por 2 semanas. Reevaluar la respuesta con IgE sérica y radiografía de tórax. Luego se recomienda la prednisolona en días alternos por 4 a 6 meses. La reducción de la dosis dependerá de la respuesta clínica y la serológica (IgE total). Puede haber recaídas entre el 2.º y 3.º año, necesitando dosis altas por periodos más largos	Ia	B	(6)
El tratamiento antifúngico es complementario al de corticoides, los antifúngicos recomendados para aspergilosis broncopulmonar alérgica son: itraconazol, la dosis en < 12 años es de 5 mg/kg/día, en > 12 se recomienda una dosis máxima de 400 mg/día dosis máxima, esto mientras dure el tratamiento con corticoides; el voriconazol es una buena alternativa. La anfotericina B nebulizada se usa en casos difíciles, su dosis es 5-10 mg 2 veces al día después de fisioterapia y previo uso de agonista β_2 inhalado. Con estos medicamentos se recomienda vigilar las funciones renal y hepática	Ib	B	(6)

Discusión

Esta revisión muestra que las GPC de FQ publicadas desde 2005 hasta el 2013 son muy heterogéneas en términos de calidad según las puntuaciones. Nosotros utilizamos un instrumento validado llamado AGREE II para evaluar la calidad de las guías, sin embargo consideramos que este instrumento tiene desventajas, ya que la puntuación en la mayoría de sus ítems es subjetiva, lo que cual puede subestimar o sobreestimar su puntuación, pero entendemos que esta es la razón para que su aplicación la realicen más de 2 evaluadores.

Se han publicado GPC donde se utiliza la herramienta DELBI, sin embargo en la última versión de la Guía metodológica para la elaboración de guías de práctica clínica con evaluación económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano se ha propuesto utilizar el AGREE II porque fortalece la evaluación de la participación de los expertos clínicos y epidemiólogos, y tiene en cuenta las preferencias de los pacientes así como la aplicabilidad de la guía, por lo cual ha ganado mayor aceptación internacional en los últimos años¹⁰.

Los dominios de más baja puntuación fueron rigor en la elaboración y aplicabilidad, los cuales merecen una atención especial. Por ejemplo, en el rigor de la elaboración no se especifica en cada una de las guías los métodos de búsqueda ni las fortalezas, y limitaciones del conjunto de la evidencia son claras. Solo la Guía de práctica clínica y manual de procedimientos de Ecuador fue revisada por expertos externos antes de su publicación y es la única que propone un plan para su actualización. En cuanto a la aplicabilidad, en ninguna de las guías se mencionan factores facilitadores o barreras para su aplicación, tampoco se consideraron las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos económicos, sin embargo, cabe anotar que la Guía práctica clínica y manual de procedimientos de Ecuador proporciona consejos y herramientas sobre cómo llevar las recomendaciones a la práctica y ofrece criterios para su auditoría.

Las GPC que cumplieron con la puntuación en los dominios de rigor e independencia $\geq 60\%$ según AGREE II especificaron los sistemas para clasificación del nivel de evidencia y grado de recomendaciones, excepto la GPC *Cystic fibrosis pulmonary guidelines: Treatment of pulmonary exacerbations*, que solo menciona el grado de recomendación, sin tener en cuenta el nivel de evidencia. Esto es relevante debido a que los usuarios de las GPC pueden basar sus decisiones en la información encontrada en estas. Sin embargo, observamos que en la mayoría de las GPC no se profundiza en el tópico de complicaciones y su tratamiento.

Las 4 guías describen a la *Pseudomonas* como una de las principales bacterias asociadas con la infección/colonización del tracto respiratorio, por lo que se debe tratar para disminuir las exacerbaciones y mejorar la función pulmonar. Solo las guías de Ecuador y Chile describen las dosis, frecuencia y duración de los medicamentos que se deben utilizar. La de Ecuador habla sobre el uso de colistimetato de sodio como alternativa al uso de la tobramicina.

En la GPC de *Cystic fibrosis pulmonary guidelines: Chronic medications for maintenance of lung health*, todas sus recomendaciones están dirigidas a la población mayor de 6 años. Los

autores no aclaran por qué sus recomendaciones van dirigidas a esta población, sin tomar en cuenta a los menores de 6 años, lo cual nos hace pensar que no hay suficientes estudios para recomendar un manejo en los pacientes de este grupo etario. Las demás GPC establecen recomendaciones generales para los pacientes con FQ.

En las GPC evaluadas se reporta un efecto benéfico en cuanto al uso de tratamientos destinados al cuidado de la vía aérea, entre los cuales el más importante es el uso de la dornasa alfa nebulizada, acompañada de terapia respiratoria, con un buen nivel de evidencia y grado de recomendación. En comparación con otros mucolíticos como la N-acetil cisteína y la solución salina hipertónica, no se encuentran estudios que superen su eficacia.

En cuanto al uso de corticoides orales e inhalados, no se puede obtener una única recomendación clara, ya que existen 2 GPC que están a favor del uso de los corticoides inhalados y orales, y 2 GPC que consideran que no existe suficiente evidencia para recomendar su uso en el manejo de las exacerbaciones pulmonares, sin embargo lo que sí se puede concluir es que tienen gran utilidad en pacientes que cursan con asma y/o ABPA.

La GPC *Cystic fibrosis pulmonary guidelines: Chronic medications for maintenance of lung health*, es la única que incluye el manejo con modificadores de leucotrienos y con cromoglicato de sodio, pero ambos medicamentos con evidencia insuficiente para mejorar la función pulmonar y reducir las exacerbaciones.

La única GPC que tiene en cuenta otras complicaciones pulmonares aparte de las exacerbaciones, es la guía de Ecuador, por lo cual solo contamos con sus recomendaciones, considerando esto como un factor desfavorable para los usuarios de las GPC, dado que muestra que no se han realizado suficientes estudios en cuanto al manejo de las demás complicaciones pulmonares que ayuden a disminuir su incidencia, y asimismo mejorar la calidad del vida de los pacientes con FQ.

Esta revisión no incluyó la GPC colombiana, ya que se socializó en 2014. Varias recomendaciones que se muestran en nuestro artículo pueden ser diferentes a las reportadas en la GPC nacional, porque en nuestra revisión no se incluyeron los últimos estudios primarios que pueden mostrar cambios en cuanto costo-efectividad.

Conclusiones

- El mejor antibiótico inhalado para uso crónico con el fin de mejorar la función pulmonar y disminuir las exacerbaciones es la tobramicina.
- La dornasa alfa de manera rutinaria y crónica es el mejor mucolítico en comparación con la solución salina hipertónica y la N-acetil cisteína para mejorar la función pulmonar y disminuir las exacerbaciones.
- El uso de corticoides es controvertido, pero tiene clara utilidad en pacientes que cursan con asma y/o ABPA.
- En las GPC se sugiere introducir otras complicaciones que se presentan en los pacientes con FQ y su manejo, como son neumotórax, bronquiectasias, hemoptisis e hipertensión pulmonar.
- La GPC de mejor calidad hasta la fecha es la de Ecuador.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: A consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr*. 1998;132:589-95.
2. Girón R, Salgado A. Monografías de la Sociedad Madrileña de Neumología y Cirugía Torácica. Fibrosis quística. Madrid: ERGON; 2005. p. 192.
3. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Dirección Nacional de Normatización. Fibrosis quística: Guía práctica clínica y manual de procedimientos. Quito: El Ministerio; 2013. 94 p.
4. Parra W. Fibrosis quística. *Iatreia*. 1991;4:26-9.
5. Ng MY, Flight W, Smith E. Pulmonary complications of cystic fibrosis. *Clin Radiol*. 2014;69:e153-62.
6. Canton R, Cobos N. Tratamiento antimicrobiano frente a la colonización pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa* en el paciente con fibrosis quística. *Arch Bronconeumol*. 2005;41:1-25.
7. Federación Española contra la Fibrosis Quística. Los tres pilares del tratamiento de la fibrosis quística. [Documento en Internet]. Valencia: La Federación [citado 15 Nov 2015]. Disponible en: <http://media.fqcantabria.org/documentos/123.pdf>
8. Ciofu O, Hansen CR, Høiby N. Respiratory bacterial infections in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2013;19:251-8.
9. Asensio de la Cruz O, Bosque A, de los Ríos C, Montón M, Espasa A. Fibrosis quística. Manifestaciones respiratorias. *Pediatr Integral*. 2012;16:156-69.
10. Ministerio de la Protección Social. Guía metodológica para la elaboración de guías de práctica clínica con evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano. Bogotá: El Ministerio; 2010. p. 384.
11. Watine J, Friedberg B, Nagy E, Onody R, Oosterhuis W, Bunting PS, et al. Conflict between guideline methodologic quality and recommendation validity: A potential problem for practitioners. *Clin Chem*. 2006;52:65-72.
12. U.S. Preventive Services Task Force. [Internet]. Rockville [citado 18 Nov 2015]. Disponible en: <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/>
13. Centre for Evidence-Based Medicine.[Internet]. Oxford: El Centro [citado 18 Nov 2015]. Disponible en: <http://www.cebm.net/>
14. Lezana JL. Fibrosis quística. Guías clínicas para el diagnóstico y tratamiento. México: Intersistemas; 2008. p. 104.
15. Ministerio de salud de Chile. Guía clínica fibrosis quística. Santiago de Chile: Minsal; 2007. 77 p.
16. Jimenez S, Bousoño C, Ruiz del arbol P. Patología pulmonar en la fibrosis quística. *Bol Pediatr*. 2007;47:7-13.
17. Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, Goss CH, Mogayzel PJ, Willey-Courand DB, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176:957-69.
18. Flume PA, Mogayzel PJ, Robinson KA, Goss CH, Rosenblatt RL, Kuhn RJ, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: Treatment of pulmonary exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:802-8.