

ARTÍCULO ESPECIAL

## Protocolo de seguimiento de pacientes con fibrosis quística diagnosticados por cribado neonatal



Silvia Gartner<sup>a,\*</sup>, Pedro Mondéjar-López<sup>b</sup>, Óscar Asensio de la Cruz<sup>c</sup> y Grupo de Trabajo de Fibrosis Quística de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica<sup>1</sup>

<sup>a</sup> Unidad de Fibrosis Quística y Neumología Pediátrica, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

<sup>b</sup> Unidad de Neumología Pediátrica y Fibrosis Quística, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

<sup>c</sup> Unidad de Fibrosis Quística y Neumología y Alergia Pediátrica, Hospital de Sabadell, Parc Taulí Hospital Universitario, Barcelona, España

Recibido el 29 de septiembre de 2018; aceptado el 14 de noviembre de 2018

Disponible en Internet el 28 de diciembre de 2018

### PALABRAS CLAVE

Fibrosis quística;  
Cribado neonatal;  
Protocolo de diagnóstico y seguimiento

### KEYWORDS

Cystic fibrosis;  
Newborn screening;  
Guidelines for diagnosis and treatment

**Resumen** El diagnóstico de fibrosis quística (FQ) a través del cribado neonatal (CN) está bien establecido en muchos países y brinda la oportunidad de un diagnóstico y tratamiento temprano antes del desarrollo de daño estructural pulmonar irreversible.

En 1999, Cataluña, Castilla-León y las Islas Baleares iniciaron el programa CN para FQ. En los últimos 10 años su implementación se extendió rápidamente y todas las autonomías ofrecen el programa CN para FQ desde 2015. Hay varias estrategias diferentes en toda España. Creemos que es muy oportuno contar con una guía actualizada y consensuada para el diagnóstico, el seguimiento y el tratamiento de los pacientes diagnosticados de FQ mediante CN.

© 2019 Asociación Española de Pediatría. 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/>).

### Follow-up protocol of patients with cystic fibrosis diagnosed by newborn screening

**Abstract** Newborn screening (NBS) for cystic fibrosis (CF) is well-established in many countries and provides the opportunity for an early diagnosis and treatment before the development of irreversible structural lung damage.

In 1999, Catalonia, Castilla-León, and the Balearic Islands started the NBS programme for CF. In the last 10 years its implementation rapidly spread and all the autonomies offer the NBS

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [sgartner@vhebron.net](mailto:sgartner@vhebron.net) (S. Gartner).

<sup>1</sup> En el anexo se relacionan los nombres de los autores del Grupo de Trabajo de Fibrosis Quística de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica.

programme for CF since 2015. There are many different strategies across Spain. It is believed that it is very opportune to have an updated and consensual guide for the diagnosis, follow-up, and treatment of patients diagnosed by neonatal screening.

© 2019 Asociación Española de Pediatría. 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 la enfermedad genética grave con patrón de herencia autosómica recesiva más frecuente en la población caucásica, con una incidencia de 1 de cada 1.800-25.000 recién nacidos (RN) dependiendo de la región o etnia de origen. En el año 2016 la Canadian Cystic Fibrosis Foundation publicó una mediana de supervivencia de 53,3 años<sup>1</sup>. El aumento tan importante de la supervivencia de estos pacientes es debido a una serie de factores a los que ha contribuido de forma determinante la implementación del diagnóstico precoz a través del cribado neonatal (CN) del RN.

La FQ cumple los requisitos para que su detección precoz y el CN está justificado para conocer la incidencia real de la enfermedad, para un asesoramiento genético precoz y para iniciar un tratamiento inmediato destinado a prevenir o minimizar el daño pulmonar, ya que en la actualidad hay disponibles moléculas dirigidas a corregir el defecto en la proteína CFTR defectuosa.

Desde el año 2015 el CN se lleva a cabo en todas las comunidades autónomas de España.

Creemos que es muy oportuno disponer de una guía actualizada y consensuada para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de aquellos casos que cumplen los requisitos diagnósticos. El trabajo describe de forma resumida todos los aspectos multidisciplinarios para el manejo de estos pacientes.

## Beneficios y riesgos del cribado neonatal de fibrosis quística

En la actualidad, la mayoría de los profesionales dedicados al cuidado de los pacientes con FQ están de acuerdo en que un programa de CN bien diseñado conlleva un balance beneficio/riesgo positivo en el que los beneficios (nutricionales, respiratorios, de erradicación precoz de microorganismos, asesoramiento genético y participación en ensayos clínicos de intervención precoz) superan a las desventajas (sobre todo en el ámbito psicosocial), y que resulta coste-efectivo a largo plazo<sup>2-5</sup>. Para garantizar los beneficios de un CN, una vez hecho el diagnóstico, los pacientes con FQ deben ser controlados adecuadamente (siguiendo los estándares estatales de cuidado) en unidades de referencia de FQ<sup>6,7</sup>. La mayoría de los riesgos del CN se minimizan si se llevan a cabo las siguientes actuaciones<sup>6</sup>: a) instaurar un programa de CN adaptado a las características poblacionales, b) ofrecer comunicación e información efectiva a los padres durante el

proceso diagnóstico, tanto en afectos como en portadores o falsos positivos, intentando disminuir el tiempo de espera para el diagnóstico definitivo al mínimo posible; c) ofertar un seguimiento clínico en estos niños.

## Protocolos de cribado neonatal en España

### Tripsina (*tripsinógeno*) inmunorreactiva

Los niveles en suero de la tripsina inmunorreactiva (TIR) son más altos en los RN con FQ y permanecen elevados más tiempo que en aquellos que no están afectados por la enfermedad<sup>8,9</sup>.

Un nivel elevado de TIR al nacimiento no es específico de FQ, ya que hay RN sanos que muestran elevaciones transitorias de esta enzima. La especificidad de una única muestra elevada de TIR es baja, por lo que se han desarrollado protocolos basados en el análisis del ADN en la primera muestra del RN (TIR+ADN) que es el más implementado en España, o en la solicitud de una segunda muestra para medir la TIR con el análisis posterior del ADN (TIR+TIR+ADN), o la prueba del sudor (*fig. 1*). Cabe recordar que en los lactantes con íleo meconial los valores de TIR son normales en hasta un 30% de los casos. La estrategia TIR+TIR solo se emplea en algunas comunidades autónomas.

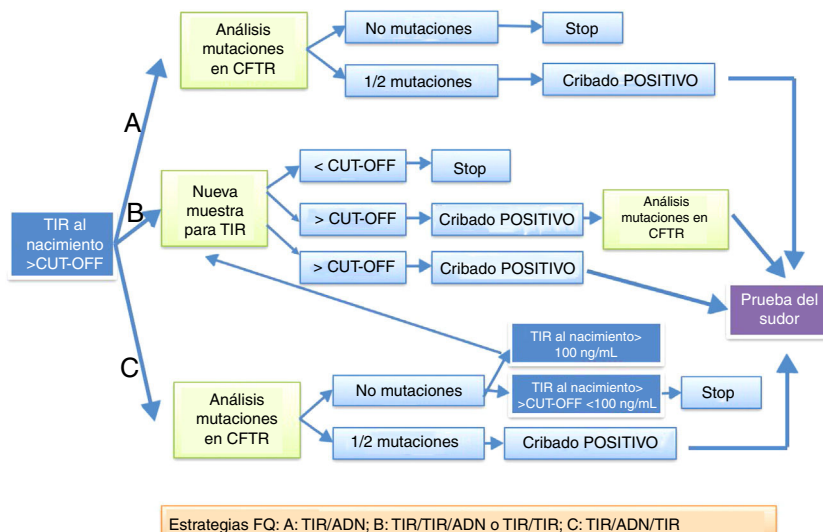
En España existen 3 estrategias: TIR+TIR, TIR+TIR+ADN y TIR+ADN+TIR.

### Estudio genético de fibrosis quística

El estudio genético forma parte de la mayoría de los programas de CN de FQ y se realiza en aquellas muestras que presentan un nivel de TIR superior al punto de corte decidido. Cada población deberá aplicar un programa de acuerdo con su espectro mutacional.

Tras el estudio genético a un RN con una TIR elevada, son posibles 4 resultados:

- Si se encuentran 2 mutaciones causantes de FQ, se debe realizar la prueba del sudor y el estudio de segregación, a fin de corroborar que cada una de las mutaciones procede de uno de sus progenitores.
- Si se encuentra una sola mutación, debe realizarse la prueba del sudor. Si la prueba del sudor es dudosa, se debe ampliar el estudio molecular para intentar caracterizar la segunda mutación. Si la prueba del sudor es negativa, se asume al RN como portador.



**Figura 1** Protocolos de actuación en el diagnóstico por cribado neonatal de la fibrosis quística propuestos en la *European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening*<sup>7</sup> y que se realizan en España.

c) Si no se encuentran mutaciones y la prueba del sudor es normal, estos serían los falsos positivos del programa.

Otro grupo es el de aquellos neonatos en los que no se llega a alcanzar un diagnóstico concluyente, ni siquiera mediante pruebas confirmatorias, y para los que recientemente el grupo de trabajo europeo de CN de FQ ha propuesto el término CFSPID (del inglés *cystic fibrosis screen positive, inconclusive diagnosis*)<sup>10</sup>. Este grupo incluye:

- RN en los que se ha encontrado una mutación CFTR en solo un alelo y valores intermedios de cloro en sudor (30-59 mmol/L).
- Aquellos que presentan una mutación CFTR en cada alelo, pero solo una de ellas está clasificada como causante de FQ, y valores de cloro en sudor normales (<30 mmol/L).

Se debe hacer un seguimiento de este último grupo de pacientes de forma regular, ya que en algunos casos se realiza el diagnóstico de FQ a edades posteriores por aparición de síntomas y elevación del cloro en sudor.

### Prueba del sudor

La prueba del sudor es la piedra angular del diagnóstico de la FQ. Los RN con una prueba de CN de FQ positiva deben ser remitidos para una prueba del sudor únicamente a unidades de FQ con una experiencia acreditada en el diagnóstico.

La prueba del sudor tiene 3 fases: 1) Estimulación mediante iontoforesis con pilocarpina. 2) Recogida de la muestra durante 30 min mediante uno de 2 métodos: el sistema Macroduct o bien papel de filtro o prepesados (sistema original de Gibson y Cooke). El volumen de la muestra debe ser de, al menos, 15 µL (Macroduct) o 75 mg (gasa). 3) Determinación de la concentración de cloro mediante titulación por coulometría en clorómetro<sup>11</sup>.

No se acepta para la confirmación del diagnóstico determinar únicamente la conductividad del sudor mediante

*nanoduct* o *sweat check* (Macroduct). Las muestras deben ser analizadas inmediatamente.

La prueba se clasifica como «normal» si el valor de cloro es < 30 mmol/L; «intermedia» si es 30-59 mmol/L y «positiva», si es ≥60 mmol/L<sup>12</sup>.

Aquellos en los que persisten valores intermedios deben ser estudiados, incluyendo un estudio genético ampliado y la repetición de la prueba del sudor a los 6 meses.

### Visita informativa sobre el resultado del cribado neonatal

La realización del CN suscita un grado de ansiedad en los padres. Por ello es recomendable que el resultado se comunique pronto, a ser posible el mismo día en que se complete el estudio.

Si el RN está afecto de FQ, se dará una información general de todas las pruebas realizadas de la enfermedad, así como de los resultados esperanzadores de los nuevos tratamientos y de la extensa investigación que se lleva a cabo, lo que proporciona una nueva perspectiva optimista sobre la enfermedad.

Al final de la visita, si el RN no está afecto, se emitirá un informe en el que se refleje que el niño no tiene FQ o que es portador y se ofrecerá asesoramiento genético a los padres<sup>13</sup>.

### Visita inicial del recién nacido con fibrosis quística

El diagnóstico de FQ mediante CN es inesperado para los padres, ya que, en la mayoría de las ocasiones, el RN todavía no presenta manifestaciones clínicas. Por ello, debe manejarse cuidadosamente el impacto psicosocial que produce en la familia<sup>14</sup>.

Los aspectos más importantes que tratar son:

- Dar una visión general de la enfermedad.
- Introducir el concepto de «equipo de cuidados».

- Manejar las expectativas de la familia.
- Ofrecer apoyo psicológico.

Uno de los aspectos destacados de la visita es que la información aportada sea básica, positiva, sensible y empática, expuesta con términos fácilmente comprensibles<sup>15</sup>.

En la [tabla 1](#) se especifican los procedimientos en la primera visita.

## Manejo inicial del recién nacido con fibrosis quística

### Digestivo

Se recomienda un seguimiento clínico por el gastroenterólogo pediátrico cada 1-2 semanas tras el diagnóstico a fin de asegurar una nutrición adecuada y, luego, mensual en los 3 primeros meses. Si el estado del paciente es el adecuado, los controles posteriores pueden realizarse cada 2-3 meses.

### Nutrición

El principal objetivo de la intervención nutricional en la FQ consiste en promover el crecimiento y el desarrollo normales para la edad ([tabla 2](#)).

Se recomienda fomentar la lactancia materna a demanda. Independientemente del tipo de lactancia, se administrarán enzimas pancreáticas en los pacientes con insuficiencia pancreática (IP)<sup>16,17</sup>.

La introducción de la alimentación complementaria debe hacerse de forma habitual a partir de los 6 meses en caso de lactancia materna exclusiva y entre los 4 y los 6 meses en los alimentados con fórmula artificial<sup>18,19</sup>.

### Función pancreática y hepática

Ya en el periodo neonatal, los niños afectados de FQ pueden presentar hipovitaminosis e IP.

En el caso de advertir clínicamente una probable IP, o tener 2 mutaciones que se asocien a ella, se iniciará la administración de enzimas pancreáticas y vitaminas ([tabla 3](#)) aunque, si bien no se debe retrasar, lo preferible y aconsejable es tener el resultado de la elastasa fecal para iniciar el tratamiento.

Existen diversas formulaciones ([tabla 4](#)). Las enzimas deben tomarse con cada comida. Se recomienda administrarlas con agua o alimentos ácidos como zumo o compota de manzana para evitar así que la cubierta de las microcápsulas se abra antes de tiempo<sup>20</sup>. La suplementación sistemática con vitaminas liposolubles (A, D, E y, en menor grado, K) está indicada en todos los lactantes con IP ([tabla 5](#))<sup>16</sup>.

El hígado puede afectarse de forma heterogénea ([tabla 6](#)).

No debemos olvidar la recomendación de suplementar cloruro sódico en periodos de calor.

### Respiratorio

#### Técnicas que mejoran el aclaramiento mucociliar

Las secreciones deshidratadas de estos pacientes ocasionan disfunción en el aclaramiento mucociliar, lo que da lugar a un círculo vicioso de inflamación e infección pulmonar crónica,

por lo que el inicio de la *fisioterapia respiratoria* debe ser precoz<sup>21</sup>. Existen varias técnicas de fisioterapia respiratoria a estas edades: percusión y drenaje postural, y compresión torácica de alta frecuencia. La evidencia actual no permite afirmar qué método es mejor.

El tratamiento con *DNasa* reduce la viscosidad del moco y facilita el aclaramiento mucociliar. Se administran 2,5 ml nebulizados/día (previo broncodilatador), en mayores de 6 años; en preescolares, solo se considerará en determinados casos.

El *suerro salino hipertónico* actúa como agente osmótico restaurando el líquido de la superficie de la vía aérea. La nebulización de 4 ml de este suero al 7%, 2 veces al día (previo broncodilatador) en pacientes mayores de 6 años mostró eficacia en la función pulmonar y en las exacerbaciones<sup>22,23</sup>.

### Tratamiento de la inflamación

La *azitromicina* modula la producción de citocinas e indirectamente interviene en la formación de biofilms. En los casos en los que se indique (por ejemplo, en cultivos persistentes positivos a *Pseudomonas*), se debe administrar 3 veces por semana, a la dosis habitual, vigilando la función hepática y teniendo en cuenta que su continua coadministración con tobramicina inhalada podría disminuir el efecto de esta última<sup>24</sup>.

### Infecciones respiratorias

*Prevención de la infección.* La realización del CN de FQ permite instruir a la familia y al niño desde pequeño sobre la importancia de la higiene de manos en el entorno familiar<sup>25</sup>.

En la consulta se aconseja minimizar el tiempo de espera, utilizar sus propios juguetes y usar mascarilla<sup>26</sup>. Actualmente es unánime la recomendación de una segregación universal a todos estos pacientes. Son recomendables las vacunas reglamentarias del calendario vacunal, incluida la de la gripe (en mayores de 6 meses) y evitar la asistencia a guardería.

*Tratamiento de las primoinfecciones bacterianas.* La ocupación por secreciones viscosas de las vías respiratorias, característica de estos pacientes, produce de forma secundaria infecciones recurrentes por microorganismos. Los más frecuentes son:

#### *Staphylococcus aureus.*

##### A) *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina

No hay evidencias suficientes a favor o en contra para recomendar la erradicación del *S. aureus* o el uso de profilaxis<sup>27</sup>. Los fármacos más utilizados son: amoxicilina-clavulánico, cefadroxilo y trimetropim-sulfametoxazol (TMP-SMX) por vía oral durante 14-21 días. Se aconseja realizar cultivo de secreciones una semana después de finalizar el tratamiento ([tabla 7](#)).

##### B) *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina

En pacientes asintomáticos o con clínica leve: TMP-SMX, linezolid, 2-4 semanas<sup>28</sup>. En pacientes con clínica grave se recomienda tratamiento con antibióticos intravenosos durante 2-3 semanas con vancomicina o teicoplanina. En el caso de cronicidad, una opción es usar vancomicina nebulizada durante 2-3 semanas.

*Haemophilus influenzae.* Si el paciente tiene clínica, la amoxicilina-clavulánico y TMP-SMX (2-4 semanas) son los antibióticos más utilizados.

**Tabla 1** Calendario de visitas programadas

Edad en meses	Diagnóstico <sup>a</sup>	24-48 h <sup>1</sup>	1 <sup>b</sup>	2	3	4	5	6	8	10	12	Cada 2-3	24
<b>Cuidados</b>													
Información del diagnóstico <sup>c</sup>	X	X		C									
Leche materna	X	X	X	X	X	X							
Inicio de enzimas pancreáticas en IP <sup>d</sup>	V	V	X	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Suplemento de sal	V	V						X					
Inicio de vitaminas	V	V											
Historia y exploración, antropometría	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Fisioterapia <sup>e</sup>			X										
Cálculo de ingesta y dosis de enzimas en IP			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Inmunizaciones <sup>f</sup>				X		X		X			X		
<b>Test diagnósticos</b>													
Test de sudor	X	C	X <sup>g</sup>	X <sup>g</sup>									
Estatus pancreático <sup>h</sup>	V	V	V	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C
Cultivo respiratorio <sup>i</sup>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Rx de tórax													C
TC de tórax <sup>j</sup>													C
Niveles de vitaminas <sup>k</sup>	X		V	V	V						X		X
Bioquímica <sup>l</sup>	X		V	V	V						X		X
Broncoscopia <sup>m</sup>											C		
PFR <sup>n</sup>								X			X		X
Elastasa fecal	X										X (SP)		X
Esteatorrea	X										X		X
Ecografía abdominal	X										X		X
<b>Educación</b>													
Control de infección		X	X	X				X			X		
Información escrita <sup>o</sup>			X	X									
Registro de FQ <sup>p</sup>			V	V	V	V	V	V	V	V	V	V	V
Asesoramiento genético	V	V	V	V				C			C		
Fisioterapia			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Comportamiento alimentario						V	V		V	V		2 V <sup>16</sup>	
Tabaquismo		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

C: considerar realizarlo en esta visita; V: realizar en una de estas visitas. X: realizar en esta visita.

<sup>a</sup> Día del diagnóstico (prueba del sudor) y nueva cita a las 24-48 h del diagnóstico.

<sup>b</sup> Revisión una semana después del diagnóstico o cuando edad aproximada mayor de un mes.

<sup>c</sup> Explicar por qué sabemos que su hijo tiene FQ y dar detalles del diagnóstico, genética y repercusión en otros hermanos y familiares.

<sup>d</sup> Iniciar enzimas pancreáticas si el paciente tiene síntomas de malabsorción o elastasa fecal < 200 mcg/g o 2 mutaciones CFTR asociadas a IP.

<sup>e</sup> Instrucción en técnicas que facilitan el aclaramiento: percusión y drenaje postural. Existe controversia acerca de la más apropiada en niños asintomáticos.

<sup>f</sup> Coordinación con visitas habituales en atención primaria. Incluir *varicela*, *S. pneumoniae* y *rotavirus*. Gripe en mayores de 6 meses y palivizumab en menores de un año.

<sup>g</sup> Test de sudor en todos los hermanos.

<sup>h</sup> Si la IP no está presente al diagnóstico, repetir elastasa fecal al menos 2 veces en el primer año de vida y anualmente tras el primer año, ya que la IP puede aparecer después.

<sup>i</sup> Considerar realizar con mayor frecuencia el cultivo de muestras respiratorias si el lactante presenta síntomas.

<sup>j</sup> Aconsejable de manera rutinaria a partir de los 2 años si el niño está asintomático, o antes, si hay sintomatología. TC espiratoria, bajas dosis de radiación y cortes espiratorios para valorar la enfermedad de las vías aéreas periféricas.

<sup>k</sup> Repetir a los 1-2 meses del inicio de la suplementación. Medir con mayor frecuencia si los niveles son anormales.

<sup>l</sup> Hemograma, electrolitos, urea, creatinina, albúmina, AST, ALT, GGT, bilirrubina, fosfatasa alcalina (FA).

<sup>m</sup> Algunos centros practican lavado broncoalveolar alrededor del tercer mes y al año de vida para detección precoz de infección, de marcadores de inflamación o de aspiración/reflujo, así como biopsia bronquial con fines de investigación clínica.

<sup>n</sup> Pruebas de función respiratoria en lactantes: considerar hacerlas en los centros con disponibilidad.

<sup>o</sup> Entregar folleto con indicaciones de cómo y cuándo debe contactarse con la unidad de FQ (diario de síntomas y tratamientos prescritos y recibidos fuera de las citas programadas).

<sup>p</sup> Obtención de consentimiento informado para el registro de FQ.

Fuente: Adaptado de Borowitz et al.<sup>14</sup>.

**Tabla 2** Guía para indicación de intervención nutricional<sup>18</sup>

	<2 años	2-18 años
Estado nutricional óptimo: consejo nutricional preventivo	Peso para talla $\geq P_{50}$	IMC $\geq P_{50}$
Estado nutricional subóptimo: modificaciones dietéticas y suplemento nutricional oral	Peso para talla en $P_{10}$ - $P_{50}$ Pérdida de peso Fallo de medro	IMC $P_{10}$ - $P_{50}$ Pérdida de peso en 2-4 meses o ausencia de ganancia en 2 meses
Malnutrición persistente: nutrición enteral (sonda nasogástrica o gastrostomía)	Peso para talla $< P_{10}$ Pérdida de peso persistente o fallo de medro a pesar de suplemento oral	IMC $< P_{10}$ Caída de 2 percentiles a pesar de suplemento oral

IMC: índice de masa corporal, calculado como peso (kg)/talla (m<sup>2</sup>).

**Tabla 3** Recomendaciones de administración de terapia de sustitución pancreática en niños con insuficiencia pancreática

Niños de 0-12 meses	2.000-4.000 UI lipasa/120 ml o toma de lactancia materna
Niños de 12 meses a 4 años	1.000 UI lipasa/kg por toma <sup>a</sup> , máximo 2.500 UI/kg al día o 10.000 UI/kg al día o 4.000 UI/g grasa dieta
Niños >4 años a adultos	500 UI lipasa/kg por toma <sup>a</sup> , máximo 2.500 UI/kg al día o 10.000 UI/kg al día o 4.000 UI/g grasa dieta

<sup>a</sup> Suele recomendarse la mitad de dosis para los «snacks».

**Tabla 4** Actuales formulaciones de tratamiento sustitutivo enzimático en España

	Kreon 5.000®	Kreon 10.000®	Kreon 25.000®	Kreon 40.000®
Actividad de la lipasa (unidades)	5.000	10.000	25.000	40.000
Actividad de la amilasa (unidades)	4.000	8.000	18.000	25.000
Actividad de la proteasa (unidades)	300	600	1.000	1.600

**Tabla 5** Dosis recomendada de vitaminas liposolubles y minerales en lactantes menores de un año con insuficiencia pancreática

	Dosis diaria recomendada <sup>a</sup>	Monitorización	Precauciones
Vitamina A	1.500 UI	Retinol plasmático/RBP 0,8-2,0 Betacarotenos normales	Precaución en insuficiencia renal, osteopenia, hepatopatías
Vitamina E	40-50 UI	Vitamina E sérica >30 mcg/mL Ratio vit E/lípidos totales: >0,8 mg/g	Puede agravar la coagulopatía por déficit de vitamina K
Vitamina D	400-800 UI	25OH-vitamina D > 30 ng/ml	Niveles anormalmente bajos en pacientes con suficiencia pancreática
Vitamina K	0,3-1 mg	PIVKA-II < 2 ng/ml	Dosis no establecida. Recomendar especialmente si colestasis, hepatopatía, resección intestinal, antibióticos, hemoptisis, osteopenia
Cloruro sódico	2 mEq/kg		Considerar en todos los pacientes (insuficiencia pancreática y SP). Incrementar en épocas de calor, deporte intenso o pérdidas (fiebre, ileostomía, diarrea)

<sup>a</sup> Basadas en las recomendaciones de la European Cystic Fibrosis Society<sup>16</sup>.

Retinol sérico (mg/dL)/ retinol binding protein (RBP) (mg/dL)  $\times$  0,0734.

**Tabla 6** Afectación hepática en la fibrosis quística

Clínica	Frecuencia en %
Alteraciones analíticas aisladas	50
Cirrosis biliar focal	20-30
Cirrosis biliar multilobular	10
Hipertensión portal	2-5
Colestasis neonatal	<10
Colangitis esclerosante	Silente frecuentemente
Microlitiasis biliar/barro biliar	30
Colelitiasis	15

*Pseudomonas aeruginosa*. El tratamiento erradicador debe iniciarse tras la primera detección de *P. aeruginosa*. De los protocolos de erradicación publicados ninguno demostró superioridad. Según el consenso español, el manejo del primer aislamiento de *P. aeruginosa*<sup>29</sup> consiste en:

1) Sin clínica: ciprofloxacino oral 2-4 semanas + antibióticos nebulizados: colistina diaria (máximo 3-6 meses), o 1-3 ciclos *on-off* de tobramicina o aztreonam (máximo 6 meses).

2) Con clínica: antibioterapia sistémica + inhalada.

- Leve: ciprofloxacino oral 2-4 semanas.

- Moderada-grave: antibióticos intravenosos: ceftazidima + tobramicina (2-3 semanas).

Se aconseja realizar cultivo de secreciones una semana después de finalizar el tratamiento: si es negativo, mantener colistina diaria (máximo 3-6 meses), o 1-3 ciclos *on-off* de tobramicina o aztreonam (máximo 6 meses).

*Tratamiento de las exacerbaciones respiratorias*. Se necesita contar con una definición aceptada de exacerbación respiratoria en lactantes y preescolares con FQ. Algunos grupos la definen como cualquier cambio en la clínica respiratoria habitual.

A mayor número de exacerbaciones en los 2 primeros años de vida, mayor progresión de la enfermedad<sup>30</sup>. Ante una infección respiratoria se debe plantear inmediatamente un cultivo de secreciones respiratorias e instaurar tratamiento

**Tabla 7** Antibióticos empleados en la afectación respiratoria en la fibrosis quística

Antibiótico	Dosis diaria (mg/kg)	Vía de administración	Frecuencia (horas)
<i>Penicilinas</i>			
Amoxicilina/ ácido clavulánico	40-80	Oral	8
	100	EV	8
Cloxacilina	50-100	Oral	6
	100	EV	6
<i>Cefalosporinas</i>			
Cefuroxima	30	Oral	12
Ceftazidima	200	EV	8
Cefepime	150	EV	8
<i>Monobactámicos</i>			
Aztreonam	150-200	EV	6
	75 mg	INH	8
<i>Carbapenémicos</i>			
Meropenem	60-120	EV	8
<i>Aminoglucósidos</i>			
Amikacina	20	EV	24
Tobramicina	5-10	EV	24
Tobramicina	300 mg	INH	12
<i>Quinolonas</i>			
Ciprofloxacino	20-40	Oral	12
	20-30	EV	12
Levofloxacino	10 DM: 500 mg	Oral/EV	24 o 12
<i>Glucopéptidos</i>			
Vancomicina	60	EV	6
Teicoplanina	20	EV	12
	6-10 DM: 400 mg		(3 primeras dosis) 24 (siguientes dosis)
<i>Otros antibacterianos</i>			
Colistimetato sódico	1-2 mega unidades	INH	12
	50.000-75.000 UI/kg	EV	8
Linezolid	20-30 DM: 1.200 mg	Oral/EV	12
Cotrimoxazol	12 -20 (TMP)	Oral/EV	12

DM: dosis máxima; EV: endovenoso; INH: inhalado.

antibiótico en función de la edad, características clínicas, análisis microbiológicos previos<sup>15</sup> y con una duración de 2-4 semanas.

Si, a pesar de un tratamiento adecuado, no existe mejora, es posible que la infección sea debida a microorganismos resistentes a los antibióticos pautados (evaluar en este caso la necesidad de practicar una fibrobroncoscopia y un lavado broncoalveolar), o a la existencia de otras enfermedades como reflujo gastroesofágico, alteraciones en la deglución, etc.<sup>14,15,30</sup>. No se debe olvidar en ningún momento la fisioterapia respiratoria y una nutrición e hidratación adecuadas.

### Tratamiento del defecto básico con moduladores de la proteína CFTR

En la actualidad se dispone de tratamientos dirigidos al defecto subyacente de la enfermedad. Estas nuevas terapias pretenden mejorar la función del CFTR con compuestos que actúan sobre la proteína, ya sea con *correctores* (clase II) o con *potenciadores* (clases III y IV). Ivacaftor (Kalydeco®) es un potenciador que demostró eficacia (aumento de la función pulmonar y el índice de masa corporal, y redujo el cloro en sudor y hasta un 52% las exacerbaciones respiratorias) y seguridad en los pacientes con mutaciones de clase III<sup>31</sup>. La dosis es un comprimido de 150 mg cada 12 h coincidiendo con la ingesta de comidas grasas. En España está aprobado a partir de los 6 años y en EE. UU. a partir de los 12 meses.

La combinación de un corrector y un potenciador del CFTR, lumacaftor+ivacaftor (Orkambi®), es una nueva estrategia para los homocigotos F508del (clase II) y demostró efectos beneficiosos sobre la función pulmonar, número de exacerbaciones y calidad de vida<sup>32</sup>. La posología es de 2 comprimidos cada 12 h. Está autorizado en EE. UU. a partir de los 2 años, pero aún no está disponible en España.

### Seguimiento del recién nacido diagnosticado de fibrosis quística por cribado neonatal

#### Revisiones programadas y revisión anual

En la [tabla 5](#) se muestra el calendario de visitas programadas aconsejables en pacientes asintomáticos o con estabilidad clínica. Este calendario debe, no obstante, individualizarse en función de la sintomatología y necesidades familiares<sup>14</sup>.

Ante alguna eventualidad o duda, las familias deben poder contactar con el equipo y conocer el protocolo de actuación. Ante cualquier cambio en los síntomas que pudiera significar una exacerbación pulmonar, deben poder recibir asistencia para realización de cultivo de secreciones y valorar tratamiento antibiótico empírico<sup>33</sup>.

#### Exploraciones complementarias

En la actualidad se recomienda una radiografía de tórax cuando se sospeche una complicación, o en una exacerbación moderada o grave.

La *tomografía computarizada de tórax* (TC) es la prueba de imagen patrón oro para detectar precozmente las primeras alteraciones (atrapamiento aéreo, bronquiectasias) y su progresión: es más sensible que la radiografía de tórax.

Las bronquiectasias pueden encontrarse hasta en un 50% a la edad de 5 años<sup>34,35</sup>. El protocolo de la TC para la FQ debe incluir cortes inspiratorios y espiratorios con bajas dosis de radiación. En la mayoría de los centros se realiza una TC de rutina a partir de los 2 años (sin anestesia) y cada 2 años coincidiendo con el control anual, mientras que en otros se efectúa a partir de los 4-5 años con controles más esporádicos.

### Función pulmonar del preescolar

La espirometría forzada es la técnica más utilizada. El volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) es útil para definir la presencia de una exacerbación y su respuesta al tratamiento. Sin embargo, se ha comprobado que, aun teniendo alteraciones estructurales, los preescolares pueden mantener una función pulmonar normal.

### Índice de aclaramiento pulmonar

El índice de aclaramiento pulmonar es una prueba nueva y muy sensible que detecta alteraciones más precozmente que la espirometría, y evalúa la heterogeneidad en la distribución de la ventilación<sup>36</sup>. De momento se utiliza en ensayos clínicos<sup>37,38</sup>.

### Conclusiones

El CN de FQ ofrece una oportunidad única para el diagnóstico precoz que ha demostrado mejorar el estado nutricional, la función pulmonar y la supervivencia, y que disminuye los ingresos hospitalarios, todo ello con la posibilidad de reducir el coste terapéutico. Está ampliamente implementado en el mundo y en España. Solo se obtendrá un efecto beneficioso si se cumplen por completo las normas de atención seguida de los *standards of care*, por lo que creemos imprescindible publicar estas normas de diagnóstico y seguimiento de los pacientes con FQ diagnosticados a través del CN.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### ANEXO 1. Lista de autores del Grupo de Trabajo de Fibrosis Quística de la Sociedad de Neumología Pediátrica

María José Alonso: Instituto de Biología y Genética Molecular (IBGM), Universidad de Valladolid, Valladolid.

Marina Álvarez: Unidad de Gastroenterología Pediátrica, Hepatología y Soporte Nutricional, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

Anselmo Andrés Martín: Sección de Neumología Pediátrica, Servicio y UGC de Pediatría, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.

María Isabel Barrio Gómez de Agüero: Unidad de Neumología Pediátrica y Fibrosis Quística, Hospital Universitario La Paz, Madrid

María Jesús Cabero Pérez: Unidad de Neumología Infantil y Fibrosis Quística, Hospital Marqués de Valdecilla, Santander.



Pilar Caro Aguilera: Unidad de Neumología Infantil y Fibrosis Quística, Hospital Materno-Infantil Universitario de Málaga, Málaga.

María Cols Roig: Unidad de Neumología Infantil y Fibrosis Quística, Servicio de Pediatría, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.

Isidoro Cortell Aznar-Pérez: Servicio de Neumología y Alergia Pediátricas, Hospital Universitario La Fe, Valencia.

Jordi Costa Colomer: Unidad de Neumología Infantil y Fibrosis Quística, Servicio de Pediatría, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.

Isabel Delgado Pecellín: Unidad de Neumología Infantil y Fibrosis Quística, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla.

Amparo Escribano Montaner: Unidad de Neumología Infantil y Fibrosis Quística, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Universitat de València, Valencia.

Joan Figuerola Mulet: Unidad de Neumología Infantil y Fibrosis Quística, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.

Gloria García Hernández: Unidad de Neumología Infantil y Fibrosis Quística, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Pilar Guayarte: Unidad de Gastroenterología Pediátrica, Hospital Universitario Parc Taulí, Sabadell.

David Gil Ortega: Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

David Gómez Pastrana: Unidad de Neumología Infantil, Hospital de Jerez, Jerez de la Frontera.

Adelaida Lamas Ferreira: Unidad de Fibrosis Quística, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS), Madrid.

José Luis Marín Soria: Laboratorio de Cribado Neonatal de Cataluña, Hospital Clinic, Barcelona.

Carlos Martín de Vicente: Unidad de Neumología Pediátrica y Fibrosis Quística, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Martín Navarro Merino: Sección de Neumología Pediátrica, Servicio y UGC de Pediatría, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla.

Concepción Oliva Hernández: Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Santa Cruz de Tenerife.

Javier Pérez Frías: Unidad de Neumología Infantil y Fibrosis Quística, Hospital Materno-Infantil Universitario de Málaga, Málaga.

Estela Pérez Ruiz: Unidad de Neumología Pediátrica y Fibrosis Quística, Hospital Materno-Infantil Universitario de Málaga, Málaga.

Sandra Rovira Amigo: Unidad de Neumología Pediátrica y Fibrosis Quística, Hospital Vall d'Hébron, Barcelona.

Antonio Salcedo Posadas: Unidad de Fibrosis Quística, Hospital Universitario del Niño Jesús-Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid.

Manuel Sánchez-Solís: Unidad de Neumología Infantil y Fibrosis Quística, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia.

Josep Sirvent Gómez: Unidad de Neumología Pediátrica, Hospital Materno Infantil, Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, La Coruña.

Carlos Vázquez Cordero: Unidad de Neumología Pediátrica y Fibrosis Quística, Hospital Universitario Cruces, Bilbao.

José Ramón Villa Asensi: Unidad de Neumología y Fibrosis Quística, Hospital Universitario del Niño Jesús, Madrid.

## Bibliografía

1. Cystic Fibrosis Canadian Foundation. Annual Report 2016. Disponible en: [www.cysticfibrosis.ca/de/action/download](http://www.cysticfibrosis.ca/de/action/download).
2. Sanders DB, Zhang Z, Farrell PM, Lai HJ, Wisconsin CF Neonatal Screening Group. Early life growth patterns persist for 12 years and impact pulmonary outcomes in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2018;17:528–35.
3. Wilfond BS, Parad RB, Fost N. Balancing benefits and risks for cystic fibrosis newborn screening: Implications for policy decisions. *J Pediatr*. 2005;147:S109–13.
4. Balfour-Lynn IM. Newborn screening for cystic fibrosis: Evidence for benefit. *Arch Dis Child*. 2008;93:7–10.
5. Barben J, Castellani C, Dankert-Roelse J, Gartner S, Kashirskaya N, Linnane B, et al. The expansion and performance of national newborn screening programmes for cystic fibrosis in Europe. *J Cyst Fibros*. 2017;16:207–13.
6. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HG, Munck A, Ratjen F, et al. ECFs best practice guidelines: The 2018 revision. *J Cyst Fibros*. 2018;17:153–78.
7. Castellani C, Southern KW, Brownlee K, Dankert Roelse J, Duff A, Farrell M, et al. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. *J Cyst Fibros*. 2009;8:153–73.
8. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr*. 2008;153:S4–14.
9. Gartner S, Cobos N. Cribado neonatal en España. En: Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo MD. Tratado de fibrosis quística. Madrid: Editorial Justim FM; 2012. p. 125–138.
10. Munck A, Mayell SJ, Winters V, Shawcross A, Derichs N, Parad R, et al. Cystic Fibrosis Screen Positive Inconclusive Diagnosis (CFS-PID): A new designation and management recommendations for infants with an inconclusive diagnosis following newborn screening. *J Cyst Fibros*. 2015;14:706–13.
11. Clinical Laboratory Standards Institute (Formerly National Committee for Clinical Laboratory Standards). Sweat testing: Sample collection and quantitative analysis. Approved guideline document C34-A2, National Committee for Clinical Laboratory Standards. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2000;20:14.
12. Farrell PM, White TB, Michelle S, Howenstine MS, Munck A, Parad A, et al. Diagnosis of cystic fibrosis in screened populations. *J Pediatr*. 2017;181:S33–44.
13. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, et al. European Cystic Fibrosis Society standards of care: Best practice guidelines. *J Cyst Fibros*. 2014;13:S23–42.
14. Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, Davis S, Sabadosa K, Spear S, et al. Cystic fibrosis foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2009;155:S73–93.
15. Sermet-Gaudelus I, Mayell SJ, Southern KW, European Cystic Fibrosis Society (ECFS), Neonatal Screening Working Group. Guidelines on the early management of infants diagnosed with cystic fibrosis following newborn screening. *J Cyst Fibros*. 2010;9:323–9.

16. Turck D, Braegger CP, Colombo C, Declerq D, Morton A, Pancheva R, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr*. 2016;35:557–77.
17. Munck A. Nutritional considerations in patients with cystic fibrosis. *Expert Rev Respir Med*. 2010;4:47–56.
18. Schindler T, Michel S, Wilson AW. Nutrition management of cystic fibrosis in the 21st century. *Nutr Clin Pract*. 2015;30:488–500.
19. Munck A, Boukchedid R, Weiss L, Foucaud P, Wizla-Derambure N, Reix P, et al. Nutritional status in the first 2 years of life in cystic fibrosis diagnosed by newborn screening. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;67:123–30.
20. Borowitz D, Gelfond D, Maguiness K, Heubi JE, Ramsey B. Maximal daily dose of pancreatic enzyme replacement therapy in infants with cystic fibrosis: A reconsideration. *J Cyst Fibros*. 2013;12:784–5.
21. Mogayzel PJ, Naureckas ET, Robinson KA, Mueller G, Hadjiliadis D, Hoag JA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:680–9.
22. Elkins MR, Robinson M, Rose BR, Harbour C, Moriarty C, Guy M, et al. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2006;354:229–40.
23. Rosenfeld M, Ratjen F, Brumback L, Daniel S, Rowbotham R, McNamara S, et al. Inhaled hypertonic saline in infants and children less than six years of age with cystic fibrosis: The ISIS randomized trial. *JAMA*. 2012;307:2269–77.
24. Southern KW, Barker PM, Solis-Moya A, Patel L. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11:CD002203.
25. Saiman L, Siegel JD, LiPuma JJ, Brown R. Cystic Fibrosis Foundation; Society for Healthcare Epidemiology of America. Infection prevention and control guideline for cystic fibrosis: 2013 update. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;35:51–67.
26. Schaffer K. Epidemiology of infection and current guidelines for infection prevention in cystic fibrosis patients. *J Hosp Infect*. 2015;89:309–13.
27. Lahiri T, Hempstead SE, Brady C, Cannon CL, Clark K, Condren ME, et al. Clinical practice guidelines from the cystic fibrosis foundation for preschoolers with cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2016;137:e20151784.
28. Fusco NM, Toussaint KA, Prescott WA. Antibiotic management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-associated acute pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Ann Pharmacother*. 2015;49:458–68.
29. Cantón R, Máiz L, Escribano A, Oliveira C, Oliver A, Asensio O, et al. Consenso español para la prevención y el tratamiento de la infección bronquial por *Pseudomonas aeruginosa* en el paciente con fibrosis quística. *Arch Bronconeumol*. 2015;51:140–50.
30. Byrnes CA, Vidmar S, Cheney JL, Carlin JB, Armstrong DS, Cooper PJ, et al. Prospective evaluation of respiratory exacerbations in children with cystic fibrosis from newborn screening to 5 years of age. *Thorax*. 2013;68:643–51.
31. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Drevinek P, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med*. 2011;365:1663–72.
32. Konstan M, McKone E, Moss R, Marigowda G, Tian S, Waltz D, et al. Assessment of safety and efficacy of long-term treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation (PROGRESS): A phase 3, extension study. *Lancet Respir Med*. 2017;5:107–18.
33. García G, Martínez MT. Protocolo de control y seguimiento. En: Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo MD. *Tratado de fibrosis quística*. Madrid: Editorial Justim FM; 2012. p. 139-147.
34. Tiddens HA, Rosenow T. What did we learn from two decades of chest computed tomography in cystic fibrosis? *Pediatr Radiol*. 2014;44:1490–5.
35. Long FR, Williams RS, Castile RG. Inspiratory and expiratory CT lung density in infants and young children. *Pediatr Radiol*. 2005;35:677–83.
36. Kieninger E, Yammine S, Korten I, Anagnostopoulou P, Singer F, Frey U, et al. Elevated lung clearance index in infants with cystic fibrosis shortly after birth. *Eur Respir J*. 2017;50:1700580.
37. Kent L, Reix P, Innes JA, Zielen S, Le Bourgeois M, Braggion C, et al. European Cystic Fibrosis Society Clinical Trial Network (ECFS-CTN) Standardisation Committee Lung clearance index: Evidence for use in clinical trials in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2014;13:123–38.
38. Subbarao P, Milla C, Aurora P, Davies JC, Davis SD, Hall GL, et al. Multiple-breath washout as a lung function test in cystic fibrosis. A Cystic Fibrosis Foundation Workshop report. *Ann Am Thorac Soc*. 2015;12:932–9.