



PERÚ

Ministerio
de Salud

Instituto Nacional
de Salud



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

**HOSPITAL NACIONAL DOCENTE MADRE
NIÑO SAN BARTOLOMÉ**

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

**Guía de Práctica Clínica para el Tamizaje,
Diagnóstico, Tratamiento y Seguimiento de la
Fibrosis Quística
- Versión extensa -**

Ciudad de Lima / Perú / diciembre 2018



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dr. Hans Demetrio Vásquez Soplopuco
Jefe

Dr. Manuel Martín Catacora Villasante
Sub Jefe

Dra. María Luz Miraval Toledo
Directora General
CENTRO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

Dra. Patricia Caballero Ñopo
Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública. UNAGESP

Cápac Yupanqui 1400 Jesús María Lima 11, Perú. Telf. (511) 7481111 Anexo 2207

Esta Guía de Práctica Clínica fue generada en respuesta a un requerimiento del Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé

El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<http://www.portal.ins.gob.pe/es/cnsp/cnsp-unagesp/unagesp/documentos-tecnicos-unagesp>

Para obtener este informe a texto completo en forma gratuita solicitarlo a:

unagesp@ins.gob.pe



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Los derechos reservados de este documento están protegidos por licencia Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International. Esta licencia permite que la obra pueda ser libremente utilizada sólo para fines académicos y citando la fuente de procedencia. Su reproducción por o para organizaciones comerciales sólo puede realizarse con autorización escrita del Instituto Nacional de Salud, Perú

Cita recomendada:

Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé. Instituto Nacional de Salud. Guía de Práctica Clínica para el Tamizaje, Diagnóstico, Tratamiento y Seguimiento de la Fibrosis Quística - Versión extensa -. Lima: INS, Unidad de Análisis y Generación de Evidencias; 2018. Serie Guía Práctica Clínica N° 03-2018.

GRUPO ELABORADOR DE LA GUÍA

GRUPO ELABORADOR DE GUIAS DEL HOSPITAL NACIONAL DOCENTE MADRE NIÑO SAN BARTOLOMÉ

Ruth Bindels Dubois

Endocrinología Pediátrica y Genética
Coordinadora del Programa de
Tamizaje Neonatal
HONADOMANI San Bartolomé

Javier Jugo Rebaza

Neumólogo Pediatra
HONADOMANI San Bartolomé

Patricia Valdivieso Falcón

Gastroenteróloga Pediatra
HONADOMANI San Bartolomé

Maria Delfina Cetraro Cardó

Gastroenteróloga Pediatra
HONADOMANI San Bartolomé

Francisco Campos Guevara

Infectólogo Pediatra
HONADOMANI San Bartolomé

Francisco Mestanza Malaspina

Neumólogo Pediatra
HONADOMANI San Bartolomé

Jenny Ponce Gambini

Nefróloga Pediatra
HONADOMANI San Bartolomé

Maria Luisa Stiglich Watson

Neuróloga Pediatra
HONADOMANI San Bartolomé

Karen Sotil Bindels

Endocrinóloga Pediatra
HONADOMANI San Bartolomé

Lizeth Vanessa López Hidalgo

Psiquiatra de niños y adolescentes
HONADOMANI San Bartolomé

Eleana Calderón Grijalba

Licenciada en Enfermería
HONADOMANI San Bartolomé

Mayra Berrocal Godoy

Licenciada en Enfermería
HONADOMANI San Bartolomé

GRUPO DE EXPERTOS METODOLÓGICOS

Catherine Bonilla Untiveros

Licenciada en Nutrición
Magister en Nutrición y Alimentos
Metodóloga
Unidad de Análisis y Generación de
Evidencias en Salud Pública
Instituto Nacional de Salud

Karen Viviana Huamán Sánchez

Licenciada en Enfermería
Metodóloga
Unidad de Análisis y Generación de
Evidencias en Salud Pública

Instituto Nacional de Salud

Gloria María Carmona Clavijo

Licenciada en Obstetricia
Magister en Salud Pública
Metodóloga
Unidad de Análisis y Generación de
Evidencias en Salud Pública
Instituto Nacional de Salud

Nora Reyes Puma

Médico Cirujano
Magister en Salud Pública

*Guía de Práctica Clínica para el Tamizaje, Diagnóstico, Tratamiento y Seguimiento de la
Fibrosis Quística
- Versión extensa -*

Serie Guías Práctica Clínica N° 03-2018

Metodóloga
Unidad de Análisis y Generación de
Evidencias en Salud Pública
Instituto Nacional de Salud

Patricia Caballero Ñopo
Médico Infectólogo
Magister en Salud Pública
Metodóloga
Responsable de la

Unidad de Análisis y Generación de
Evidencias en Salud Pública
Instituto Nacional de Salud

PANEL DE EXPERTOS CLÍNICOS

Milena Trubnykova
Genetista
Instituto Nacional de Salud del Niño-Breña

Juan Francisco Rivera Medina
Gastroenterólogo Pediatra
Instituto Nacional de Salud del Niño-Breña

JanetLiz Cucho Jurado
Gastroenterólogo Pediatra
Instituto Nacional de Salud del Niño-Breña

Juan Carlos Torres Salas
Pediatra
Instituto Nacional de Salud del Niño-Breña

Patricia Llaque Quiroz
Neumóloga Pediatra
Instituto Nacional de Salud del Niño-San
Borja

Gioconda Manassero Morales
Endocrinóloga Pediatra y Genetista
Instituto Nacional de Salud del Niño-San
Borja

Carmen Rosa Dávila Aliaga
Neonatóloga Pediatra
Instituto Nacional Materno-Perinatal

Guillermo Bernaola Aponte
Neumólogo Pediatra
Hospital Nacional Edgardo Rebagliati
Martins

Ana Cecilia Bonilla Suarez
Endocrinóloga Pediatra y Genetista
Hospital Nacional Edgardo Rebagliati
Martins

Jorge Yupanqui Sandoval
Patólogo Clínica
Hospital Nacional Edgardo Rebagliati
Martins

Maria Cristina Mattos Pucahuaranga
Patólogo Clínica
Hospital Nacional Edgardo Rebagliati
Martins

Ysabel Avila León
Patóloga Clínica
Hospital Nacional Edgardo Rebagliati
Martins

Akemi Nizama Durand
Médico
Hospital Nacional Edgardo Rebagliati
Martins

Juan Carlos Ocampo Zegarra
Psiquiatra
Hospital Nacional Guillermo Almenara
Yrigoyen

Mercedes del Pilar Medina Delgado
Endocrinóloga Pediatra
Centro Médico Naval “CMST”

Martha Campos Benavente
Pediatra
Clínica Centenario Peruano Japonesa

Marco Taboada García
Licenciado en Nutrición
HONADOMANI San Bartolomé

Mariana Cabrel Palomares
Licenciada en Nutrición
Hospital Nacional Edgardo Rebagliati
Martins

Ruth Bindels Dubois
Endocrinóloga Pediatra y Genetista
Coordinadora del Programa de Tamizaje
Neonatal
HONADOMANI San Bartolomé

Javier Jugo Rebaza
Neumólogo Pediatra
HONADOMANI San Bartolomé

Patricia Valdivieso Falcón
Gastroenteróloga Pediatra
HONADOMANI San Bartolomé

Maria Delfina Cetraro Cardó
Gastroenteróloga Pediatra
HONADOMANI San Bartolomé

Francisco Campos Guevara
Infectólogo Pediatra
HONADOMANI San Bartolomé

Francisco Mestanza Malaspina
Neumólogo Pediatra
HONADOMANI San Bartolomé

Karen Sotil Bindels
Endocrinóloga Pediatra
HONADOMANI San Bartolomé

Jenny Ponce Gambini
Nefróloga Pediatra
HONADOMANI San Bartolomé

Maria Luisa Stiglich Watson
Neuróloga Pediatra
HONADOMANI San Bartolomé

Lizeth Vanessa López Hidalgo
Psiquiatra de niños y adolescentes
HONADOMANI San Bartolomé

Eleana Calderón Grijalba
Licenciada en Enfermería
HONADOMANI San Bartolomé

Mayra Berrocal Godoy
Licenciada en Enfermería
HONADOMANI San Bartolomé

REPRESENTANTES DE LOS PACIENTES

Familiares de pacientes de la Institución FIQUI-PERÚ

AGRADECIMIENTOS

A los usuarios de FIQUI-PERU.

Agradecemos de forma especial, a la cooperación de la Organización Panamericana de la Salud, por su participación como revisores externos y su asesoría permanente en la transferencia tecnológica.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

Tanto el grupo metodológico como el grupo elaborador han declarado no presentar conflicto de interés, esta declaración se realizó durante los diálogos deliberativos en los que se formularon las recomendaciones, los cuales fueron celebrados el 6, 7 de junio y 16 de julio del 2018 en el Instituto Nacional de Salud. Los conflictos de interés firmados serán almacenados por 5 años en los repositorios del Instituto Nacional de Salud.

FINANCIAMIENTO

La presente Guía de Práctica Clínica fue financiada por el Instituto Nacional de Salud y el Hospital Nacional Docente Madre Niño San Bartolomé.

SIGLAS Y ACRÓNIMOS

AGREE II: Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II

DD: Dialogo deliberativo

CGMS: Continuous Glucose Monitoring System

CFTR: Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

FQ: Fibrosis Quística

CAG: coeficiente de absorción de grasas

GEG: Grupo elaborador de Guías

CFLD: enfermedad hepática asociada a fibrosis quística

FFC: concentración fecal total

FFE: excreción de grasa fecal

GPC: Guía de Práctica Clínica

GPC-BE: Guia de Practica Clinica basada en Evidencia

GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation

HBA1: Hemoglobina Glicosilada

HOMA-IR: Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance

HOMA-%B: Homeostasis Model Assessment of β -cell function

HONADOMANI: Hospital Nacional Docente Madre Niño

IGTT: Intravenous Glucose Tolerance Test

INS: Instituto Nacional de Salud

IP: insuficiencia pancreática

MINSA: Ministerio de Salud

NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence

OMS: Organización Mundial de Salud

OPS: Organización Panamericana de la Salud

SP: suficiencia pancreática

TE: elastografía de transición

TIR: tripsinógeno inmunoreactivo

TTOG: Tets de tolerancia oral a la glucosa

UNAGESP: Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública

INTRODUCCIÓN

La Fibrosis quística es una enfermedad genética multisistémica que afectan a los pulmones, páncreas, hígado e intestino. Es una enfermedad de herencia autosómica recesiva, más frecuentemente vista en personas de raza blanca(1). En la actualidad existen más de 2000 mutaciones conocidas de este gen y su frecuencia puede variar de un lugar a otro del mundo, siendo algunas regiones de Europa las que pueden concentrar más frecuentemente la enfermedad(2). La Fibrosis Quística se produce por un desorden causada por la mutación del gen que regula la codificación de una proteína tipo canal de iones, Regulador de la Conductancia Trans membrana de la Fibrosis Quística (CFTR), cuya alteración impide la adecuada regulación del cloro y por ello el agua espesando las secreciones de las células de todos los epitelios y glándulas. Esto puede tener un impacto importante sobre la expectativa de vida y la calidad de vida. Para el Reino Unido, el promedio de mortalidad de esta enfermedad es de 28 años y la supervivencia media es 45.1 No se conocen datos a cerca de estos datos en nuestro país.

Clásicamente la enfermedad es diagnosticada en etapas tardías debido a los síntomas respiratorios y digestivos que presentan los niños. En países desarrollados, el diagnóstico primario es hecho mediante el tamizaje neonatal. La edad media del diagnóstico es 2 meses y se calcula que en 1 de cada 2500 niños nacidos en Reino Unido tienen fibrosis quística y en Estados Unidos 1/4000. En nuestro país solamente el Hospital San Bartolomé realiza tamizaje a nivel nacional y el diagnostico promedio y su estimación está por definir. Se estima que 1 /9000 a 1/ 15000 niños que nacen en el Perú, tienen Fibrosis Quística.

En Estados Unidos, el tamizaje neonatal detecta el 64% de los niños con fibrosis quística que nacen en ese país(3).

El Diagnóstico definitivo se basa en 3 criterios de alta sospecha clínica y confirmación del test de sudor, que sigue siendo el gold standart para el diagnóstico de Fibrosis Quística.

Cualquiera de los siguientes:

- Tamizaje neonatal positivo (TIR-TIR o TIR-ADN)
- Síntomas respiratorios y/o desnutrición (desde la edad de lactante en adelante)
- Hermano con Fibrosis Quística

Debe realizarse un dosaje de cloro en sudor para confirmar el diagnostico. (Test de Sudor)

El test de sudor consiste en recoger el sudor en un microtubo previa estimulación con pilocarpina. (Iontoforesis con pilocarpina) y luego se mide el cloro en sudor. Lo ideal es hacerlo después del primer mes de vida para obtener mayores cantidades de sudor y evitar los falsos positivos.

Un test de sudor con valor por encima de 60 mm/L se considera positivo. Menos de 30 mm/L es negativo y aleja la posibilidad de Fibrosis Quística. Un valor intermedio no descarta la enfermedad y debe ser seguido cercanamente por la aparición de síntomas o positividad del test de sudor en adelante. A este último grupo se le denomina Síndrome metabólico asociado a Fibrosis Quística.

Los niños con diagnóstico de Fibrosis Quística desde la etapa neonatal, pueden debutar con síntomas respiratorios desde los 3 meses de edad y síntomas digestivos como desnutrición y esteatorrea desde los 2 meses, por eso se hacen necesario su identificación

precoz para mejorar la nutrición e introducir técnicas de aclaramiento de secreciones y evitar infecciones respiratorias.

La función pulmonar en estos niños con Fibrosis Quística está disminuida. Recién a la edad de 5 a 6 años se les puede realizar una prueba objetiva de la función pulmonar llamada espirometría, que permite la monitorización del deterioro de la función pulmonar y la respuesta a las terapéuticas instauradas. La efectividad de los diversos tratamientos ensayado en estos niños, se basan en la respuesta en el Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo (FEV1). Este valor es la clave predictora de la expectativa de vida de los niños con Fibrosis Quística(3).

Las infecciones pulmonares son una causa importante de morbilidad en Fibrosis Quística. La infección crónica o colonización por estafilococos o pseudomonas requieren de un uso prolongado de antibióticos.

Existen variaciones en cuanto a la estructura de los equipos multidisciplinarios al cuidado de los niños con Fibrosis Quística, que dependen directamente de los recursos de lo que disponen. Uno de los principales problemas de la falta de facilidades son las infecciones cruzadas, un problema prevalente en centros de Fibrosis Quística, por lo que se busca evitar la hospitalización innecesaria y tratamiento antibiótico domiciliario(4).

El buen aclaramiento de las secreciones del árbol respiratorio, el control de las infecciones y una adecuada nutrición son los elementos más importantes en la enfermedad crónica.

Los nuevos tratamientos, tanto mucolíticos como fármacos que mejoran el funcionamiento de las proteínas que regulan los canales de cloro, son avances que se están desarrollando en los últimos años en favor de los niños con Fibrosis Quística y que a la larga mejorarán su calidad de vida así como mejora de su sobrevida.

La presente Guía de Práctica clínica es la primera guía para el Tamizaje Neonatal, Diagnóstico, Tratamiento y Seguimiento de la Fibrosis Quística que utiliza herramientas metodológicas avaladas por la comunidad internacional, como el instrumento AGREE II y la metodología GRADE.

GLOSARIO DE TÉRMINOS

- **CFTR:** proteína que funciona como canal que transporta iones cloro en las células, lo cual ayuda a controlar el movimiento de agua en los tejidos, que son necesarios para la producción del moco fluido. Además, regula la función de otros canales que son necesarios para el normal funcionamiento de órganos como los pulmones y páncreas.
- **Ensayo clínico aleatorizado:** Tipo de diseño de investigación en el cual las personas son aleatoriamente asignadas a dos o más grupos: uno experimental y otro de comparación o control. Se les hacen seguimientos para evaluar desenlaces y comparar diferencias en cuanto a la efectividad del tratamiento.
- **Estudio observacional:** Estudio en el cual el investigador no influye sobre la probabilidad de presentar o no una condición, o de estar o no expuesto a un factor de interés.
- **Intervención Psicosocial:** Es un proceso integral y permanente dirigido a incrementar la capacidad de desarrollo del ser humano, la familia y la comunidad. Está basada en la bidireccionalidad entre lo psicológico y lo social. La intervención Psicosocial permite que los sujetos pueden ejercer control y poder sobre su ambiente individual y social para afrontar y solucionar problemáticas y lograr cambios en el entorno social.
 - **Metaanálisis:** Método estadístico para sintetizar y resumir resultados de dos o más estudios.
 - **Nivel de evidencia:** grado que se le asigna a una evidencia en relación a la certeza de la estimación del efecto para respaldar una recomendación.

- **Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales del sector salud:**
instrumento para promover la racionalidad y la eficiencia en la utilización de medicamentos. Correctamente aplicado, el petitorio contribuye a optimizar la calidad de atención y gastos en los sistemas de salud. Los medicamentos esenciales son aquellos que sirven para satisfacer las necesidades de atención de salud de la mayoría de la población; por tanto, esos productos deben estar disponibles en todo momento, en cantidades adecuadas y en las formas farmacéuticas que se requieran.

I. GENERALIDADES DE LA GPC

1.1. Conformación del Grupo Elaborador de la Guía de Práctica Clínica (GEG)

El GEG de la presente guía estuvo conformado por metodólogos de la UNAGESP/INS y profesionales del Hospital Nacional Docente Madre Niño (HONADOMANI) San Bartolomé, quienes participaron en todas las etapas del desarrollo de la presente GPC informada en evidencias, hasta la redacción de la versión final.

El panel de expertos clínicos estuvo conformado por profesionales de distintas especialidades (pediatras, neumólogos, genetistas, gastroenterólogos, endocrinólogos, patólogos clínicos, psiquiatras, enfermeras y nutricionistas) provenientes del Instituto Nacional de Salud del Niño de Breña y de San Borja, Hospital Edgardo Rebagliati Martins, Hospital Guillermo Almenara Yrigoyen, Centro Médico Naval, Instituto Nacional Materno-Perinatal, quienes participaron en dos momentos del proceso: en la validación de las preguntas PICO y en la elaboración de las recomendaciones.

1.2. Declaración de conflictos de interés

Antes de iniciar la primera etapa del proceso de elaboración de la guía todos los miembros del GEG respondieron el “FOR-CNSP N°39 ED.01 Declaración de conflictos de interés” del INS. El análisis de los reportes fue realizado por el equipo metodológico de la guía. Un miembro declaró presentar conflictos de interés en los últimos 5 años en relación al tópico de la GPC. El grupo elaborador decidió la participación de todos los asistentes.

Los formularios físicos de estas declaraciones se encuentran en los repositorios del Instituto Nacional de Salud.

1.3. Financiamiento de la GPC

La presente GPC fue financiada por el Instituto Nacional de Salud y el HONADOMANI San Bartolomé.

1.4. Alcance y objetivos de la GPC

La presente GPC aborda el tamizaje neonatal, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes pediátricos con fibrosis quística.

Objetivo general

Brindar recomendaciones informadas por la evidencia para el tamizaje neonatal, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes pediátricos con fibrosis quística.

Objetivos Específicos

- Determinar la evidencia científica para el tamizaje neonatal y diagnóstico de la fibrosis quística en pacientes pediátricos.
- Determinar la evidencia científica para el tratamiento farmacológico y nutricional de los pacientes pediátricos con fibrosis quística.
- Determinar la evidencia científica para el seguimiento de pacientes pediátricos con fibrosis quística.

1.5. Población y usuarios diana

Población: La presente GPC presenta recomendaciones para el tamizaje neonatal, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes pediátricos (menores de 18 años) con fibrosis quística.

Usuarios: Esta GPC establece recomendaciones que podrán ser utilizadas por personal clínico asistencial que se encuentre a cargo del tamizaje, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes pediátricos con fibrosis quística.

II. RESUMEN DE RECOMENDACIONES

2.1. Lista de preguntas PICO

❖ Tamizaje Neonatal:

1. ¿Debería aplicarse el tamizaje neonatal a todo recién nacido para la detección precoz de Fibrosis Quística?

❖ Diagnóstico

2. En niños con alto índice de sospecha de FQ: tamizaje positivo (2TIR) o hermano con diagnóstico confirmado de FQ o clínica sugestiva de FQ. ¿Para el diagnóstico de FQ se debe realizar test de sudor + estudio genético versus sólo test de sudor?

❖ Tratamiento Farmacológico

3. En paciente pediátrico menores de 3 años con diagnóstico de fibrosis quística, ¿el uso profiláctico de antibióticos (antiestafilocócicos) en comparación con no profilaxis, disminuye exacerbaciones respiratorias, previene colonización bacteriana, mejora indicadores de la función pulmonar, y es más seguro?
4. En paciente pediátrico con diagnóstico de fibrosis quística y exacerbaciones, ¿el uso de inmunomoduladores (macrólidos) comparado con no utilizarlo, mejora los indicadores de función pulmonar, disminuye exacerbaciones respiratorias, es más seguro, mejora la calidad de vida?
5. En paciente pediátrico con diagnóstico de fibrosis quística y manifestaciones respiratorias, ¿el uso de alfadornasa comparado con suero hipertónico, disminuye exacerbaciones respiratorias y mejora indicadores de función pulmonar?
6. En paciente pediátrico con diagnóstico de fibrosis quística con hemoptisis leve a moderada, ¿el uso de antibióticos más vasopresina o vitamina K o ácido tranexámico comparado con el uso de antibióticos solos, mejora el control de la hemoptisis y reduce la mortalidad?
7. En paciente pediátrico con diagnóstico de fibrosis quística, ¿Debería agregarse el salbutamol al tratamiento con solución hipertónica comparado con usar solución hipertónica sola, para mejoría clínica, mejora de la función pulmonar y garantizar el uso seguro de la solución hipertónica?
8. ¿El tratamiento de exacerbaciones de fibrosis quística que requieren tratamiento endovenoso debería realizarse de forma ambulatoria o domiciliaria vs. con el

paciente hospitalizado para evitar la colonización con *Pseudomonas aeruginosa* y mejorar la calidad de vida?

9. ¿Debería usarse intervenciones psicosociales acompañado de tratamiento farmacológico convencional versus solo tratamiento convencional para mejorar la calidad de vida de los pacientes pediátricos con fibrosis quística?

❖ **Tratamiento Nutricional**

10. En paciente pediátrico con diagnóstico de fibrosis quística, ¿debe realizarse un incremento del aporte calórico-proteico comparado con un aporte adecuado para la edad, para mejorar el estado nutricional, calidad de vida y reducir mortalidad?
11. En paciente pediátrico con diagnóstico de fibrosis quística, ¿la suplementación con vitaminas liposolubles, minerales y ácidos grasos esenciales comparada con la no suplementación, mejora el estado nutricional, la calidad de vida y reduce la mortalidad?
12. En pacientes con diagnóstico de fibrosis quística en riesgo nutricional o desnutrición, ¿la nutrición por vía enteral en comparación con la alimentación vía oral, mejora el estado nutricional y la calidad de vida?

❖ **Progresión/Seguimiento**

13. En paciente pediátrico con diagnóstico de fibrosis quística que presenta complicaciones hepatobiliares, ¿utilizar el ácido ursodesoxicólico comparado con no utilizarlo, disminuye las complicaciones hepatobiliares, según bioquímica y diagnóstico por imágenes?

14. En paciente pediátrico con diagnóstico de fibrosis quística con insuficiencia pancreática sin reflujo gastroesofágico, ¿el uso de inhibidor de bomba de protones más enzimas pancreáticas en comparación con solo usar enzimas pancreáticas, disminuye las complicaciones pancreáticas, mejora la absorción de grasas, mejora el estado nutricional, y disminuye la morbilidad?
15. En paciente pediátrico con diagnóstico de fibrosis quística con sospecha de insuficiencia pancreática, ¿el recomendable utilizar la prueba de elastasa fecal en comparación con el coeficiente de absorción de grasas, para realizar el diagnóstico de insuficiencia pancreática? ¿Utilizar la prueba de esteatocrito ácido en comparación con el coeficiente de absorción de grasas, tiene mayor sensibilidad, especificidad, VPP, VPN para realizar el diagnóstico de insuficiencia pancreática?
16. En paciente pediátrico con diagnóstico de fibrosis quística, ¿la ecografía comparada con la elastografía, tiene mayor sensibilidad y especificidad para la detección de complicaciones hepatobiliares asociadas a FQ?
17. En pacientes con fibrosis quística con edad mayor a 10 años, ¿debería usarse el test de tolerancia oral a la glucosa comparado con no realizarla, para el diagnóstico precoz de la diabetes relacionada con la fibrosis quística?

2.2. Resumen de recomendaciones

N°	RECOMENDACIÓN
1	Se recomienda el tamizaje neonatal para la detección de Fibrosis Quística a todo recién nacido.
2	El panel de expertos sugiere que en todos los pacientes con alto índice de sospecha de FQ se debe realizar tanto el test de sudor como el estudio genético en forma conjunta para la confirmación diagnóstica de FQ.
3	El panel de expertos no recomienda el uso de antibióticos de manera profiláctica (antiestafilocócicos) en pacientes con fibrosis quística menores de 3 años en la prevención de la colonización bacteriana y mejora de la función pulmonar.
4	El panel de expertos recomienda el uso de macrólidos en pacientes con fibrosis quística con compromiso pulmonar (bronquiectasias y/o colonización por pseudomonas). Recomendación fuerte a favor de la intervención basada en alta calidad de la evidencia.
5	El panel de expertos recomienda el uso de Alfadornasa (rh DNasa) en pacientes con fibrosis quística con compromiso de la función pulmonar (bronquiectasias y/o colonización por pseudomonas) por un periodo de 3 a 6 meses.
6	El panel de expertos recomienda el uso de Betabloqueadores (Atenolol 12.5 mg/día) en pacientes con fibrosis quística con hemoptisis moderada a severa tras la falta de control de las medidas habituales del sangrado (antibioticoterapia y suplementación de Vitamina K) para reducir el sangrado, reducir las recidivas, la tasa de hospitalizaciones y sin afectar la función pulmonar por un periodo de 1 mes.
7	El panel de expertos recomienda el uso de solución hipertónica antes de las técnicas aclaratorias de las secreciones de las vías aéreas. El agregar salbutamol no está demostrado que genere algún beneficio adicional, pero puede ser

	<p>alternativa cuando hay empeoramiento de la función pulmonar en pacientes hiperreactivos a las soluciones hipertónicas. La otra opción es reducir la concentración de la solución salina para evitar el uso del salbutamol en pacientes con fibrosis quística no asmáticos.</p>
8	<p>Se sugiere que las exacerbaciones pulmonares de fibrosis quística sean manejadas de forma domiciliaria pues esto favorece una mejora en la calidad de vida de los pacientes.</p> <p>Esta recomendación está basada en evidencia de baja calidad.</p>
9	<p>Se sugiere utilizar intervenciones psicosociales acompañadas del tratamiento farmacológico en pacientes pediátricos con FQ para mejorar la calidad de vida. Este tipo de intervenciones debe contar con un equipo multidisciplinario y capacitado (médico psiquiatra, enfermería, psicología, servicio social, y otros).</p>
10	<p>Se recomienda incrementar el aporte calórico-proteico a 110% a 200% del requerimiento adecuado para la edad. Según la evaluación nutricional individualizada.</p>
11	<p>Se recomienda la suplementación con vitaminas A, D, E, K y ácidos grasos esenciales, para los pacientes pediátricos con fibrosis quística.</p>
12	<p>Se sugiere usar la nutrición enteral en casos de pacientes con falla a la suplementación oral:</p> <ul style="list-style-type: none"> - con pérdida de 5% a más de peso ideal para la edad, en evaluación de los últimos dos meses. - si presenta una P/E menor del percentil 10 en menores de cinco años. - En niños de 5 a 18 años que se encuentre por debajo de -1 DS del IMC.
13	<p>Se sugiere utilizar el ácido ursodesoxicólico en pacientes con fibrosis quística y enfermedad hepática asociada a fibrosis quística (basada en consenso de expertos).</p> <p>Se sugiere utilizar el ácido ursodesoxicólico en pacientes con fibrosis quística y colestasis neonatal.</p>
14	<p>Se sugiere utilizar inhibidor de bomba de protones adicional a enzimas pancreáticas en el paciente pediátrico con FQ con insuficiencia pancreática en</p>

	el cual se evidencia malabsorción de grasas a pesar del tratamiento enzimático adecuado.
15	Se recomienda utilizar la elastasa fecal para el diagnóstico de insuficiencia pancreática en pacientes pediátricos con fibrosis quística. Se recomienda utilizar el esteatocrito ácido para seguimiento de malabsorción de grasas, el cual debe ser interpretado en el contexto clínico del paciente
16	De acuerdo a la edad del paciente, se sugiere utilizar la elastografía para la detección del grado de fibrosis hepática asociada a FQ. La ecografía de abdomen debe ser solicitado como parte del seguimiento inicial de pacientes con FQ.
17	Se sugiere utilizar la prueba de tolerancia oral a la glucosa a partir de los 10 años en pacientes con FQ, para detección precoz de diabetes, una vez al año (con mediciones T0', T60', T120'). Si se encuentra alguna alteración a los 60 minutos, el seguimiento deberá ser individualizado de acuerdo al criterio clínico.

III. METODOLOGÍA

Esta GPC se elaboró a iniciativa del HONADOMANI San Bartolomé, con el objetivo de brindar servicios especializados de la mejor calidad en el tamizaje neonatal, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con fibrosis quística, en beneficio de la población en general. Para ello, es indispensable contar con herramientas que faciliten la estandarización de los procesos de atención brindados. Durante todo el proceso se consideró las pautas descritas en el Documento Técnico Metodología para la elaboración de Guías de Práctica Clínica (5).

3.1. Formulación de las preguntas

Las preguntas clínicas se formularon en formato **PICO** (population, intervention, comparison y outcome, *por sus siglas en inglés*), fueron elaboradas y priorizadas por el GEG y posteriormente validadas con la participación de expertos clínicos en el manejo de los pacientes pediátricos con fibrosis quística de distintas instituciones.

3.2. Búsqueda sistemática y evaluación de la calidad de GPC

Se realizó una búsqueda sistemática de guías de práctica clínica en bases de datos, metabuscadores y repositorios de GPC en Páginas Web de instituciones desarrolladoras de guías reconocidas a nivel internacional (Anexo A)(5).

Bases de datos y metabuscadores: MEDLINE/PubMed y TripDatabase

Repositorios de GPC: Guidelines International Network (GIN), National Institute for Clinical Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), New Zealand Guidelines Group (NZGG), Canadian Medical Association (CMA), Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), Kingdom of Arabia Saudi-Ministry of Health Portal, U.S.Preventive Services Task Force, Guías de Práctica Clínica-Ministerio de Salud y Protección Social (MINSALUD), Organización Mundial de la Salud/Organización Panamericana de la Salud (OMS/OPS), Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud de México (CENETEC), Guías Clínicas AUGE-Ministerio de Salud de Chile (MINSAL), Biblioteca de Guías de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud de España (GUIASALUD.ES), Ministerio de Salud Pública de Ecuador y Ministerio de Salud de Perú (MINSAL).

Evaluación de la calidad de GPC

Primero se realizó una selección de título y resumen de las guías, mediante pares del GEG del HONADOMANI San Bartolomé y el equipo metodológico del INS. Posterior a ello se realizó una preselección de GPC mediante un instrumento diseñado previamente, y la evaluación de la calidad se realizó aplicando la herramienta AGREE II (6) a través de su plataforma virtual (<http://www.agreetrust.org>).

La búsqueda logró recuperar 26 guías, de las cuales 17 fueron excluidas aplicando el instrumento de preselección de GPC según los criterios de: rigurosidad de la guía, año de publicación, similitud con la población objetivo y coincidencia con el tópico de estudio. Luego del filtro, se evaluó la calidad de nueve guías mediante la herramienta AGREE II (6).

La GPC para la “Prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de fibrosis quística 2014” de Colombia, alcanzó un 80% en evaluación global de la guía, mientras que las GPC NICE “Cystic Fibrosis diagnosis and management 2017” alcanzó un 72% en evaluación global. Dos GPC también alcanzaron puntajes globales altos: “Infection prevention and control guideline for cystic fibrosis: 2013 Update” y “Nutrition guidelines for cystic fibrosis in Australia and New Zealand”, alcanzando 83% y 78%, respectivamente; sin embargo estas dos guías solo presentaban un alcance parcial del tópico de la presente guía. Las demás guías presentaron menores puntajes globales y en rigor metodológico. Ya que la guía de Colombia presentó el mayor puntaje y fue calificada como una guía de buena calidad metodológica, presentando porcentajes mayores

al 60% de la evaluación mediante AGREE II en el Dominio 1: Alcance y objetivos, Dominio 3: Rigor en la elaboración y Dominio 5: Aplicabilidad, y que sus preguntas PICO puedan cubrir el alcance de la guía a elaborar, la GPC de Colombia fue seleccionada para la adaptación (Anexo A).

3.3. Proceso de revisión y síntesis del conjunto de la evidencia

Se identificaron y analizaron las estrategias de búsqueda de las preguntas clínicas de la GPC de Colombia. Las búsquedas fueron replicadas para incluir la evidencia disponible del periodo no cubierto.

La búsqueda sistemática se realizó en múltiples bases de datos como: MEDLINE/PubMed, LILACS y SciELO, tomando en consideración los niveles de jerarquía de evidencia, iniciando con revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados y estudios de observacionales.

3.4. Gradación del cuerpo de la evidencia

El conjunto de evidencia resultante de la búsqueda, fue seleccionada por título y resumen por dos miembros del GEG del HONADOMANI San Bartolomé y dos metodólogos del INS, luego se revisaron a texto completo los artículos seleccionados, las discrepancias entre revisores fueron resueltas por consenso.

La calificación del cuerpo de la evidencia se realizó utilizando del sistema GRADE (7).

Niveles de evidencia:

Calidad de la evidencia GRADE	Características
Alta ⊕ ⊕ ⊕ ⊕	Existe muy poca probabilidad que nuevos estudios cambien la certeza de los resultados.
Moderada ⊕ ⊕ ⊕ ○	Probablemente puedan existir nuevos estudios que influyan en la confianza de los resultados estimados y puedan modificarlo.
Baja ⊕ ⊕ ○ ○	Es muy probable que nuevos estudios influyan en la confianza de los resultados estimados y los modifiquen.
Muy baja ⊕ ○ ○ ○	Cualquier resultado estimado es muy incierto.

3.5. Formulación de las recomendaciones

La formulación de recomendaciones se efectuó aplicando el sistema GRADE (7), que permitió integrar la mejor evidencia y la experiencia clínica de los miembros del GEG. Cada pregunta contaba con una tabla de evidencia GRADE construida en etapas previas del desarrollo de la guía. La presentación de la evidencia al panel de expertos y el posterior diálogo se realizó aplicando la metodología denominada Diálogo Deliberativo, la cual permite guiar la participación de los expertos para obtener como producto final las recomendaciones consensuadas que forman parte de la presente guía(8).

Fuerza de la recomendación:

Fuerza de la recomendación	Significado
Fuerte a favor	Los efectos deseables superan los efectos indeseables. Se recomienda hacerlo
Debil a favor	Los efectos deseables probablemente superan los efectos indeseables. Se sugiere hacerlo
Débil en contra	Los efectos indeseables probablemente superan los efectos deseables. Se sugiere no hacerlo
Fuerte en contra	Los efectos indeseables superan los efectos deseables. Se recomienda no hacerlo

3.6. Metodología para la participacion de los pacientes

Se elaboró un cuestionario dirigido a los cuidadores de pacientes con FQ, según anexo B.

3.7. Actualizacion de la GPC

Esta GPC será actualizada en un plazo de cinco años. De existir nueva evidencia que pueda modificar o generar nuevas recomendaciones, deberá realizarse la actualización de la presente guía. Los temas no considerados en esta guía deberán ser abordados en la actualización.

IV. DESARROLLO DE LAS RECOMENDACIONES

4.1. Recomendaciones para el Tamizaje Neonatal

Pregunta 1: ¿Debería aplicarse el tamizaje Neonatal a todo recién nacido para la detección precoz de Fibrosis Quística?

Recomendación:

Se recomienda el tamizaje neonatal para la detección de Fibrosis Quística a todo recién nacido.

Punto de buena práctica clínica

En nuestro país la estrategia que emplea el Programa de Tamizaje Neonatal Metabólico, para ubicar la condición de FQ, es la realización de la prueba de TIR en el periodo neonatal, y en caso de valores sospechosos, se realiza una segunda prueba de TIR antes de los 29 días de vida.

El panel de expertos sugiere para la detección precoz de fibrosis quística ante la presencia de dos pruebas de TIR sospechosas o una prueba de TIR sospechosa que no haya podido repetirse por encontrarse el paciente fuera del periodo neonatal, se realice la prueba del Test de Sudor y el panel molecular dirigido para el gen CFTR.

En el caso de pacientes con sospecha clínica detectados fuera del periodo neonatal, se sugiere realizar el Test de Sudor y el panel molecular dirigido para el gen CFTR.

Descripción del proceso de interpretación de la evidencia que realizó el GEG para elaborar la recomendación

La búsqueda sistemática identificó 450 estudios, luego de la revisión por título y resumen se seleccionaron 4 artículos. Finalmente, luego de la lectura a texto completo, se seleccionó 1 estudio,

Coffey et al (9) evaluaron retrospectivamente una cohorte de pacientes diagnosticados tardíamente con Fibrosis quística vs pacientes diagnosticados a partir de un tamizaje neonatal inicial positivo, entre los años 1988 al 2010. El estudio retrospectivo se realizó en New South Wales, Australia desde 1988 hasta el 2010, se identificaron 45 casos de diagnóstico tardío, los cuales fueron pareados con 90 casos con tamizaje positivo. Los resultados evidenciaron que los diagnósticos tardíos estaban asociados con una salud deteriorada antes del diagnóstico, curva de crecimiento inadecuada, y mayores complicaciones respiratorias, brindando una evidencia sólida para proveer soporte a los programas de tamizaje neonatal de FQ.

Beneficios y daños potenciales de esta recomendación

Los beneficios de implementar el tamizaje neonatal a todo recién nacido radican en la importancia de detectar a los sospechosos de FQ, y diagnosticarlos tempranamente, mejorando significativamente la calidad de vida del paciente afectado. Los daños potenciales de realizar la pesquisa neonatal para FQ no existen.

Factibilidad

Esta intervención ya se realiza como parte de un Programa Nacional preventivo de salud publica por parte del Ministerio de Salud.

Uso de recursos

Se requiere implementar:

- Un equipo multidisciplinario para el manejo integral del paciente.
- La cobertura por las diferentes aseguradoras de las pruebas confirmatorias y tratamientos necesarios
- El acceso a la capacitación del equipo de profesionales de la salud con las competencias necesarias para el manejo de los casos identificados como sospechos a través del tamizaje.

Balance entre las consecuencias favorables o desfavorables

Las experiencias a nivel mundial demuestran que el tamizaje neonatal permite identificar tempranamente los pacientes afectados y relizar intervenciones que mejoran el pronóstico y calidad de vida del paciente afectado.

Finalmente, el panel de expertos concluye que se recomienda realizar el tamizaje enonatal para FQ a todo recién nacido en nuestro país.

4.2. Recomendaciones para el Diagnóstico

Pregunta 2: En niños con alto índice de sospecha de FQ: tamizaje positivo (2TIR) o hermano con diagnóstico confirmado de FQ o clínica sugestiva de FQ. ¿Para el diagnóstico de FQ se debe realizar test de sudor + estudio genético versus sólo test de sudor?

Recomendación:

El panel de expertos sugiere que en todos los pacientes con alto índice de sospecha de FQ se debe realizar tanto el test de sudor como el estudio genético en forma conjunta para la confirmación diagnóstica de FQ.

Descripción del proceso de interpretación de la evidencia que realizó el GEG para elaborar la recomendación

La búsqueda sistemática identificó 258 estudios, luego de la revisión por título y resumen se seleccionaron 9 artículos. Finalmente, luego de la lectura a texto completo, no se seleccionó ningún estudio, ya que ninguna respondía directamente la pregunta.

Beneficios y daños potenciales de esta recomendación

El beneficio de la realización de ambos estudios permite un diagnóstico precoz de la enfermedad a fin de prevenir las secuelas a largo plazo y mejorar la calidad de vida.

El test de sudor sigue siendo el gold estándar para el diagnóstico de FQ ya que directamente mide la función del CFTR (10); sin embargo, el análisis de la mutación de

CFTR también debe ser realizado como parte de la evaluación diagnóstica, ya que permitirá identificar los genes causantes de FQ en nuestra población peruana.

No existen daños potenciales que no justifique la realización de ambos estudios para el diagnóstico de FQ.

Valores y preferencias

Los valores y preferencias de esta recomendación fueron considerados como inciertos.

Factibilidad

La factibilidad de esta recomendación depende de la implementación del estudio genético en nuestro país.

4.3. Recomendaciones para el Tratamiento Farmacológico

Pregunta 3:

En paciente pediátrico con diagnóstico de fibrosis quística y exacerbaciones, ¿Debería usarse profilaxis antibiótica (antiestafilocócicos) comparado con no utilizarlo, para la prevención de la colonización bacteriana y la mejora de la función pulmonar en menores de 3 años con diagnóstico de fibrosis quística?

Recomendación:

El panel de expertos no recomienda el uso de antibióticos de manera profiláctica (antiestafilocócicos) en pacientes con fibrosis quística menores de 3 años en la prevención de la colonización bacteriana y mejora de la función pulmonar.

Descripción del proceso de interpretación de la evidencia que realizó el GEG para elaborar la recomendación

La búsqueda sistemática identificó 184 estudios, luego de retirar duplicados, la revisión por título y resumen se seleccionó 1 artículo. Finalmente, luego de la lectura a texto completo, se eligió el estudio, un meta análisis que respondía a la pregunta.

Smith et al, encontró 4 estudios con 401 participantes con edades de 0 a 7 años. Los dos estudios más antiguos tuvieron alto riesgo de sesgos en todos los dominios sobretodo en el cegamiento de los pacientes y en datos incompletos, pero el último estudio estuvo libre de sesgos. Mediante la metodología GRADE los resultados estuvieron calificados como moderada y baja calidad. No hubo diferencias significativas entre los grupos que recibieron profilaxis antibiótica y los que no (moderada calidad de la evidencia) en cuanto a la función pulmonar. Tampoco hubo diferencia significativa en el número de aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* entre los grupos (baja calidad de la evidencia), aun que hubo una tendencia a baja tasa acumulativa de aislamiento de *pseudomonas* en el grupo de profilaxis en 2 a 3 años de seguimiento y a mayor tasa acumulativa de aislamiento de *pseudomona* en el grupo de profilaxis cuando el seguimiento era de 4 a 6

años. Queda pendiente evaluar el rol de la profilaxis antibiótica en un seguimiento a más años.

Beneficios y daños potenciales de esta recomendación

Los beneficios de administrar antiestafilocócicos como profilaxis frente al uso antibiótico de acuerdo a aislamiento, son discutibles, ya que no mejoran significativamente la función pulmonar ni reduce las tasas de colonización de pseudomonas en seguimientos a 4 y 6 años. Hay un beneficio al año de seguimiento OR=0.27 IC 95% (0.15 - 0.48) con 248 pacientes, OR=0.22 IC 95% (0.13 - 0.35) a 3 años con 260 pacientes, a 4 años OR=0.10 IC 95% (0.04 - 0.25). Los efectos adversos de los antiestafilocócicos son similares en ambos grupos. La posibilidad de incrementar las tasas de infección por pseudomonas en seguimientos de más de 6 años en el grupo de tratamiento profiláctico, podría implicar un efecto negativo en el pronóstico de los niños con fibrosis quística por el cual debe ser evaluado con estudios de seguimiento a más años(11).

Valores y preferencias

El valor y preferencia de esta recomendación es incierto.

Aceptabilidad

Al no contar con información sólida de los valores y preferencias de la recomendación en la población, el foro de expertos llegó a la conclusión que es necesario investigar en este tema y sobre todo brindar información de los beneficios y riesgos de ella a la población.

Factibilidad

Es factible, el medicamento existe en el petitorio y su uso prolongado se puede asegurar por periodos de 3 a 6 meses por paciente.

Uso de recursos

No se requiere de ningún recurso adicional, ya que los posibles efectos adversos se pueden monitorear clínicamente con los controles regulares del equipo tratante de fibrosis quística y su establecimiento de referencia.

Balance entre las consecuencias favorables o desfavorables

No está claro la colonización precoz por pseudomona en pacientes con fibrosis quística que pudieran recibir de manera profiláctica anti estafilocócicas en un seguimiento mayor a 6 años como lo presupone el estudio evaluado, por lo que el balance es en ligeramente en contra de la recomendación.

Finalmente, el panel de expertos concluye que no se debe recomendar el uso de anti estafilocócico a modo de profilaxis por la evidencia encontrada.

Pregunta 4:

En paciente pediátrico con diagnóstico de fibrosis quística y exacerbaciones, ¿el uso de inmunomoduladores (macrólidos) comparado con no utilizarlo, mejora los indicadores de función pulmonar, disminuye exacerbaciones respiratorias, es más seguro, mejora la calidad de vida?

Recomendación:

El panel de expertos recomienda el uso de macrólidos en pacientes con fibrosis quística con compromiso pulmonar (bronquiectasias y/o colonización por pseudomonas).

Recomendación fuerte a favor de la intervención basada en alta calidad de la evidencia.

Descripción del proceso de interpretación de la evidencia que realizó el GEG para elaborar la recomendación

La búsqueda sistemática identificó 416 estudios, luego de retirar duplicados, la revisión por título y resumen permitió seleccionar 5 artículos. Finalmente, luego de la lectura a texto completo, solo un estudio respondía a la pregunta.

Southern KW et al publicaron el 2012 una revisión sistemática Cochrane donde incluyeron 31 ensayos clínicos con un total de 959 sujetos. Para responder la pregunta, se escogió el sub análisis de la revisión que comparaba azitromicina versus placebo, en donde incluyeron cinco estudios que presentaron bajo riesgo de sesgo, encontrando una mejoría consistente en Volumen Espiratorio Forzado en 1 segundo (FEV1) al mes y 6 meses [MD 3.99; IC 95% (1.47, 6.51) y 3.97 (1.74, 6.19)], los seguimientos después de los 8 meses no muestran una mejoría de la función pulmonar de manera significativa, no existió heterogeneidad significativa (I^2 : 0% y 5% respectivamente)(12).

Al evaluar la presencia de exacerbaciones en pacientes con fibrosis quística, al mes de seguimiento se encuentra una disminución significativa con el uso de azitromicina comparada con placebo [OR 5.66; IC 95% (1.86-17.23)], sin embargo, durante el seguimiento de 4 a 12 meses con el tratamiento no se encuentran resultados significativos [OR 10.77; IC 95% (2.22 – 51.34)].

En cuanto a la calidad de vida, el estudio de Saiman (2003) y Steinkamp (2007) fue evaluado mediante el cuestionario de calidad de vida (CFQ-R QoL), mostrando resultados variables en diferentes dominios del cuestionario como en la “apreciación física” durante el seguimiento de 2 a 6 meses [MD 2.84; IC 95% (0.26 – 5.22)](13). Respecto al dominio “presencia de síntomas respiratorios” del CFQ-R QoL a través del seguimiento por 1 a 2 meses los resultados fueron significativos [MD 15.40; IC 95% (2.16 – 28.64)](14) . Debido a la poca cantidad de pacientes incluidos en los estudios y siendo la evidencia indirecta ya que la población adulta fue incluida en los grupos de estudio, se hace necesario la generación de nuevas evidencias que evalúen estos aspectos.

Beneficios y daños potenciales de esta recomendación

Los beneficios de agregar inmunomoduladores a los tratamientos convencionales son relativamente altos, ya que permiten mejorar la función pulmonar y reducir las exacerbaciones, así como una mejora relativa de la calidad de vida de los pacientes con fibrosis quística con mínimos efectos adversos ocasionados por el aumento de un fármaco. Además, permite mejorar la adherencia y continuidad de los tratamientos

habituales para el aclaramiento de secreciones de esta enfermedad crónica y con ello la calidad de vida de los pacientes.

Los daños potenciales de agregar terapia con inmunomoduladores, en este caso la azitromicina entre 3 a 6 meses son relativos ya que no se describen efectos adversos diferentes a los ocasionados por el placebo que se observan en estos estudios.

Los efectos deseables fueron grandes a favor de la intervención

Valores y preferencias

El valor y preferencia de esta recomendación es incierto, pero hay un valor subjetivo en los cuestionarios de calidad de vida que pueden mejorar en el futuro. Luego del uso de azitromicina en los pacientes con fibrosis quística puede lograr mejoras en los dominios de apreciación física y exacerbaciones de la enfermedad de los cuestionarios de calidad de vida.

Aceptabilidad

Al no contar con información sólida de los valores y preferencias de la recomendación en la población, el foro de expertos llegó a la conclusión que es necesario investigar en este tema y sobre todo brindar información de los beneficios y riesgos de ella a la población.

Factibilidad

Es factible, el medicamento existe en el petitorio y su uso prolongado se puede asegurar por periodos de 1 a 6 meses por paciente.

Uso de recursos

No se requiere de ningún recurso adicional, ya que los posibles efectos adversos se pueden monitorear clínicamente con los controles regulares del equipo tratante de fibrosis quística y su establecimiento de referencia.

Balance entre las consecuencias favorables o desfavorables

Al no haber efectos desfavorables nuevos al agregar la terapia con inmunomoduladores a los tratamientos convencionales el balance es claramente a favor de la intervención.

Finalmente, el panel de expertos concluye que se debe recomendar el uso de inmunomoduladores en este caso de Azitromicina a dosis de 10 mg/kg/día 3 veces por semana de 1 a 6 meses según la evidencia encontrada.

Pregunta 5:

En paciente pediátrico con diagnóstico de fibrosis quística, ¿El uso de alfadornasa (Desoxiibonucleasa recombinante humana) comparado con solución hipertónica, mejora los indicadores de función pulmonar, disminuye exacerbaciones respiratorias, mejora los estudios por imágenes?

Recomendación:

El panel de expertos recomienda el uso de Alfadornasa (rh DNasa) en pacientes con fibrosis quística con compromiso de la función pulmonar (bronquiectasias y/o colonización por pseudomonas) por un periodo de 3 a 6 meses.

Descripción del proceso de interpretación de la evidencia que realizó el GEG para elaborar la recomendación

La búsqueda sistemática identificó 257 estudios, luego de retirar duplicados, la revisión por título y resumen se seleccionaron 4 artículos. Finalmente, luego de la lectura a texto completo, se seleccionaron 2 revisiones Cochrane: Yang (2016) y una búsqueda adicional NICE (2017), que respondían a la pregunta.

Yang (2016) (15), evaluó la efectividad de alfadornasa comparada con placebo y otros mucolíticos, entre ellos con la solución hipertónica. Identificó 19 estudios que incluyó 2565 participantes. De ellos, 2 estudios con 32 participantes comparó alfadornasa con solución hipertónica diario, uno de los estudio incluidos en la revisión sistemática con 48 participantes comparó alfadornasa mas solución hipertónica contra alfadornasa interdiario. Los estudios evaluaban seguimiento desde 6 días hasta 3 años. Los resultados de estos estudios fueron variados. Un ensayo encontró gran diferencia en FEV1 a favor del alfadornasa comparado con solución hipertónica mientras que 3 estudios no mostraron diferencias entre las medicaciones. En el único ensayo que evaluó alfadornasa + otra medicación vs alfadornasa sola, no se encontró el beneficio que si tuvo alfadornasa +

manitol (Minasian 2010). La evidencia que compara alfadornasa frente a otra medicación fue limitada y la falta de cegamiento de los estudios pudo haber inducido a sesgos por ello la calidad de la evidencia es baja.

NICE (2017) incluyó 4 revisiones Cochrane que incluía la revisión de Yang (2016), además agregó nuevas revisiones no Cochrane que pudieran aportar cambios en las conclusiones. Evaluó el uso de alfadornasa contra solución hipertónica (Ballman 1998 y Ballman 2002) y (suri 2001, Suri 2002a y Suri 2002b). En la comparación entre alfadornasa y solución hipertónica, un ensayo tipo cross-over de muy baja calidad de evidencia con 48 niños con fibrosis quística no mostró diferencias significativas en la función pulmonar medido con FEV1 a 3 semanas de seguimiento. Un estudio de Cross-over con 14 participantes con fibrosis quística mayor de 7 años con baja calidad de evidencia mostró una mejora significativa en el FEV1 a favor de los que recibieron alfadornasa comparado con los que recibieron solución hipertónica a los 3 meses de seguimiento.

El uso del alfadornasa como mucolítico, aún está en reevaluación. La dosis de 2.5 mg/día es la estándar y se recomienda en niños para mejorar la función pulmonar. La evidencia muestra que su uso por 3 a 6 meses, ayuda a mejorar la función pulmonar FEV1 y CVF de manera significativa comparado con la solución hipertónica. La reducción de las exacerbaciones y la calidad de vida no se han visto favorecidas por el uso de la alfadornasa frente al uso del placebo en 6 meses de seguimiento. No hay evidencia que evalúe cambios en estudios de imágenes pulmonares.

Beneficios y daños potenciales de esta recomendación

Los beneficios de agregar alfadornasa a los tratamientos convencionales son relativamente altos, ya que permiten mejorar la función pulmonar pero no reduce las exacerbaciones ni mejoran la calidad de vida de los pacientes con fibrosis quística. Hay pocos efectos adversos y no son significativamente diferentes con el placebo, pudiendo presentar disfonía y alergias propias a sus componentes de elaboración. La enfermedad de fondo, al ser una enfermedad crónica y progresiva, puede afectar la presencia de síntomas propios de la evolución de la fibrosis quística, además permite mejorar la adherencia y continuidad de los tratamientos habituales de aclaramiento de secreciones de esta enfermedad crónica y mejor aceptabilidad de los mismos.

Valores y preferencias

El valor y preferencia de esta recomendación es incierto, pero hay un valor subjetivo en los cuestionarios de calidad de vida que pueden mejorar en el futuro. Por el momento hay una subjetividad en cuanto al uso de alfadornasa por parte de los pacientes informados de fibrosis quística que generan una demanda de su adquisición y uso.

Aceptabilidad

Al no contar con información sólida de los valores y preferencias de la recomendación en la población el foro de expertos llegó a la conclusión que es necesario investigar en este tema y sobre todo brindar información de los beneficios y riesgos de ella a la población.

Factibilidad

Es factible, si bien el medicamento no existe en el petitorio, hay hospitales del MINSA y ESSALUD que lo usan y solicitan. Si se logra hacer adquisiciones corporativas a través del ministerio de Salud, se pueden abaratar los costos y asegurar su uso prolongado por periodos de 3 a 6 meses por paciente.

Uso de recursos

Se requiere de un sistema especial de nebulización, para administrar correctamente al medicamento. De igual forma se requiere de una capacitación en su administración por parte de personal a cargo del seguimiento. Los posibles efectos adversos se pueden monitorear clínicamente con los controles regulares del equipo tratante de fibrosis quística y su establecimiento de referencia. Un estudio demostró que usar alfadornasa interdiario es tan efectivo que usarlo diario en cuanto a VEF1. El cambio puede ser costo efectivo.

Balance entre las consecuencias favorables o desfavorables

Al no haber efectos desfavorables mayores al agregar el alfadornasa a los tratamientos convencionales el balance es a favor de la recomendación.

Finalmente, el panel de expertos concluye que se debe recomendar el uso de alfadornasa, conjuntamente con solución hipertónica antes de las técnicas de aclaramiento de las vías aéreas en forma diaria (2.5 mg/ día) por un periodo mínimo de 3 meses en pacientes con deterioro de la función pulmonar y colonización con pseudomonas para recuperar la

función pulmonar por la evidencia encontrada. El uso diario o interdiario de la alfadornasa no encuentra diferencias significativas según los estudios.

Pregunta 6:

En paciente pediátrico con diagnóstico de fibrosis quística con hemoptisis leve a moderada, ¿el uso de antibióticos más vasopresina o vitamina K o ácido tranexámico comparado con el uso de antibióticos solos, mejora el control de la hemoptisis y reduce la mortalidad?

Recomendación:

El panel de expertos recomienda el uso de Betabloqueadores (Atenolol 12.5 mg/día) en pacientes con fibrosis quística con hemoptisis moderada a severa tras la falta de control de las medidas habituales del sangrado (antibioticoterapia y suplementación de Vitamina K) para reducir el sangrado, reducir las recidivas, la tasa de hospitalizaciones y sin afectar la función pulmonar por un periodo de 1 mes.

Descripción del proceso de interpretación de la evidencia que realizó el GEG para elaborar la recomendación

La búsqueda sistemática identificó 134 estudios, luego de retirar duplicados, mediante la revisión por título y resumen se seleccionaron 3 artículos. Luego de la lectura a texto completo, se seleccionó tres artículos (1–3) que respondían parcialmente a la pregunta.

Así pues, un estudio retrospectivo de 12 pacientes con fibrosis quística de 13 años a más, con el objetivo de evaluar la eficacia del uso de betabloqueadores en la reducción de la frecuencia y la gravedad de la hemoptisis, tasa de hospitalizaciones y el uso de antibióticos intravenosos. El estudio reportó que el 72.7 % de los pacientes tratados lograron resolución completa de la hemoptisis ($p=0.02$), la cantidad de hemoptisis ($p=0.04$) y la tasa de hospitalización ($p=0.05$), mientras que el uso de antibióticos no se modificó significativamente. No hubo diferencia en la función pulmonar (FEV1) luego del uso del betabloqueador. No hubo efectos adversos mayores(16).

Por otro lado, un estudio prospectivo con el objetivo de determinar la deficiencia de vitamina K en 66 pacientes con fibrosis quística, reportó que estos tienden a presentar deficiencias de vitamina K, de allí la importancia de la suplementación. El estudio no permitió determinar las dosis de suplementación adecuadas. Sin embargo, refieren que la suplementación con altas dosis de vitamina K podría tener un beneficio primario en pacientes con fibrosis quística(17).

Por último, un reporte de caso(18) refiere el uso de ácido tranexánico en un paciente adulto con fibrosis quística en quien se lograron buenos resultados para la resolución de la hemoptisis.

La evidencia sobre el uso de estos medicamentos para el manejo de la hemoptisis en pacientes con fibrosis quística sigue siendo escasa y de muy baja calidad.

Beneficios y daños potenciales de esta recomendación

Actualmente el tratamiento de la hemoptisis en pacientes con fibrosis quística se realiza mediante antibioticoterapia y suplementos de vitamina K, los beneficios de agregar betabloqueadores al tratamiento convencional son relativamente altos ya que pueden reducir los episodios de hemoptisis, reducir el volumen de sangrado así como reducir la tasa de hospitalización y sangrado de vías aéreas de manera significativa. Se presentan pocos efectos adversos (enrojecimiento de cara) por el uso de betabloqueadores y no son clínicamente importantes. La enfermedad de fondo, al ser una enfermedad crónica y progresiva, afecta la función pulmonar, sin embargo, el uso de la medicación no mejora el FEV1 luego de la administración ni la mejora a largo plazo.

Valores y preferencias

El valor y preferencia de esta recomendación es incierto, pero hay un valor subjetivo en los cuestionarios de calidad de vida que pueden mejorar en el futuro, sobre todo cuando se reduce el monto y la frecuencia del sangrado así como reducir la tasa de hospitalización de manera significativa.

Aceptabilidad

Al no contar con información sólida de los valores y preferencias de la recomendación en la población el foro de expertos llegó a la conclusión que es necesario investigar en este tema y sobre todo brindar información de los beneficios y riesgos de ella a la población.

Factibilidad

La intervención es factible de implementar, no se requiere de un sistema especial para su uso. Los posibles efectos adversos se pueden monitorear clínicamente con los controles regulares del equipo tratante de fibrosis quística y su establecimiento de referencia.

Uso de recursos

El medicamento está en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos (PNUME).

Balance entre las consecuencias favorables o desfavorables

Al no haber efectos desfavorables mayores al agregar el betabloqueador, el balance es a favor de la recomendación.

Finalmente, el panel de expertos concluye que se debe recomendar el uso de betabloqueador (atenolol) 12.5 mg/día controlando el sangrado de 1 a 7 días y manteniendo como mínimo un mes de tratamiento para reducir recidivas. Esta es una medida de segunda línea si fracasa la suplementación de vitamina K y el manejo antibiótico respectivo.

Pregunta 7:

En paciente pediátrico con diagnóstico de fibrosis quística, ¿Debería agregarse el salbutamol al tratamiento con solución hipertónica comparado con usar solución hipertónica sola, para mejoría clínica, mejora de la función pulmonar y garantizar el uso seguro de la solución hipertónica?

Recomendación:

El panel de expertos recomienda el uso de solución hipertónica antes de las técnicas aclaratorias de las secreciones de las vías aéreas. El agregar salbutamol no está demostrado que genere algún beneficio adicional, pero puede ser alternativa cuando hay empeoramiento de la función pulmonar en pacientes hiperreactivos a las soluciones hipertónicas. La otra opción es reducir la concentración de la solución salina para evitar el uso del salbutamol en pacientes con fibrosis quística no asmáticos. Recomendación condicional a favor de la comparación basada en muy baja calidad de la evidencia

Descripción del proceso de interpretación de la evidencia que realizó el GEG para elaborar la recomendación

La búsqueda sistemática identificó 266 estudios, se retiraron duplicados, luego de la revisión por título y resumen, se seleccionaron seis artículos. Mediante la lectura a texto completo, se seleccionó un metaanálisis(19) respondía parcialmente a la pregunta.

Una revisión sistemática con el objetivo de determinar la eficacia clínica del uso de solución hipertónica para disminuir las exacerbaciones y el aclaramiento de las vías respiratorias. La revisión incluyó dos ensayos cruzados con 63 participantes adultos. Ambos estudios presentaron en general bajo riesgo de sesgo excepto en el cegamiento de los participantes y del personal que administraba la intervención debido a que los

pacientes y los terapeutas no fueron ciegos al estudio(19). La revisión no responde directamente a la pregunta, puesto que el uso de salbutamol fue a libre demanda y según criterio del terapeuta, debido al efecto adverso conocido de la solución hipertónica que produce empeoramiento de la función pulmonar en niños hiperreactivos y que se contrarresta con el salbutamol. La evidencia fue calificada de muy baja calidad. Existen publicaciones que refieren la poca existencia de estudios en donde hayan empleado el uso de solución hipertónica sola comparada con la combinación de la misma más salbutamol(20).

Beneficios y daños potenciales de esta recomendación

Los beneficios de administrar el salbutamol junto con la solución hipertónica, está en relación con reducir el empeoramiento de la función pulmonar en aquellos niños hipersensibles al suero hipertónico. El uso en pacientes con diagnóstico de asma puede favorecer al uso de la asociación.

Valores y preferencias

Los valores y preferencias de esta recomendación son incierto.

Aceptabilidad

Al no contar con información sólida de los valores y preferencias de la recomendación en la población, el foro de expertos llegó a la conclusión que es necesario investigar en este tema y sobre todo brindar información de los beneficios y riesgos de ella a la población.

Factibilidad

Es factible, el medicamento existe en el petitorio y su uso no genera mayor costo al sistema de salud. Se recomienda usar 1 a 3 veces al día antes de las técnicas aclaratorias de secreciones bronquiales.

Uso de recursos

No se requiere de ningún recurso adicional, ya que los posibles efectos adversos se pueden monitorear clínicamente con los controles regulares del equipo tratante de fibrosis quística y su establecimiento de referencia.

Balance entre las consecuencias favorables o desfavorables

No hay estudios de seguridad que nos revele la frecuencia de los hiperreactivos a las soluciones hipertónicas. El uso de los broncodilatadores es libre en la mayoría de estudios donde se utiliza la solución hipertónica, por lo que se hace difícil encontrar estudios que compare la asociación frente a la solución hipertónica.

Finalmente, el panel de expertos concluye que se debe recomendar el uso de solución hipertónica más salbutamol poniendo énfasis en la monitorización de la función pulmonar de los hiperreactivos al suero hipertónico para bajar la concentración de la solución salina. Es necesario generar evidencia que permita determinar los efectos del uso de salbutamol más solución hipertónica en términos de eficacia y seguridad en pacientes con fibrosis quística.

Pregunta 8

¿El tratamiento de exacerbaciones de fibrosis quística que requieren tratamiento endovenoso debería realizarse de forma ambulatoria o domiciliaria vs. con el paciente hospitalizado para evitar la colonización con *Pseudomonas aeruginosa* y mejorar la calidad de vida?

Recomendación:

Se sugiere que las exacerbaciones pulmonares de fibrosis quística sean manejadas de forma domiciliaria pues esto favorece una mejora en la calidad de vida de los pacientes.

Esta recomendación está basada en evidencia de baja calidad.

Descripción del proceso de interpretación de la evidencia que realizó el GEG para elaborar la recomendación

La búsqueda sistemática identificó 91 estudios, seleccionándose seis artículos luego de la revisión por título y resumen. Finalmente, luego de la lectura a texto completo, se seleccionó un único estudio que respondía parcialmente la pregunta planteada.

Balaguer (21) publicó en el 2015 una revisión Cochrane sobre el tratamiento ambulatorio de las infecciones endobronquiales en pacientes con fibrosis quística. No se evaluó el desenlace de prevención de colonización por *Pseudomonas aeruginosa*, más si la factibilidad clínica del tratamiento domiciliar y los efectos sobre la calidad de vida de los pacientes. Cabe resaltar que el estudio se basó en datos de 17 pacientes con edades comprendidas entre 10 y 41 años que habían presentado un total de 31 exacerbaciones. Este trabajo tiene una evidencia de baja calidad.

Beneficios y daños potenciales de esta recomendación

La fibrosis quística es una enfermedad genética grave que se caracteriza por infecciones pulmonares recurrentes. Como consecuencia de estas infecciones, la enfermedad pulmonar del paciente se agrava. Estas infecciones requieren frecuentemente tratamiento antibiótico endovenoso que se administra en el transcurso de varias semanas y de forma intrahospitalaria. Este hecho conlleva un alto costo monetario por la hospitalización, predispone que los pacientes se colonicen de gérmenes respiratorios como la *Ps. aeruginosa* e interfiere significativamente con la calidad de vida de los pacientes. Por ello, se han elaborado estrategias para que el tratamiento puede ser administrado en casa por los cuidadores de los pacientes. Se requiere que los cuidadores sean entrenados adecuadamente y reciban un soporte de los profesionales de la salud adecuado.

El riesgo principal de esta intervención es que los pacientes tratados en forma domiciliaria tengan una respuesta clínica inferior a los tratados en hospitalización. Balaguer reporta que tanto en pruebas de FEV 1 (4% a 7%, $P = 0.006$) y FVC (2% a 8%, $P = 0.02$) se identificaron diferencias significativas a favor de la intervención al inicio y en el transcurso del estudio. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticas entre los brazos del hogar y del hospital en la mejora general de la función pulmonar.

El beneficio principal de la intervención se relaciona con respecto a la calidad de vida de los pacientes: Este fue medido con el CRDQ (Cuestionario de Enfermedades Respiratorias Crónicas) cambios en puntuación media desde el inicio hasta el Día 21

siendo menor para los participantes domiciliarios que para los pacientes hospitalizados (16.5 versus 29.5; $P = 0.03$). No hubo diferencias significativas para la disnea ($P = 0.25$), puntuaciones emocionales ($P = 0.11$), pero el cambio de la puntuación de fatiga media fue menor para los participantes domiciliarios (3.6 versus 6.8; $P = 0.04$) que las puntuaciones de dominio (2.6 versus 5.5; $P = 0.03$). Los valores absolutos para los puntajes de interrupciones personales, familiares, de sueño y de alimentación se informaron al final del tratamiento, donde los puntajes más altos indican un mejor estado de bienestar. Estos puntajes fueron más altos en el hogar que los ingresos hospitalarios (puntaje de interrupción total 23.9 versus 18.3; $P < 0.001$) en el día 21.

Valores y preferencias

Los valores y preferencias de esta recomendación son incierto, pero en una encuesta a madres de niños con fibrosis quística se puso en manifiesto el deseo de los familiares de poder manejar esta patología de forma ambulatoria.

Aceptabilidad

De acuerdo a la encuesta realizada a madres de niños con Fibrosis Quística y el estudio de Balaguer que sugiere beneficios positivos para la calidad de vida de los pacientes, el panel de expertos llegó a la conclusión que es importante considerar esta forma de tratamiento, pero que para ello es fundamental que se den las condiciones adecuadas para implementar equipos y servicios de terapia ambulatoria.

Factibilidad

La factibilidad de esta recomendación depende de múltiples factores:

1. La disposición y necesidad de entrenamiento de familiares para poder administrar la terapia en forma ambulatoria.
2. La disponibilidad de personal entrenado para apoyar, entrenar y que pueda acudir a domicilio para supervisar y en ocasiones administrar el tratamiento endovenoso.
3. Este personal debe de estar compuesto de equipos multidisciplinarios de terapia ambulatoria que incluyan a médicos, enfermeras, fisioterapeutas, asistentes sociales y quinesiólogos.

Uso de recursos

La revisión Cochrane presenta evidencia débil a favor de la intervención pues disminuye los costos que implica la hospitalización de pacientes.

Balance entre las consecuencias favorables o desfavorables

Al no describirse eventos clínicos adversos al implementar terapias domiciliarias en el tratamiento de exacerbaciones pulmonares de forma fibrosis quística, si bien no se reporten efectos clínicos favorables y, evidenciarse mejoras en la calidad de vida de los pacientes, se concluye que el balance es a favor de la recomendación.

Por todo ello, el panel de expertos concluyó que se debía recomendar el tratamiento de exacerbaciones pulmonares de forma domiciliaria.

Pregunta 9

¿Debería usarse intervenciones psicosociales acompañado de tratamiento farmacológico convencional versus solo tratamiento convencional para mejorar la calidad de vida de los pacientes pediátricos con fibrosis quística?

Recomendación:

Se sugiere utilizar intervenciones psicosociales acompañadas del tratamiento farmacológico en pacientes pediátricos con FQ para mejorar la calidad de vida.

Este tipo de intervenciones debe contar con un equipo multidisciplinario y capacitado (médico psiquiatra, enfermería, psicología, servicio social, y otros).

Descripción del proceso de interpretación de la evidencia que realizó el GEG para elaborar la recomendación.

La búsqueda sistemática identificó 318 estudios, de los cuales 97 resultaron estudios duplicados; quedando 231 artículos para la revisión por título y resumen. Se excluyeron 219 artículos y se seleccionaron 12 estudios para la revisión a texto completo. Finalmente, luego de la lectura a texto completo, se seleccionó un estudio, que respondía la pregunta de manera indirecta:

Goldbeck et al (22) realizaron en el 2014 una búsqueda sistemática que incluyó estudios controlados y aleatorizados de un amplio rango de intervenciones psicosociales que evaluaban de manera subjetiva y objetiva resultados de salud como: calidad de vida o función pulmonar en individuos de todas las edades con fibrosis quística y sus familias

inmediatas. La revisión incluyó 16 estudios, que representan una data correspondiente a 556 participantes. Los estudios son diversos en su diseño y metodología. Los estudios cubrieron enfoques genéricos, así como intervenciones cognitivas conductuales específicamente dirigidas a síntomas específicos y problemas en individuos con fibrosis quística. Estas incluyeron intervenciones cognitivas conductuales para mejor adherencia nutricional o adaptación psicosocial, intervenciones cognitivas para mejorar la adherencia al tratamiento y otras intervenciones dirigidas a individuos en espera de trasplantes. Este trabajo tiene un nivel de evidencia baja.

Beneficios y daños potenciales de esta recomendación

Los efectos deseables/beneficios de agregar terapias psicosociales a los tratamientos farmacológicos convencionales son moderados. Existe alguna evidencia de que las intervenciones conductuales dirigidas a mejorar la ingesta dietética y el estado nutricional en niños entre 4 a 12 años con Fibrosis Quística son efectivas a corto plazo. La evidencia señala que se favorece el aumento de la ingesta de calorías en niños con bajo peso. Tres estudios mostraron que la intervención conductual también fue efectiva en aumentar la proporción de necesidades de energía estimadas en un corto periodo de tiempo. En adición a lo mencionado, se encontró evidencia de que proporcionar una herramienta estructurada de toma de decisiones para los pacientes sometidos a trasplante mejora la comprensión y expectativas de los pacientes sobre el trasplante, y reduce el conflicto decisional a corto plazo.

Los efectos indeseables/daños potenciales de agregar terapias psicosociales a las terapias farmacológicas convencionales son triviales ya que no se describen efectos adversos que tengan relación directa con estas intervenciones.

Valores y preferencias

Los valores y preferencias de esta recomendación demuestran que no hay incertidumbre ni variabilidad importante. Se elaboró un cuestionario dirigido a los cuidadores de pacientes con Fibrosis Quística, que tuvo como objetivo evaluar la percepción de las intervenciones psicosociales.

Se desprende de este cuestionario que los cuidadores conocen de manera general el alcance de las intervenciones psicosociales y afirman que los pacientes se benefician con dichas intervenciones. Sin embargo, aun cuando los cuidadores destacan que las intervenciones psicosociales en adición al tratamiento convencional farmacológico mejoran la calidad de vida de los pacientes con Fibrosis Quística, no todos los pacientes reciben estas intervenciones.

Uso de recursos

El panel de expertos considera que implementar las intervenciones psicosociales puede generar ahorros moderados. Las intervenciones psicosociales requieren cierto nivel de competencia para poder ser ejecutadas y requiere capacitar a los profesionales involucrados en el equipo multidisciplinario que atiende a pacientes con Fibrosis Quística.

Balance entre las consecuencias favorables o desfavorables

Al no haber efectos desfavorables nuevos al agregar las terapias psicosociales a los tratamientos farmacológicos convencionales el balance es claramente a favor de la recomendación.

Finalmente, el panel de expertos concluye que se debe recomendar el uso agregado de terapias psicosociales a las terapias farmacológicas convencionales por la evidencia encontrada, pese a ser indirecta.

Equidad

En cuanto al tratamiento de pacientes con Fibrosis Quística, se requiere que sea integral, que aborde el componente biológico y psicosocial. Por tal motivo las intervenciones psicosociales no solo mejoran la adherencia a los tratamientos que buscan mejorar la nutrición, sino que permiten al paciente tomar mejores decisiones terapéuticas mejorando significativamente su calidad de vida.

El panel de expertos concluye que adicionar estas intervenciones a la terapia convencional farmacológica, incrementa la equidad en la atención de salud.

Viabilidad

El panel de expertos considera que probablemente es viable implementar las intervenciones psicosociales dentro de las intervenciones terapéuticas a las que tienen acceso los pacientes con Fibrosis Quística. Sin embargo recomiendan que sea el Psiquiatra con especialización en Niños y Adolescentes, el que dirija la implementación

de dichas intervenciones debido a que posee competencias para abordar de manera terapéutica al individuo y a su familia y coordinar con otros profesionales de la salud mental.

4.4. Recomendaciones para el Tratamiento Nutricional

Pregunta 10

En paciente pediátrico con diagnóstico de fibrosis quística, ¿debe realizarse un incremento del aporte calórico-proteico comparado con un aporte adecuado para la edad, para mejorar el estado nutricional, calidad de vida y reducir mortalidad?

Recomendación:

Se recomienda incrementar el aporte calórico-proteico entre 110% a 200% del requerimiento adecuado para la edad, según la evaluación nutricional individualizada.

Descripción del proceso de interpretación de la evidencia que realizó el GEG para elaborar la recomendación

La búsqueda sistemática identificó 122 estudios, luego de la revisión por título y resumen se seleccionaron 99 artículos. Finalmente, luego de la lectura a texto completo, se seleccionó un estudio, que respondían la pregunta de forma indirecta y se añadió un estudio encontrado por búsqueda manual(23).

En el estudio de Smyth 2017 (24), los autores concluyen que no existe diferencia entre brindar suplementos calóricos orales comparado con la consejería nutricional y el

monitoreo, a los 3, 6 y 12 meses de seguimiento, en peso, talla, consumo de calorías totales, consumo de proteínas y grasa.

Magoffin et al 2008(23) evaluaron 86 niños con FQ (edad promedio 10.3 +- 2.9) para evaluar el gasto energético en reposo (REE) en un periodo de 2 años, encontrando que los niños presentaron un REE elevado (incremento 6%) mayor en niñas (109.5% +- 9.5% de controles sanos) que en niños (103.9% +- 7.0% de controles sanos).

Beneficios y daños potenciales de esta recomendación

Los beneficios de incrementar el aporte calórico-proteico en el paciente pediátrico con fibrosis quística son altos, ya que permiten mejorar el estado nutricional y mejorar los síntomas respiratorios.

Los daños potenciales de agregar el aporte calórico-proteico son triviales ya no se describen efectos adversos diferentes a los ocasionados por los fármacos en estos estudios.

Valores y preferencias

Cuando se evalúan los valores y preferencias de esta recomendación probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importantes. Sin embargo, en las encuestas a pacientes y familiares realizadas se pone de manifiesto en los familiares el deseo de contar con este tratamiento que pueda lograr mejores resultados.

Aceptabilidad

El panel de expertos llegó a la conclusión que es aceptable este incremento en el aporte calórico-proteico.

Factibilidad

La factibilidad de esta recomendación depende de la disponibilidad de personal adiestrado en tratamiento nutricional.

Uso de recursos

Se requiere implementar:

- Un equipo multidisciplinario para el manejo nutricional.
- La cobertura por las diferentes aseguradoras de los insumos nutricionales adecuados (fórmulas nutricionales, suplementos, etc.)
- Ser supervisado regularmente durante la terapia nutricional por el equipo multidisciplinario.
- El acceso a la capacitación del equipo de profesionales de la salud con las competencias necesarias para impartir el tratamiento nutricional.

Balance entre las consecuencias favorables o desfavorables

Al no haber efectos desfavorables nuevos al agregar el incremento de aporte calórico-proteico el balance es claramente a favor de la recomendación.

Finalmente, el panel de expertos concluye que se recomienda incrementar el aporte calórico-proteico entre 110% a 200% del requerimiento adecuado para la edad, según la evaluación nutricional individualizada.

Pregunta 11

En paciente pediátrico con diagnóstico de fibrosis quística, ¿la suplementación con vitaminas liposolubles, minerales y ácidos grasos esenciales comparada con la no suplementación, mejora el estado nutricional, la calidad de vida y reduce la mortalidad?

Recomendación:

Se recomienda la suplementación con vitaminas A,D, E, K, para los pacientes pediátricos con fibrosis quística.

Se recomienda el monitoreo sérico basal y según evolución, con el objetivo de evitar toxicidad.

Descripción del proceso de interpretación de la evidencia que realizó el GEG para elaborar la recomendación

La búsqueda sistemática identificó 830 estudios, luego de la revisión por título y resumen se seleccionaron 159 artículos. Finalmente se realizó lectura a texto completo 7 artículos los que fueron seleccionados.

En el estudio realizado por Jagannath VA et al (25) en 2017, se incluyó 2 ensayos con un total de 32 participantes entre niños y adultos suplementando con vitamina K a dosis de

1mg/día y a otro grupo de 5mg/día y en el segundo ensayo suplementando con 5mg/día y a la otra mitad sin suplementar. Concluyeron que la evidencia de los ensayos es bajo y limitado, sin embargo, al no haber efectos contrarios recomiendan su suplementación hasta encontrar nuevas evidencias.

En el estudio de Okebukola et al (26) Publicado en Cochrane Library el 2017, incluyeron en una revisión 4 estudios con un total de 141 pacientes, 2 estudios de estos incluyeron pacientes pediátricos, a pesar de que los estudios puedan tener riesgo de sesgo, no hay datos para concluir sobre no administrar o administrar la vitamina E, por el momento concluyendo en la revisión que la suplementación mejora los niveles de esta vitamina en los pacientes con fibrosis quística.

En relación a la suplementación de vitamina D en pacientes con fibrosis quística el estudio de Ferguson Janet y col.(27) publicado en Cochrane el 2014, revisaron 6 estudios con 239 participantes entre adultos y niños con suplementación de vitamina D a diferentes dosis (800UI, 900 UI y 1600 UI). Se concluyó que en los pacientes que recibieron suplementación tuvieron niveles altos de 25 hidroxivitamina D. Sin embargo, no hay evidencia clínica del beneficio debido al limitado numero de estudios publicados, concluyendo que se requiere mas evidencia y guías locales para la práctica.

La suplementación de vitamina A en pacientes con fibrosis quística, el estudio publicado por Bonifant Catherine y col..(28) publicada en Cochrane 2014, donde se realizó una revisión sistemática de diversos estudios que compararan la suplementación versus la no suplementación. No se identificó ensayos no randomizados o cuasi randomizados por lo

que no pueden dar una recomendación de la administración de vitamina A en pacientes con fibrosis quística, se necesita más estudios.

El uso de ácidos grasos omega-3 en pacientes con fibrosis quística, se revisó el estudio Cochrane del 2016 publicado por Colleen Oliver y col. Esta revisión encontró que la suplementación con Omega 3 puede proveer algún beneficio para las personas con fibrosis quística con bajos efectos adversos, pero que hay insuficiente evidencia para concluir o recomendar su uso rutinario.

Beneficios y daños potenciales de esta recomendación

Los beneficios de administrar vitaminas liposolubles (A, D, E, K) y ácidos grasos omega-3 en pacientes con fibrosis quística son grandes, porque estos pacientes presentan malabsorción de grasas cuando tienen insuficiencia pancreática. Sin embargo, se recomienda tener un dosaje basal de vitaminas, monitorizar el consumo de las dosis prescritas en cada consulta y monitorizar el nivel sérico una vez al año para evitar los efectos adversos de la sobre administración.

Los daños potenciales de agregar las vitaminas liposolubles (vitamina A y vitamina D) son pequeñas si se tiene la monitorización adecuada y si el seguimiento y control es por un equipo profesional entrenado.

Valores y preferencias

En relación a los valores y preferencias de esta recomendación, el panel sugirió que probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importantes.

Aceptabilidad

Al no contar con información sólida de los valores y preferencias de la recomendación en la población el panel de expertos llegó a la conclusión que es necesario investigar en este tema y sobre todo brindar información de los beneficios y riesgos de ella a la población. Siendo recomendable suplementar las vitaminas liposolubles, pero con monitoreo de los valores séricos al inicio y de acuerdo al seguimiento realizado por el equipo multidisciplinario.

Factibilidad

La factibilidad de esta recomendación depende de la disponibilidad de personal adiestrado en terapias nutricionales del paciente con fibrosis quística y de la cobertura de los suplementos por los diferentes sistemas de seguro de salud.

Uso de recursos

- Un equipo multidisciplinario para el manejo nutricional.
- La cobertura por las diferentes aseguradoras de los suplementos vitamínicos adecuados.
- Tener implementado laboratorios para el dosaje de las vitaminas.
- Ser supervisado regularmente durante la terapia nutricional por el equipo multidisciplinario.
- El acceso a la capacitación del equipo de profesionales de la salud con las competencias necesarias para impartir el tratamiento nutricional.

Balance entre las consecuencias favorables o desfavorables

El panel de expertos concluye que se debe recomendar la suplementación con vitaminas A, D, E, K, para los pacientes pediátricos con fibrosis quística.

Se recomienda el monitoreo sérico basal y según evolución, con el objetivo de evitar toxicidad. En los pacientes con enfermedad hepática asociada a fibrosis quística se debe evaluar la dosis de manera individualizada.

Pregunta 12:

¿En el paciente pediátrico con diagnóstico de fibrosis quística con riesgo nutricional o desnutrición se debe usar la Nutrición enteral vs la alimentación vía oral para mejorar el estado nutricional y calidad de vida?

Recomendación:

Se sugiere usar la nutrición enteral en casos de pacientes con falla a la suplementación oral:

- con pérdida de 5% a más de peso ideal para la edad, en evaluación de los últimos dos meses.
- si presenta una P/E menor del percentil 10 en menores de cinco años.
- En niños de 5 a 18 años que se encuentre por debajo de -1 DS del IMC.

Descripción del proceso de interpretación de la evidencia que realizó el GEG para elaborar la recomendación

La búsqueda sistemática identificó 69 estudios, luego de la revisión por título y resumen se seleccionaron 15 artículos. Finalmente, luego de la lectura a texto completo, se seleccionó 2 estudios, que respondían la pregunta de forma indirecta.

Una revisión Cochrane (29) que buscó examinar los efectos de la nutrición enteral en pacientes con fibrosis quística, no encontró estudios que puedan incluirse en la revisión.

En el estudio Libeert D. y col. (30) se evaluaron 113 casos de alimentación por sonda enteral y 223 controles pareados por edad, sexo, estado de páncreas y genotipo. El estudio de registros demostró una mejora del puntaje z de IMC después de la introducción de la alimentación por sonda enteral, desde el año T-1 a T3 ($p < 0.001$).

Beneficios y daños potenciales de esta recomendación

Los beneficios de administrar la nutrición enteral en el paciente con fibrosis quística que lo requiera son altos, ya que permiten mejorar el estado nutricional y los síntomas respiratorios.

Los daños potenciales de la nutrición enteral dependerán de la vía de acceso, pudiendo ser infecciosos relacionados a las vías aéreas superiores de tratarse del uso prolongado de sonda de alimentación, así como perforación del tabique nasal, infección, sangrado o perforación en caso de gastrostomía. Sin embargo, estos daños potenciales son triviales al ser manejado por un equipo multidisciplinario capacitado en nutrición enteral.

Valores y preferencias

Los valores y preferencias de esta recomendación muestran que posiblemente hay incertidumbre o variabilidad importantes. Inicialmente se puede presentar poca aceptación de la familia, mejorando luego de programas domiciliarios y capacitación a las familias.

Aceptabilidad

El panel de expertos llegó a la conclusión que probablemente es aceptable el uso de nutrición enteral para pacientes con fibrosis quística con falla a la suplementación oral y con pérdida de 5% a más de peso ideal para la edad, en evaluación de los últimos dos meses o presenten una P/E menor del percentil 10 en menores de cinco años o en niños de 5 a 18 años que se encuentre por debajo de -1 DS del IMC.

Factibilidad

Si es factible esta recomendación, pero debe de fortalecerse los programas de nutrición enteral, especialmente la domiciliaria.

Uso de recursos

Se requiere implementar:

- Un equipo multidisciplinario para el manejo nutricional.
- La cobertura por las diferentes aseguradoras de los insumos nutricionales adecuados (fórmulas nutricionales, suplementos, etc.)
- Ser supervisado regularmente durante la terapia nutricional por el equipo multidisciplinario.

- El acceso a la capacitación del equipo de profesionales de la salud con las competencias necesarias para impartir el tratamiento de nutrición enteral.

Balance entre las consecuencias favorables o desfavorables

El balance es claramente a favor de la recomendación.

Finalmente, el panel de expertos sugiere usar la nutrición enteral en casos de pacientes con falla a la suplementación oral:

- Con pérdida de 5% a más de peso ideal para la edad, en evaluación de los últimos dos meses.
- Si presenta una P/E menor del percentil 10 en menores de cinco años.
- En niños de 5 a 18 años que se encuentre por debajo de -1 DS del IMC.

El clínico realizará la evaluación individualizada para la indicación de la nutrición enteral.

El panel sugiere la implementación de un Programa de Nutrición Enteral domiciliaria.

Pregunta 13:

¿Debería usarse ácido ursodesoxicólico vs placebo para disminuir complicaciones hepatobiliares en pacientes pediátricos con fibrosis quística?

Recomendación:

Se sugiere utilizar el ácido ursodesoxicólico en pacientes con fibrosis quística y enfermedad hepática asociada a fibrosis quística (basada en consenso de expertos).

Se sugiere utilizar el ácido ursodesoxicólico en pacientes con fibrosis quística y colestasis neonatal.

Descripción del proceso de interpretación de la evidencia que realizó el GEG para elaborar la recomendación

La búsqueda sistemática identificó 29 estudios, luego de la revisión por título y resumen se seleccionaron 6 artículos. Finalmente, luego de la lectura a texto completo, se seleccionó 1 estudio, que respondía la pregunta de forma indirecta.

La revisión Cochrane realizada por Cheng K y col. el 2017 (31), incluyó ensayos controlados randomizados del uso de ácido ursodesoxicólico versus placebo. Se encontró 2 ensayos independientes, el primer estudio presentó alto riesgo de sesgo en el criterio de datos incompletos, el segundo estudio presenta bajo riesgo de sesgo en ocultamiento de la asignación y en datos incompletos. Los estudios fueron realizados en adultos y niños. El tamaño muestral fue muy pequeño. La calidad de evidencia fue muy baja, con insuficiente evidencia para recomendar su uso rutinario.

Beneficios y daños potenciales de esta recomendación

Los beneficios del uso de ácido ursodesoxicólico es pequeño en el paciente pediátrico con fibrosis quística, puede aliviar síntomas como el prurito cuando se presenta colestasis. Sin embargo, los daños potenciales de su uso son triviales.

Valores y preferencias

El valor y preferencia de esta recomendación no tiene variabilidad o incertidumbre importante.

Aceptabilidad

El panel de expertos llegó a la conclusión que probablemente es aceptable el uso de ácido ursodesoxicólico en pacientes pediátricos con fibrosis quística y enfermedad hepática asociada a fibrosis quística.

Factibilidad

Si es factible implementar esta intervención.

Uso de recursos

El medicamento se encuentra dentro del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales.

Balance entre las consecuencias favorables o desfavorables

El balance entre efectos deseables o indeseables no favorece la intervención ni la comparación.

Finalmente, el panel de expertos sugiere utilizar el ácido ursodesoxicólico en pacientes con fibrosis quística y enfermedad hepática asociada a fibrosis quística (basada en consenso de expertos).

Se sugiere utilizar el ácido ursodesoxicólico en pacientes con fibrosis quística y colestasis neonatal.

4.5. Recomendaciones para el Seguimiento

Pregunta 14.

¿En el paciente pediátrico con fibrosis quística e insuficiencia pancreática sin reflujo gastroesofágico el uso de inhibidor de bombas de protones más enzimas pancreáticas vs solo el uso de enzimas, disminuye la morbilidad y las complicaciones pancreáticas, mejora la absorción de grasas y el estado nutricional?

Recomendación:

Se sugiere utilizar inhibidor de bomba de protones adicional a enzimas pancreáticas en el paciente pediátrico con FQ con insuficiencia pancreática en el cual se evidencia malabsorción de grasas a pesar del tratamiento enzimático adecuado.

Descripción del proceso de interpretación de la evidencia que realizó el GEG para elaborar la recomendación

La búsqueda sistemática identificó 263 estudios, luego de la revisión por título y resumen se seleccionaron 3 artículos. Finalmente, luego de la lectura a texto completo, se seleccionó 1 estudio,

En el estudio publicado en Cochrane por Ng SM, Moore el 2016(32), se revisaron 3 estudios observacionales. En el ensayo de Heijerman 1993(33), que reportó los resultados de excreción de grasas en heces, no se encontró diferencia entre tratamiento (pancrealipasa + omeprazol) y control; sin embargo, en el ensayo de 1991, si encontraron una menor excreción de grasa fecal (porcentaje de ingesta de grasa diaria) cuando el omeprazol se combinó con altas dosis de enzimas pancrealipasas. Proesmans 2003(34), reportaron que el efecto del omeprazol en la pérdida de grasa fecal (g/d) fue estadísticamente significativa (comparado con placebo). Los estudios son heterogéneos y los autores no pudieron realizar un meta-análisis, incluyeron adultos y tamaño muestral pequeño

Beneficios y daños potenciales de esta recomendación

Los beneficios de usar inhibidores de bomba de protones junto a enzimas pancreáticas en pacientes pediátricos con fibrosis quística sin enfermedad por reflujo son moderados según recomendación de expertos pero con nivel de evidencia muy bajo.

Se considera también que los daños potenciales son moderados debido a los efectos adversos por su uso prolongado.

Valores y preferencias

El valor y preferencia de esta recomendación probablemente no hay incertidumbre ni variabilidad importantes. .

Aceptabilidad

El panel de expertos llego a la conclusión que es aceptable usar los inhibidores de bomba de protones junto con enzimas pancreáticas en pacientes con fibrosis quística sin reflujo gastroesofagico.

Factibilidad

Esta intervención es factible de implementar.

Uso de recursos

Se requiere tener disponibilidad del medicamento e idealmente presentaciones pediátricas.

Balance entre las consecuencias favorables o desfavorables

Al no haber estudios con nivel de evidencia importante a favor de la intervención ni en contra, se concluye que los estudios a la actualidad no favorecen la intervención ni la comparación.

Finalmente, el panel de expertos sugiere utilizar inhibidor de bomba de protones adicional a enzimas pancreáticas en el paciente pediátrico con FQ con insuficiencia pancreática en el cual se evidencia malabsorción de grasas a pesar del tratamiento enzimático adecuado.

Se sugiere utilizar inhibidor de bomba de protones adicional a enzimas pancreáticas en el paciente pediátrico con FQ con ERGE.

Pregunta 15

¿En paciente pediátrico con diagnóstico de fibrosis quística con sospecha de insuficiencia pancreática, ¿es recomendable utilizar la prueba de elastasa fecal en comparación con el coeficiente de absorción de grasas para realizar el diagnóstico de insuficiencia pancreática?

En paciente pediátrico con diagnóstico de fibrosis quística con sospecha de insuficiencia pancreática, ¿es recomendable utilizar la prueba de esteatocrito ácido en comparación con el coeficiente de absorción de grasas para realizar el diagnóstico de insuficiencia pancreática?

Recomendación:

Se recomienda utilizar la elastasa fecal para el diagnóstico de insuficiencia pancreática en pacientes pediátricos con fibrosis quística.

Se recomienda utilizar el esteatocrito ácido para seguimiento de malabsorción de grasas, el cual debe ser interpretado en el contexto clínico del paciente.

Descripción del proceso de interpretación de la evidencia que realizó el GEG para elaborar la recomendación

En relación al uso de elastasa fecal, la búsqueda sistemática identificó 95 estudios, luego de la revisión por título y resumen se seleccionaron 6 artículos. Finalmente, luego de la lectura a texto completo, se seleccionaron dos estudios, que respondían la pregunta.

En relación al uso de esteatocrito ácido, la búsqueda sistemática identificó 61 estudios, seleccionándose tres artículos luego de la revisión por título. Finalmente, luego de la lectura a texto completo, se seleccionaron dos estudios que respondían la pregunta planteada.

El estudio de Weintraub(35) (2009) en 21 pacientes con suficiencia pancreática, buscó analizar la correlación entre Coeficiente de absorción de grasa (CAG), elastasa-1 y tripsinógeno inmunoreactiva sérica (TIR), utilizando el índice de Kappa. Se encontró una pobre correlación entre el TIR, elastasa fecal-1 y CAG, por lo que ni la elastasa fecal-1 ni el TIR alcanzan la sensibilidad o especificidad de la excreción de grasa en heces. El análisis estadístico del test de elastasa fecal 1 utilizando como punto de corte 200 ug/g tuvo una sensibilidad de 40%, especificidad de 81%, valor predictivo positivo de 40% y valor predictivo negativo de 81%. Utilizando como punto de corte 100 ug/g, la sensibilidad fue 94%, especificidad 20%, valor predictivo positivo 50% y valor predictivo negativo 79%.

Walkowiak et al 2010(36), evaluaron a 55 pacientes con FQ (7 a 18 años) sin o con esteatorrea leve (<10 g/d) para determinar la aplicabilidad de esteatocrito ácido en ambos

subgrupos. A todos se les midió esteatocrito ácido, concentración fecal total (FFC) y excreción de grasa fecal (FFE) en una muestra de heces de 1 día, y a 50 la muestra de 3 días. Las correlaciones entre FFE/FFC y AS a pesar de ser fuerte no presentaron una relación lineal

Tardelli et al 2013(37), en 39 infantes con FQ, buscó comparar la ganancia diaria de peso y análisis de laboratorio (grasa fecal en 72 horas y esteatocrito) con la elastasa-1 para diagnosticar insuficiencia pancreática. Utilizando conjuntamente el criterio de baja ganancia de peso y esteatocrito anormal, se encontró una alta sensibilidad (91.3%) y especificidad (83.3%) para el diagnóstico de insuficiencia pancreática.

Beneficios y daños potenciales de esta recomendación

Los beneficios del uso de test indirectos como la elastasa fecal, esteatocrito ácido y el CAG grasas para el diagnóstico de insuficiencia pancreática en pacientes con fibrosis quística son grandes, ya que el diagnóstico precoz de insuficiencia pancreática permitirá dar un tratamiento oportuno con enzimas de reemplazo pancreático, con el fin de evitar el desarrollo de malabsorción, malnutrición y falla en el crecimiento (38). En lo que respecta a estos test indirectos, el gold estándar es la medición de la excreción de grasa fecal en 72 horas, expresado como CAG, sin embargo, este test es poco tolerado y difícil de ejecutar, por lo que se recomienda el empleo de la elastasa fecal, el cual es un test no invasivo y más simple de realizar con muy buena sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de insuficiencia pancreática (39,40)

Una vez diagnosticada la insuficiencia pancreática, se concluyó en la reunión de expertos,

que el esteatocrito ácido es útil para el seguimiento de los pacientes tratados con enzimas de reemplazo pancreático.

Los daños potenciales del uso de test indirectos para el diagnóstico de insuficiencia pancreática son triviales y no se ha reportado ningún daño en el paciente.

Valores y preferencias

Los valores y preferencias de esta recomendación son incierto. No hay variabilidad o incertidumbre importante.

Aceptabilidad

No se han proyectado dificultades para la aceptación de esta recomendación. El panel de expertos llegó a la conclusión que es importante que se den las condiciones adecuadas para implementar estas pruebas en laboratorios de hospitales nacionales.

Factibilidad

Es factible, ambos estudios se realizan en nuestro país. Pero se requiere su implementación en todos los hospitales de referencia de FQ, ya que en la actualidad ambos estudios se realizan solo en laboratorios privados.

Uso de recursos

Se requiere la implementación en los laboratorios de los hospitales de referencia de FQ, tanto el estudio de elastasa fecal como el de esteatocrito ácido, para lo cual se debe

adquirir los equipos y reactivos necesarios, así como el entrenamiento y capacitación del personal de laboratorio.

Balance entre las consecuencias favorables o desfavorables

El balance entre los efectos deseables e indeseables probablemente favorece la intervención del uso de elastasa fecal para el diagnóstico de insuficiencia pancreática y de esteatocrito ácido para el seguimiento de malabsorción de grasas en pacientes con FQ.

Pregunta 16:

En paciente pediátrico con diagnóstico de fibrosis quística, ¿la ecografía comparada con la elastografía, tiene mayor sensibilidad y especificidad para la detección de complicaciones hepatobiliares asociadas a FQ?

Recomendación:

De acuerdo a la edad del paciente, se sugiere utilizar la elastografía para la detección del grado de fibrosis hepática asociada a FQ.

La ecografía de abdomen debe ser solicitado como parte del seguimiento inicial de pacientes con FQ.

Descripción del proceso de interpretación de la evidencia que realizó el GEG para elaborar la recomendación

La búsqueda sistemática identificó 182 estudios, luego de la revisión por título y resumen se seleccionaron 4 artículos. Finalmente, luego de la lectura a texto completo, se seleccionaron dos estudios, que respondían la pregunta:

Van Biervliet et al 2016, estudio retrospectivo en 150 pacientes, edad 9 a 24 años edad promedio de primera medición de elastografía de transición (TE). Las mediciones de TE estuvieron significativamente correlacionadas con el puntaje de ecografía ($p < 0.001$). De acuerdo al análisis ROC, una medición de TE por encima 6.8 kPa, tiene una sensibilidad de 91.5% con una especificidad de 91.7% (41).

Witters 2009, evaluaron a 66 pacientes pediátricos con FQ por 12 meses con Fibroscan. Seis pacientes (9%) tuvieron evidencia de enfermedad hepática asociada a fibrosis quística (CFLD) hepatomegalia o esplenomegalia, y siete (11%) tuvieron evidencia bioquímica de CFLD. La ecografía mostró hepatomegalia en 15 pacientes (23%) y esplenomegalia en 16 (24%). Utilizando la definición de la Fundación de Fibrosis Quística, el Fibroscan tuvo una sensibilidad de 63% y una especificidad de 87%, un ratio de probabilidad positivo de 5.0 y un ratio de probabilidad negativo de 0.42 (42).

Asimismo, posteriormente se identificó otro artículo que respondía la pregunta: Menten 2010(43), evaluaron prospectivamente 134 pacientes con FQ (59 adultos y 74 niños) mediante sonografía hepática y TE y los compararon con 31 niños sanos. 13 fueron excluidos del estudio. 79.1% tuvieron insuficiencia pancreática (IP) (40 adultos y 57

niños). Todos los pacientes con FQ y suficiencia pancreática (SF) tuvieron un score sonográfico < 3. Los valores de elasticidad de los controles, pacientes con FQ y SF y pacientes con FQ e IP con un score sonográfico <3 fueron comparables y significativamente inferiores que los pacientes con FQ con un score ≥ 3 (todos con IP, media: 9.7 ± 6.3 KPa) ($p < 0.002$).

Beneficios y daños potenciales de esta recomendación

Los beneficios del uso de elastografía o ecografía abdominal para el diagnóstico de complicaciones hepatobiliares en pacientes con FQ son grandes, ya que permite la identificación precoz y manejo oportuno de la enfermedad hepática relacionada a FQ y así evitar su progresión hacia cirrosis, hipertensión portal y falla hepática (38). El estándar de referencia para la evaluación de fibrosis hepática es la biopsia hepática, sin embargo, en FQ los cambios fibróticos tempranos son muy desiguales, por lo que la biopsia no se considera el gold estándar, existiendo otros métodos no invasivos. Tanto la ecografía abdominal como la elastografía pueden identificar la presencia de fibrosis hepática. Sin embargo, la ecografía hepática no identifica lesiones leves focales, por lo que la elastografía es un método no invasivo atractivo para el seguimiento de estos pacientes (44).

Los daños potenciales son triviales y no se describen ningún daño en el paciente.

Valores y preferencias

El valor y preferencia de esta recomendación es incierto. No hay variabilidad o incertidumbre importante.

Acceptabilidad

La intervención si es aceptable para las partes interesadas.

Factibilidad

La implementación de ambos estudios para la detección de complicaciones hepatobiliares probablemente es factible. La ecografía abdominal se realiza en todos los hospitales de tercer nivel pero su factibilidad depende de la presencia de personal capacitado y entrenado en la detección de estas complicaciones. Con respecto a la elastografía, ésta solo es realizado en forma privada, por lo que es necesario que sea coberturado por los diferentes sistemas de seguro y en un futuro cercano sea implementado en los hospitales que son centro de referencia para el diagnóstico y manejo de FQ. Asimismo, se requiere más estudio para evaluar la sensibilidad y especificidad de este estudio en pacientes menores de 5 años.

Uso de recursos

La TE es realizada por el Hospital Arzobispo Loayza y financiada por el Seguro integral de salud, pero se requiere su implementación en todos los hospitales de referencia para FQ.

Balance entre las consecuencias favorables o desfavorables

El balance entre los efectos deseables e indeseables probablemente favorece la intervención del uso de ecografía abdominal y elastografía para la detección de complicaciones hepatobiliares en pacientes con FQ.

Pregunta 17

En pacientes con fibrosis quística con edad mayor a 10 años, ¿debería usarse el test de tolerancia oral a la glucosa comparado con no realizarla, para el diagnóstico precoz de la diabetes relacionada con la fibrosis quística?

Recomendación

Se sugiere utilizar la prueba de tolerancia oral a la glucosa a partir de los 10 años en pacientes con FQ, para detección precoz de diabetes, una vez al año (con mediciones T0', T60', T120'). Si se encuentra alguna alteración a los 60 minutos, el seguimiento deberá ser individualizado de acuerdo al criterio clínico.

La búsqueda sistemática identificó 124 estudios, luego de la revisión por título y resumen se seleccionaron 22 artículos. Finalmente luego de la lectura a texto completo, se seleccionó 1 estudio.

Mainguy C et al 2017(45) evaluaron 29 pacientes pediátricos con fibrosis quística, entre 10 a 18 años de edad a quienes se les evaluó el metabolismo de glucosa: test de tolerancia oral a la glucosa (OGTT), test de tolerancia a la glucosa intravenosa (IGTT), modelo homeostático para evaluar la resistencia a insulina (HOMA-IR), modelo homeostático para evaluar función de células b (HOMA-%B), hemoglobina glicosilada (HbA1c), versus el test de referencia Sistema de monitoreo continuo de glucosa (CGMS). Tanto el OGTT a los T60' y T120' tuvieron baja sensibilidad (36% y 27%, respectivamente). La OGTT a T120' presentó una buena especificidad (100%) y VPP (100%). HOMA-%B presentó la mejor sensibilidad (91%) con baja especificidad (47%). Este estudio

demuestra que existen pruebas con mayor sensibilidad para la detección de alteraciones en el metabolismo de la glucosa en pacientes con FQ.

Beneficios y daños potenciales de esta recomendación

Los beneficios de utilizar la prueba de tolerancia oral a la glucosa a partir de los 10 años en pacientes con FQ son altos ya que permiten detectar de manera precoz la diabetes relacionada a FQ.

Los daños potenciales de utilizar la prueba de tolerancia oral a la glucosa a partir de los 10 años en pacientes con FQ son pequeños.

Valores y preferencias

En el valor y preferencia de esta recomendación no hay variabilidad o incertidumbre importantes.

Aceptabilidad

El foro de expertos llegó a la conclusión que es probablemente aceptable utilizar la prueba de tolerancia oral a la glucosa a partir de los 10 años en pacientes con FQ.

Factibilidad

La factibilidad de esta recomendación depende de la estandarización de la prueba de tolerancia oral a la glucosa.

Uso de recursos

El realizar la prueba de tolerancia oral a la glucosa en pacientes con FQ para la detección precoz de diabetes relacionada a FQ genera ahorros moderados, ya que evita complicaciones debidas a la detección tardía de la misma.

Balance entre las consecuencias favorables o desfavorables

El balance entre efectos deseables e indeseables favorece la intervención de realizar la prueba de tolerancia oral a la glucosa en pacientes con FQ.

Finalmente, el panel de expertos concluye que se sugiere utilizar la prueba de tolerancia oral a la glucosa a partir de los 10 años en pacientes con FQ, para la detección precoz de diabetes, una vez al año (con mediciones T0', T60' y T120'). Si se encuentra alguna alteración a los 60 minutos, el seguimiento deberá ser individualizado de acuerdo al criterio clínico.

4.5. Recomendaciones para la investigación

Durante los diálogos deliberativos y gracias al sistema GRADE se pudo identificar y determinar las necesidades de investigación que podrán contribuir a la práctica clínica del manejo de la depresión en adultos en el contexto peruano, los mismos que son detallados a continuación:

- Estudio genético: Estudios que evalúen el panel de mutaciones más frecuentes en el Perú.

- Efectividad de suplementación con omega 3 en pacientes pediátricos con fibrosis quística.
- Evaluar intervenciones psicosociales con mayor efectividad en pacientes con FQ.
- Evaluación económica de la suplementación con vitaminas liposolubles (ADEK) en pacientes pediátricos con fibrosis quística.
- Evaluación cualitativa sobre la aceptación del uso de nutrición enteral domiciliaria en pacientes pediátricos con fibrosis quística y desnutrición.
- Evaluación económica de la nutrición enteral domiciliaria vs hospitalaria en pacientes pediátricos con fibrosis quística.
- Efectividad de una intervención de inhibidor de bomba de protones + enzimas en pacientes pediátricos con fibrosis quística sin reflujo.
- Determinación de punto de corte para las pruebas de esteatocrito y elastasa fecal, según grupo etario.
- Evaluar sensibilidad y especificidad de la elastografía en pacientes con fibrosis quística con edad menor de 5 años.
- Evaluar la sensibilidad y especificidad de otras pruebas para detección precoz de diabetes en pacientes pediátricos con fibrosis quística.

V. IMPLEMENTACIÓN

Recomendaciones trazadoras

El GEG realizará una priorización de recomendaciones de la guía, los mismos que serán parte del Plan de Implementación que permitirá aplicar dichas recomendaciones en la práctica clínica.

VI. REFERENCIAS

1. Hamosh A, FitzSimmons SC, Macek M, Knowles MR, Rosenstein BJ, Cutting GR. Comparison of the clinical manifestations of cystic fibrosis in black and white patients. *J Pediatr.* 1998 Feb;132(2):255–9.
2. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr.* 2017 Feb;181S:S4-S15.e1.
3. Cystic Fibrosis Foundation. Cystic Fibrosis Foundation Patient Regist. Annual Data Report. 2016.
4. NICE National Institute for Health and Care Excellence. Cystic fibrosis overview. 2017.
5. Ministerio de Salud, Perú. Documento Técnico Metodología para la elaboración de Guías de Práctica Clínica [Internet]. 2015. Available from: <http://www.minsa.gob.pe/dgsp/documentos/Guias/M-GPC1.pdf>
6. Consorcio AGREE. Instrumento para la evaluación de Guías de Práctica Clínica, AGREE II [Internet]. 2009. Available from: http://www.guiasalud.es/contenidos/documentos/Guias_Practica_Clinica/Spanish-AGREE-II.pdf

7. Grupo de trabajo GRADE. Manual GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation), Versión en Español 2017 [Internet]. Available from: <http://gdt.guidelinedevelopment.org/app/>
8. Gloria Carmona, Catherine Bonilla, Karen Huamán, Nora Reyes, Gisely Hajar, Patricia Caballero. Utilidad de los diálogos deliberativos para la formulación de recomendaciones de guías de práctica clínica. Rev perú med exp salud publica [Internet]. 34(4). Available from: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342017000400023
9. Coffey MJ, Whitaker V, Gentin N, Junek R, Shalhoub C, Nightingale S, et al. Differences in Outcomes between Early and Late Diagnosis of Cystic Fibrosis in the Newborn Screening Era. J Pediatr. 2017 Feb;181:137-145.e1.
10. Brewington J, Clancy JP. Diagnostic Testing in Cystic Fibrosis. Clin Chest Med. 2016 Mar;37(1):31–46.
11. Smyth AR, Rosenfeld M. Prophylactic anti-staphylococcal antibiotics for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2017 18;4:CD001912.
12. Southern KW, Barker PM, Solis-Moya A, Patel L. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Nov 14;11:CD002203.
13. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, Burns JL, Quittner AL, Cibene DA, et al. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with

- Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. JAMA. 2003 Oct 1;290(13):1749–56.
14. Steinkamp G, Schmitt-Grohe S, Döring G, Staab D, Pfründer D, Beck G, et al. Once-weekly azithromycin in cystic fibrosis with chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection. Respir Med. 2008 Nov;102(11):1643–53.
 15. Yang C, Chilvers M, Montgomery M, Nolan SJ. Dornase alfa for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Apr 4;4:CD001127.
 16. Moua J, Nussbaum E, Liao E, Randhawa IS. Beta-blocker management of refractory hemoptysis in cystic fibrosis: a novel treatment approach. Ther Adv Respir Dis. 2013 Aug;7(4):217–23.
 17. Krzyżanowska P, Pogorzelski A, Skorupa W, Moczko J, Grebowiec P, Walkowiak J. Exogenous and endogenous determinants of vitamin K status in cystic fibrosis. Sci Rep. 2015 Jul 10;5:12000.
 18. Hurley M, Bhatt J, Smyth A. Treatment massive haemoptysis in cystic fibrosis with tranexamic acid. J R Soc Med. 2011 Jul;104 Suppl 1:S49-52.
 19. Elkins M, Dentice R. Timing of hypertonic saline inhalation for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Dec 22;12:CD008816.
 20. Goralski JL, Donaldson SH. Hypertonic saline for cystic fibrosis: worth its salt? Expert Rev Respir Med. 2014 Jun;8(3):267–9.

21. Balaguer A, González de Dios J. Home versus hospital intravenous antibiotic therapy for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Dec 15;(12):CD001917.
22. Goldbeck L, Fidika A, Herle M, Quittner AL. Psychological interventions for individuals with cystic fibrosis and their families. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jun 18;(6):CD003148.
23. Magoffin A, Allen JR, McCauley J, Gruca MA, Peat J, Van Asperen P, et al. Longitudinal analysis of resting energy expenditure in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2008 May;152(5):703–8.
24. Smyth RL, Rayner O. Oral calorie supplements for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 04;5:CD000406.
25. Jagannath VA, Thaker V, Chang AB, Price AI. Vitamin K supplementation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 22;8:CD008482.
26. Okebukola PO, Kansra S, Barrett J. Vitamin E supplementation in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 06;3:CD009422.
27. Ferguson JH, Chang AB. Vitamin D supplementation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 May 14;(5):CD007298.
28. Bonifant CM, Shevill E, Chang AB. Vitamin A supplementation for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 May 14;(5):CD006751.
29. Morton A, Wolfe S. Enteral tube feeding for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Apr 9;(4):CD001198.

30. Libeert D, Declercq D, Wanyama S, Thomas M, Van Daele S, De Baets F, et al. The effect of enteral tube feeding in cystic fibrosis: A registry based study. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc.* 2018 Mar;17(2):264–70.
31. Cheng K, Ashby D, Smyth RL. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 11;9:CD000222.
32. Ng SM, Moore HS. Drug therapies for reducing gastric acidity in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Aug 22;(8):CD003424.
33. Heijerman HG, Lamers CB, Bakker W, Dijkman JH. Improvement of fecal fat excretion after addition of omeprazole to pancrease in cystic fibrosis is related to residual exocrine function of the pancreas. *Dig Dis Sci.* 1993 Jan;38(1):1–6.
34. Proesmans M, De Boeck K. Omeprazole, a proton pump inhibitor, improves residual steatorrhoea in cystic fibrosis patients treated with high dose pancreatic enzymes. *Eur J Pediatr.* 2003 Nov;162(11):760–3.
35. Weintraub A, Blau H, Mussaffi H, Picard E, Bentur L, Kerem E, et al. Exocrine pancreatic function testing in patients with cystic fibrosis and pancreatic sufficiency: a correlation study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009 Mar;48(3):306–10.
36. Walkowiak J, Lisowska A, Blask-Osipa A, Drzymała-Czyz S, Sobkowiak P, Cichy W, et al. Acid steatocrit determination is not helpful in cystic fibrosis patients without or with mild steatorrhea. *Pediatr Pulmonol.* 2010 Mar;45(3):249–54.

37. Tardelli ACS, Camargos PAM, Penna FJ, Sarkis PFB, Guimarães EV. Comparison of diagnostic methods for pancreatic insufficiency in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013 Feb;56(2):178–81.
38. Weintraub A, Blau H, Mussaffi H, Picard E, Bentur L, Kerem E, et al. Exocrine pancreatic function testing in patients with cystic fibrosis and pancreatic sufficiency: a correlation study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009 Mar;48(3):306–10.
39. Löser C, Möllgaard A, Fölsch UR. Faecal elastase 1: a novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. *Gut.* 1996 Oct;39(4):580–6.
40. Dominici R, Franzini C. Fecal elastase-1 as a test for pancreatic function: a review. *Clin Chem Lab Med.* 2002 Apr;40(4):325–32.
41. Van Biervliet S, Verdievel H, Vande Velde S, De Bruyne R, De Looze D, Verhelst X, et al. Longitudinal Transient Elastography Measurements Used in Follow-up for Patients with Cystic Fibrosis. *Ultrasound Med Biol.* 2016 Apr;42(4):848–54.
42. Witters P, De Boeck K, Dupont L, Proesmans M, Vermeulen F, Servaes R, et al. Non-invasive liver elastography (Fibroscan) for detection of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc.* 2009 Dec;8(6):392–9.
43. Menten R, Leonard A, Clapuyt P, Vincke P, Nicolae A-C, Lebecque P. Transient elastography in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Radiol.* 2010 Jul;40(7):1231–5.
44. Menten R, Leonard A, Clapuyt P, Vincke P, Nicolae A-C, Lebecque P. Transient elastography in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Radiol.* 2010 Jul;40(7):1231–5.

45. Mainguy C, Bellon G, Delaup V, Ginoux T, Kassai-Koupai B, Mazur S, et al. Sensitivity and specificity of different methods for cystic fibrosis-related diabetes screening: is the oral glucose tolerance test still the standard? *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM*. 2017 Jan 1;30(1):27–35.

ANEXOS METODOLÓGICOS

ANEXO A: BÚSQUEDA, SELECCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE GPC

1. Búsqueda de GPC

Repositorio	Palabras clave	Resultado	Pre-selección	Título de la GPC	Incluido
NICE	cystic fibrosis	9	1	Cystic fibrosis: diagnosis and management 2017	Si
SIGN	cystic fibrosis	0	0		
Canadian Medical Association	cystic fibrosis	0	0		
AHRQ	cystic fibrosis	53	5	Clinical practice guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation for preschoolers with cystic fibrosis.	Si
				Molecular testing for cystic fibrosis carrier status practice guidelines: recommendations of the National Society of Genetic Counselors.	Si
				Cystic Fibrosis Foundation pulmonary guideline. Pharmacologic approaches to prevention and eradication of initial Pseudomonas aeruginosa infection.	Si
				Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health.	Si
				Infection prevention and control guideline for cystic fibrosis: 2013 update.	Si
Ministry of Health Kingdom of Arabia Saudi	cystic fibrosis	0	0		
Nueva Zelanda	cystic fibrosis	0	0		
Australia	cystic fibrosis	0	0		
Us preventive services taskforce	cystic fibrosis	0	0		
WHO/OPS	cystic fibrosis	0	0		
Colombia	Fibrosis quística	1	1	Guía de Práctica Clínica para la prevención, Diagnóstico tratamiento y rehabilitación de Fibrosis Quística	Si
CENETEC México	Fibrosis quística	1	1	Diagnóstico de fibrosis quística en la edad pediátrica	Si
Chile	Fibrosis quística	0	0		
España	Fibrosis quística	0	0		
Ecuador	Fibrosis quística	1	1	Fibrosis Quística: Guía de Práctica Clínica (GPC) y Manual de Procedimientos	Si
Perú	Fibrosis quística	0	0		

Medline	Cystic fibrosis	62	14	Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation.	Si
				The improvement of the best practice guidelines for preimplantation genetic diagnosis of cystic fibrosis: toward an international consensus.	Si
				Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis (CFSPID): A new designation and management recommendations for infants with an inconclusive diagnosis following newborn screening.	Si
				ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents	Si
				Guideline for diagnosis and treatment of patients with cystic fibrosis: update	Si
				European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines.	Si
				National French guidelines for management of infants with cystic fibrosis	Si
				French guidelines for sweat test practice and interpretation for cystic fibrosis neonatal screening	Si
				Cystic fibrosis pulmonary guidelines: pulmonary complications: hemoptysis and pneumothorax.	Si
				Guidelines on the early management of infants diagnosed with cystic fibrosis following newborn screening	Si
				Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis	Si
				Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations	Si
				Protocol for the diagnosis and follow up of patients with cystic fibrosis	Si
				Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report	Si
Triptatabase	Cystic fibrosis	86	2	Nutrition Guidelines for Cystic Fibrosis in Australia and New Zealand	Si
				Physiotherapy for Cystic Fibrosis in Australia and New Zealand: A Clinical Practice Guideline - comprehensive version.	Si

2. CRITERIOS DE PRE-SELECCIÓN DE GPC

Criterios/ GPC
¿Se realizaron búsquedas de información en múltiples bases de datos?
¿Es replicable la búsqueda de evidencia primaria?
¿Se describe el proceso de desarrollo de la guía?
¿Se da información sobre la conformación del grupo de autores?
¿Se establecen recomendaciones dentro del documento basadas en la evidencia encontrada?
Valorar el año de publicación
Similitud con población objetivo
Coincidencia con el tópico de estudio
Evaluar AGREE

3. CONSOLIDADO DE EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE GPC MEDIANTE AGREE II

GPC/ Dominios AGREE II	Dominio 1: Alcance y objetivos	Dominio 2: Participación de los implicados	Dominio 3: Rigor en la elaboración	Dominio 4: Claridad de la presentación	Dominio 5: Aplicabilidad	Dominio 6: Independencia editorial	Evaluación global
GPC prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de fibrosis quística 2014 Colombia	90%	94%	87%	88%	94%	96%	80%
Infection prevention and control guideline for cystic fibrosis: 2013 update	78%	64%	71%	81%	67%	63%	83%
Nutrition guidelines for cystic fibrosis in Australia and New Zealand	89%	91%	77%	91%	69%	78%	78%
NICE Cystic fibrosis diagnosis and management 2017	85%	72%	72%	78%	67%	61%	72%
ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents.	83%	67%	50%	94%	42%	83%	67%
Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report	97%	22%	49%	86%	31%	46%	58%
Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines Pulmonary Complications: Hemoptysis and Pneumothorax	50%	41%	38%	54%	19%	53%	50%
Diagnóstico de Fibrosis Quística en la edad pediátrica 2013	78%	43%	48%	65%	21%	40%	50%
European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines.	67%	35%	17%	64%	8%	56%	42%

ANEXO B: GUÍA DE ENTREVISTA PARA LA RECOLECCIÓN DE LA PERSPECTIVA DE LOS PACIENTES

CUESTIONARIO FIBROSIS QUÍSTICA

Estimados Padres de pacientes con Fibrosis Quística:

Hemos diseñado el siguiente cuestionario para obtener su opinión sobre aspectos relativos al cuidado de sus hijos con Fibrosis Quística. La intención es incluir su opinión en la elaboración de una Guía de Práctica Clínica para médicos que manejen pacientes con Fibrosis Quística.

Sírvase leer los enunciados con atención y seleccionar la respuesta que más se ajuste a su opinión.

PARTE 1. MANEJO AMBULATORIO (EN CASA) DE PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE FIBROSIS QUÍSTICA Y UNA EXACERBACIÓN (INFECCIÓN) PULMONAR: Implica recibir tratamiento antibiótico endovenoso en casa en vez que en el hospital.

Muy en desacuerdo En desacuerdo Indeciso De acuerdo Muy de acuerdo

El tratamiento endovenoso que requiere su hijo para tratar una exacerbación pulmonar por la infección de *Pseudomonas aeruginosa* puede administrarse en casa.

El familiar está dispuesto a recibir entrenamiento para preparar y administrar el tratamiento endovenoso en casa.

El paciente se siente más cómodo recibiendo el tratamiento endovenoso en casa.

El personal de salud puede acudir a casa, si no le es posible al familiar recibir el entrenamiento para realizar los procedimientos.

El personal de salud puede acudir a casa del paciente a proporcionar terapia física.

Comentarios: _____

PARTE 2: INTERVENCIÓN PSICOSOCIAL ASOCIADA A TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN COMPARACIÓN CON TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO CONVENCIONAL: La Intervención Psicosocial trata de comprender, predecir y cambiar la conducta social de las personas, así como modificar aquellos aspectos nocivos de su entorno, con la finalidad de mejorar la calidad de vida de estas.

Muy en desacuerdo En desacuerdo Indeciso De acuerdo Muy de acuerdo

Conozco los diferentes tipos de intervención psicosociales, que pueden favorecer a pacientes con Fibrosis Quística.

El paciente actualmente se beneficia de las intervenciones psicosociales además del tratamiento farmacológico.

Las intervenciones psicosociales ayudan a mejorar el tratamiento que recibe el paciente.

Las intervenciones psicosociales alivian el sufrimiento y mejoran la calidad de vida en pacientes con Fibrosis Quística.

Comentarios: _____

PARTE 3: MANEJO DE RIESGO NUTRICIONAL O DESNUTRICIÓN (NUTRICIÓN ENTERAL VERSUS ALIMENTACIÓN VÍA ORAL)

Muy en desacuerdo En desacuerdo Indeciso De acuerdo Muy de acuerdo

Comprendo el concepto de nutrición enteral.

El paciente con riesgo nutricional puede beneficiarse de la administración de nutrición enteral.

El familiar está dispuesto a recibir entrenamiento para administrar la alimentación enteral.

La nutrición enteral mejora el estado nutricional de los pacientes con Fibrosis Quística.

Comentarios: _____

ANEXO C: ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tamizaje Neonatal

Base de datos	Fecha	Estrategia de búsqueda	Resultado
MedLine/ PubMed	28/02/18	(“neonatal screening”[MeSH Terms] OR (“neonatal”[All Fields] AND “screening”[All Fields]) OR “neonatal screening”[All Fields] OR (“screening”[All Fields] AND “neonatal”[All Fields]) OR “screening neonatal”[All Fields]) AND (“cystic fibrosis”[MeSH Terms] OR (“cystic”[All Fields] AND “fibrosis”[All Fields]) OR “cystic fibrosis”[All Fields]) AND ((“mortality”[Subheading] OR “mortality”[All Fields] OR “mortality”[MeSH Terms]) OR (“mortality”[Subheading] OR “mortality”[All Fields] OR “survival”[All Fields] OR “survival”[MeSH Terms]) OR (“economics”[Subheading] OR “economics”[All Fields] OR “cost”[All Fields] OR “costs and cost analysis”[MeSH Terms] OR (“costs”[All Fields] AND “cost”[All Fields] AND “analysis”[All Fields]) OR “costs and cost analysis”[All Fields]) OR (“lung”[MeSH Terms] OR “lung”[All Fields]) OR (“nutritional status”[MeSH Terms] OR (“nutritional”[All Fields] AND “status”[All Fields]) OR “nutritional status”[All Fields] OR “nutrition”[All Fields] OR “nutritional sciences”[MeSH Terms] OR (“nutritional”[All Fields] AND “sciences”[All Fields]) OR “nutritional sciences”[All Fields]) OR (“secondary prevention”[MeSH Terms] OR (“secondary”[All Fields] AND “prevention”[All Fields]) OR “secondary prevention”[All Fields] OR (“early”[All Fields] AND “therapy”[All Fields]) OR “early therapy”[All Fields]) OR ((“sensitivity and specificity”[MeSH Terms] OR (“sensitivity”[All Fields] AND “specificity”[All Fields]) OR “sensitivity and specificity”[All Fields] OR “sensitivity”[All Fields]) OR (“sensitivity and specificity”[MeSH Terms] OR (“sensitivity”[All Fields] AND “specificity”[All Fields]) OR “sensitivity and specificity”[All Fields] OR “specificity”[All Fields]))))	420

Lilacs	19/03/18	((("neonatal screening") AND ("cystic fibrosis")) Tipo de estudio Revisión sistemática , Evaluación económica en salud, Evaluación de tecnologías sanitarias	10
---------------	----------	--	----

Base de datos	Fecha	Estrategia de búsqueda	Resultado
MedLine/ PubMed	28/02/18	(((((("immunoreactive trypsinogen") AND "pancreatitis associated protein")) AND (((("sensitivity and specificity"[MeSH Terms] OR ("sensitivity"[All Fields] AND "specificity"[All Fields]) OR "sensitivity and specificity"[All Fields] OR "sensitivity"[All Fields]) OR ("sensitivity and specificity"[MeSH Terms] OR ("sensitivity"[All Fields] AND "specificity"[All Fields]) OR "sensitivity and specificity"[All Fields] OR "specificity"[All Fields]))) AND "Predictive Value of Tests"[Mesh])) AND (((("neonatal screening"[MeSH Terms] OR ("neonatal"[All Fields] AND "screening"[All Fields]) OR "neonatal screening"[All Fields] OR ("screening"[All Fields] AND "neonatal"[All Fields]) OR "screening neonatal"[All Fields]) AND ("cystic fibrosis"[MeSH Terms] OR ("cystic"[All Fields] AND "fibrosis"[All Fields]) OR "cystic fibrosis"[All Fields])))	3
Lilacs	19/03/18	((("genetic test" OR ("immunoreactive trypsinogen" AND "pancreatitis associated protein")) AND ("cystic fibrosis"))	51

Diagnóstico

Base de datos	Fecha	Estrategia de búsqueda	Resultado
MedLine/ PubMed	28/02/18	((("Infant, Newborn"[Mesh] OR "Child"[Mesh]) OR "Child, Preschool"[Mesh] OR "Adolescent"[Mesh]) AND "Cystic Fibrosis"[Mesh]) AND ("Genetic Testing"[Mesh] OR "sweat test"[All Fields] OR "Neonatal Screening"[Mesh] OR (immunoreactive[All Fields] AND ("trypsinogen"[MeSH Terms] OR "trypsinogen"[All Fields]) AND ("research design"[MeSH Terms] OR ("research"[All Fields]	185

		AND "design"[All Fields]) OR "research design"[All Fields] OR "test"[All Fields])) OR "CFTR gene analysis"[All Fields])) AND ("2013/03/17"[PDat] : "2018/03/15"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms])	
Lilacs	19/03/18	((("sweat test") AND ("genetic test" OR "immunoreactive" OR "trypsinogen") AND ("cystic fibrosis"))	73

Tratamiento Farmacológico

Base de datos	Fecha	Estrategia de búsqueda	Resultado
MedLine/ PubMed	28/02/18	((("prophylaxis"[All Fields]) AND ((("anti---bacterial agents"[Pharmacological Action] OR "anti---bacterial agents"[MeSH Terms] OR ("anti---bacterial"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "anti---bacterial agents"[All Fields] OR "antibiotics"[All Fields])) AND ("cystic fibrosis"[MeSH Terms] OR ("cystic"[All Fields] AND "fibrosis"[All Fields]) OR "cystic fibrosis"[All Fields]))	103
Lilacs	19/03/18	((("antibiotic prophylaxis") AND ("cystic fibrosis"))	81

Base de datos	Fecha	Estrategia de búsqueda	Resultado
MedLine/ PubMed	28/02/18	((("prevention and control"[Subheading] OR ("prevention"[All Fields] AND "control"[All Fields]) OR "prevention and control"[All Fields] OR "prophylaxis"[All Fields]) AND ((("anti---bacterial agents"[Pharmacological Action] OR "anti---bacterial agents"[MeSH Terms] OR ("anti---bacterial"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "anti---bacterial agents"[All Fields] OR "antibiotics"[All Fields]) OR ("macrolides"[MeSH Terms] OR "macrolides"[All Fields]))) AND ("cystic fibrosis"[MeSH Terms] OR ("cystic"[All Fields] AND "fibrosis"[All Fields]) OR "cystic fibrosis"[All Fields]))	364
Lilacs	19/03/18	((("macrolides") AND ("cystic fibrosis")) Límite Niño Adolescente niño preescolar, lactante	52

Base de datos	Fecha	Estrategia de búsqueda	Resultado
MedLine/ PubMed	28/02/18	(dornase[All Fields] AND (“cystic fibrosis”[MeSH Terms] OR (“cystic”[All Fields] AND “fibrosis”[All Fields]) OR “cystic fibrosis”[All Fields]))	185
Lilacs	19/03/18	((“dornase alfa”) AND (“cystic fibrosis”)) Límite Niño Adolescente niño preescolar, lactante	72

Base de datos	Fecha	Estrategia de búsqueda	Resultado
MedLine/ PubMed	19/03/18	((((((((((“anti---bacterial agents”[Pharmacological Action] OR “anti---bacterial agents”[MeSH Terms] OR (“anti---bacterial”[All Fields] AND “agents”[All Fields]) OR “anti---bacterial agents”[All Fields] OR “antibiotics”[All Fields]))) OR (((“Vasopressins”[Mesh] OR “Vitamin K”[Mesh] OR “Tranexamic Acid”[Mesh]))) AND ((“cystic fibrosis”[MeSH Terms] OR (“cystic”[All Fields] AND “fibrosis”[All Fields]) OR “cystic fibrosis”[All Fields]))) AND ((“Mortality”[Mesh] OR “Hemoptysis”[Mesh]))) AND (((haemoptysis) OR “Hemoptysis”[Mesh] OR “Mortality”[Mesh]) Sort by: PublicationDate	88
Lilacs	19/03/18	((“antibiotics” OR “vasopressins” OR “vitamin K” OR “tranexamic acid”) AND (“cystic fibrosis”) AND (“hemoptysis”))	46

Base de datos	Fecha	Estrategia de búsqueda	Resultado
MedLine/ PubMed	19/03/18	(“saline solution, hypertonic”[MeSH Terms] OR (“saline”[All Fields] AND “solution”[All Fields] AND “hypertonic”[All Fields]) OR “hypertonic saline solution”[All Fields] OR (“hypertonic”[All Fields] AND “saline”[All Fields]) OR “hypertonic saline”[All Fields] OR “Albuterol”[Mesh] AND (“inhalation”[MeSH Terms] OR “inhalation”[All Fields] OR “inhaled”[All Fields]) AND (“cystic fibrosis”[MeSH Terms] OR (“cystic”[All Fields]	198

		AND "fibrosis"[All Fields]) OR "cystic fibrosis"[All Fields])	
Lilacs	19/03/18	((("albuterol") AND ("cystic fibrosis"))) Límite niño, adolescente, niño.prescolar, lactante	65
Base de datos	Fecha	Estrategia de búsqueda	Resultado
MedLine/ PubMed	28/02/18	(((((("Ambulatory Care"[Mesh]) OR "Home Care Services"[Mesh]) OR "Outpatients"[Mesh])) AND ((("Hospitalization"[Mesh]) OR "Inpatients"[Mesh])) AND ((("Cystic Fibrosis"[Mesh]) OR "cystic fibrosis"))	46
Lilacs	19/03/18	((("outpatients" OR "home care services" OR "ambulatory care") AND ("Hospitalization" OR "Inpatients")) AND ("cystic fibrosis"))	68

Base de datos	Fecha	Estrategia de búsqueda	Resultado
MedLine/ PubMed	28/02/18	((psychosocial[All Fields] AND interventions[All Fields]) OR (psychosocial[All Fields] AND care[All Fields]) OR ((("psychology"[Subheading] OR "psychology"[All Fields] OR "psychology"[MeSH Terms]) AND ("Intervention (Amstelveen)"[Journal] OR "intervention"[All Fields] OR "Interv Sch Clin"[Journal] OR "intervention"[All Fields]))) AND ("cystic fibrosis"[MeSH Terms] OR ("cystic"[All Fields] AND "fibrosis"[All Fields]) OR "cystic fibrosis"[All Fields])	265
Lilacs	19/03/18	((("psychosocial interventions" OR "psychosocial care") AND ("cystic fibrosis"))	15

Tratamiento Nutricional

Base de datos	Fecha	Estrategia de búsqueda	Resultado
MedLine/ PubMed	28/02/18	(((((("energy expenditure") OR "Energy Metabolism"[Mesh])) AND "Cystic Fibrosis"[Mesh]) AND (((("Adolescent"[Mesh]) OR "Infant"[Mesh]) OR ("Child, Preschool"[Mesh] OR "Child"[Mesh]))) Sort by: PublicationDate	207

		(((("Nutritional Requirements"[Mesh]) OR "Recommended Dietary Allowances"[Mesh]) OR "Dietary Fats"[Mesh]) OR "Dietary Proteins"[Mesh]) OR "Energy Intake"[Mesh])) AND "Cystic Fibrosis"[Mesh] Filters: Publication date from 2008/01/01 to 2018/02/28	119
Lilacs	19/03/18	((("nutritional supplementation" OR "nutritional requirements" OR "recommended dietary allowances") AND ("cystic fibrosis") AND ("nutritional status"))	3

Base de datos	Fecha	Estrategia de búsqueda	Resultado
MedLine/ PubMed	28/02/18	((("Vitamins"[Mesh]) OR ("Vitamin B 12"[Mesh] OR "Ascorbic Acid"[Mesh] OR "Vitamin B Complex"[Mesh] OR "Vitamin B Complex" [Pharmacological Action] OR "Vitamin B6"[Mesh])) OR ("Iron Compounds"[Mesh] OR "Iron, Dietary"[Mesh] OR "Anemia, Iron--- Deficiency"[Mesh] OR "Iron"[Mesh] OR "Minerals"[Mesh]) OR "Calcium"[Mesh])) AND "Cystic Fibrosis"[Mesh] Filters: Publication date from 2008/01/01 to 2018/04/24	199
Lilacs	19/03/18	((("nutritional supplementation" OR "nutritional requirements" OR "recommended dietary allowances") AND ("cystic fibrosis") AND ("nutritional status"))	3

Base de datos	Fecha	Estrategia de búsqueda	Resultado
MedLine/ PubMed	28/02/18	("enteral nutrition"[MeSH Terms] OR ("enteral"[All Fields] AND "nutrition"[All Fields]) OR "enteral nutrition"[All Fields] OR ("enteral"[All Fields] AND "feeding"[All Fields]) OR "enteral feeding"[All Fields]) AND ("cystic fibrosis"[MeSH Terms] OR ("cystic"[All Fields] AND "fibrosis"[All Fields]) OR "cystic fibrosis"[All Fields])	184
Lilacs	19/03/18	((("enteral nutrition") AND ("cystic fibrosis") AND ("nutritional status"))	60

Seguimiento

Base de datos	Fecha	Estrategia de búsqueda	Resultado
MedLine/ PubMed	19/03/18	(((((“liver diseases”[MeSH Terms] OR (“liver”[All Fields] AND “diseases”[All Fields]) OR “liver diseases”[All Fields] OR (“liver”[All Fields] AND “disease”[All Fields]) OR “liver disease”[All Fields]) OR (“biliary tract diseases”[MeSH Terms] OR (“biliary”[All Fields] AND “tract”[All Fields] AND “diseases”[All Fields]) OR “biliary tract diseases”[All Fields]) OR (“gallstones”[MeSH Terms] OR “gallstones”[All Fields]) OR (“cholestasis”[MeSH Terms] OR “cholestasis”[All Fields]))) AND (“Ursodeoxycholic Acid”[Mesh] OR “Ursodeoxycholic Acid”) AND (“cystic fibrosis”[MeSH Terms] OR (“cystic”[All Fields] AND “fibrosis”[All Fields]) OR “cystic fibrosis”[All Fields])))	122
Lilacs	19/03/18	((“liver diseases”) AND (“cystic fibrosis”) AND (“ursodeoxycholic acid”))	71

Base de datos	Fecha	Estrategia de búsqueda	Resultado
MedLine/ PubMed	19/03/18	(((((“proton pump inhibitors”[All Fields] OR “proton pump inhibitors”[MeSH Terms] OR proton pump inhibitors[Text Word])) OR “Enzymes”[Mesh]) AND (((“cystic fibrosis”[MeSH Terms] OR (“cystic”[All Fields] AND “fibrosis”[All Fields]) OR “cystic fibrosis”[All Fields]))) AND (“exocrine pancreatic insufficiency”[MeSH Terms] OR (“exocrine”[All Fields] AND “pancreatic”[All Fields] AND “insufficiency”[All Fields]) OR “exocrine pancreatic insufficiency”[All Fields])))	233
Lilacs	19/03/18	((“exocrine pancreatic insufficiency”) AND (“cystic fibrosis”) AND (“enzymes”))	3

Base de datos	Fecha	Estrategia de búsqueda	Resultado
MedLine/ PubMed	19/03/18	(((((“acid steatocrit”) OR (((“fat absorption coefficient”) OR “fecal elastase”)) OR “Exocrine Pancreatic Insufficiency”[Mesh]))) AND (((“diagnosis”[Subheading] OR “diagnosis”[All	51

		Fields] OR “diagnosis”[MeSH Terms])) AND (((“sensitivity and specificity”[MeSH Terms] OR (“sensitivity”[All Fields] AND “specificity”[All Fields]) OR “sensitivity and specificity”[All Fields] OR “sensitivity”[All Fields]) OR (“sensitivity and specificity”[MeSH Terms] OR (“sensitivity”[All Fields] AND “specificity”[All Fields]) OR “sensitivity and specificity”[All Fields] OR “specificity”[All Fields]) OR (predictive[All Fields] AND value[All Fields])) AND ((“cystic fibrosis”[MeSH Terms] OR (“cystic”[All Fields] AND “fibrosis”[All Fields]) OR “cystic fibrosis”[All Fields]))	
Lilacs	19/03/18	((“exocrine pancreatic insufficiency”) AND (“cystic fibrosis”) AND (“diagnosis”) AND (“sensitivity” OR “specificity”))	44

Base de datos	Fecha	Estrategia de búsqueda	Resultado
MedLine/ PubMed	19/03/18	(((“liver diseases”[MeSH Terms] OR (“liver”[All Fields] AND “diseases”[All Fields]) OR “liver diseases”[All Fields] OR (“liver”[All Fields] AND “disease”[All Fields]) OR “liver disease”[All Fields]) OR (“biliary tract diseases”[MeSH Terms] OR (“biliary”[All Fields] AND “tract”[All Fields] AND “diseases”[All Fields]) OR “biliary tract diseases”[All Fields]) OR (“gallstones”[MeSH Terms] OR “gallstones”[All Fields]) OR (“cholestasis”[MeSH Terms] OR “cholestasis”[All Fields])))) AND (((“sensitivity and specificity”[MeSH Terms] OR (“sensitivity”[All Fields] AND “specificity”[All Fields]) OR “sensitivity and specificity”[All Fields] OR “sensitivity”[All Fields]) OR (“sensitivity and specificity”[MeSH Terms] OR (“sensitivity”[All Fields] AND “specificity”[All Fields]) OR “sensitivity and specificity”[All Fields] OR “specificity”[All Fields]) OR (predictive[All Fields] AND value[All Fields])) AND ((“cystic fibrosis”[MeSH Terms] OR (“cystic”[All Fields] AND “fibrosis”[All Fields]) OR “cystic fibrosis”[All Fields])))) AND (((“Elasticity Imaging Techniques”[Mesh]) OR “Ultrasonography”[Mesh]) OR	65

		((("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "diagnosis"[MeSH Terms])))	
Lilacs	19/03/18	((("ultrasonography" OR "Elasticity Imaging Techniques") AND ("cystic fibrosis") AND ("biliary tract diseases" OR "cholestasis" OR "liver disease")))	116

Base de datos	Fecha	Estrategia de búsqueda	Resultado
MedLine/ PubMed	19/03/18	((("diabetes mellitus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "mellitus"[All Fields]) OR "diabetes mellitus"[All Fields] OR "diabetes"[All Fields] OR "diabetes insipidus"[MeSH Terms] OR ("diabetes"[All Fields] AND "insipidus"[All Fields]) OR "diabetes insipidus"[All Fields]) AND (("early diagnosis"[MeSH Terms] OR ("early"[All Fields] AND "diagnosis"[All Fields]) OR "early diagnosis"[All Fields]) OR ("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "diagnosis"[MeSH Terms]))) AND (accuracy[All Fields] OR ("sensitivity and specificity"[MeSH Terms] OR ("sensitivity"[All Fields] AND "specificity"[All Fields]) OR "sensitivity and specificity"[All Fields] OR "sensitivity"[All Fields]) OR ("sensitivity and specificity"[MeSH Terms] OR ("sensitivity"[All Fields] AND "specificity"[All Fields]) OR "sensitivity and specificity"[All Fields] OR "specificity"[All Fields]))) AND ("cystic fibrosis"[MeSH Terms] OR ("cystic"[All Fields] AND "fibrosis"[All Fields]) OR "cystic fibrosis"[All Fields])	91
Lilacs	19/03/18	((("diabetes mellitus" OR "diabetes" OR "glucose tolerance") AND ("cystic fibrosis") AND ("early diagnosis")))	34

ANEXO D: TABLAS DE EVIDENCIA GRADE

Autor(es):

Fecha:

Pregunta: Prueba de tamizaje comparado con para diagnosticar Fibrosis Quística en RN menores de 28 días

Configuración:

Bibliografía: Coffey MJ Et Al, Differences in Outcomes between Early and Late Diagnosis of Cystic Fibrosis in the Newborn Screening Era. J Pediatr. 2017 Feb;181:137-145.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.10.045. Epub 2016 Nov 10.

Certainty assessment							Impacto	Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Beneficios del tamizaje temprano									
1	estudios observacionales	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	fuerte asociación	Se identificaron un total de 45 casos de diagnóstico tardío de FQ (39 tamizaje-negativos y 6 tamizaje-positivos) con 90 controles "Niños dx después del tamizaje positivo" apareados. La incidencia estimada de diagnóstico tardío de FQ fue de 1 en 45 000 nacidos vivos. En comparación con niños con dx después de tamizaje positivo, los niños con diagnóstico tardío de FQ presentaron mayores manifestaciones respiratorias al momento del diagnóstico (66% vs 4%, P <.0001), una mayor tasa de ingreso hospitalario por año para la enfermedad respiratoria (0,49 vs 0,2; P = 0,0004), peor función pulmonar (volumen espiratorio forzado en 1 segundo porcentaje de lo predicho, 0,88 vs 0,97; P = 0,007), y mayores tasas de colonización crónica con Pseudomonas aeruginosa (47% frente a 24%, P = 0,01).	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza

Autor(es): Karen Huamán

Fecha:

Pregunta: Profilaxis antibiotica (antiestafilococicos) comparado con no profilaxis para , prevención de colonización bacteriana y mejorar la función púlmonar en menores de 3 años con Dx de FQ

Configuración:

Bibliografía: Smyth AR, Rosenfeld M. Prophylactic anti-staphylococcal antibiotics for cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 4. Art. No.: CD001912. DOI: 10.1002/14651858.CD001912.pub4.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	profilaxis antibiotica (antiestafilococicos)	no profilaxis	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
función pulmonar FEV1 (seguimiento: 6 años ; evaluado con : espirometria)												
1	ensayos aleatorios	no es serio ^a	no es serio ^b	no es serio	serio ^c	ninguno	68	51	-	MD 2.3 SD menor (13.59 menor a 8.99 más alto.)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
Función pulmonar FVC (seguimiento: 6 años ; evaluado con : espirometría)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^d	ninguno	68	51	-	MD 1 SD menor (13.97 menor a 11.97 más alto.)	⊕⊕⊕○ MODERADO	IMPORTANTE
Nº de niños con uno o mas aislamientos de S. aureus (al 1 año)												
2	ensayos aleatorios	serio ^e	no es serio ^f	no es serio	no es serio	ninguno	20/120 (16.7%)	55/128 (43.0%)	OR 0.27 (0.15 a 0.48)	261 menos por 1.000 (de 164 menos a 328 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Nº de niños con uno o mas aislamientos de s. aureus (a los 2 años)												
3	ensayos aleatorios	serio ^e	no es serio ^g	no es serio	no es serio	ninguno	32/156 (20.5%)	86/159 (54.1%)	OR 0.21 (0.13 a 0.35)	343 menos por 1.000 (de 249 menos a 408 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Nº de niños con uno o mas aislamientos de s. aureus (a los 3 años)												

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	profilaxis antibiótica (antiestafilocócicos)	no profilaxis	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
2	ensayos aleatorios	serio ^e	serio ^h	no es serio	no es serio	ninguno	37/131 (28.2%)	78/129 (60.5%)	OR 0.22 (0.13 a 0.38)	353 menos por 1.000 (de 237 menos a 439 menos)	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Nº de niños uno o mas aislamientos de s.aureus (a los 4 años)												
1	ensayos aleatorios	serio ⁱ	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	25/71 (35.2%)	47/56 (83.9%)	OR 0.10 (0.04 a 0.25)	496 menos por 1.000 (de 273 menos a 666 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Nº de niños con uno o mas aislamientos de s.aureus (a los 5 años)												
1	ensayos aleatorios	serio ⁱ	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	20/58 (34.5%)	34/40 (85.0%)	OR 0.09 (0.03 a 0.26)	512 menos por 1.000 (de 254 menos a 705 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Nº de niños con uno o mas aislamientos de s.aureus (a los 6 años)												
1	ensayos aleatorios	serio ⁱ	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	7/25 (28.0%)	14/18 (77.8%)	OR 0.11 (0.03 a 0.46)	500 menos por 1.000 (de 161 menos a 683 menos)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Nº de niños con uno o mas aislamientos de psudomona aeruginosa (seguimiento: 6 años)												
3	ensayos aleatorios	muy serio ^j	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	No hubo diferencias significativas en el n° de aislamientos de Pseudomonas aeruginosa entre los grupos, aunque hubo una tendencia hacia una menor tasa de aislamiento acumulativo de Pseudomonas aeruginosa durante el 2° [OR 0,74 (IC del 95%: 0,45 a 1,23)]y 3° año.por otro lado hacia una tasa más alta durante el 4° y 6] año			⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE	
efectos adversos												
1	ensayos aleatorios	serio ⁱ	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	No hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en términos de erupción generalizada, erupción del pañal y aumento de la frecuencia de las heces.			⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO	

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media; OR: Razón de momios

Explicaciones

- a. presentó alto riesgo de sesgo en un ítem, el análisis por intención a tratar no fue posible
- b. No fue posible determinar la heterogeneidad de los estudios
- c. Los datos provienen de un mismo estudio en varias fases
- d. intervalos de confianza muy amplios
- e. uno de los estudios (Chatfield 1991) presentó mediano riesgo de sesgo, ya que el método y diseño no es claro, no realizaron cegamiento de la intervención. el otro estudio presentó bajo riesgo de sesgo
- f. heterogeneidad: I²= 35%
- g. I²=49%
- h. I²=70%
- i. los datos de resultado incompletos: los resultados se midieron solo en los niños que completaron el tratamiento por protocolo
- j. los estudios que aportaron evidencia no fueron cegados o tuvieron datos de resultados incompletos (o ambos)

Fecha:

Pregunta: Inmunomoduladores (macrólidos/azitromicina) comparado con no intervención para mejorar la función pulmonar, disminuir las exacerbaciones y mejorar la calidad de vida de ptes pediátricos con dx de FQ

Configuración:

Bibliografía: Southern KW, Barker PM, Solis-Moya A, Patel L. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 11. Art. No.: CD002203. DOI: 10.1002/14651858.CD002203.pub4.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Inmunomoduladores (macrólidos/azitromicina)	no intervención	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
función pulmonar al mes (seguimiento: 1 meses ; evaluado con : cambio relativo en FEV1; Escala de: 1 a 1)												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio ^a	no es serio	no es serio	fuerte asociación	109	120	-	MD 3.99 SD más alto. (1.47 más alto. a 6.51 más alto.)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
función pulmonar a los dos meses (seguimiento: 2 meses ; evaluado con : cambio relativo FEV1; Escala de: 2 a 2)												
4	ensayos aleatorios	no es serio ^b	no es serio ^a	no es serio	no es serio	fuerte asociación	105	97	-	MD 2.22 SD más alto. (0.82 menor a 5.26 más alto.)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Función pulmonar a los 3 meses (seguimiento: 3 meses ; evaluado con : cambio relativo en FEV1; Escala de: 3 a 3)												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio ^a	no es serio	no es serio	fuerte asociación	109	116	-	MD 2.7 SD más alto. (0.12 menor a 5.52 más alto.)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Función pulmonar a los 4 meses (seguimiento: 4 meses ; evaluado con : cambio relativo en FEV1; Escala de: 4 a 4)												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio ^a	no es serio	no es serio	asociación muy fuerte	60	63	-	MD 5.19 SD más alto. (0.31 menor a 10.68 más alto.)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Función pulmonar a los 6 meses (seguimiento: 6 meses ; evaluado con : cambio relativo en FEV1; Escala de: 5 a 6)												
4	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio ^c	no es serio	no es serio	fuerte asociación	269	280	-	MD 3.97 SD más alto. (1.74 más alto. a 6.19 más alto.)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Función pulmonar 8 meses (seguimiento: 8 meses ; evaluado con : cambio relativo en FEV1; Escala de: 6 a 8)												

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Inmunomoduladores (macrólidos/azitromicina)	no intervención	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio ^d	no es serio	no es serio	ninguno	40	42	-	MD 4.4 SD más alto. (3.25 menor a 12.05 más alto.)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Función pulmonar a los 10 meses (seguimiento: 10 meses ; evaluado con : cambio relativo en FEV1; Escala de: 7 a 10)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio ^d	no es serio	no es serio	ninguno	40	42	-	MD 0.2 SD más alto. (7.49 más alto. a 7.89 más alto.)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Función pulmonar al año (seguimiento: 12 meses ; evaluado con : cambio relativo en FEV1; Escala de: 8 a 12)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio ^d	no es serio	no es serio	ninguno	40	42	-	MD 2.8 SD menor (10.04 menor a 4.44 más alto.)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Disminución de exacerbaciones (seguimiento: 1 meses)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio ^d	no es serio	no es serio	asociación muy fuerte	83/87 (95.4%)	77/98 (78.6%)	OR 5.66 (1.86 a 17.23)	168 más por 1.000 (de 86 más a 199 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Disminución de exacerbaciones de 3 a 6 meses												
4	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio ^a	no es serio	no es serio	fuerte asociación	74/97 (76.3%)	57/106 (53.8%)	OR 2.16 (0.59 a 7.97)	178 más por 1.000 (de 131 menos a 365 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
Disminución de exacerbaciones de 4 a 12 meses												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio ^d	no es serio	no es serio	asociación muy fuerte	14/40 (35.0%)	2/42 (4.8%)	OR 10.77 (2.26 a 51.34)	302 más por 1.000 (de 54 más a 672 más)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
calidad de vida (evaluado con : Change in total quality of life score (CFQ-R))												

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Inmunomoduladores (macrólidos/azitromicina)	no intervención	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio ^d	no es serio	no es serio	ninguno	85	92	-	MD 1.6 SD más alto. (0.61 más alto. a 3.81 más alto.)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media; OR: Razón de momios

Explicaciones

- a. I2=0%
- b. Uno de los estudios (Skirkamp) presentó riesgo de sesgo alto en el reporte selectivo de datos, presentó datos al rededor de 8 semanas.
- c. I2=5%
- d. los valores son de un único estudio
- e. I2=32%

Autor(es):

Fecha:

Pregunta: Alfadornasa comparado con suero hipertónico para Disminuir exacerbaciones respiratorias y mejorar la función pulmonar en pctes pediaticos con FQ y manifestaciones respiratorias

Configuración:

Bibliografía:

Certainty assessment							Impacto	Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Cambio en %FEV1 (a los 3 meses de seguimiento)									
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio ^b	no es serio	serio ^c	ninguno	Un ensayo cruzado de duración de 12 semanas con periodo de lavado de 2 semanas, con evidencia de baja calidad reportó mejoría a los 3 meses de tto con alfadornasa comparado con suero hipertónico, los resultados fueron significativos, pero provienen de una muestra de 48 pacientes de edades entre 5 y 18 años. MD=8.00 [IC[2.00, 14.00]	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Cambio en %FVC (a los 3 meses de seguimiento)									
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio ^b	no es serio	serio ^c	ninguno	Para el desenlace de FVC a los 3 meses, no existieron diferencias significativas al tratamiento con alfadornasa o suero hipertónico. MD= 0.08 [IC -0.02,0.18]	⊕⊕○○ BAJA	CRÍTICO
Calidad de vida (seguimiento: 3 meses)									
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	Para el desenlace de calidad de vida, los resultados no muestran diferencias significativas entre ambas intervenciones. MD= 0.03 [IC -0.01,0.07]	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE
Nº de días de hospitalización (seguimiento: 3 meses)									
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio ^b	no es serio	serio ^c	ninguno	Para el desenlace de numero de días de hospitalización los resultados no muestran diferencias significativas. MD= -0.04 [IC -2.32, 1.52]	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE
Cambio en el peso basal (seguimiento: 3 meses)									
1	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio ^b	no es serio	serio ^c	ninguno	Para el desenlace cambio de peso, lo resultados no mostraron diferencias significativas entre ambos. MD= -0.42 [IC -1.04, 0.20]	⊕⊕○○ BAJA	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media

Explicaciones

- a. la evidencia proviene de un único estudio que presentó alto riesgo de sesgo en el cegamiento, los autores describen que no se pudo realizar el cegamiento de la comparación por lo tanto presenta alto riesgo de sesgo
b. solo un único estudio
c. se incluyó un ensayo clínico abierto cruzado, con una población de 48 niños

Autor(es):

Fecha:

Pregunta: Tratamiento clínico con antibioticos mas Vasopresina ,o Vitamina K o ácido tranexámico comparado con tratamiento antibiotico solo para reducir la mortalidad y resolver la hemoptisis en pctes pediatricos con FQ con hemoptisis leve a moderada

Configuración:

Bibliografía: John Moua Et Al. Beta-blocker management of refractory hemoptysis in cystic fibrosis:a novel treatment approach.The Adv Respir Dis(2013) 7(4) 217–223DOI: 10.1177/1753465813482744

Certainty assessment							Impacto	Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
resolucion de la hemoptisis									
1	estudios observacionales ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	no es serio	ninguno	cohorte retrospectiva de 12 pctes con fibrosis quística, la media de la población fue de 21.2 años (13-40 años).siete de los pctes presentaron homogenizacion del gen Delta F508 (58.3%), tres heterogenizacion Delta F508 (33.3%). Los resultados del estudio reportan eficacia del uso de betabloqueadores como el atenolol para la reduccion de la frecuencia de hemoptisis (antes de B bloqueador= media 2.27, despues del B bloqueador= media 0.64; p=0.02). Del mismo modo disminución de la severidad de la hemoptisis (antes del B bloqueador= media 1.91, despues del B bloqueador= 0.45; p=0.004). Efectos adversos: solo un pcte reportó efectos adversos al atenolol (intermitten facial flushing since starting atenolol). Además reportó disminución de la tasa de hospitalización (antes del B bloqueador = 1.33, despues del B bloqueador= 0.67). No existieron diferencias en el cambio de la función pulmonar (FEV1% = Antes del B bloqueador: 54%, despues del B bloqueador 53.92%)	⊕○○○ MUY BAJA	

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

a. cohorte retrospectiva

b. solo 1 estudio para el uso de b bloqueadores en el tto de hemoptisis, no responde a la pregunta

Autor(es):

Fecha:

Pregunta: Nebulizaciones con Solucion hipertonica+salbutamol comparado con Nebulizaciones con Solucion hipertonica para mejoría clínica del paciente y función pulmonar en pctes pediatricos con FQ con exacerbaciones respiratorias

Configuración:

Bibliografía: Elkins M, Dentice R. Timing of hypertonic saline inhalation for cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 12. Art. No.: CD008816. DOI: 10.1002/14651858.CD008816.pub3

Certainty assessment							Impacto	Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Inhalación antes vs durante las técnicas de eliminación de la vía aérea (evaluado con : inhalación con suero hipertónico)									
2	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	serio ^b	serio ^c	ninguno	Ningún pcte presentó efectos adversos a la intervención. El cambio en FEV1: los resultados fueron mayores cuando la solución salina hipertónica fue inhalado antes de técnicas de limpieza de las vías respiratorias, con un MD de 0,04 litros (IC del 95%: 0,00 a 0,08) . Sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa.	⊕○○○ MUY BAJA	
Inhalación antes versus después de las técnicas de eliminación de las vías respiratorias									
2	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	serio ^b	serio ^c	ninguno	Ningún pcte presentó efectos adversos a la intervención. No existieron cambios significativos en FEV1 o FVC del uso de suero hipertónico 2 horas antes o después de las técnicas de eliminación. La eficacia percibida (facilidad de aclaramiento) fue estadísticamente significativa cuando se administró la solución antes de las técnicas (MD=10.62 [IC 2.54; 18.7]). En relación a la satisfacción los resultados presentaron mejores resultados antes de las técnicas de eliminación (MD=20.38, [IC 12.10; 28.661]	⊕○○○ MUY BAJA	
Inhalación durante versus después de las técnicas de eliminación de las vías respiratorias									
2	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	serio ^b	serio ^c	ninguno	Ningún pcte presentó efectos adversos a la intervención. No existieron diferencias significativas en cambio del FEV1 o FVC. La eficacia percibida fue mejor al administrar la SH durante las técnicas (MD 15,60 [IC 17,55; 23,65]. Se presentó mejor satisfacción cuando se administró la SH durante las técnicas de eliminación respiratorias (MD 14,80[IC 65,70 a 23,90])	⊕○○○ MUY BAJA	

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

- a. ambos estudios presentaron alto riesgo de sesgo en el cegamiento de la intervención
- b. La RS es sobre uso de suero hipertónico solo, no incluye la comparación junto con salbutamol
- c. ambos ensayos cruzados, uno incluyó 50 pctes adultos y el otro 13 pctes mayores de 14 años



Autor(es):

Fecha:

Pregunta: Tratamiento ambulatorio o domiciliario comparado con tratamiento con paciente hospitalizado para Evitar la colonización con pseudomona aeruginosa, mejorar la calidad de vida en pctes pediatricos con FQ y exacerbaciones que requieren tto EV

Configuración:

Bibliografía: Balaguer A, González de Dios J. Home versus hospital intravenous antibiotic therapy for cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 12. Art. No.: CD001917. DOI: 10.1002/14651858.CD001917.pub4

Certainty assessment							Impacto	Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Mejoría clínica									
2	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	Hubo diferencias significativas a lo largo del tiempo en los cambios desde el inicio observados para FEV1 (4% a 7%, P = 0.006) y FVC (2% a 8%, P = 0.02). Sin embargo, no hubo diferencias estadísticas entre los brazos del hogar y del hospital en la mejora general de la función pulmonar	 BAJA	NO ES IMPORTANTE
Calidad de vida									
2	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	no es serio	serio ^b	ninguno	medido con CRDQ (Cuestionario de Enfermedades Respiratorias Crónicas) cambios en puntuación media desde el inicio hasta el Día 21 siendo menor para los participantes domiciliarios que para los pacientes hospitalizados (16.5 versus 29.5; P = 0.03). No hubo diferencias significativas para la disnea (P = 0.25), puntuaciones emocionales (P = 0.11), pero el cambio de la puntuación de fatiga media fue menor para los participantes domiciliarios (3.6 versus 6.8; P = 0.04) que las puntuaciones de dominio (2.6 versus 5.5; = 0.03). Los valores absolutos para los puntajes de interrupciones personales, familiares, de sueño y de alimentación se informaron al final del tratamiento, donde los puntajes más altos indican un mejor estado de bienestar. Estos puntajes fueron más altos en el hogar que los ingresos hospitalarios (puntaje de interrupción total 23.9 versus 18.3; P <0.001) en el día 21.	 BAJA	

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

- a. No se proporciona información sobre el lapso de tiempo entre los episodios para diferenciar los episodios de las recurrencias. Los resultados se midieron solo a corto plazo (21 días después del ingreso).
b. se incluyeron solo 17 ptes entre adolescentes y adultos con FQ

Autor(es): Karen Huamán

Fecha:

Pregunta: Intervenciones psicosociales acompañado de tto farmacológico convencional comparado con solo tratamiento convencional para mejorar la calidad de vida de los ptes con Fibrosis quística

Configuración:

Bibliografía: Goldbeck L, Fidika A, Herle M, Quittner AL. Psychological interventions for individuals with cystic fibrosis and their families. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 6. Art. No.: CD003148. DOI: 10.1002/14651858.CD003148.pub3.

Certainty assessment							Impacto	Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Bienestar y funcionamiento									
5	ensayos aleatorios	no es serio	serio ^a	serio ^b	no es serio	ninguno	Existe alguna evidencia de que las intervenciones conductuales dirigidas a la nutrición y el crecimiento en niños (de 4 a 12 años) con fibrosis quística son efectivas a corto plazo. Se encontró evidencia de que proporcionar una herramienta estructurada de toma de decisiones para los pacientes sometidos a trasplante mejora la comprensión y expectativas de los pacientes sobre el trasplante, y reduce el conflicto decisional a corto plazo. Un estudio sobre entrenamiento en respiración asistida por biofeedback. Actualmente no hay pruebas suficientes para las intervenciones en otros aspectos del proceso de la enfermedad.	⊕⊕○○ BAJA	

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

- a. los estudios incluidos presentaron metodologías y definiciones de desenlaces muy diferentes, no se pudo realizar MA
b. La revisión no aborda tto farmacológico

Autor(es): Catherine Bonilla

Fecha:

Pregunta: Incremento aporte calórico-proteico comparado con aporte adecuado para la edad para mantener un adecuado estado nutricional en pacientes pediátricos con fibrosis quística

Configuración:

Bibliografía: Smyth RL, Rayner O. Oral calorie supplements for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2017 May 4;5:CD000406.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	incremento aporte calórico-proteico	aporte adecuado para la edad	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Cambio en peso (seguimiento: 3 meses ; evaluado con : kg)												
2	ensayos aleatorios	serio ^a	serio ^b	no es serio	serio ^c	ninguno	55	57	-	MD 0.32 más alto. (0.09 menor a 0.72 más alto.)	⊕○○○ MUY BAJA	CRÍTICO
Cambio en peso (seguimiento: media 12 meses ; evaluado con : kg)												
1	ensayos aleatorios	no es serio ^d	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	50	52	-	MD 0.16 más alto. (0.68 menor a 1 más alto.)	⊕⊕○○ MODERADO	CRÍTICO
Cambio en talla (seguimiento: 12 semanas; evaluado con : cm)												
1	ensayos aleatorios	no es serio ^d	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	50	52	-	MD 0.06 más alto. (0.5 menor a 0.62 más alto.)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO
Cambio en IMC (seguimiento: 12 semanas; evaluado con : (kg/m ²))												
1	ensayos aleatorios	no es serio ^d	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	50	52	-	MD 0.08 más alto. (0.28 menor a 0.44 más alto.)	⊕⊕⊕○ MODERADO	CRÍTICO

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media

Explicaciones

- a. El riesgo de sesgo alto en generación de la secuencia y mayormente incierto en el resto de dominios en Kalnins 2005. Riesgo de sesgo mayormente bajo e incierto en Poustie 2006.
b. Efecto variable entre los estudios
c. Tamaños de muestras pequeños

Autor(es): Catherine Bonilla

Fecha:

Pregunta: Suplementación con vitamina D comparado con no suplementación en pacientes pediátricos con fibrosis quística

Configuración:

Bibliografía: Ferguson JH, Chang AB. Vitamin D supplementation for cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 5. Art. No.: CD007298.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	suplementación con vitamina D	no suplementación	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
25-hidroxivitamina D (25(OH)D)												
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio ^a	serio ^b	serio ^c	ninguno	42	39	-	MD 7.24 más alto. (5.01 más alto. a 9.46 más alto.)	⊕⊕○○ BAJA	
1.25-dihidroxivitamina D (1.25(OH)D) (evaluado con : pmol/L)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	12	9	-	MD 30.3 menor (59.89 menor a 0.71 menor)	⊕⊕⊕○ MODERADO	
Niveles séricos de calcio												
2	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	serio ^d	serio ^c	ninguno	27	24	-	MD 0.02 más alto. (0.02 menor a 0.06 más alto.)	⊕⊕○○ BAJA	

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media

Explicaciones

- a. I²=75%
- b. Un estudio se realizó en niños y adolescentes, y los otros dos en adultos.
- c. Tamaño muestral pequeño
- d. Un estudio se realizó en niños y adolescentes, y el otro en adultos.

Autor(es): Catherine Bonilla

Fecha:

Pregunta: Suplementación con vitamina E comparado con no suplementación para deficiencia de vitamina E en pacientes pediátricos con fibrosis quística

Configuración:

Guía de Práctica Clínica para el Tamizaje, Diagnóstico, Tratamiento y Seguimiento de la Fibrosis Quística

- Versión extensa -

Serie Guías Práctica Clínica N° 03-2018

pág. 123

Bibliografía: Okebukola PO, Kansra S, Barrett J. Vitamin E supplementation in people with cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 3. Art. No.: CD009422

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	suplementación con vitamina E	no suplementación	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Niveles séricos vitamina E (consumiendo suplemento de vitamina E miscible en agua) (seguimiento: 6 meses ; evaluado con : umol/L)												
1	ensayos aleatorios	no es serio ^a	no es serio	no es serio ^b	serio ^c	ninguno	20	25	-	MD 19.74 más alto. (13.48 más alto. a 26 más alto.)	⊕⊕⊕○ MODERADO	
Peso (consumiendo suplemento de vitamina E miscible en agua) (seguimiento: 6 meses)												
1	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	serio ^c	ninguno	20	25	-	MD 3.6 menor (13.36 menor a 6.16 más alto.)	⊕⊕⊕○ MODERADO	
Niveles séricos vitamina E (consumiendo vitamina E liposoluble) (seguimiento: 1 meses ; evaluado con : umol/L)												
2	ensayos aleatorios	no es serio ^d	no es serio	serio ^e	serio ^c	ninguno	17	19	-	MD 13.59 más alto. (9.52 más alto. a 17.66 más alto.)	⊕⊕○○ BAJA	

CI: Intervalo de confianza ; MD: Diferencia media

Explicaciones

- a. El estudio presentó riesgo de sesgo bajo en la mayoría de criterios.
- b. El estudio se realizó en niños
- c. Pequeño tamaño de muestra
- d. Ambos estudios presentan riesgo de sesgo incierto en la mayoría de criterios Cochrane.
- e. Un estudio precisa que se realizó en niños, pero el segundo no precisa la población, por lo que no se puede estar seguro que sea la misma población que se está estudiando.




Autor(es): Catherine Bonilla

Fecha:

Pregunta: Ácido ursodesoxicólico comparado con placebo para disminuir complicaciones hepatobiliares en pacientes pediátricos con fibrosis quística

Configuración:

Bibliografía: Cheng K, Ashby D, Smyth RL. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 9. Art. No.: CD000222.

Certainty assessment							Nº de pacientes		Efecto		Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	ácido ursodesoxicólico	placebo	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Normalización de alguna enzima hepática reportada (seguimiento: 6 meses)												
2	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	serio ^b	serio ^c	ninguno	0/8 (0.0%)	4/8 (50.0%)	OR 0.09 (0.01 a 1.24)	417 menos por 1.000 (de 54 más a 490 menos)	 MUY BAJA	
Normalización de transaminasa aspartato (seguimiento: 6 meses)												
2	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	serio ^b	serio ^d	ninguno	6/6 (100.0%)	5/8 (62.5%)	OR 11.00 (0.43 a 284.30)	323 más por 1.000 (de 208 menos a 373 más)	 MUY BAJA	
Cambio en peso (evaluado con : kg)												
2	ensayos aleatorios	serio ^a	no es serio	serio ^b	serio ^c	ninguno	12	18	-	MD 0.9 menor (1.94 menor a 0.14 más alto.)	 MUY BAJA	

CI: Intervalo de confianza ; OR: Razón de momios; MD: Diferencia media

Explicaciones

- El primer estudio presenta alto riesgo de sesgo en el criterio de datos incompletos, riesgo incierto en tres criterios y bajo riesgo en otros sesgos. El segundo estudio presenta bajo riesgo de sesgo en ocultamiento de la asignación, en datos incompletos y en otros sesgos, y en los otros criterios presenta riesgo incierto.
- Los estudios fueron realizados en adultos y niños.
- Tamaño muestral muy pequeño
- Tamaño muestral muy pequeño y amplio intervalo de confianza

Autor(es): Catherine Bonilla

Fecha:

Pregunta: Inhibidor de bomba de protones adicional a las enzimas pancreáticas comparado con solo enzimas pancreáticas para pacientes pediátricos con fibrosis quística e insuficiencia pancreática

Configuración:

Bibliografía: Ng M, Moore H. Drug therapies for reducing gastric acidity in people with cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 8. Art. No.: CD003424.

Certainty assessment							Impacto	Certainty	Importancia
Nº de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones			
Malabsorción de grasas (evaluado con : excreción de grasa en heces, pérdida fecal diaria)									
3	estudios observacionales	serio ^a	serio ^b	serio ^c	serio ^d	ninguno	Ng 2016: Revisión Cochrane. En el ensayo de Heijerman 1993, que reportó los resultados de excreción de grasas en heces, no se encontró diferencia entre tratamiento (pancrealipasa + omeprazol) y control; sin embargo, en el ensayo de 1991, si encontraron una menor excreción de grasa fecal (porcentaje de ingesta de grasa diaria) cuando el omeprazol se combinó con altas dosis de enzimas pancrealipasas. Proesmans 2003, reportaron que el efecto del omeprazol en la pérdida de grasa fecal (g/d) fue estadísticamente significativa (comparado con placebo)	⊕○○○ MUY BAJA	IMPORTANTE

CI: Intervalo de confianza

Explicaciones

- a. Los dos estudios de Heijerman presentan bajo riesgo de sesgo en datos incompletos, y riesgo de sesgo incierto en el resto de los dominios. El estudio de Proesmans presenta alto riesgo de sesgo en cegamiento, con riesgo de sesgo incierto en el resto de los dominios.
- b. Los estudios son heterogéneos y los autores no pudieron realizar un meta-análisis
- c. Los estudios incluyeron adultos.
- d. Tamaño muestral pequeño