COLCIENCIAS
Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación

MinSalud
Ministerio de Salud y Protección Social

PROSPERIDAD PARA TODOS

Guía de Práctica Clínica

para la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de Fibrosis Quística

2014 - **Guía No. 38**

IETS
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud

A. C. N. P.
Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica

© Ministerio de Salud y Protección Social - Colciencias

Guía de Práctica Clínica para la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de Fibrosis Quística.
Guía No. 38

ISBN:
Bogotá. Colombia
Noviembre de 2014

Nota legal

Con relación a la propiedad intelectual debe hacerse uso de los dispuesto en el numeral 12 de la convocatoria 563 del 2012 y la cláusula decimo segunda -propiedad intelectual "En el evento en que se llegaren a generar derechos propiedad intelectual sobre los resultados que se obtengan o se pudieran obtener en el desarrollo de la presente convocatoria y del contrato de financiamiento resultante de ella, estos serán de COLCIENCIAS y del Ministerio de Salud y Protección Social" y de conformidad con el clausulado de los contratos suscritos para este efecto.

MinSalud
Ministerio de Salud
y Protección Social

ALEJANDRO GAVIRIA URIBE
Ministro de Salud y Protección Social

FERNANDO RUIZ GÓMEZ
Viceministro de Salud y Prestación de Servicios

NORMAN JULIO MUÑOZ MUÑOZ
Viceministro de Protección Social

GERARDO BURGOS BERNAL
Secretario General

JOSÉ LUIS ORTIZ HOYOS
Jefe de la Oficina de Calidad

YANETH GIHA TOVAR
Directora General

ALICIA RÍOS HURTADO
Subdirectora General (E)

LILIANA MARÍA ZAPATA BUSTAMANTE
Secretaria General

ALICIA RIOS HURTADO
Directora de Redes de Conocimiento

LUCY GABRIELA DELGADO MURCIA
Directora de Fomento a la Investigación

JAIME EDUARDO CASTELLANOS PARRA
Gestor del Programa Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación en Salud

HILDA GRACIELA PACHECO GAITÁN
Seguimiento técnico e interventoría

DAVID ARTURO RIBÓN OROZCO
Seguimiento técnico e interventoría

Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud

HÉCTOR EDUARDO CASTRO JARAMILLO
Director Ejecutivo

AURELIO MEJÍA MEJÍA
Subdirector de Evaluación de Tecnologías en Salud

IVÁN DARÍO FLÓREZ GÓMEZ
Subdirector de Producción de Guías de Práctica Clínica

JAVIER HUMBERTO GUZMAN
Subdirección de Implantación y Diseminación

DIANA ESPERANZA RIVERA RODRÍGUEZ
Subdirectora de Participación y Deliberación

SANDRA LUCÍA BERNAL
Subdirección de Difusión y Comunicación

MinSalud
Ministerio de Salud
y Protección Social

EQUIPO TÉCNICO DE APOYO

Leonardo Arregocés
Abel Ernesto Gonzalez
Indira Tatiana Caicedo Revelo
Oscar Ariel Barragan Rios

IETS
Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud

EQUIPO TÉCNICO DE APOYO

Laura Catalina Prieto
Angela Viviana Perez
Lorena Andrea Cañón
Diana Isabel Osorio

1 CONFORMACIÓN DEL GRUPO DESARROLLADOR

Líder del grupo desarrollador

Catalina Vásquez Sagra
Neumóloga Pediatra
Fundación Neumológica Colombiana
Directora científica programa FQ
Hospital Infantil Universitario de San José
Docente Universidad de la Sabana
Bogotá, Colombia

Coordinador metodológico

Alejandro Colmenares Betancourt
Pediatra Neonatólogo
Epidemiólogo Universidad Javeriana
Coordinador epidemiología FUCS en Hospital San José
Bogotá, Colombia

Coinvestigadores

Danitza Madero Orostegui
Neumóloga Pediatra
Especialista en Docencia Universitaria
Hospital Santa Clara
Bogotá, Colombia

Jenny Libeth Jurado Hernández
Neumóloga Pediatra
Jefe Sección Neumología Pediátrica
Fundación Neumológica Colombiana
Docente Universidad de la Sabana
Docente Universidad del Rosario
Bogotá, Colombia

Grupo desarrollador

José Ricardo Aristizábal Duque
Neumólogo Pediatra
Director Postgrado Neumología pediátrica
Especialista en Docencia Universitaria
Universidad del Bosque
Hospital Santa Clara E.S.E

Iván Stand Niño
Neumólogo Pediatra
Docente postgrado Universidad Simón Bolívar-Universidad Metropolitana,
Barranquilla

Martha Isabel Álvarez Larrañaga
Infectóloga pediatra
Master Salud pública y Medicina Tropical
Directora especialización Infectología Pediátrica - Universidad el Bosque
Profesor Clínico – Universidad del Rosario
Docente Pediatría – Universidad de la Sabana
Fundación Cardioinfantil- Instituto de Cardiología

Oscar Barón Puentes
Neumólogo Pediatra
Coordinador de broncoscopia intervencionista
Coordinador de docencia de pediatría
Fundación Neumológica Colombiana

Amador Ovalle Rodríguez
Neumólogo Clìnico
Sub especialista en CardioNeumología
Docente Universidad del Rosario
Hospital Universitario Mayor Méderi
Hospital Infantil Universitario de San José
Programa FQ

Jimmy Sastoque Torres
Médico Internista
Instructor asociado. Fundación universitaria ciencias de la salud departamento de medicina interna.
Hospital Universitario Infantil San José Hospital Universitario Mayor

Bertha Agudelo Vega
Neumóloga Pediatra

Nancy Bernal Camargo
Pediatra Epidemióloga
Docente del Departamento de Pediatria
Fundación Universitaria Ciencias de la salud
Hospital Infantil Universitario de San José

Olga Morales Munera
Neumólogo Pediatra
Universidad de Antioquia y San Vicente Fundación Hospital Universitario

Sonia Restrepo Gualteros
Neumóloga Pediatra
Hospital La Misericordia
Fundación Santa Fe de Bogotá

María Victoria Urueña Zuccardi
Endocrinóloga Pediatra
Hospital Infantil San José, Grupo Fibrosis Quística

Angélica Pachón Aya
Fisioterapeuta
Especialista en gerencia de la salud
Coordinadora Neumología Pediátrica
Fundación Neumológica Colombiana

Clara Grisales Rodríguez
Neumóloga Pediatra
Especialista en docencia para la Educación Superior
Docente programa pediatría Universidad Libre Cali

Adriana Amaya Camargo
Nutricionista Dietista
Presidente Asociación Colombiana de Nutrición Clínica

Heidi Eliana Mateus Arbelaez
Médico Cirujano Universidad El Bosque
Magíster en Genética Humana Universidad Nacional de Colombia
Presidente Asociación Colombiana de Genética Humana
Profesor Principal Universidad del Rosario

José Fernando Vera Chamorro
Gastroenterólogo pediatra
Magíster em nutrición clínica
Epidemiólogo clínico
Profesor asociado clínico Universidad de los Andes, coordinador académico de pediatría
Hospital Universitario Fundación Santa Fe De Bogotá

Fernando Sarmiento Quintero
Gastroenterológo y Nutriólogo Pediatra
Profesor Asociado de Pediatría
Jefe de la Unidad de Gastroenterología y Nutrición, Universidad Nacional de Colombia
Fundación, Hospital de la Misericordia
Director de Nutrición de la SLAGHNP-LASPGHAN
Expresidente de COLGAHNPGastropediatra

Nenna Lung de Martínez
Pediatra Nutrióloga
Docente Pediatría Universidad El Bosque
Instructora TNT y IMFeD
Grupo Fibrosis Quistica Hospital Infantil U. San José de Bogotá

Leidy Nieto Téllez
Fisioterapeuta especialista en Cuidado Respiratorio y Administración en Salud
Fundación Neumológica Colombiana

Alejandra Rincón Bolívar
Médico General
Fundación Neumológica Colombiana

Expertos metodológicos

Magda Cepeda Gil
Médico cirujano
MSc en Epidemiología
cPhD en Epidemiología

Expertos en economía de la salud

Oscar Andrés Gamboa Garay
Médico -Especialista en Estadística
MSc. en Economía Instituto para la Evaluación de la Calidad y Atención en Salud (IECAS)

Merydeidi plazas Vargas
Epidemióloga

Representantes de padres y pacientes

Liliana Eloísa Herrera Calle
Psicóloga
Especialización en Gerencia Estratégica

Coordinación editorial

Eliana Correa Vera
Enfermera
Coordinadora de Estudios Clínicos
Departamento de Investigación
Fundación Neumológica Colombiana

Pedro Herrera Gómez
Médico anestesiólogo
Especialista en Epidemiología
Especialista en Docencia Universitaria
Docente Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina

Coordinación operativa

Ángela Vásquez Alba
Coordinadora operativa ACNP
Comunicadora Social

Nelly Moreno Silva
Economista
MSc. en Economía
Evaluación de la Calidad y Atención en Salud (IECAS)

Carlos Gamboa Garay
Economista
Instituto para la Evaluación de la Calidad y Atención en Salud (IECAS)

Ana Milena Gil Quijano
Fonoaudióloga, MSc. en Salud Ocupacional

Diseño de material educativo

Jenny González Blanco
Pedagoga Hospitalaria
Magister en Psicooncologia pediátrica
Especialista en neuropsicología del aprendizaje
Universidad católica de la Plata Argentina

1.1 DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

El proceso de declaración de conflictos de interés fue realizado por el Grupo Desarrollador de la Guía (GDG) una vez se inició el proceso de conformación del mismo y durante el desarrollo de la guía. Los conflictos de interés de expertos clínicos, profesionales y participantes fueron analizados para establecer quienes serían excluidos total o parcialmente en la participación de discusiones, consensos, toma de decisiones u otras actividades específicas desarrolladas al interior del grupo **(ANEXO 1).**

El análisis de los Conflictos de interés reportados por cada uno de los integrantes del grupo nos permitió evidenciar que la mayoría declaran haber asistido a diferentes congresos científicos o realizado conferencias sobre el tema de fibrosis quística (FQ) patrocinadas por industria farmacéutica, que no contemplan productos farmacéuticos, sino la difusión del conocimiento de la enfermedad y que se consideró que no requieren limitación para su participación en la guía de práctica clínica (GPC). La doctora Danitza Madero declaró haber realizado asesoría médica en el producto *Colistina polvo estéril* para inhalación y administración endovenosa durante el año de realización de la guía por lo que se limitó su participación en la discusión y recomendaciones de los productos que tienen que ver con su conflicto de interés (antibióticos nebulizados). Como parte de los documentos de esta guía, se anexan diligenciadas las herramientas 1 y 2 con esta información diligenciada por cada uno integrantes de la GPC.

1.2 FUENTES DE FINANCIACIÓN

Esta guía fue financiada por el Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia, articulada con el Departamento Administrativo de Ciencia, Tecnología e Innovación Colciencias mediante el contrato N° 502-2012 y la convocatoria N° 563, para la conformación de proyectos de guías de atención integral para el país, previa priorización de las necesidades. En el tema de las enfermedades huérfanas los principales objetivos con la realización de estas guías son contribuir a la consolidación de la ciencia, la tecnología y la innovación como motor del desarrollo de tecnologías socialmente validadas y pertinentes, transferir conocimiento para la atención interdisciplinaria de manera que contribuya al mejoramiento de la calidad en la prestación de servicios de salud, orientar al adecuado uso de las tecnologías sanitarias y permitir la racionalización eficiente del gasto en salud.

1.3 DERECHOS DE AUTOR

De acuerdo con el artículo 20 de la Ley 23 de 1982, los derechos patrimoniales de esta obra pertenecen al Departamento de Ciencia, Tecnología e Innovación COLCIENCIAS (institución que otorgó el apoyo económico y realizó la supervisión de su ejecución) y al Ministerio de Salud y Protección Social (institución que diseñó los lineamientos generales para la elaboración de guías de atención integral en el país), sin perjuicio de los derechos morales a los que haya lugar de acuerdo con el artículo 30 de la misma ley.

1.4 PRESENTACIÓN DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA (GPC)

La GPC para la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de la FQ ha sido elaborada en el marco de la convocatoria N° 563 de Colciencias, bajo el liderazgo científico de la Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica, el soporte metodológico de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS) y el apoyo del Instituto para la Evaluación de la Calidad y Atención en Salud (IECAS) en las evaluaciones económicas. Se siguieron los lineamientos de la Guía metodológica para la elaboración de Guías de atención integral en el Sistema General de Seguridad Social en salud Colombiano (1).

El proyecto contempla la realización de: 1. Una guía de práctica clínica (GPC) para la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de la Fibrosis Quística, para emitir un conjunto de recomendaciones, desarrolladas de manera sistemática y basadas en la mejor evidencia disponible, para apoyar al personal de salud en la toma de decisiones apropiadas en la prestación de los servicios de salud. 2. Una guía para pacientes dirigida a apoyar la toma de decisiones por parte de los pacientes y su familia y a resolver las principales dudas sobre la enfermedad. 3. Un tercer producto está en relación a las evaluaciones económicas de algunas alternativas de intervenciones para medir su costo efectividad.

1.5 DECLARACIÓN DE INDEPENDENCIA EDITORIAL

El trabajo científico de investigación y la elaboración de las recomendaciones incluidas en el presente documento fue realizado de manera independiente por el GDG. Las entidades financiadoras realizaron un seguimiento a la elaboración del presente documento garantizando con ello la transferibilidad y aplicabilidad de su contenido al contexto del Sistema General de Seguridad Social en Salud de Colombia y la libertad no condicionada de los contenidos de la guía.

Todos los miembros del GDG, participantes directos de los procesos de desarrollo, y las personas que participaron en la revisión externa realizaron la declaración de conflicto de interés.

1.6 AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a quienes nos colaboraron con sus aportes en algún momento dentro del desarrollo de esta guía: Drs Oscar Javier Quintero Hernández (Gastopediatra) , Margarita Pedraza Galvis (Pediatra, Epidemióloga), Ranniery Acuña Cordero (Neumólogo Pediatra), Jennifer Villar Zapata (Pediatra) , Nutricionista Dietista Magister en Ciencias Biomédicas Angela Bohórquez Poveda y Coordinadora del Programa de FQ (HIUSJ) y TR Martha Gantivar Contreras.

SIGLAS	SIGNIFICADO
AGREE II	Appraisal of Guidelines Research and Evaluation
AINEs	Antiinflamatorios no esteroideos
ARH2	Antagonistas del receptor H2
AUDC	Ácido ursodesoxicólico
CAG	Coeficiente de absorción de grasa
CCI	Corticosteroide inhalado
CFF	Cystic Fibrosis Foundation
CFTR	*Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*
CVF	Capacidad vital forzada
DE	Desviación estándar
DM	Diferencia media
DIOS	Síndrome de obstrucción intestinal distal
DRFQ	Diabetes relacionada con la fibrosis quística
FQ	Fibrosis quística
GDG	Grupo Desarrollador de la Guía
GPC	Guía de práctica clínica
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HRB	Hiperreactividad bronquial
IBP	Inhibidores de la bomba de protones
IC	Intervalo de confianza
IECAS	Instituto para la Evaluación de la Calidad y Atención en Salud
IMC	Índice de masa corporal
MNT	Micobacterias No tuberculosas

NE	Nutrición enteral
OR	Odds Ratio
PICO	Paciente, Intervención, Comparador, Resultados (outcomes)
PTOG	Prueba de tolerancia oral a la glucosa
RR	Riesgo relativo
RSL	Revisión sistemática de la literatura
SGSSS	Sistema General de Seguridad Social en Salud
SSH	Solución salina hipertónica
TACAR	Tomografía computarizada de alta resolución
TN	Tamización neonatal
TIR	Tripsinógeno inmunorreactivo
VEF_1	Volumen espiratorio forzado
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo

TABLA DE CONTENIDO

1 CONFORMACIÓN DEL GRUPO DESARROLLADOR 10

1.1 DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS 13

1.2 FUENTES DE FINANCIACIÓN 13

1.3 DERECHOS DE AUTOR 14

1.4 PRESENTACIÓN DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA (GPC) 14

1.5 DECLARACIÓN DE INDEPENDENCIA EDITORIAL 14

1.6 AGRADECIMIENTOS 15

2 RESUMEN EJECUTIVO 27

3 SECCIÓN PREGUNTAS Y RECOMENDACIONES 29

4 SECCIÓN INTRODUCTORIA 63

4.1 ANTECEDENTES E INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA GENERAL 63

DIAGNÓSTICO DE LA FIBROSIS QUÍSTICA 65

4.2 JUSTIFICACIÓN DE LA GPC 71

4.3 ALCANCES Y OBJETIVOS DE LA GPC 72

5 SECCIÓN DE DESCRIPCIÓN METODOLÓGICA 78

5.1 CONFORMACIÓN Y FUNCIONES DEL GDG 78

5.2 FORMULACIÓN DE PREGUNTAS E IDENTIFICACIÓN Y GRADUACIÓN DE DESENLACES 80

5.3 BÚSQUEDA, EVALUACIÓN DE GPC Y SELECCIÓN DE GPC COMO FUENTE DE EVIDENCIA 84

5.4 EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA, Y EL SIGNIFICADO DE CADA UNO DE LAS CALIFICACIONES POSIBLES 96

5.5 MÉTODO DE GRADUACIÓN DE LA FUERZA DE LAS RECOMENDACIONES Y EL SIGNIFICADO DE CADA UNO DE LOS NIVELES POSIBLES. 96

5.6 MÉTODOS PARA LA INCORPORACIÓN DE PUNTOS DE VISTA Y PREFERENCIAS DE LOS PACIENTES. 97

5.7 ESTRATEGIAS DE SOCIALIZACIÓN E INCORPORACIÓN DE APORTES DE GRUPOS DE INTERÉS 99

5.8 PROCESO DE EVALUACIÓN EXTERNA DE LA GPC. 100

6 SECCIÓN DE PREGUNTAS, EVIDENCIA Y RECOMENDACIONES 101

6.1 PREGUNTAS CLÍNICAS 101
6.2 RESPUESTA A LA PREGUNTA 242
7 COMPONENTE ECONÓMICO 243
8 ELEMENTOS PARA LA IMPLEMENTACIÓN DE LA GPC 251
8.1 CONCEPTOS BÁSICOS DE BARRERAS Y FACILITADORES PARA LA IMPLEMENTACIÓN 251
8.2 DISEÑO DEL PLAN DE IMPLEMENTACIÓN PROPIAMENTE DICHO 253
8.3 ESTRATEGIAS PARA LA IMPLEMENTACIÓN DE LA GPC 255
8.4 ESTRATEGIAS Y SOPORTE A LA IMPLEMENTACIÓN POR PARTE DEL GDG 286
9 INDICADORES DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA 287
9.1 INDICADORES DEFINIDOS POR EL GDG 288
10 PLAN DE ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA 301
11 REFERENCIAS COMPONENTE CLÍNICO 303
12 ANEXOS COMPONENTE CLÍNICO 328
13 SECCIÓN EVALUACIONES ECONÓMICAS 629
PRIORIZACIÓN DE LAS EVALUACIONES ECONÓMICAS PARA LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA EN FIBROSIS QUÍSTICA. 629
13.1 Criterios de priorización ED: 629
13.2 Preguntas priorizadas para la realización de evaluación económica. 635
14 MODELO DE HISTORIA NATURAL DE LA FIBROSIS QUÍSTICA 636
14.1 Datos de entrada 637
14.1.1 Transición estado sin colonización a colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa* 638
14.1.2 Transición entre los estados de severidad definidos por la pendiente a la que disminuye el VEF1 639
14.1.3 Riesgo de muerte 640
14.2 Validación del modelo 642
15 ESTUDIO DE COSTO-EFECTIVIDAD DEL USO DE ANTIBIÓTICOS INHALADOS O NEBULIZADOS EN PACIENTES CON FQ Y COLONIZACIÓN CRÓNICA POR *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* 643
15.1 Resumen ejecutivo 643
15.2 Introducción 644

15.3 Descripción de las tecnologías evaluadas 645
15.3.1 Tobramicina 645
15.3.2 Colistimetato de sodio 646
15.4 Revisión sistemática de eficacia 647
15.5 Revisión sistemática de costo-efectividad 651
15.5.1 Protocolo de Búsqueda 652
15.5.2 Bases de datos consultadas 652
15.5.3 Estrategias de búsqueda 652
15.5.4 Criterios de inclusión 653
15.5.5 Selección de estudios 654
15.5.6 Extracción de datos 654
15.5.7 Evaluación de la validez interna 655
15.6 Metodología evaluación económica 656
15.6.1 Enmarcación de la evaluación económica 656
15.6.2 Resultados caso base 668
15.6.3 Análisis de sensibilidad 668
15.6.4 Discusión 670
15.6.5 Conclusión 671
15.7 ESTUDIO DE COSTO-EFECTIVIDAD DEL USO DE DORNASA ALFA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON FQ 671
15.7.1 Resumen ejecutivo 671
15.7.2 Introducción 672
15.7.3 Descripción de la tecnología 672
15.8 Revisión sistemática de eficacia 673
15.9 Revisión sistemática de evaluaciones Costo-efectividad 676
15.9.1 Protocolo de Búsqueda 676
15.9.2 Bases de datos consultadas 676
15.9.3 Estrategias de búsqueda 676
15.9.4 Criterios de inclusión 677
15.9.5 Selección de estudios 678
15.9.6 Extracción de datos 678

15.9.7 Evaluación de la validez interna 680
15.10 Metodología evaluación económica 681
15.10.1 Enmarcación de la evaluación económica 681
15.10.2 Resultados Caso base 692
15.10.3 Análisis de sensibilidad 692
15.10.4 Discusión 693
15.10.5 Conclusión 694
16 ESTUDIO DE COSTO-EFECTIVIDAD DE LA TAMIZACIÓN NEONATAL EN LA FIBROSIS QUÍSTICA 695
16.1.1 Resumen ejecutivo 695
16.1.2 Introducción 696
16.1.3 Descripción de las tecnologías evaluadas. 697
16.2 Revisión sistemática de eficacia y /o efectividad de la tamización neonatal para la FQ 698
16.3 Revisión sistemática de costo-efectividad 703
16.3.1 Protocolo de Búsqueda 703
16.3.2 Bases de datos consultadas 703
16.3.3 Estrategias de búsqueda 703
16.3.4 Criterios de inclusión 704
16.3.5 Selección de estudios 705
16.3.6 Extracción de datos 706
16.4 Metodología evaluación económica 710
16.4.1 Enmarcación de la evaluación económica 710
16.4.2 Resultados caso base 722
16.4.3 Análisis de sensibilidad 722
16.4.4 Discusión 723
16.4.5 Conclusión 725
17 BIBLIOGRAFÍA COMPONENTE ECONÓMICO 726

LISTADO DE TABLAS

Tabla 1 Características Fenotípicas indicativas de FQ 65
Tabla 2 Claves diagnósticos de acuerdo a la edad 66
Tabla 3 Valores de referencia de Electrolitos en sudor (Iontoforesis) 67
Tabla 4 Metodología GRADE 84
Tabla 5 Bases de datos consultadas para la búsqueda de guías existentes 86
Tabla 6 Búsqueda en bases de datos de guías de práctica clínica 87
Tabla 7 Búsquedas en bases de datos específicas y búsqueda manual 88
Tabla 8 Resultados de selección de las guías encontradas en la revisión sistemática 89
Tabla 9 Clasificación de guías seleccionadas con AGREII 91
Tabla 10 Graduación de las recomendaciones (GRADE) 96
Tabla 11 Significado y representación gráfica de los niveles de evidencia (GRADE) 97
Tabla 12 Tamaño hepático según edad* 139
Tabla 13 Criterios que definen una exacerbación pulmonar en Fibrosis Quística 155
Tabla 14 estudios analizados pregunta 17 181
Tabla 15 Descripción de estudios pregunta 22 206
Tabla 16 Descripción de estudios pregunta 23 209
Tabla 17 Priorización GD 245
Tabla 18 Primera pregunta priorizada 250
Tabla 19 Segunda pregunta priorizada 250
Tabla 20 Tercera pregunta priorizada 250
Tabla 21 Efectividad de las estrategias de implementación de una GPC 254
Tabla 22 Dominios de implementabilidad de la GPC 255
Tabla 23 Herramienta 13. Matriz de priorización de recomendaciones 259
Tabla 24 Recomendaciones priorizadas 263
Tabla 25 Dominios del instrumento GLIA 265
Tabla 26 Instrumento GLIA para recomendaciones trazadoras 266
Tabla 27 Tabla Taxonomía de las barreras de implementación 273
Tabla 28 Herramienta 14. Matriz para la identificación de barreras y facilitadores 279
Tabla 29 Categorías de indicadores: estructura, proceso o resultado 288

Tabla 30 Estructura y componentes del indicador 1 289
Tabla 31 Estructura y componentes del indicador 2 291
Tabla 32 Estructura y componentes del indicador 3 292
Tabla 33 Estructura y componentes del indicador 4 294
Tabla 34 Estructura y componentes del indicador 5 295
Tabla 35 Criterios de Calidad de los indicadores 1 , 2 , 3, 4 y 5 297
Tabla 36 Ficha técnica de los indicadores de la GPC 299
Tabla 37 Priorización ED 630
Tabla 38 Primera pregunta priorizada 635
Tabla 39 Segunda pregunta priorizada 635
Tabla 40 Tercera pregunta priorizada 635
Tabla 41 Parámetros de la función de supervivencia tipo weibull para la colonización por Pseudomona aeruginosa. 638
Tabla 42 Resultados de la relación de la velocidad de descenso del VEF1 y el riesgo de muerte. 639
Tabla 43 Riesgo de exacerbación de acuerdo al nivel del VEF1. 640
Tabla 44 Parámetro lambda para el riesgo de muerte de acuerdo a la pendiente a la desciende el VEF1 641
Tabla 45 HR para muerte de acuerdo al percentil de peso en pacientes con FQ 641
Tabla 46 Datos usados en el modelo. 642
Tabla 47 Registro sanitario (tobramicina) 646
Tabla 48 Registro sanitario (colistimetato de sodio) 647
Tabla 49 Tabla de evidencia Revisión sistemática (Ryan 2011) 648
Tabla 50 Tabla de evidencia Revisión sistemática (Littlewood 2012) 651
Tabla 51 Estrategia PICOT 651
Tabla 52 Estrategia de búsqueda PUBMED 652
Tabla 53 Estrategia de búsqueda EMBASE 653
Tabla 54 Estrategia de búsqueda COCHRANE 653
Tabla 55 Tabla de evidencia tobramicina (Tappenden) 655
Tabla 56 Estrategia PICOT 656
Tabla 57 Datos clínicos usados en el análisis 658

Tabla 58 Resultados Modelo Boostrapping 662
Tabla 59 Manejo ambulatorio al tratamiento de Fibrosis Quística..... 664
Tabla 60 Costos mensuales de tratamiento por paciente 666
Tabla 61 Costos usados en el análisis 666
Tabla 62 Resultados análisis de costo-efectividad 668
Tabla 63 Resultados análisis de sensibilidad..... 668
Tabla 64 Análisis de sensibilidad para la diferencia en el % de cambio relativo del VEF1 entre tobramicina versus colistina. 669
Tabla 65 Registro sanitario (dornasa)..... 673
Tabla 66 Evidencia de eficacia para la dornasa alfa 674
Tabla 67 Estrategia PICOT..... 676
Tabla 68 Estrategia de búsqueda PUBMED..... 677
Tabla 69 Estrategia de búsqueda EMBASE..... 677
Tabla 70 Estrategia de búsqueda COCHRANE 677
Tabla 71 Tabla de evidencia dornasa (Grieve)..... 678
Tabla 72 Tabla de evidencia dornasa (Suri)..... 679
Tabla 73 Tabla de evidencia dornasa (Oster)..... 680
Tabla 74 Evaluación de la calidad de los estudios seleccionados 680
Tabla 75 Estrategia PICOT 681
Tabla 76 Datos clínicos usados en el análisis 683
Tabla 77 Resultados Modelo Boostrapping..... 686
Tabla 78 Manejo ambulatorio al tratamiento de Fibrosis Quística..... 688
Tabla 79 Costos mensuales de tratamiento por paciente. 690
Tabla 80 Costos usados en el análisis..... 690
Tabla 81 Resultados análisis de costo-efectividad..... 692
Tabla 82 Resultados análisis de sensibilidad..... 692
Tabla 83 Sensibilidad y especificidad de las pruebas 698
Tabla 84 Resumen de la evidencia de la eficacia y/o efectividad de la tamización neonatal en FQ Waters 1999..... 699
Tabla 85 Resumen de la evidencia de la eficacia y/o efectividad de la tamización neonatal en FQ 700

Tabla 86 Resumen de la evidencia de la eficacia y/o efectividad de la tamización neonatal en FQ 701
Tabla 51 Estrategia PICOT 703
Tabla 88 Estrategia de búsqueda PUBMED 704
Tabla 89 Estrategia de búsqueda EMBASE 704
Tabla 90 Estrategia de búsqueda COCHRANE 704
Tabla 91 Tabla de evidencia estudios de costo-efectividad 706
Tabla 92 Estrategia PICOT 710
Tabla 93 Datos clínicos usados en el análisis 712
Tabla 94 Resultados Modelo Boostrapping 716
Tabla 95 Manejo ambulatorio al tratamiento de Fibrosis Quística. 718
Tabla 96 Costos mensuales de tratamiento por paciente. 720
Tabla 97 Costos usados en el análisis 720
Tabla 98 Resultados análisis de costo-efectividad 722
Tabla 99 Resultados análisis de sensibilidad 723

LISTADO DE FIGURAS

Figura 1. Conformación del GDG 78
Figura 2. Tamización y selcción de GP 90
Figura 3 Formulario electrónico. Matriz para el GDG: priorización de recomendaciones para evaluaciones económicas. 244
Figura 4 Modelo de historia natural FQ de acuerdo al comportamiento del VEF1. 637
Figura 5 Función de supervivencia global estimada a partir de 100.000 individuos con FQ simulados 643
Figura 6 Diagrama de flujo (Revisión sistemática tobramicina) 654
Figura 7 Diagrama de flujo (Revisión sistemática dornasa) 678
Figura 8 Diagrama de flujo (Revisión sistemática Tamización) 705

2 RESUMEN EJECUTIVO

Introducción y antecedentes: la fibrosis quística (FQ) es una enfermedad autosómica recesiva, causada por mutaciones que alteran la proteína reguladora de transmembrana, la cual, por ser un canal de cloro y sodio, altera las secreciones de las principales glándulas exocrinas del organismo. Impacta la calidad y la expectativa de vida como consecuencia del deterioro de la función de varios órganos, principalmente los pulmones y el páncreas que compromete seriamente el estado nutricional de los afectados. La incidencia en la ciudad de Bogotá, según un estudio de tamización neonatal, es de 1 en 8297 recién nacidos. El primer registro colombiana de FQ, realizado por la ACNP en el 2004, mostró que el diagnóstico ocurrió tardíamente, a los 3.6 años en promedio, que prefija un compromiso nutricional y respiratorio más temprano, más serio y complicaciones irreversibles. Históricamente la FQ ha sido manejada de manera amplia, con intervenciones variadas que han logrado, en los últimos 25 años, un cambio dramático en la expectativa de vida, que con los nuevos avances terapeúticos permiten augurar un mejor futuro para estos pacientes.

Justificación: la enfermedad no es bien conocida por los profesionales que deben diagnosticarla y/o tratarla. Persiste gran variabilidad en las pruebas diagnósticas requeridas para precisar el diagnostico y en la calidad de las mismas. Las opciones terapéuticas no están estandarizadas.

Objetivos: ofrecer recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible, para promover la prevención, el diagnóstico precoz y la atención Integral de la FQ en Colombia.

Población a la que se dirige: pacientes de ambos sexos, con diagnóstico de FQ con diferentes grados de severidad de la enfermedad y pacientes con sospecha de FQ.

Metodología: se siguieron los lineamientos de la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Atención Integral en el Sistema General de Seguridad Social en Salud colombiano. Se conformó un grupo multidisciplinario de profesionales clínicos, metodólogos y expertos en economía de la salud y representantes de los pacientes, cuyos conflictos de interés fueron declarados al inicio y durante el desarrollo de la GPC. Se determinaron el alcance y los objetivos, y se priorizaron las preguntas a desarrollar de acuerdo con las necesidades evidenciadas por el GDG. Una vez definidas las preguntas genéricas, se estructuraron las preguntas PICO para proceder a las búsquedas respectivas. Se procedió a la búsqueda de guías, ninguna de las cuales, por diferentes motivos, fue elegible para ser adaptada, por lo que se acometió el desarrollo de Novo de la GPC. El GDG evaluó la evidencia y las recomendaciones fueron emitidas en conjunto, basados en la metodología GRADE y las plantillas de lectura crítica SIGN. Hubo varios momentos de socialización de los avances de la Guía con la intervención de los diferentes actores interesados. En conjunto con los expertos en economía de la salud se definieron las preguntas para efectuar las evaluaciones económicas que incluyeron: la costo-

efectividad de la tamización neonatal, el empleo de la dornasa alfa y los antibióticos inhalados para la infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa*.

Resultados: la GPC para la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de la FQ se elaboró en el marco de la convocatoria N° 563 de Colciencias, financiada por el Ministerio de Salud y Protección Social de la República de Colombia, bajo el liderazgo científico y ejecutivo de la Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica, el soporte metodológico de la Fundación Universitaria Ciencias de la Salud (FUCS) y el apoyo del Instituto para la Evaluación de la Calidad y Atención en Salud (IECAS) en las evaluaciones económicas. El Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en salud (IETS) apoyó el desarrollo de la Guia en los aspectos técnicos. Se entregaron los siguientes productos: 1. La guía de práctica clínica (GPC) completa con los soportes de su elaboración. 2. La guía para profesionales, de fácil lectura, con preguntas, las recomendaciones y puntos de buena práctica. 3. Una Cartilla para niños, jóvenes y adultos con Fibrosis Quística y sus cuidadores. 4. Las evaluaciones económicas de tres intervenciones en las que interesaba medir su costo- efectividad.

3 SECCIÓN PREGUNTAS Y RECOMENDACIONES

1. **¿Realizar estudios moleculares y asesoramiento genético a los familiares directos de un paciente con FQ confirmada, se asocia con una disminución de la incidencia de la enfermedad?**

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Familiares directos de pacientes con FQ	Consejería genética	No evaluación	Incidencia de FQ
	Estudios moleculares		

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Se recomienda realizar estudios moleculares a los familiares directos de los pacientes con FQ en edad reproductiva, por cuanto han demostrado disminuir la incidencia de la enfermedad, siempre y cuando vayan acompañados de asesoría genética, para optar por diferentes estrategias reproductivas.	Bajo	Fuerte a favor de la intervención
✓ El asesoramiento genético debe ser realizado por personal entrenado para tal fin; médico genetista o consejero genético. Debe incluir explicar al paciente y a su familia la historia natural de la enfermedad, la causa de la misma, los riesgos de recurrencia para cada miembro de la familia, los tratamientos disponibles y las opciones que tiene el paciente para su reproducción, de acuerdo con su riesgo particular. El asesoramiento no debe ser directivo y deben respetarse las decisiones del paciente.	**Punto de buena práctica**	

PREVENCIÓN SECUNDARIA

2. **En los pacientes con FQ con colonización inicial por *Pseudomonas aeruginosa*, ¿cuál es el esquema antibiótico más efectivo para su erradicación, y que logre mayor tiempo libre de nueva colonización por este germen?**

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Paciente con FQ y colonización inicial por *Pseudomonas aeruginosa*	Antibióticos anti *Pseudomonas aeruginosa*	No usarlos otros antibióticos anti *Pseudomonas aeruginosa*	Erradicación Tiempo libre de nueva colonización

Recomendación++	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Se recomienda realizar un esquema antibiótico de erradicación cuando se identifique una colonización inicial por *Pseudomonas aeruginosa.* Los diferentes esquemas de antibióticos han mostrado ser igualmente efectivos para su erradicación y tiempo libre de nueva colonización para este germen. Los esquemas de tratamiento son: 1. Tobramicina nebulizada 300 mg cada 12 horas, por 28 días (Gibson) 2. Tobramicina nebulizada 300 mg cada 12 h (28 d) + Ciprofloxacina 15 a 20 mg /k 2 v al dia (14 d) (Tegliari) 3. Colistimetato de sodio 2 MU cada 12 horas + Ciprofloxacina oral 10 mg/ kg /dosis cada 8 horas por 3 meses (Proesman) 4. Colistimetato de sodio 1'000.000 UI cada 12 horas + Ciprofloxacino oral 250- 750 mg cada 12 horas por 3 semanas (Valerius) 5. Colistimetato de sodio 2 MU cada 12 horas + Ciprofloxacina 30 mg/k/dia dividido en 2 dosis por 28 dias (Taccetti) 6. Tobramicina nebulizada 300 mg cada 12 horas + Ciprofloxacina 30 mg/k/dia dividido en 2 dosis por 28 dias (Taccetti)	Moderada	Fuerte a favor de la intervención
✓ Una vez diagnosticados los pacientes con FQ deben ser monitorizados con cultivos de	**Puntos de buena práctica**	

esputo, hisopado faríngeo o de tos con una periodicidad de 2 a 3 meses. ✓ Si el paciente no es productor de esputo deben usarse métodos alternativos para la búsqueda de infección respiratoria como hisopado faríngeo, hisopado de tos, aspirado nasofaríngeo o esputo inducido, entre otros. ✓ Siempre que se efectúe un tratamiento para la erradicación de *Pseudomonas aeruginosa* es necesario confirmarlo con tres cultivos de esputo o hisopado faríngeo con un mes de intervalo y mantener un seguimiento estricto por 2 años.	

++ Recomendación trazadora

3. **¿En lactantes y niños con FQ, menores de 2 años, la administración prolongada profiláctica de antibióticos anti *Staphylococcus aureus* comparado con la administración de antibióticos a necesidad puede disminuir las exacerbaciones pulmonares y la colonización por *Staphylococcus aureus*?**

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Niños menores de 2 años	Profilaxis antibiótica prolongada anti *S. aureus*	Antibiótico anti *S. aureus* a necesidad	Exacerbaciones pulmonares
			Colonización

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
En menores de 2 años con fibrosis quística no se recomienda la profilaxis antibiótica prolongada contra *Staphylococcus aureus*, puesto que no previene las exacerbaciones ni mejora la función pulmonar cuando se compara con los antibióticos a necesidad.	Baja	Fuerte en contra de la intervención

DIAGNÓSTICO

4. Entre TACAR (tomografía de alta resolución) de tórax y pruebas de función pulmonar, ¿Cuál es la mejor prueba para la clasificación y seguimiento de los pacientes con FQ?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con FQ	TACAR	Otro	Clasificación
	Pruebas de función pulmonar (VEF_1)		Seguimiento

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
La evidencia muestra que tanto el VEF_1 * como la TACAR** de tórax son pruebas útiles para la clasificación y seguimiento de los pacientes con fibrosis quística, sin embargo, debido a su variable correlación se recomienda:		
4a.++ En mayores de 5 años se recomienda evaluar la función pulmonar mediante la curva flujo-volumen (VEF_1) para clasificar y monitorizar el deterioro pulmonar.	Moderada	Fuerte a favor de la intervención
4b. Se recomienda que la evaluación del daño estructural; bronquiectasias y enfermedad de la vía aérea pequeña, se realice mediante TACAR de tórax con cortes en inspiración y espiración dado que la radiografía de tórax tiene una pobre sensibilidad y especificidad para detectarlos.	Moderada	Fuerte a favor de realizar la intervención
✓ La espirometría debe realizarse cada 3 a 6 meses, en el seguimiento del paciente con Fibrosis Quística y para el diagnóstico y monitoreo de las exacerbaciones pulmonares. ✓ La TACAR de tórax así sea realizada con protocolo de baja radiación, no debe	**Puntos de buena práctica**	

repetirse antes de 2 a 3 años. ✓En menores de 5 años puede no haber correlación entre los síntomas y la función pulmonar o el daño estructural.	

++ Recomendación trazadora

* VEF_1 volumen espiratorio forzado en el primer segundo

** TACAR: Tomografía axial computarizada de alta resolución

Ver ANEXO 6. Puntajes clínicos y radiológicos: Score Brody, Score Brasfield y Score de Bhalla, Score Shwachman-Kulczycki).

5. ¿En los recién nacidos, la realización de la tamización neonatal para diagnóstico temprano de la FQ ha demostrado efectos positivos en los desenlaces clínicos del paciente con FQ comparados con los pacientes a quienes se hace el diagnóstico cuando empieza la clínica?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Recién nacido	Tamización neonatal	Diagnóstico posterior por clínica	Desenlaces clínicos

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Se recomienda la tamización neonatal para el diagnóstico temprano de fibrosis quística, para mejorar el estado nutricional, el crecimiento, los niveles de vitaminas A, D y E, la función pulmonar y la sobrevida.	Moderada	Fuerte a favor de la intervención

Consideraciones especiales del GDG con respecto a la tamizacion neonatal:
Con relación a la tamización neonatal y reflexionando sobre los resultados del análisis de la evidencia y de la evaluación económica, el GDG considera que, dados los beneficios clínicos descritos, el país se beneficiaria de la implementación de la tamización neonatal para fibrosis quística, basados en las siguientes consideraciones: 1. La mejoría de los desenlaces clínicos, la calidad de vida y la sobrevida, gracias a un diagnóstico precoz, son aspectos trascendentales para nuestros indicadores de salud. 2. Las evaluaciones económicas usaron los costos de la prueba de tamización reportados por países europeos, sin embargo en un programa de tamización de base poblacional los costos pueden disminuir y como lo muestran los resultados del estudio económico la tamización sería costo efectiva a un valor de $4000 pesos, el cual es viable. 3. De acuerdo con lo anotado por uno de los pares evaluadores dichas evaluaciones utilizaron el umbral de costo efectividad establecido por la OMS para enfermedades comúnes, es decir tres veces el PIB per capita. Es posible que para las enfermedades huerfanas deba darse la discusión sobre la posibilidad y/o deseabilidad de establecer un umbral superior y, tal vez, las conclusiones sobre la costo efectividad de algunas intervenciones se modifiquen. 4. La tamización neonatal para FQ se podría implementar, junto con la de hipotiroidismo congénito en sangre de cordón umbilical, la cual ya existe en nuestro SGSSS, lo que facilitaría desarrollarla y mejoraría significativamente su costo-efectividad. El Ministerio de Salud requiere discutir las diferentes opciones propuestas en la Guia a fin de tomar las decisiones al respecto de este tema.

6. ¿Cuáles de los pacientes con sospecha o confirmación de FQ por electrolitos en sudor, se benefician de un estudio molecular?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Paciente con sospecha o diagnóstico de FQ	Estudio molecular	No estudio molecular	Número de pacientes diagnosticados

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
6a. En los pacientes con sospecha clínica de fibrosis quística y electrolitos en sudor limítrofes o dudosos se recomienda la realización del estudio molecular para confirmar el diagnóstico.	Baja	Fuerte a favor de la prueba
6b. En los pacientes con diagnóstico de fibrosis quística por clínica y electrolitos en sudor elevados se sugiere realizar estudio molecular por su potencial beneficio con nuevas terapéuticas, para asesoramiento genético y para orientar el pronóstico.	Baja	Débil a favor de la intervención
✓ Los estudios moleculares pueden ser usados como primera prueba diagnóstica en las siguientes circunstancias: - Tamización neonatal positiva (Si se encuentran dos mutaciones del gen CFTR que causen la enfermedad y electrolitos en sudor positivos). - Historia familiar de fibrosis quística. - Diagnóstico prenatal en fetos de alto riesgo, o de bajo riesgo con intestino ecogénico (amniocentesis o muestra de vellosidades coriónicas). ✓ Considere los siguientes criterios diagnósticos para la fibrosis quística – (Fundación Americana de Fibrosis Quística): - La presencia de una o más características fenotípicas ó - Historia de un hermano con FQ ó - Una prueba de tamización neonatal positiva **Más** - Dos pruebas de sudor positivas ó - Identificación de 2 mutaciones en cada uno de los genes de la CFTR ó - Anormalidad del Potencial Nasal	**Puntos de buena práctica**	
Desarrollar paneles de mutación específicos para la población Colombiana que logren detectar un 80% de los afectados. Esto reduce el costo de los estudios moleculares.	**Recomendación para la investigación**	

Ver **ANEXO 7. ALGORITMO PARA EL DIAGNÓSTICO DE FIBROSIS QUÍSTICA A PARTIR DE LA SOSPECHA CLÍNICA**

7. **¿Cuáles son las mejores pruebas para diagnosticar insuficiencia pancreática en un paciente con FQ?**

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con FQ	- Coeficiente de absorción de grasa - Esteatocrito acido - Elastasa-1 fecal - Sudan III	- Coeficiente de absorción de grasa - Esteatocrito acido - Elastasa-1 fecal - Sudan III	Diagnóstico de insuficiencia pancreática

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Se recomienda la medición de elastasa-1 fecal para el diagnóstico de insuficiencia pancreática. Se define como insuficiencia pancreática cifras de elastasa-1 fecal menores a 200 mcg / gr.	Baja	Fuerte a favor de la prueba
Los puntos de corte de las diferentes pruebas son: ✓ **Coeficiente de absorción de grasa (CAG):** La excreción normal de grasa es menor al 5% de la ingestión; coeficiente de absorción de grasas mayor del 95%. Su cálculo exige recolectar la materia fecal durante 72 horas, refrigerarla y registrar, simultáneamente, la ingesta de grasa en gramos. El CAG normal en prematuros es 60-75%; neonatos a término de 80-85%; de 10 meses a tres años: 85-95% y mayores de 3 años: 95% ✓ **Esteatocrito ácido:** Es un método semicuantitativo,	**Puntos de buena práctica**	

rápido y simple, en el que la materia fecal, recogida en un tubo capilar, es centrifugada obteniéndose la separación de la grasa, la cual forma una capa en la parte superior del tubo. Para su interpretación requiere la comparación con un nomograma y se considera normal entre 0% y el 2%, y patológico ≥ 4%. Resultados entre el 2% y el 4% requieren cuantificación de grasa.	

8. ¿Cuáles son las mejores pruebas paraclínicas e imagenológicas para alteraciones hepatobiliares en los pacientes con FQ?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con FQ	Pruebas paraclínicas	Pruebas paraclínicas	Diagnóstico de alteraciones hepatobiliares
	Pruebas imagenológicas	Pruebas imagenológicas	

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
En pacientes con fibrosis quística se recomienda realizar, con periodicidad anual, un examen físico completo, medición de aminotransferasas y ecografía hepatobiliar para detectar alteraciones hepatobiliares.	Moderada	Fuerte a favor de la intervención
✓ El aumento de la fosfatasa alcalina puede ser debido a osteopenia, recambio óseo por la edad o la alteración de la vía biliar, por lo que no se recomienda esta prueba para apoyar un diagnóstico de alteración hepática.	**Punto de buena práctica**	

Ver ANEXO 10. DIAGRAMA DE FLUJO PARA LA INVESTIGACIÓN Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA ASOCIADA A FQ

EXACERBACIONES

9. **¿Cuál es el esquema antimicrobiano ideal de acuerdo al agente infeccioso: *Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Stenotrophomonas maltophilia, Burkholderia cepacia complex y Mycobacterias* para las exacerbaciones pulmonares en pacientes con FQ?**

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con FQ y exacerbación por *P. aeruginosa*	Esquema antibiótico	Esquema antibiótico	Mejoría Clínica VEF1
Pacientes con FQ y exacerbación por *S. aureus*	Esquema antibiótico	Esquema antibiótico	
Pacientes con FQ y exacerbación por *S. maltophilia*	Esquema antibiótico	Esquema antibiótico	
Pacientes con FQ y exacerbación por *B. cepacia*	Esquema antibiótico	Esquema antibiótico	
Pacientes con FQ y exacerbación por *Mycobacterias*	Esquema antibiótico	Esquema antibiótico	

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
En pacientes con fibrosis quística y exacerbación pulmonar, el GDG recomienda seguir las indicaciones sobre antibióticos que se muestran en el **ANEXO 8. ANTIBIOTICOTERAPIA**, las cuales se basan en estudios de farmacodinamia/farmacocinética de los principales antibióticos empleados en esta patología, dado que no se encuentra evidencia en estudios aleatorizados que avalen las diferentes	Baja (Consenso de expertos)	Fuerte a favor de las recomendaciones

dosis de antibióticos orales y endovenosas para el manejo empírico de los gérmenes mencionados; *Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Stenotrophomonas maltophilia, Burkholderia cepacia complex y* micobacterias. No obstante lo anterior, el peso de la experiencia clínica ha confirmado que los pacientes con infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa* y exacerbación, mejoran con antibióticos recomendados.		
✓ Todo paciente con FQ que presente exacerbación pulmonar amerita evaluación y debe recibir tratamiento antibiótico temprano y agresivo, previa toma de cultivos. Este punto es basado en la experiencia clínica más que en estudios clínicos controlados y aleatorizados. ✓ El tratamiento antimicrobiano empírico inicial de las exacerbaciones debe basarse en el último cultivo disponible hasta que se disponga del resultado del cultivo solicitado en la exacerbación actual. ✓ El tratamiento antimicrobiano definitivo dependerá del microorganismo aislado, del patrón de sensibilidad y de la respuesta clínica. La susceptibilidad no siempre se correlaciona con la respuesta clínica. ✓ Las dosis de los antimicrobianos en los pacientes con FQ son usualmente más elevadas y/o más frecuentes o poseen recomendaciones especiales para cada clase de antimicrobiano. ✓ Una o tres dosis diarias parecen ser	**Puntos de buena práctica**	

igualmente efectivas en el tratamiento de exacerbaciones pero con menor riesgo de nefrotoxicidad, sin mención del riesgo de otoxicidad. ✓ Los aminoglucósidos y la vancomicina ameritan la determinación de sus niveles séricos para vigilar eficacia y toxicidad. ✓ La función renal debe ser medida previo al uso de aminoglucósidos y de nuevo después de la octava dosis. ✓ La duración de los tratamientos antimicrobianos endovenosos para las exacerbaciones ha sido tradicionalmente de 14 días en la mayoría de los centros que manejan pacientes con FQ, aunque algunos pacientes requieren cursos más prolongados en caso de síntomas persistentes o falta de respuesta en la función pulmonar. La evidencia para determinar la duración óptima es limitada. ✓ Se deben seguir las indicaciones de control de infecciones para evitar la transmisión cruzada entre los pacientes **(ver ANEXO 9. PREVENCIÓN Y CONTROL DE INFECCIÓN)** ✓ Aunque no hay evidencia suficiente para determinar si, para el tratamiento de las exacerbaciones, es mejor un solo antibiótico o sus combinaciones, en caso de *Pseudomonas aeruginosa* se prefiere utilizar la combinación de dos antibióticos que tengan diferentes mecanismos de acción.	

✓ El manejo domiciliario se debe seleccionar en algunos pacientes si se cumple con los requisitos básicos de un apropiado entrenamiento de la familia y siempre y cuando se reciban las primeras dosis en el medio hospitalario. ✓ La alergia medicamentosa puede no ser prevenida pero debe ser identificada y manejada.	

10. ¿En los pacientes con FQ y exacerbación pulmonar, la administración de esteroides orales en ciclos cortos (3 a 5 días) mejora el control de la infección, reduce los días de estancia hospitalaria y aumenta los días libres de exacerbación?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con FQ y exacerbación pulmonar	Esteroides orales	No esteroides orales	Control de infección
			Días de estancia hospitalaria
			Días libres de exacerbación

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
En pacientes con fibrosis quística y exacerbación pulmonar no se recomienda usar ciclos cortos de esteroides orales (3 a 5 dias) por cuanto no reducen los días de estancia hospitalaria ni hay evidencia con respecto a si aumentan los días libres de exacerbación.	Baja	Fuerte en contra de la intervención

11. ¿Cuáles son los indicadores clínicos y paraclínicos para monitorizar la respuesta al tratamiento de los pacientes con FQ y exacerbación pulmonar?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con FQ y exacerbación pulmonar	Indicadores clínicos	Indicadores clínicos	Respuesta a antibióticos
	Indicadores para-clínicos	Indicadores para-clínicos	

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Se recomienda considerar la mejoría en los síntomas y signos clínicos, la recuperación del VEF1 (en mayores de 6 años) y los marcadores sistémicos de inflamación, como la proteína C reactiva, para monitorizar la respuesta de la exacerbación a los antibióticos.	Baja	Fuerte a favor de la intervención
✓ Frente a cualquier exacerbación pulmonar de la fibrosis quística es indispensable, para mejorar los desenlaces clínicos y funcionales, su identificación adecuada y oportuna, el tratamiento temprano y agresivo, el seguimiento para evaluar la respuesta terapéutica y su resolución, así como desarrollar estrategias de prevención para reducir su frecuencia y severidad. ✓ Considere los criterios descritos en la Tabla 14 que definen exacerbación pulmonar.	**Punto de buena práctica**	

Tabla 1 Criterios que definen una exacerbación pulmonar en Fibrosis Quística

Excerbación respiratorias: 4 de los siguientes 12 signos o síntomas: 1. Cambio en el esputo 2. Aparición o incremento de la hemoptisis

3. Aumento de la tos 4. Aumento de la disnea 5. Malestar, fatiga o letargia 6. Temperatura mayor a 38°C 7. Anorexia o pérdida de peso 8. Dolor o sensibilidad en los senos paranasales 9. Cambio en el escurrimiento nasal 10. Cambios en el examen físico del tórax 11. Disminución en la función pulmonar en un 10% o mas con respecto al valor previo registrado 12. Cambios radiológicos indicativos de infección pulmonar

Hacen sospechar una exacerbación pulmonar la presencia de 4 o más de los 12 criterios descritos o cambios en el estado clínico, cuando se comparan con los encontrados en la visita previa (2)

12. ¿Cuál es la capacidad predictiva de las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana en cultivos de esputo en pacientes con FQ?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con FQ	Pruebas de susceptibilidad antimicrobiana en esputo	Pruebas de susceptibilidad antimicrobiana en esputo	Sensibilidad in vitro vs. respuesta clínica

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Se recomienda realizar las pruebas de sensibilidad convencionales a los cultivos de esputo de los pacientes con fibrosis quística; tanto a los que deben realizarse de manera periódica como a los que se solicitan por exacerbaciones para orientar el tratamiento antimicrobiano.	Moderada	Fuerte a favor de la prueba
✓ En pacientes con infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa*, los resultados de las pruebas de sensibilidad son una guía para el	**Puntos de buena práctica**	

manejo antimicrobiano, sin embargo, tales resultados no siempre son reproducibles y en ocasiones no se correlacionan con la forma como el paciente responde. ✓ En relación con la *Pseudomonas aeruginosa,* es importante acordar con el laboratorio la realización de pruebas de sensibilidad en disco para algunos de los antimicrobianos. ✓ El laboratorio microbiológico debe realizar técnicas dirigidas a detectar gérmenes especiales en fibrosis quística y no debe manejarse como una muestra de esputo convencional.	

TRATAMIENTO RESPIRATORIO

13. ¿El tratamiento antibiótico endovenoso periódico comparado con el tratamiento antibiótico ante una exacerbación pulmonar mejora la evolución clínica o la sobrevida del paciente con FQ?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con FQ	Ciclos de antibiótico endovenoso programados	Tratamiento antibiótico a necesidad	Sobrevida
			Evolución clínica
			Función pulmonar (VEF_1)

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
En los pacientes con fibrosis quística no se recomienda usar antibioticoterapia endovenosa electiva periódica, puesto que no ha demostrado beneficios cuando se compara con la administrada ante exacerbación de los síntomas respiratorios.	Baja	Fuerte en contra de la intervención

✓ La antibioticoterapia endovenosa está indicada en aquellos pacientes con exacerbación de los síntomas pulmonares de la fibrosis quística, cuya respuesta clínica y/o funcional al tratamiento antibiótico oral no sea adecuada o que presenten una exacerbación, moderada o grave, que requiera hospitalización.	**Punto de buena práctica**

14. ¿En los pacientes con FQ e infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa* la administración de antibióticos nebulizados o inhalados a largo plazo mejora el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) y disminuye el número de exacerbaciones?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con FQ e infección crónica por P. aeruginosa	Antibiótico inhalado y/o nebulizado a largo plazo	Antibiótico inhalado y/o nebulizado a largo plazo No usarlo	VEF1
			Exacerbaciones pulmonares

Recomendación ++	Nivel de la evidencia	Fuerza de la recomendación
En pacientes con fibrosis quística e infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa* se recomienda administrar antibiótico nebulizado o inhalado a largo plazo por cuanto mejora el VEF1 y disminuye las hospitalizaciones por exacerbaciones. De los antibióticos inhalados evaluados en la evidencia los que se encuentran disponibles en el país son: 1. Tobramicina nebulizada 300 mg en 4 cc o, 5 cc, cada 12 horas en ciclos ON /OFF de 28 días.	Baja	Fuerte a favor de la intervención

2. Colistimetato de sodio 1 o 2 MU cada 12 horas en ciclos ON /OFF de 28 días. 3. Tobramicina en polvo seco 4 cápsulas x 28mg (112 mg) cada 12 horas en ciclos ON /OFF de 28 días.		
✓ Considere la definición de infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa* cuando el 50% o más de los meses en los que se han tomado muestras para este germen son positivas. ✓ Un cultivo positivo de *Pseudomonas aeruginosa* después de 1 año de permanecer negativos, con tratamiento, se considera como una nueva colonización.	**Puntos de buena práctica**	
✓ Estudios que comparen de manera directa cada uno de los antibióticos nebulizados o inhalados entre sí y en subpoblaciones específicas. ✓ Estudios que evalúen la antibioticoterapia administrada en esquemas continuos, intermitentes o combinados usando dos antibióticos. ✓ Estudios de mayor duración del seguimiento para determinar la significancia del desarrollo de microorganismos resistentes.	**Recomendaciones para la investigación**	

++ Recomendación trazadora

Consideraciones especiales del GDG con respecto a la antibioticoterapia nebulizada y/o inhalada para infección crónica por *Pseudomonas*:
Con relación a la antibioticoterapia nebulizada o inhalada para la infección crónica por Pseudomonas aeruginosa, teniendo en cuenta el análisis de la evidencia y los resultados de la evaluación económica, el GDG considera que esta intervención debe ser parte de los estándares de cuidado como quiera que no existe duda sobre del impacto negativo de la infección por este gérmen en la evolución del paciente. Cabe la misma reflexión sobre la pertinencia de usar en las enfermedades huérfanas, el umbral propuesto por la OMS para las enfermedades comunes, es decir tres veces el PIB per capita, o si se debería usar uno más elevado, lo que modificaría los resultados.

15. ¿En los pacientes con FQ la administración a largo plazo (mayor a 3 meses) de macrólidos comparada con no usarlos mejora la función pulmonar (VEF1), y disminuye las exacerbaciones?

Pacientes	Intervenciones	*Comparación*	Desenlaces
Pacientes con FQ	Macrólidos por más de 3 meses	*No usarlos*	VEF1
			Exacerbaciones pulmonares

Recomendación	Nivel de la evidencia	Fuerza de la recomendación
15a. Se recomienda el uso de Azitromicina por periodos de 6 meses, en pacientes con Fibrosis Quística mayores de 6 años de edad, con infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa* para disminuir el número de exacerbaciones y mejorar la función pulmonar (VEF1 y CVF).	Moderada	Fuerte a favor de la intervención
15b. Se sugiere el uso de Azitromicina durante periodos de 6 meses, en pacientes con FQ mayores de 6 años de edad, sin infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa* para disminuir el número de exacerbaciones y su potencial efecto sobre la inflamación.	Moderada	Débil a favor de la intervención
✓ El paciente con fibrosis quística en quien se esté considerando la Azitromicina como parte del tratamiento, debe ser evaluado con cultivos para *Mycobacterias no tuberculosas* (MNT) antes de empezar el tratamiento y periódicamente durante el seguimiento. ✓ A los pacientes en quienes se aísle MNT no deben recibir monoterapia con Azitromicina por el riesgo potencial de desarrollar resistencia a este macrólido y	**Puntos de buena práctica**	

deben ser monitorizados regularmente. ✓ Se recomienda usar Azitromicina en dosis de 250 mg tres veces por semana en menores de 40 Kg y 500 mg tres veces por semana en mayores de 40 kg.	
✓ Se requieren estudios a largo plazo (más de 12 meses) para evaluar los beneficios, efectos adversos y patrones de resistencia en pacientes con fibrosis quística sin *Pseudomonas aeruginosa* en tratamiento con Azitromicina, con otros esquemas de administración, por ejemplo de manera intermitente (ON-OFF).	**Recomendaciones para la investigación**

16. ¿En los pacientes con FQ los esteroides inhalados a largo plazo comparados con no usarlos mejoran la función pulmonar o disminuyen las exacerbaciones?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con FQ	Esteroides inhalados	No esteroides inhalados	Exacerbaciones pulmonares
			VEF1

Recomendación	Calida de la evidencia	Fuerza de la recomendación
No se recomienda el uso de esteroides inhalados a largo plazo en pacientes con fibrosis quística porque no han demostrado ser eficaces en mejorar los desenlaces evaluados (función pulmonar o disminución de las exacerbaciones) y se asocian con eventuales efectos secundarios.	Moderada	Fuerte en contra de la intervención

17. ¿En los pacientes con FQ la administración de ibuprofeno a largo plazo (más de 3 meses) comparado con placebo mejora la función pulmonar (VEF1), disminuye el número de exacerbaciones o mejora la calidad de vida?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con FQ	Ibuprofeno a largo plazo (mayor a tres meses)	No administrar	VEF1
			Exacerbaciones pulmonares
			Calidad de vida

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
En pacientes con fibrosis quística no se recomienda usar ibuprofeno a pesar de su discreto efecto benéfico sobre la función pulmonar en pacientes de 6 a 17 años, en razón de sus potenciales efectos colaterales e interacciones medicamentosas. Por no demostrarse efectividad en los mayores de 17 años, tampoco se recomienda en este grupo de edad	Moderada	Fuerte en contra de la intervención

18. ¿En los pacientes con FQ la administración de Dornasa alfa comparado con no usarla, mejora la función pulmonar (VEF1), o disminuye la frecuencia de exacerbaciones?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con FQ	Dornasa alfa	No administrar	VEF1
			Exacerbaciones pulmonares

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
18a. Se recomienda el uso de la dornasa alfa para pacientes con fibrosis quística mayores de 5 años y con enfermedad pulmonar moderada teniendo en cuenta la mejoría que logra en la función pulmonar (VEF1).	Baja	Fuerte a favor de la intervención
18b. Se sugiere usar dornasa alfa en pacientes con fibrosis quística y enfermedad pulmonar leve o severa, debiéndose individualizar la terapia de acuerdo a la respuesta clínica y funcional.	Baja	Débil a favor de la intervención
18c. Se sugiere usar dornasa alfa en pacientes menores de cinco años con diagnóstico de fibrosis quística y síntomas respiratorios o evidencia de la enfermedad pulmonar.	Muy baja	Débil a favor de la intervención
✓ Deben administrarse 2.5 mg de dornasa alfa antes de la terapia respiratoria, una vez al día, con compresor y nebulizador PARI. Mantener el medicamento refrigerado y no combinarlo con otros fármacos.	**Puntos de buena práctica**	

Consideraciones especiales del GDG con respecto al uso Dornasa alfa en pacientes con Fibrosis Quística:
Con respecto al uso de la dornasa alfa en pacientes con fibrosis quística, el GDG considera que esta intervención se debe continuar como parte del estándar de cuidado del paciente, dado que, en conjunto con las demás intervenciones, ha mostrado disminuir la progresión del deterioro pulmonar, a pesar de los costos de la tecnología. Cabe la misma reflexión sobre la pertinencia de usar en las enfermedades huérfanas, el umbral propuesto por la OMS para las enfermedades comunes, es decir tres veces el PIB per cápita, o si se debería usar uno más elevado, lo que modificaría los resultados.

19. ¿En los pacientes con FQ la administración de hidratantes: manitol o Solución salina hipertónica, comparado con placebo mejora la función pulmonar (VEF1) y/o disminuye las exacerbaciones?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con FQ	Hidratantes (manitol, solución salina hipertónica)	No administrar	VEF1
			Exacerbaciones pulmonares

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
19a. En pacientes con fibrosis quística, mayores de 5 años se recomienda la administración de solución salina hipertónica al 7% (4 cc cada 12 horas), por su impacto positivo en la disminución de las exacerbaciones y su beneficio en la función pulmonar a corto plazo (mejoría del VEF1).	Moderada	Fuerte a favor de la intervención
19b. En pacientes con fibrosis quística, menores de 5 años se sugiere utilizar solución salina hipertónica al 7% (4cc cada 12 horas), por su potencial efecto clínico y su seguridad.	Baja	Débil a favor de la intervención
19c. En pacientes con fibrosis quística, mayores de 18 años con VEF1 > 40% se sugiere la administración de manitol considerando su impacto positivo en la disminución de las exacerbaciones y su beneficio a corto plazo en la función pulmonar (mejoría del VEF1).	Baja	Débil a favor de la intervención
✓ Se recomienda que la administración de la	**Punto de buena práctica**	

solución salina hipertónica al 7% y del manitol en polvo seco, sea precedida de broncodilatador para prevenir el efecto de obstrucción bronquial.	

20. ¿En los pacientes con FQ la terapia respiratoria clásica o convencional, comparada con otras terapias, es más efectiva en relación con mayor eliminación de esputo, mejoría en las pruebas de función pulmonar (VEF1), mejoría en la saturación de oxígeno y/o menos exacerbaciones?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con FQ	Terapia respiratoria clásica o convencional	Otros terapias (técnicas higiene bronquial)	Eliminación de esputo
			VEF1
			Saturación de oxígeno
			Exacerbaciones pulmonares

Recomendación ++	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
En pacientes con fibrosis quística todas las técnicas de higiene bronquial son igualmente efectivas, por lo cual se recomienda el uso de cualquiera de ellas para mejorar el trasporte de moco a corto plazo, teniendo en cuenta las preferencias del paciente y/o del cuidador.	Baja	Fuerte a favor de la intervención
✓ Todo paciente con fibrosis quística debe recibir terapia respiratoria permanente, como parte de su tratamiento, independiente de la presencia o no de síntomas respiratorios.	**Puntos de buena práctica**	

✓ Todo paciente con fibrosis quística debe estar capacitado en las diferentes técnicas de higiene bronquial. ✓ Tener en cuenta las preferencias del paciente al seleccionar las técnicas de higiene bronquial mejora su adherencia especialmente si son auto-administradas. ✓ La elección, frecuencia y duración de las técnicas de higiene bronquial se harán de acuerdo a la edad y necesidades individuales, y se ajustará en los periodos de exacerbación.	

++ Recomendación trazadora

Ver ANEXO 11. TÉCNICAS DE TERAPIA RESPIRATORIA.

21. ¿En los pacientes con FQ con insuficiencia pancreática el uso de inhibidores de la secreción de ácido gástrico comparado con no usarlos se asocia con un incremento de la absorción de grasas y una mejoría del estado nutricional?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con FQ	Inhibidores de secreción del ácido gástrico + remplazo enzimático	Remplazo enzimático solo	Absorción de grasas
			Estado nutricional

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
En pacientes con fibrosis quística con insuficiencia pancreática no se recomienda el uso de inhibidores de la secreción de ácido gástrico en conjunto con reemplazo enzimático dado que no muestran beneficios, comparados con placebo, para mejorar la absorción de grasa y/o el estado nutricional.	Baja	Fuerte en contra de la intervención

✓ Se recomienda el uso de inhibidores de la secreción de ácido gástrico, en conjunto con reemplazo enzimático, sólo en pacientes con fibrosis quística e insuficiencia pancreática en quienes se demuestre esofagitis erosiva, enfermedad por reflujo gastroesofágico con medición del PH e impedanciometría, enfermedad erosiva o ulcerosa gastroduodenal y para erradicación del *Helicobacter pylori*.	**Punto de buena práctica**

22. ¿En los pacientes con FQ y con insuficiencia pancreática, el uso de reemplazo enzimático se asocia con una disminución de la morbilidad y es seguro?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con FQ e insuficiencia pancreática	Remplazos enzimáticos	No administrar Otras enzimas pancreáticas	Seguridad
			Eficacia

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
En los pacientes con fibrosis quística e insuficiencia pancreática se recomienda reemplazo enzimático dado que es seguro y eficaz para mejorar la absorción de grasa.	Moderada	Fuerte a favor de la intervención
✓ El mejoramiento del estado nutricional no depende exclusivamente de la administración de enzimas pancreáticas.	**Puntos de buena práctica**	
✓ Considere la dosis de enzimas pancreáticas incluida en el **ANEXO 12. TRATAMIENTO CON ENZIMAS PANCREÁTICAS.**		

23. ¿En los pacientes con FQ el uso del ácido ursodeoxicólico se asocia con una disminución de las alteraciones hepatobiliares?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con FQ	Ácido ursodeoxicólico	No administrar	Alteraciones hepáticas

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Se sugiere utilizar ácido ursodeoxicólico a dosis 10-20 mg/kg/día solo en pacientes con fibrosis quística y enfermedad hepatobiliar persistente pues no hay evidencia que sustente su uso para modificar desenlaces como mortalidad o progresión rápida de la enfermedad hepatobiliar.	Baja	Débil a favor de la intervención
✓ Se considera enfermedad hepática persistente cuando el paciente con fibrosis quística tiene por lo menos dos de los siguientes signos o síntomas: - Anormalidades hepáticas al examen físico: prurito, fatiga y dolor en cuadrante superior derecho. - Alteración de la función hepática persistente: aminotransferasas 1.5 veces el valor de referencia por más de seis meses. - Alteración ecográfica.	**Puntos de buena práctica**	

24. ¿En los pacientes con FQ cuáles son los requerimientos calóricos, de macronutrientes, vitaminas liposolubles (A, D, E y K), minerales (calcio, cloruro de sodio, hierro y zinc), ácidos

grasos esenciales (poli-insaturados omega-3) que se asocian con un desarrollo nutricional adecuado?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con FQ	Calorías	SIN SUPLEMENTACIÓN	Desarrollo nutricional
	proteínas	SIN SUPLEMENTACIÓN	
	Vitaminas liposolubles (A, D, E y K)	SIN SUPLEMENTACIÓN	
	Minerales (calcio, cloruro de sodio, hierro y zinc)	SIN SUPLEMENTACIÓN	
	Ácidos grasos esenciales (poliinsaturados omega-3)	SIN SUPLEMENTACIÓN	

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
En los pacientes con fibrosis quística se recomienda que los requerimientos nutricionales de macronutrientes, calorías, vitaminas liposolubles (A, D, E y K), minerales (calcio, cloruro de sodio, hierro y zinc) y ácidos grasos esenciales (poli-insaturados omega-3), sean establecidos por expertos en nutrición de acuerdo con una valoración individual y que se ajusten de acuerdo a las mediciones basales y de seguimiento de cada uno de los nutrientes, para satisfacer las necesidades que impone esta	Baja	Fuerte a favor de la intervención

patología.		
✓ Los lactantes deben tener un crecimiento igual que un niño sano. ✓ En los niños con fibrosis quística debe alcanzarse y mantenerse un índice de masa corporal (IMC) en el percentil 50 de las tablas de la OMS. ✓ En hombres y mujeres adultos el objetivo es mantener un IMC en 23 Kg/m^2 y 22 Kg/m2, respectivamente. ✓ Considere el **ANEXO 13. GUÍA DE NUTRICIÓN PARA PACIENTES CON FQ.**	**Puntos de buena práctica**	

25. ¿En qué pacientes con FQ está indicada la nutrición enteral (NE) para mejorar el estado nutricional?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con FQ	Nutrición enteral	No nutrición enteral	Estado nutricional

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Se sugiere la utilización de la nutrición enteral (sonda nasogástrica, gastrostomía o yeyunostomía) en los pacientes con fibrosis quística, que tengan un índice de masa corporal por debajo de 19 kg/m^2, que no hayan respondido a ganancia ponderal después de recibir una adecuada intervención nutricional durante 2 a 3 meses.	Baja	Débil a favor de la intervención
✓ Es necesario explicar a la familia y al paciente los objetivos de la implementación del soporte nutricional forzado en cuanto a la mejoría en la composición corporal, en la fuerza y en la calidad	**Puntos de buena práctica**	

de vida. Orientas sobre las diferentes vías de acceso y las posibilidades de fórmulas a utilizar. ✓ Se sugiere que la oferta de nutrición enteral esté en el rango de 30-50% del requerimiento diario. Considere en la prescripción de una fórmula: la edad del paciente, volumen a administrar y la dilución. ✓ En los lactantes se recomienda el uso de leche materna fortificada o fórmulas de primer semestre o segundo semestre; se puede aumentar la densidad calórica con maltodextrinas o aceite vegetal para alcanzar un máximo de 1 kcal/ml. En niños mayores de un año pueden utilizarse las fórmulas poliméricas con densidad calórica de 1kcal/ml. ✓ Se recomienda la administración de la dosis de enzimas pancreáticas al comienzo de la nutrición enteral, en medio de la noche y otra al final de la perfusión. ✓ Considere el **ANEXO 14. ALGORITMO PARA PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA CON PÉRDIDA DE PESO O PESO ESTACIONARIO.** ✓ Considere las alternativas para la administración de nutrición enteral consignadas en el **ANEXO 15. ALTERNATIVAS PARA LA ADMINISTRACIÓN DE NUTRICIÓN ENTERAL.**	

26. ¿En los pacientes con FQ mayores de 10 años, cuál es la prueba con mayor sensibilidad y especificidad para hacer el diagnóstico precoz de diabetes relacionada con FQ (DRFQ)?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con FQ mayores de 10 años	Pruebas para tamización de DRFQ	Pruebas para tamización de DRFQ	Diagnóstico precoz de DRFQ

Recomendación ++	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Se recomienda que en los pacientes con fibrosis quística mayores de 10 años se realice anualmente una prueba de tolerancia oral a la glucosa para tamización y diagnóstico temprano de la DRFQ*. Se considera positivo un resultado ≥ 200 mg/dl a las 2h. Si el paciente es sintomático no requiere confirmación del diagnóstico. En el paciente asintomático se recomienda una segunda prueba de tolerancia la glucosa para confirmar el diagnóstico.	Moderada	Fuerte a favor de la intervención
✓ El diagnóstico de DRFQ se establece de acuerdo a la presencia de uno o más de los siguientes criterios: - Glicemia en ayunas ≥126 mg/dl y - Glicemia a las 2 horas post-carga ≥200 mg/dl, - Hemoglobina glicosilada ≥6.5%, - Síntomas clásicos de diabetes (poliuria, polidipsia), - Glicemia casual ≥200mg/dl. - El diagnóstico de DRFQ durante una enfermedad aguda (Antibióticos endovenosos, corticoides sistémicos) se establece con niveles de glucosa en ayunas ≥126 mg/dl ó ≥200mg/dl dos horas post-prandial que persisten por más de 48 horas.	**Punto de buena práctica**	
✓ Defina las categorías de la prueba de tolerancia oral a la glucosa así: - **Normal**: glucosa basal <126mg/dl, Glucosa a la hora <200mg/dl, y a las 2 horas < 140 mg/dl - **Alterada**: Glucosa en ayunas entre 100-125mg/dl, Glucosa a las 2 horas ≥ 140 mg/dl y ≤ 200 mg/dl - **DRFQ:** Glucosa a las 2 horas ≥ 200mg/dl - **DRFQ y/o hiperglicemia en ayuno:** Glucosa basal ≥ 126mg/dl		

- **Indeterminada:** Glucosa a la hora ≥ 200 mg/dl pero a las 2 horas ≤ 140 mg/dl, en paciente sin FQ datos recientes sugieren que niveles de glucosa, 1 hora post-prandial >155 mg/dl, como riesgo de DMT2 (3).	

++ Recomendación trazadora

REHABILITACIÓN

27. ¿Los pacientes con FQ que realizan entrenamiento físico tienen mejores desenlaces en comparación con los que los que no entrenan, en relación a menor número de infecciones, mejoría en las pruebas de función pulmonar (VEF1), mejoría en la saturación de oxígeno, menos exacerbaciones y/o mejoría en calidad de vida?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con FQ	Entrenamiento físico	No entrenamiento físico	Infecciones
			VEF1
			Saturación de oxígeno
			Exacerbaciones pulmonares
			Calidad de vida

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Se recomienda que los pacientes con fibrosis quística realicen entrenamiento físico aeróbico, anaeróbico y/o entrenamiento en resistencia y fuerza muscular, por cuanto es beneficioso a corto plazo en el VEF1* y en la calidad de vida.	Baja	Fuerte a favor de la intervención

28. ¿De las intervenciones psicosociales en pacientes con FQ y sus familiares, cuál ha demostrado mayor beneficio?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con FQ y familiares	Intervenciones psicosociales	Intervenciones psicosociales	Beneficio

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Tanto en los pacientes con fibrosis quística como en sus familias se recomienda la implementación de diferentes intervenciones psicosociales, como parte del manejo integral, con el propósito de mejorar su calidad de vida.	Moderada	Fuerte a favor de la intervención

29. En los pacientes con FQ sin infección por *Pseudomonas aeruginosa*, la medición periódica de anticuerpos contra *Pseudomonas aeruginosa* comparado con la pesquisa de *Pseudomonas aeruginosa* en cultivos de hisopado faríngeo periódicos o de esputo, logra identificar de manera más temprana la colonización por *Pseudomonas aeruginosa*?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con FQ	Anticuerpos periódicos anti *P. aeruginosa*	Hisopado faríngeo o cultivo de esputo periódicos	Diagnóstico precoz de colonización por *P. aeruginosa*

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
No se sugiere usar la medición de anticuerpos séricos para la detección temprana de *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con Fibrosis Quística. La medición de anticuerpos periódicos contra *Pseudomonas aeruginosa* no ha mostrado ser superior a la pesquisa de	Baja	Débil en contra de la intervención

Pseudomonas aeruginosa, en cultivos periódicos de hisopado faríngeo, para identificar de manera más temprana la colonización por *Pseudomonas aeruginosa.*		

4 SECCIÓN INTRODUCTORIA

4.1 ANTECEDENTES E INFORMACIÓN EPIDEMIOLÓGICA GENERAL

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen que codifica para la proteína CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* que regula los canales de cloro en la membrana apical de las células epiteliales. Es la enfermedad hereditaria más frecuente en la raza caucásica con serias consecuencias en la expectativa de vida. El funcionamiento defectuoso de la proteína altera el transporte de cloro y sodio en las células secretoras epiteliales, lo que provoca complejas manifestaciones clínicas en varios órganos, siendo la afectación pulmonar responsable del 85% de la mortalidad (4). El espesamiento de las secreciones obstruye gradualmente los canalículos excretores, hasta provocar una disfunción de las glándulas sudoríparas, intestinales, pancreáticas exocrinas, bronquiales y hepáticas entre otras (5). En los pulmones estas secreciones espesas obstruyen las vías aéreas, dan lugar a infecciones endobronquiales crónicas, respuesta inflamatoria significativa, bronquiectasias, enfermedad pulmonar obstructiva y deterioro progresivo de la función pulmonar. Otro compromiso relevante de la fibrosis quística es el del sistema digestivo; insuficiencia pancreática y hepatopatía que acarrea desnutrición y retraso del crecimiento (6) (7). Los síntomas están presentes desde la infancia, pero la variabilidad clínica demora el diagnóstico incluso hasta la edad adulta (8-10). La primera descripción de la enfermedad fue hecha por la doctora Andersen en 1938 (11), cuando el diagnóstico era esencialmente clínico, hasta 1948 cuando, debido a una ola de calor, se encontró que los pacientes con FQ presentaban deshidratación hiponatrémica (12), descubriéndose el compromiso de las glándulas sudoríparas, lo que llevaría al desarrollo, en 1959, de la técnica aún vigente de Gibson y Cooke, para la medición directa de cloro en el sudor (13).

De acuerdo con las guías del consenso de la Fundación Americana de Fibrosis Quística (CFF) (14), el diagnóstico puede hacerse con: una o más características fenotípicas, antecedente de un hermano con FQ, prueba de tamizaje neonatal positiva, más dos pruebas en sudor positivas, identificación de dos mutaciones en cada uno de los genes de la CFTR o con la prueba de diferencia de potencial nasal anormal.

Las muchas manifestaciones de la enfermedad, dependen de si la enfermedad es o no clásica, del órgano más afectado y de la edad. Las características más relevantes incluyen: enfermedad crónica sinupulmonar con desarrollo de bronquiectasias, colonización e infección por gérmenes como *Pseudomona aeruginosa, Staphylococcus aureus y Burkholderia cepacia*. Tos crónica con expectoración, signos y síntomas de obstrucción bronquial, pólipos nasales, sinusitis crónica, hipocratismo digital, íleo meconial, prolapso rectal, síndrome de obstrucción intestinal distal o DIOS, insuficiencia pancreática exocrina y posteriormente endocrina, pancreatitis recurrente, colestasis y cirrosis, falla para medrar, diarreas crónicas o signos de malabsorción intestinal,

síndromes perdedores de sal agudo y crónico y anormalidades urogenitales que conducen a azoospermia (15).

Desde 1938, cuando se describió la enfermedad, se han identificado 1910 mutaciones que pueden codificar algún defecto de FQ (16).

El defecto principal se localiza en el cromosoma 7; la mutación más frecuente en el mundo es la p.Phe508del, la cual está presente en el 70% al 80% de los caucásicos afectados con variaciones considerables entre las diferentes poblaciones (17). La mayor frecuencia se ha encontrado en poblaciones del norte de Europa donde representa del 75% al 88% de todas las mutaciones descubiertas. En América Latina la frecuencia de esta mutación también varía drásticamente; en Argentina se acerca al 60%, mientras que en Venezuela y Chile es del 29% y en Colombia del 48% (17-19). Un estudio colaborativo entre México, Venezuela y Colombia que analizó 192 alelos encontró que la principal mutación era también la p.Phe508del, pero con menores frecuencias que oscilaron entre el 29,63% y el 47,7% (20). Otro estudio realizado en Colombia que incluyó un mayor número de pacientes, encontró una frecuencia de la mutación p.Phe508 de sólo el 28%, con amplias variaciones regionales, confirmando que dicha mutación, si bien es la más frecuente, no supera el 40% (21). Existe un subconjunto de aproximadamente 32 mutaciones que representan un 2% a 13% de los alelos de FQ dependiendo de la población estudiada. En Colombia el orden de frecuencia de las mutaciones que se han podido determinar son: G542X (5,04%), 621+1G>T (4,6%), y la c.1811+1.6kbA>G (2,1%) (21).

EPIDEMIOLOGÍA

La FQ es una enfermedad de distribución mundial, sin diferencias en la distribución por sexo, cuya incidencia, tasa de portadores y tipo de mutación predominate varía según la población y grupo étnico analizado (22) (23). La incidencia en la población caucásica es de 1 por 2.500 nacidos vivos, mayor que las reportadas en poblaciones negroides o asiáticas que oscila entre 1/15000 (24) y 1/32.000 (25).

Los estudios de incidencia en Latinoamérica muestran amplias variaciones: 1 en 9.000 para México (26, 27), 1 en 3.862 (28) para Cuba, 1 en 6.500 para Argentina (18, 29), 1 en 6.900 para Brasil (30), 1 en 9.600 para Uruguay (31) y 1 en 4.000 a 1 en 8.000 para Chile (32, 33). Un estudio piloto de tamizaje neonatal para Fibrosis Quística realizado en Bogotá, encontró una incidencia, a partir de la prueba de tripsinógeno inmunorreactivo (TIR) seguida de estudios moleculares, de 1 en 8.297 recién nacidos, constituyéndose ésta en la única cifra real de incidencia para Fibrosis Quística en Colombia (34). La amplia variación en las tasas de incidencia son el resultado de la gran migración y por lo tanto de la mezcla racial en los últimos 500 años de historia (35).

En nuestro país la tasa de portadores varía según la región geográfica y el grupo étnico, con frecuencias significativamente altas en algunas poblaciones, probablemente como resultado de deriva génica o efecto fundador. Un análisis de portadores de la mutación causal más frecuente, la p.Phe508del, en diferentes regiones del país, encontró que la región Centro Oriente, tiene la tasa más alta de portadores para el país, 1 de cada 58 personas, y una tasa general de portadores de la mutación p.F508del de 1 en 84 (36) similar a la de estudios previos realizados en Colombia (37, 38).

DIAGNÓSTICO DE LA FIBROSIS QUÍSTICA

Los individuos con fibrosis quística pueden ser identificados para la evaluación diagnóstica a través de diferentes vías: A partir de la aparición de síntomas o una historia familiar de la enfermedad o tamizaje neonatal y la continuación diagnóstica, se puede hacer a través de varios enfoques, dependiendo de la edad, el genotipo y fenotipo.

Clínica

En nuestro país en la actualidad no contamos con la prueba de tamización neonatal por lo cual la detección de signos y síntomas de la enfermedad son la base para iniciar el proceso diagnóstico.

Para la mayoría de los individuos afectados, hay poco o ninguna dificultad en el diagnóstico. Casi todos los pacientes exhiben enfermedad sinopulmonar crónica y el 85- 90% tiene insuficiencia pancreática exocrina. Sin embargo existe un 5-10 % de los pacientes en los que el diagnóstico es difícil de establecer.

Tabla 2 Características Fenotípicas indicativas de FQ

ENFERMEDAD SINOPULMONAR CRÓNICA: manifestada por 1. Colonización/infección persistente por gérmenes encontrados habitualmente en pacientes con FQ: - *Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae* - *Pseudomona aeruginosa y Burkholderia cepacia* 2. Tos y producción de esputo purulento crónicas 3. Alteraciones persistentes en radiografía de tórax (bronquiectasias, atelectasias, inflitrados, hiperinsuflación) 4. Obstrucción de las vías aéreas, manifestada por sibilancias y atrapamiento aéreo 5. Poliposis nasal o alteraciones de los senos paranasales en radiografía convencional o tomografía computarizada 6. Acropaquias (hipocratismo digital)
ALTERACIONES GASTROINTESTINALES Y NUTRICIONALES: 1. Intestinal: íleo meconial, síndrome de obstrucción intestinal distal, prolapso rectal 2. Pancreática: insuficiencia pancreática, pancreatitis recurrente

3. Hepática: hepatopatía crónica sugerida por el cuadro clínico o por características histológicas de cirrosis biliar focal o multilobular 4. Nutricional: retraso de crecimiento (malnutrición proteico-calórica), hipoproteinemia y edema, complicaciones secundarias a déficit de vitaminas liposolubles.	
SINDROMES DE PÉRDIDA DE SAL 1. Depleción aguda de sal 2. Alcalosis metabólica crónica	**ALTERACIONES UROGENITALES EN EL VARÓN QUE ORIGINAN AZOOSPERMIA OBSTRUCTIVA**

Modificado por Rosenstein B (1)

Tabla 3 Claves diagnósticos de acuerdo a la edad

Grupo de edad	Presentación frecuente	Menos frecuente
Antenatal	Muestra de vellosidades coriónicas o amniocentesis en familias de alto riesgo; intestino ecogénico en ecografía.	Íleo meconial perforado
Neonatal	Tamizaje neonatal: Íleo meconial (10%), obstrucción intestinal con o sin perforación y peritonitis.	Atresia intestinal: ictericia obstructiva, deficiencia de vitaminas liposolubles (vitamina K: sangrados, vitamina E: anemia hemolítica, vitamina A: aumento de la presión intracraneana).
Lactantes y niños pequeños	Síntomas respiratorias persistentes (tos, sibilancias, neumonías), infiltrados persistentes en Rx de tórax, bronquiectasias, sudor salado, falla mala medrar, esteatorrea, diarrea y distensión abdominal, aumento de apetito, colestasis, *Pseudomona aeruginosa.*	Prolapso rectal, trastornos de deshidratación y electrolitos (síndrome de pseudo-Bartter), anemia, edema e hipoproteinemia.
Niños mayores y adultos	Síntomas respiratorios recurrentes ("asmáticos"), tos crónica, broncorrea, hipocratismo digital, pólipos nasales o sinusitis, infertilidad masculina (agenesia congénita de vasos deferentes), síndrome de obstrucción intestinal distal bronquiectasias. Diabetes.	Pancreatitis aguda o crónica, enfermedad hepática, malabsorción, deshidratación y trastornos hidroelectrolíticos (síndrome de pseudo-Bartter). *Mycobacterias atípicas.*

Electrolitos en sudor

Es un análisis para determinar la concentración electrolítica del sudor mediante la estimulación del sudor con pilocarpina. Es fundamental para la comprobación del diagnóstico. Dentro de estas pruebas hay las que se usan para tamización y la técnica confirmatoria. La única prueba del sudor aceptable para la confirmación del diagnóstico es el test cuantitativo de iontoforesis con pilocarpina (QPIT), entendiéndose por tal, el realizado por personal experto, con estimulación de la sudoración mediante iontoforesis con pilocarpina, recogida de la muestra mediante uno de los dos únicos procedimientos validados (papel de filtro o gasa prepesados,

según la descripción original de Gibson y Cooke) o el método Coil de Macroduct, que utiliza un disco cóncavo y tubo espiral de plástico para la recogida del sudor.

Los métodos de tamización miden de manera indirecta la concentración de cloro en sudor, a través de la medición de la conductividad del sudor o la osmolaridad del sudor.

Tabla 4 Valores de referencia de Electrolitos en sudor (Iontoforesis)

	Gibson y Cooke (medición directa del cloro)	**Medición indirecta del cloro**
Positivo	> 60 mmol/litro	> 80 mmol/litro
Limitrofe	40 – 60 mmol/litro	50-80 mmol/litro
Negativo	< 40mol/lt	< 50 mmol/litro

Se debe repetir la prueba del sudor:

- Siempre que sea positiva
- Cuando el resultado se encuentra en el intervalo dudoso
- Cuando la evolución clínica no es la esperada.

PATOLOGÍAS QUE PUEDEN ASOCIARSE CON ELECTROLITOS EN SUDOR ELEVADOS

- Pseudohipoaldosteronismo congénito*
- Insuficiencia suprarrenal no tratada
- Hipotiroidismo no tratado*
- Síndrome de Klinefelter
- Mucopolisacaridosis tipo I
- Diabetes insípida nefrogénica
- Glucogenosis tipo I
- Déficit de glucosa-6 fosfato deshidrogenasa
- Fucosidosis
- Colestasis familiar (enfermedad de Byler)
- Síndrome de Mauriac
- Malnutrición proteicocalórica*
- Síndrome nefrótico
- Infusión de prostaglandina E1 a largo plazo
- Displasia ectodérmica
- Dermatitis atópica
- Disautonomía familiar

*La prueba del sudor se normaliza cuando se resuelve la patología de base

Se debe repetir la prueba del sudor:

- Siempre que sea positiva
- Cuando el resultado se encuentra en el intervalo dudoso
- Cuando la evolución clínica no es la esperada.

Calidad de las pruebas de electrolitos en sudor

Criterios a tener en cuenta:

El laboratorio que realice estos estudios debe realizar un número significativo de pruebas para poder tener experiencia en la técnica y buena estandarización de esta (se recomienda por lo menos hacer entre 100 y 150 pruebas en el año). La técnica debe seguir las guías internacionales para su realización y se recomienda revisión periódica por pares, con control de calidad interno y externo. A los pacientes se les debe informar por escrito sobre la enfermedad antes de que la prueba sea realizada. Los pacientes con pruebas positivas deben ser remitidos a valoración especializada, idealmente en un centro de Fibrosis Quística y deben ser atendidos a corto plazo.

Estudios complementarios

Otras evaluaciones clínicas pueden ayudar a hacer el diagnóstico como son: cultivo del tracto respiratorio para evaluar patógenos relacionados con FQ, pruebas de función pulmonar (VEF_1) e imágenes de acuerdo a cada paciente que pueden incluir TACAR de tórax, radiografías o TAC de senos paranasales (evaluación para bronquiectasias, sinusitis o pólipos), evaluación de la función pancreática exocrina (elastasa fecal pancreática), recuento de esperma en hombres adultos. Otras investigaciones electro fisiológicas pueden ser de utilidad para el diagnóstico sin embargo no se contemplan en esta guía por no estar disponibles ni estandarizadas por ahora en nuestro país (diferencia de potencial nasal y medición de la corriente intestinal).
Los pacientes con niveles de electrolitos intermedios y sólo una o ninguna mutación detectada deben tener acceso a un centro especializado en fibrosis quística para su valoración y seguimiento a largo plazo.

Con respecto a los estudios moleculares en importante precisar que las mutaciones identificadas deben encontrarse en trans (lo que significa que deben estar cada una en un alelo). Las variantes detectadas por la secuenciación del DNA deben ser validadas en la CFTR2.org database. Las mutaciones nuevas deben ser reportadas para facilitar la interpretación futura de variantes de significado clínico no conocido.

PERFIL DE LA FQ EN COLOMBIA

La identificación temprana y el diseño de registros de FQ, para evaluar y monitorizar periódicamente diferentes variables, ha sido útil para caracterizar el perfil de la enfermedad y su tendencia. Por esta razón la Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica realizó un primer registro de la enfermedad en el 2004 (39), y lo actualizó en el 2009 (sin publicar). El registro inicial comprendió 128 pacientes entre 2 y 25 años de edad, con un promedio y mediana de 12 años. Uno de los aspectos que llamó la atención, fue lo tardío del diagnóstico de la enfermedad que, en promedio, ocurrió a los 3,68 (DE 3,71) años. En los países desarrollados el diagnóstico se realiza a los 6 meses en promedio. En el registro colombiano sólo un 4% de los pacientes tenían más de 18 años, porcentaje que se compara desfavorablemente con los de los países desarrollados en los que ésta cifra asciende al 40% (40). Estas cifras muestran la gran disminución en la expectativa de vida de los enfermos de nuestro país. La comparación del número de adultos y lactantes registrados en el 2004 en relación con el 2009 mostró un aumento de ambas cifras sugiriendo una mejora en la oportunidad del diagnóstico y una incipiente mejoría en la sobrevida. El 25% de los pacientes tuvo una función pulmonar disminuida con un volumen espiratorio forzado (VEF_1) entre 40% y 69% y el 19,2% tuvo un VEF_1 menor del 40% de lo esperado. La desnutrición global, definida como peso para la edad inferior a dos desviaciones estándar, fue del 29,7% de donde se concluye que los pacientes con FQ en Colombia evidencian un compromiso nutricional y respiratorio más temprano y más serio que en los países desarrollados, posiblemente como consecuencia del diagnóstico e intervención tardíos, cuando las alteraciones o complicaciones son irreversibles a pesar del tratamiento adecuado. En contraste con la información del registro americano de FQ del 2008 (41) que mostró un total 25.651 pacientes, con 1.006 casos nuevos de los cuales el 42,8% se diagnosticó por tamizaje neonatal a la edad de 6 meses (mediana), con una sobrevida media de 37,4 años de edad y un 46,3% de los pacientes mayores de 18 años.

La comparación entre del número de pacientes registrados con la tasa de incidencia en nuestro país de 1 en 8.297 nacidos vivos (34), permite concluir que la enfermedad está subdiagnosticada y subregistrada, pues se esperaría encontrar, aproximadamente, 111 pacientes nuevos cada año, de acuerdo con la tasa de natalidad de Colombia.

La FQ ha tenido a través de su historia un manejo amplio con variadas intervenciones que, en los últimos 25 años, han permitido un cambio dramático en la expectativa de vida, como lo demuestran los registros de los países desarrollados, que alcanzan una sobrevida promedio de 39 años (41, 42) que en buena parte se debe a la disponibilidad de los nuevos tratamientos y al manejo multisitémico, cada vez mejor, por equipos multidisciplinarios, en centros especializados, con un tratamiento óptimo especialmente de las infecciones respiratorias y de la condición nutricional.

CARGA DE LA ENFERMEDAD

Varios aspectos condicionan la carga de la enfermedad de la FQ. El primero es su impacto económico dado que es una patología de alto costo. Algunas publicaciones que abordan este tema estiman que los costos anuales de los pacientes con FQ para las compañías de seguros pueden ser 22 veces más altos cuando se comparan con quienes tienen otras condiciones crónicas diferentes de la FQ. Estos costos se derivan en un 39% de las prescripciones ambulatorias y en porcentajes similares del cuidado hospitalario y ambulatorio (43).

Adicionalmente por ser una enfermedad devastadora y multiorgánica, compromete la calidad de vida del individuo y su familia (44). El progresivo deterioro físico y pulmonar afecta las actividades diarias, provoca gran estrés emocional y social secundario y consume gran cantidad de tiempo para su tratamiento; se ha calculado que se pueden requerir 108 minutos diarios, en promedio, con una DS de 58 minutos, para realizar el tratamiento, lo que incluye nebulización y toma de medicamentos, técnicas de aclaramiento de la vía aérea y ejercicio. Todo lo anterior limita la adherencia y hace necesarias intervenciones con programas de rehabilitación, ejercicio, del soporte nutricional y educación con apoyo de psicología y trabajo social.

Dada la complejidad y la atención multisistémica relacionada con la FQ se hace necesaria la atención de los pacientes bajo un enfoque multidisciplinario que permita un manejo integral.

ORGANIZACIÓN DEL CUIDADO DE LA FQ – CENTROS ESPECIALIZADOS

La clave de la efectividad de los centros de fibrosis quística, está en el equipo multidisciplinario dado que el compromiso multiorgánico del paciente con esta condición requiere de profesionales especializados en tratamiento de los diferentes aspectos de la enfermedad. Todo el equipo debe tener experiencia en el cuidado de la fibrosis quística y estar al día con los nuevos desarrollos de su área por medio de un trabajo de desarrollo profesional continuado que incluye la asistencia a conferencias, la docencia y la participación en programas de investigación. Cada profesional debe construir su propia ruta para asegurar la satisfacción de las necesidades de los pacientes en lo relacionado con su disciplina.

Se recomienda que los centros conformen una red nacional y se afilien a una internacional. Los registros de buena calidad deben permitir el mejor entendimiento de la enfermedad en general y de cada población en particular y la evaluación permanente del comportamiento de los desenlaces clínicos que le permitan al clínico evidenciar sus logros y desaciertos, y confirmar o reorientar su práctica clínica. Nos sirven de ejemplo los registros americano y europeo de FQ (45).

Equipo multidisciplinario básico

- ✓ Neumólogos pediatra y de adultos
- ✓ Enfermera clínica especialista
- ✓ Fisioterapeuta especializado
- ✓ Nutricionista especializada
- ✓ Psicólogo clínico
- ✓ Trabajadora social
- ✓ Farmaceuta
- ✓ Microbiólogo clínico
- ✓ Genetista clínico
- ✓ Soporte de secretaria
- ✓ Coordinador de base de datos.

Acceso a las demás especialidades

- ✓ Gastroenterología y hepatología
- ✓ Endocrinología y diabetes
- ✓ Otorrinolaringólogos, cirujanos cardiotorácico y generales
- ✓ Especialistas en anestesia control del dolor, cuidado intensivo, radiología intervencionista.
- ✓ Reumatología, nefrología, obstetricia y ginecología
- ✓ Psiquiatría

Los centros de fibrosis quística deben tener la infraestructura y los recursos suficientes para la atención de pacientes hospitalizados y ambulatorios y las facilidades para que el grupo multidisciplinario pueda ofrecer la mejor calidad de atención. El mantenimiento de un adecuado nivel de experticia requiere que los centros cuenten con un mínimo de 50 pacientes.

Los niños con fibrosis quística deben ser transferidos a un servicio de adultos alrededor de los 17 a 19 años. Los centros de fibrosis quística de adultos y de pediatría deben trabajar de manera estrecha para que la transición sea exitosa. Los servicios de adultos deben tener en cuenta las mayores demandas de los pacientes adultos y la necesidad de proveer atención hospitalaria y de urgencias teniendo en cuenta la mayor prevalencia de complicaciones.

Los pacientes deben ser evaluados de manera periódica de acuerdo a la edad, severidad de su compromiso y a sus necesidades individuales.

Por ultimo, los centros deben tener una política clara para la prevención y control de la infección y segregación de pacientes para evitar infecciones cruzadas.

4.2 JUSTIFICACIÓN DE LA GPC

Nuestro país requiere una guía para la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de la FQ que responda a las necesidades de conocimiento de los profesionales de la salud y a las expectativas de los pacientes y de los médicos, con relación a un adecuado diagnóstico en caso de sospecha de fibrosis quística, y como un apoyo terapéutico sólido para quienes padecen la enfermedad, teniendo en cuenta que se ha empleado la mejor evidencia científica disponible. En este sentido, la GPC en FQ propenderá por la consolidación del conocimiento actual, que podrá difundirse ampliamente a los diferentes profesionales de la salud involucrados con el cuidado del paciente.

El mejoramiento en el diagnóstico de la FQ a través del establecimiento de la calidad y pertinencia de los métodos diagnósticos y la promoción del diagnóstico temprano evaluando la costo efectividad del tamizaje neonatal para FQ para Colombia, permitirá un manejo oportuno, que disminuya las complicaciones derivadas de la detección tardía de la enfermedad. Se propone una secuencia lógica para el estudio y remisión de los pacientes eliminando las barreras que impiden el acceso del paciente y sus cuidadores a una atención especializada.

En el desarrollo de la guía se precisaron la definición y el enfoque de manejo de las exacerbaciones pulmonares en los servicios de urgencias, buscando la estandarización de las opciones terapéuticas y de los procedimientos diagnósticos disponibles para el manejo y seguimiento a largo plazo del paciente con FQ, la disminución de la variabilidad en la toma de decisiones y la consecuente disminución de costos

Aspectos esenciales de la presente guía son la estandarización de las prácitcas asistenciales y la unificación de los criterios de manejo del paciente con FQ, determinando los estándares mínimos para nuestro país mediante la integración del conocimiento, basado en la evidencia, de las diferentes profesiones, para actuar de manera integrada en el manejo de los enfermos. Se enfatiza en la necesidad de crear programas de atención integral que han probado mejorar la calidad de la atención, la evaluación, la monitorización y el tratamiento de los pacientes.

En el contexto de una enfermedad con compromiso multisistémico, la elaboración de una GPC ajustada a un óptimo sustrato científico y a la realidad del sistema general de seguridad social en salud, podrá servir de apoyo para la inclusión de métodos diagnósticos y terapéuticos en los planes de beneficios para los pacientes en Colombia y, principalmente, para mejorar la calidad y expectativa de vida para los pacientes con FQ.

4.3 ALCANCES Y OBJETIVOS DE LA GPC

El GDG de esta guía se ha propuesto los objetivos de actualizar, revisar y difundir los aspectos más importantes que se presentan en el paciente con FQ, considerando las principales

estrategias de la prevención primaria y secundaria de la enfermedad, precisando los criterios diagnósticos y generando recomendaciones basadas en la evidencia sobre los aspectos relevantes del tratamiento respiratorio, gastrointestinal, nutricional y metabólico de estos pacientes.

El fin último de la GPC es poder influir positivamente sobre la calidad y la expectativa de vida de los niños con fibrosis quística en Colombia.

OBJETIVOS DE LA GUIA

OBJETIVO GENERAL

Ofrecer recomendaciones basadas en la mejor evidencia disponible para promover la prevención, el diagnóstico precoz y la atención Integral de la FQ en Colombia.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar los criterios y las técnicas de diagnóstico adecuadas para la detercción temprana de la enfermedad.
- Proporcionar las recomendaciones para la correcta referencia del paciente con sospecha o con la enfermedad.
- Definir los estándares mínimos de diagnóstico y tratamiento requeridos para la atención de los pacientes con FQ.
- Unificar las intervenciones terapéuticas para los pacientes con fibrosis quística en Colombia.
- Precisar cuál de las pruebas diagnósticas o intervenciones que han demostrado eficacia para el diagnóstico y/o tratamiento de la FQ es susceptible de tener una evaluación económica y realizarla.
- Evaluar la costo efectividad de la tamización neonatal para FQ y medicamentos utilizados para el manejo crónico de la FQ (antibióticos nebulizados o inhalados y fluidificantes).

POBLACIÓN A LA QUE SE DIRIGE LA GUÍA

Esta guía considerará:

- Pacientes de ambos sexos, con diagnóstico de FQ incluyendo los diferentes grados de severidad de la enfermedad.

- Pacientes con sospecha de FQ.

Esta guía no considerara la siguiente población:

- Pacientes sin manifestaciones clínicas diagnosticados a través de tamizaje neonatal, por no contar con esta forma de diagnóstico en Colombia.
- Pacientes de cualquier edad con complicaciones poco frecuentes relacionadas con la FQ.
- Pacientes con FQ en estado crítico en la Unidad de Cuidados Intensivos.
- Pacientes que requieren intervención con ventilación no invasiva.
- Mujeres embarazadas con FQ.
- Pacientes en estado terminal.
- Pacientes con indicación de trasplante pulmonar.
- Pacientes adultos o niños con FQ atípica o no clásica.

USUARIOS DE LA GUÍA

El contenido de la guía está dirigido a estudiantes de pre y postgrado, médicos generales, pediatras, infectólogos, endocrinólogos, genetistas, internistas, neumólogos, gastroenterólogos, nutriólogos, psicólogos, trabajadores sociales, nutricionistas, fisioterapeutas, terapeutas respiratorios, enfermeros, bacteriólogos, micriobiólogos y a todos aquellos quienes en su práctica clínica puedan colaborar en la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación del paciente con FQ.

También está dirigida a los pacientes, sus padres o cuidadores para quienes hace énfasis en la educación como la principal herramienta para mejorar los conocimientos sobre la FQ y mejorar la adherencia al cuidado integral de su salud.

Los administradores de planes de beneficios, prestadores de servicios de salud y el Ministerio de Salud encontraran en esta guía un instrumento para precisar los estándares mínimos de atención que permita eliminar barreras para el diagnóstico y tratamiento integral y facilitar la coordinación entre las redes prestadoras que asisten pacientes.

Involucrando la Academia (recurso humano en formación) y profesionales que prestan la atención, se pretende identificar líneas de investigación en FQ que respondan a las necesidades de nuestro país.

ÁMBITO ASISTENCIAL

Desde su génesis la presente guía aspira a tener alcance nacional, ser empleada en consulta externa y urgencias en el ámbito hospitalario, y convertirse en herramienta de referencia para los profesionales, los pacientes, los administradores de planes de beneficios y el Ministerio de Salud.

ASPECTOS CLÍNICOS QUE ABORDA LA GUÍA

La presente guía está enfocada a:

Prevención: La guía enfatiza la importancia del diagnóstico temprano de la enfermedad, en especial evalúa el impacto del diagnóstico a través del tamización neonatal. De esta manera podría reducirse la morbilidad y mortalidad relacionadas con el diagnóstico tardío y la incidencia de la FQ. Detectando tempranamente los afectados es posible promover estudios moleculares a los familiares quienes se consideran población de alto riesgo para sufrir la enfermedad. En este contexto, sería posible realizar prevención primaria mediante consejería genética.

Como estrategias de prevención secundaria se abordan recomendaciones para evitar la colonización primaria, intermitente y la infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa*, germen asociado con deterioro clínico y de la función pulmonar.

Diagnóstico: teniendo en cuenta la heterogeneidad clínica de la enfermedad y su carácter progresivo, se revisaron las manifestaciones clínicas, signos y síntomas, de acuerdo con la edad de presentación de la FQ clásica. Se definirán las pruebas necesarias para el diagnóstico, resaltando el impacto del diagnóstico temprano a través de la tamización neonatal, la utilidad de los electrolitos en sudor, del estudio molecular y de la determinación de disfunción pancreática.

Los pacientes con FQ que cursan con compromiso respiratorio presentan exacerbaciones pulmonares, es decir aumento de sus síntomas respiratorios, por lo que es fundamental especificar los criterios que hacen el diagnóstico y definen la severidad de la agudización, en virtud de sus implicaciones en la decisión del tratamiento farmacológico y la adopción de otras medidas generales de cuidado.

Tratamiento: La guía propone recomendaciones farmacológicas y no farmacológicas acerca del tratamiento de los pacientes según el órgano afectado.

Desde el punto de vista respiratorio, se precisan las indicaciones, tipo, dosis, vía de administración y duración de la antibioticoterapia para el manejo de las exacerbaciones pulmonares de acuerdo al germen, con especial atención en el tratamiento de la erradicación e infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa*. Otro componente esencial del cuidado es la higiene bronquial orientada al aclaramiento de secreciones de la vía aérea mediante técnicas estandarizadas de terapia respiratoria. La efectividad de otras medidas terapéuticas como broncodilatadores, antiinflamatorios y fluidificantes de secreciones son contempladas definiendo su uso e indicación.

En el manejo de la FQ se reconoce el alto valor de la intervención nutricional sobre variables clínicas y funcionales del paciente, por lo cual se determina un plan de atención inicial y de seguimiento que incluye la estimación de las necesidades proteico calóricas, de vitaminas, ácidos grasos y minerales del paciente, además del abordaje en caso de riesgo o falla nutricional. El tratamiento de la insuficiencia pancreática comprende la administración de enzimas pancreáticas.

Las nuevas opciones terapéuticas que se han venido desarrollando requieren ser evaluadas a la luz de la mejor evidencia disponible para racionalizar su uso. La perspectiva de un abordaje interdisciplinario mediante programas de atención integral en centros especializados, se ha fortalecido, gracias a una rápida curva de aprendizaje con focalización del gasto, logrando mejor calidad, mayor eficiencia y disminución de eventos adversos.

Rehabilitación: Se centra en la importancia del acondicionamiento físico en la vida diaria, para mejorar la calidad de vida y en las intervenciones psicológicas que brinden apoyo en las diferentes etapas de la enfermedad al paciente y a su familia.

ASPECTOS CLÍNICOS QUE NO ABORDA LA GUÍA

El propio compromiso multisistémico derivado de la enfermedad, hace necesario que se establezcan algunos límites para el desarrollo de la guía. En este sentido, no se considera lo siguiente:

- El manejo del paciente asintomático diagnosticado por pesquisa neonatal.
- El manejo del paciente con FQ atípica o no clásica en adultos y niños.
- El diagnóstico y manejo de los pacientes con complicaciones poco frecuentes.
- El manejo de la enfermedad en la UCI.
- El manejo del paciente en estado terminal.
- La atención para de las mujeres embarazadas con FQ.
- El trasplante pulmonar.

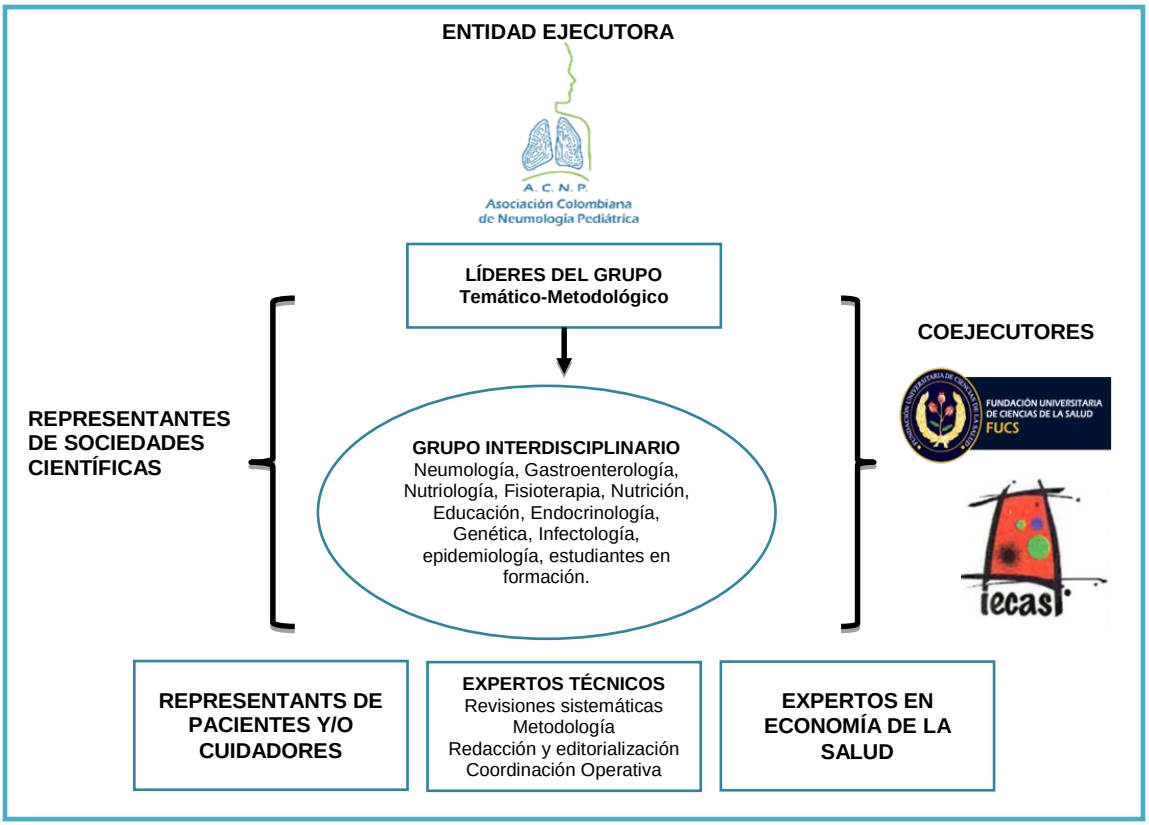
2.4 ACTUALIZACIÓN DE LA GPC

El GDG recomienda que las entidades financiadoras realicen procesos de revisión y actualización de la presente GPC según sea requerido, dependiendo de la evidencia o información que base sus recomendaciones. El tiempo que debe transcurrir para la actualización de una GPC, no está bien definido, sin embargo se recomienda que los contenidos de las guías sean revisados, para verificar su vigencia o necesidad de actualización pasado un periodo de dos años a partir de la fecha de publicación del presente documento.

5 SECCIÓN DE DESCRIPCIÓN METODOLÓGICA

5.1 CONFORMACIÓN Y FUNCIONES DEL GDG

Figura 1. Conformación del GDG



La conformación del GDG tuvo en cuenta la necesidad de un grupo multidisciplinario para que estuvieran representadas todas las áreas del conocimiento que tienen que ver con la FQ. Se prestó especial atención a la experiencia con la enfermedad y a la calidad científica. Cada uno de los integrantes participó en las diferentes fases del desarrollo de esta guía revisando y opinando sobre la evidencia científica en las áreas de su experticia, acompañados por epidemiólogos a fin de analizar la información y emitir las recomendaciones de acuerdo a la evidencia. La participación en la construcción de la guía se materializó en la asistencia a las reuniones convocadas para la formulación de los alcances y objetivos, discusión, selección y formulación de las preguntas clínicas, decisión y puntuación de los desenlaces que variaban de acuerdo a cada pregunta, evaluación y análisis de la evidencia científica y síntesis de esta para la posterior emisión de las recomendaciones clínicas.

Los desarrolladores de la guía con su conocimiento y experticia orientaron a los epidemiólogos en las búsquedas sistemáticas y a los expertos en economía en la priorización de las preguntas para el análisis económico. Cuando la evidencia era débil nos apoyamos en las metodologías de consenso para identificar la mejor práctica.

El grupo de epidemiólogos expertos en la metodología para el desarrollo de GPC participó en el planteamiento del alcance y objetivos de la guía y en la formulación de las preguntas y desenlaces. Además realizó las búsquedas sistemáticas de la literatura, la revisión pareada de la misma, la extracción y síntesis de la evidencia con posterior presentación de la evidencia al grupo temático y, en conjunto con los clínicos, se formularon las recomendaciones.

Desde el inicio del proceso se invitó a un representante de los padres, de los pacientes y de las fundaciones conformadas hasta ese momento. Dicho representante nos acompañó en varios de los procesos contemplados para el desarrollo de la guía y contribuyó en la organización de los padres para cumplir el objetivo de plasmar sus preguntas y sus necesidades, siendo ellos la motivación más importante de nuestro trabajo. A través del trabajo realizado por ellos de manera transversal, en conjunto con la líder de la GPC, se lograron precisar sus experiencias, expectativas y las preguntas que quisieran resolver. El representante de los padres tuvo la función de ser el vocero de los padres y los pacientes, ante la líder de la guía para asegurar que se consideraran las inquietudes de los padres.

Para la realización de la guía enfocada a padres y pacientes se contó, además, con la participación de una psicopedagoga experta en educación en salud, para asegurar que la información entregada sea comprensible y se asegure el éxito del producto.

De manera paralela se trabajó con el grupo de expertos en economía de la salud con quienes identificaron las preguntas pertinentes, desde el punto de vista económico, mediante revisión de la literatura. Una vez efectuada la evaluación crítica de los estudios encontrados, y definida su posible aplicabilidad, se obtuvo la participación de los clínicos y el Ministerio de Salud y Protección Social en la selección de las intervenciones que estarían siendo objeto de evaluación económica y en la definición del alcance de dichas evaluaciones. El grupo de economía de la salud orientó la construcción de modelos para estimar la relación entre el valor social de los efectos y los costos, así como el impacto, presupuestal de la adopción de determinados conjuntos de intervenciones.

Un estudiante de postgrado estuvo al frente de todo el proceso de quien escuchamos también sus opiniones. Se encargó de realizar una de las preguntas clínicas contempladas en la guía cuyo desarrollo estuvo a su cargo, acompañada de los demás expertos temáticos clínicos y metodológicos esperando que sea objeto de una publicación independiente.

Se designó a una experta en comunicaciones como coordinadora operativa a cuyo cargo estuvo todo lo relacionado con la convocatoria, la logística las actas de las reuniones, el envío de la información y la coordinación de todos los profesionales, a fin de facilitar el funcionamiento armónico del equipo de trabajo. También fue responsable de la estrategia de las comunicaciones y de la difusión de la información.

Adicionalmente se contó con dos personas para la coordinación de los procesos editoriales, de redacción, producción y publicación de los documentos.

La emisión de recomendaciones acerca del contenido de la guía y del proceso metodológico, estuvo a cargo de un grupo de revisores externos.

La conformación del equipo multidisciplinario se realizó buscando que en el estuvieran representados todos los posibles usuarios de la GPC para FQ.

5.2 FORMULACIÓN DE PREGUNTAS E IDENTIFICACIÓN Y GRADUACIÓN DE DESENLACES

Las preguntas formuladas se ubican dentro del foco de la guía y están orientadas al cumplimiento de los objetivos planteados. Se partió de preguntas genéricas que luego fueron priorizadas al interior del grupo teniendo en cuenta los temas de mayor impacto en pacientes y profesionales. Se enfatizó en aquellos temas que generaron mayores cuestionamientos y puntos de divergencia en la práctica clínica. Hubo un acuerdo general sobre la importancia de seleccionar los temas que abordaran aspectos específicos de la salud de los pacientes. Las preguntas genéricas debidamente priorizadas fueron estructuradas utilizando la metodología PICO.

PREGUNTAS GENÉRICAS

PREVENCIÓN PRIMARIA

1. ¿Realizar estudios moleculares y asesoramiento genético a los familiares directos de un paciente con FQ confirmada, se asocia con una disminución de la incidencia de la enfermedad?

PREVENCIÓN SECUNDARIA

2. En los pacientes con FQ con colonización inicial por *Pseudomonas aeruginosa*, ¿cuál es el esquema antibiótico más efectivo para su erradicación, y que logre mayor tiempo libre de nueva colonización por este germen?

3. ¿En lactantes y niños con FQ menores de 2 años, la administración prolongada profiláctica de antibióticos anti *Staphylococcus aureus* comparado con la administración de antibióticos a necesidad puede disminuir las exacerbaciones pulmonares y la colonización por *Staphylococcus aureus?*

DIAGNÓSTICO

4. Entre TACAR (tomografía de alta resolución) de tórax y pruebas de función pulmonar, ¿Cuál es la mejor prueba para la clasificación y seguimiento de los pacientes con FQ?

5. ¿En los recién nacidos, la realización de la tamización neonatal para diagnóstico temprano de la FQ ha demostrado efectos positivos en los desenlaces clínicos del paciente con FQ comparados con los pacientes a quienes se hace el diagnóstico cuando empieza la clínica?

6. ¿Cuáles de los pacientes con sospecha o confirmación de FQ por electrolitos en sudor, se benefician de un estudio molecular?

7. ¿Cuáles son las mejores pruebas para diagnosticar insuficiencia pancreática en un paciente con FQ?

8. ¿Cuáles son las mejores pruebas paraclínicas e imagenológicas para detectar alteraciones hepatobiliares en los pacientes con FQ?

EXACERBACIONES

9. ¿Cuál es el esquema antimicrobiano ideal de acuerdo al agente infeccioso: *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus, Stenotrophomonas maltophilia, Burkholderia cepacia complex y Mycobacterias* para las exacerbaciones pulmonares en pacientes con FQ?

10. ¿En los pacientes con FQ y exacerbación pulmonar, la administración de esteroides orales en ciclos cortos (3 a 5 días) mejora el control de la infección, reduce los días de estancia hospitalaria y aumenta los días libres de exacerbación?

11. ¿Cuáles son los indicadores clínicos y paraclínicos más sensibles para monitorizar la respuesta al tratamiento de los pacientes con FQ y exacerbación pulmonar?

12. ¿Cuál es la capacidad predictiva de las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana en cultivos de esputo en pacientes con FQ?

TRATAMIENTO RESPIRATORIO

13. ¿El tratamiento antibiótico endovenoso periódico comparado con el tratamiento antibiótico ante una exacerbación pulmonar mejora la evolución clínica o la sobrevida del paciente con FQ?

14. ¿En los pacientes con FQ e infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa* la administración de antibióticos nebulizados o inhalados a largo plazo mejora el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) y disminuye el número de exacerbaciones?

15. ¿En los pacientes con FQ la administración a largo plazo (mayor a 3 meses) de macrólidos comparada con no usarlos mejora la función pulmonar (VEF1), y disminuye las exacerbaciones?

16. ¿En los pacientes con FQ los esteroides inhalados a largo plazo comparados con no usarlos mejoran la función pulmonar o disminuyen las exacerbaciones?

17. ¿En los pacientes con FQ la administración de ibuprofeno a largo plazo (más de 3 meses) comparado con placebo mejora la función pulmonar (VEF1), disminuye el número de exacerbaciones o mejora la calidad de vida?

18. ¿En los pacientes con FQ, la administración de Dornasa alfa comparado con no usarla, mejora la función pulmonar (VEF1), o disminuye la frecuencia de exacerbaciones?

19. ¿En los pacientes con FQ la administración de hidratantes: manitol o solución salina hipertónica, comparado con placebo mejora la función pulmonar (VEF1) y/o disminuye las exacerbaciones?

20. ¿En los pacientes con FQ la terapia respiratoria clásica o convencional, comparada con otras terapias, es más efectiva en relación con mayor eliminación de esputo, mejoría en las pruebas de función pulmonar (VEF1), mejoría en la saturación de oxígeno y/o menos exacerbaciones?

21. ¿En los pacientes con FQ con insuficiencia pancreática el uso de inhibidores de la secreción de ácido gástrico comparado con no usarlos se asocia con un incremento de la absorción de grasas y una mejoría del estado nutricional?

22. ¿En los pacientes con FQ y con insuficiencia pancreática, el uso de reemplazo enzimático es eficaz y seguro?

23. ¿En los pacientes con FQ el uso del ácido ursodeoxicólico se asocia con una disminución de las alteraciones hepatobiliares?

24. ¿En los pacientes con FQ cuáles son los requerimientos calóricos, de macronutrientes, vitaminas liposolubles (A, D, E y K), minerales (calcio, cloruro de sodio, hierro y zinc), ácidos grasos esenciales (poli-insaturados omega-3) que se asocian con un desarrollo nutricional adecuado?

25. ¿En qué pacientes con FQ está indicada la nutrición enteral (NE) para mejorar el estado nutricional?

26. ¿En los s pacientes con FQ mayores de 10 años, cuál es la prueba con mayor sensibilidad y especificidad para hacer diagnóstico precoz de diabetes relacionada con FQ (DRFQ)?

REHABILITACIÓN

27. ¿Los pacientes con FQ que realizan entrenamiento físico tienen mejores desenlaces en comparación con los que los que no entrenan, en relación a menor número de infecciones, mejoría en las pruebas de función pulmonar (VEF1), mejoría en la saturación de oxígeno, menos exacerbaciones y/o mejoría en calidad de vida?

28. ¿De las intervenciones psicosociales en pacientes con FQ y sus familiares, cuál ha demostrado mayor beneficio?

29. En los pacientes con FQ sin infección por *Pseudomonas aeruginosa*, la medición periódica de anticuerpos contra *Pseudomonas aeruginosa* comparado con la pesquisa de *Pseudomonas aeruginosa* en cultivos de hisopado faríngeo periódicos o de esputo, logra identificar de manera más temprana la colonización por *Pseudomonas aeruginosa*?

GRADUACIÓN DE DESENLACES

Los desenlaces corresponden a los cambios que ocurren en el estado de salud actual o futuro de los pacientes luego de una intervención o un tratamiento específicos y se identifican durante todo el proceso de elaboración de las preguntas de la GPC.

Para clasificar los desenlaces desde la perspectiva de la relevancia para el paciente, el GDG efectúo los siguientes pasos:

1. Listó todos los posibles desenlaces en FQ definidos durante la construcción de las preguntas.

2. Clasificó los desenlaces según su importancia para los pacientes y los clínicos, utilizando la metodología GRADE.

Tabla 5 Metodología GRADE

Escala	Importancia
7-9	Desenlace crítico, es clave para la toma de decisiones
4-6	Importante no crítico, no es clave en la toma de decisiones
1-3	No importante, se recomienda no incluirlo en la tabla de resultados. No juega un papel en el proceso de elaboración de las recomendaciones.

Fuente: GRADE Working Group 2008

3. Calificó la importancia de los desenlaces de manera independiente.

4. Realizó consenso no formal para establecer los desenlaces críticos e importantes no críticos en fibrosis quística, que posteriormente se tendrán en cuenta en la revisión sistemática de la literatura (RSL), en el análisis y en la toma de decisiones.

El **ANEXO 2** lista de desenlaces principales en FQ y definición de preguntas con estructura PICO, muestra las tablas de los principales desenlaces en FQ, su graduación y la estructura de las preguntas mediante la metodología PICO.

5.3 BÚSQUEDA, EVALUACIÓN DE GPC Y SELECCIÓN DE GPC COMO FUENTE DE EVIDENCIA

En este segmento se describe la búsqueda sistemática de GPC para el manejo de la FQ. La metodología se basó en los lineamientos de la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano.

4.3.1 BÚSQUEDA Y EVALUACIÓN DE GPC EXISTENTES

Para la revisión sistemática, se hizo una búsqueda comprehensiva en las bases de datos recomendadas por la guía metodológica, como se detallan a continuación:

<u>Fuentes de información</u>

- ✓ Bases de datos de literatura biomédica (Tabla 6)
  - Buscadores de guías de práctica clínica: TRIP Database, Guidelines International Network (G-I-N) y National Guidelines Clearinghouse (NGC).

- Páginas Web de organizaciones que desarrollan guías de práctica clínica reconocidas internacionalmente: National Institute for Clinical Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) y New Zealand Guidelines Group (NZGG).
- Publicaciones en páginas Web de asociaciones científicas y otras instituciones que producen recomendaciones para la práctica clínica.
- Documentos sugeridos por los expertos clínicos y guías referidas en otras guías de práctica clínica.

Estrategias de búsqueda

Para la búsqueda manual, en todas las fuentes se hizo rastreo de búsquedas a partir de los términos 'Fibrosis quística' y 'Guía' ó sus equivalentes en otros idiomas.

En las bases de datos específicas para la búsqueda, se emplearon las estrategias descritas en la tabla 5. No se emplearon filtros en las búsquedas de las guías.

Criterios de inclusión

- Guía de Práctica Clínica (GPC) en cualquiera de sus versiones (corta, para pacientes o resumida).
- GPC basadas en la evidencia cuyas estrategias de búsqueda y tablas de resumen de evidencia permitieran evaluar y replicar los pasos sistemáticos seguidos en su elaboración.
- GPC publicadas en inglés o español, con fecha de publicación no mayor a 10 años posteriores al año de inicio de desarrollo de la GPC (2012).

Criterios de exclusión

- Texto completo no disponible.
- Metodología de calificación de la evidencia diferente a GRADE.
- No disponibilidad de calificación de la evidencia, de las tablas de evidencia o del resumen de la misma.
- Guías de elementos específicos dentro del alcance y objetivos de la presente guía.

Tabla 6 Bases de datos consultadas para la búsqueda de guías existentes

BUSCADOR	BASES DE DATOS
Embase.com	Excerpta Medica Data Base (EMBASE)
Ovid	American College of Physicians (ACP) Journal Club Cochrane Central Register of Controlled Trials Cochrane Database of Systematic Reviews Cochrane Methodology Register
	Database of Resuments of Reviews of Effects (DARE)
	National Health Service (NHS) Economic Evaluation Database Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) MEDLINE In-Process & Other Non-Indexed Citations
	Ovid MEDLINE Daily Update Ovid Nursing Database
Biblioteca Virtual en Salud (BVS)	Literatura Latinoamericana (IBECS)
	MEDLINE
	Scientific Electronic Library Online (SciELO)
	Biblioteca Cochrane
	Ciudades/Munici)
	Literatura del Caribe en Ciencias de la Salud (MedCarib)
	Pan American Health Organization (PAHO)
	(CVSP)
PubMed	MEDLINE
	PubMed In-process citations
	OLDMEDLINE
	Life science journals
	PubMed Central
	National Center for Biotechnology Information (NCBI) Bookshelf

<u>Proceso de selección</u>

Los resultados de las diferentes búsquedas fueron combinados en un administrador de referencias donde se removieron los duplicados. Los criterios de inclusión fueron revisados de forma pareada por dos expertos metodológicos, y los desacuerdos fueron resueltos por un tercero. Se obtuvo el texto completo de los documentos seleccionados y de aquellos en donde existieron dudas sobre el cumplimiento de los criterios.

Los documentos preseleccionados fueron sometidos a un segundo filtro en el que se seleccionaron aquellos que cumplieran las siguientes condiciones:

- Ser una GPC basada en la evidencia.
- Presentar un reporte de procedimientos de búsqueda, selección, evaluación y síntesis de la literatura.
- Formular recomendaciones para preguntas clínicas definidas.
- Tener alcance nacional o regional.
- Estar escritas en un idioma comprensible por el grupo elaborador.

Los documentos que no cumplieron con las condiciones previamente descritas se clasificaron como documentos de consulta[1] o de referencia[2] para su uso posterior.

4.3.2 REPORTE DE BÚSQUEDA DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Los resultados de las búsquedas arrojaron un total de 43 guías relacionadas con FQ, de las cuales se excluyeron 24 por las siguientes razones: 15 por no estar basadas en la evidencia, 2 porque no generaron recomendaciones en la población de interés y 7 fueron encontradas por duplicado. De las 19 guias selecciondas, se excluyeron 16 por las siguientes consideraciones: 1 por estar en alemán, 1 por corresponder a consenso de expertos, 8 por tratar temas puntuales (condiciones asociadas o complicaciones) que no fueron útiles para el alcance y los objetivos de la guía, 1 por no establecer la estrategia para el desarrollo de la Guia, 2 por ser evaluaciones económicas y 3 fueron encontradas por duplicado. Los resultados de las búsquedas en las bases de datos y motores de búsqueda se especifican en las tablas 6 y 7. El listado de las guías seleccionadas de forma preliminar para su lectura y calificación con el instrumento AGREE II por parte del GDG se especifican en la se especifican en la Tabla 10. El **ANEXO 3** muestra el registro de descargas de las GPC.

Tabla 7 Búsqueda en bases de datos de guías de práctica clínica

Términos	**cystic fibrosis AND guideline**			
Tipo de base de datos	**Base de datos**	**Fecha de búsqueda**	**Resultados**	**Descargadas para tamización**
Organismos recopiladores de	GIN	17/09/2013	11	11
	Guidelines.gov	18/09/2013	12	12

[1] Documento de consulta: Texto cuyo contenido se considera de alto interés para orientar secciones de la guía, sin que sea empleado directamente en la elaboración de tablas de evidencia.

[2] Documento de referencia: Material que por la calidad de su metodología se considera una fuente potencial de evidencia o un soporte en la evaluación de la misma para recomendaciones específicas (por ejemplo, revisión sistemática de la literatura o evaluación de tecnología sanitaria).

guías	German Agency for Quality in Medic	18/09/2013	0	0
Organismos que producen GPC	NZGG (New Zeland Guidelines Group)	18/09/2013	0	0
	NICE (National Institute for Clinical Excell ence)	18/09/2013	2	2
	SIGN (Scottish Intercollegiate Network)	18/09/2013	0	0
Guías de práctica Clínica nacionales o iberoamericanas.	Guía Salud	18/09/2013	0	0
	Redsalud	18/09/2013	1	1
	Cenetec	18/09/2013	1	1

Tabla 8 Búsquedas en bases de datos específicas y búsqueda manual

	Motor de búsqueda	Términos	Fecha de búsqueda	Resultados	Descargadas para tamización
Bases de datos	Pubmed	("cystic fibrosis"[MeSH Terms] OR ("cystic"[All Fields] AND "fibrosis"[All Fields]) OR "cystic fibrosis"[All Fields]) AND ("guideline"[Publication Type] OR "guidelines as topic"[MeSH Terms] OR "guideline"[All Fields])	18/01/2014	309	4
	Journal of Cystic Fibrosis	guideline AND cystic fibrosis	18/01/2014	869	0
	EMBASE	cystic fibrosis'/exp OR 'cystic fibrosis' AND 'practice guidelines as topic'/exp OR 'practice guidelines as topic'	18/01/2014	1043	0
	BVS	guía de práctica clínica AND fibrosis quística	18/01/2014	141	0
Búsqueda manual	Google Academics y páginas de ONG e instituciones interesadas	-	18/01/2014	12	12

*Pendientes de descarga: 19914446

4.3.3 LECTURA Y EVALUACIÓN DE LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Tabla 9 Resultados de selección de las guías encontradas en la revisión sistemática

Resultados de la búsqueda	Selección preliminar	Selección por parte de expertos clínico y metodológico para lectura y calificación con AGREE II
43 GPC descargadas (se seleccionaron por título que sugiriera pertinencia para la guía)	Los resultados de las búsquedas arrojaron un total de 43 guías relacionadas con FQ, de las cuales se excluyeron 24 por las siguientes razones: 15 por no estar basadas en la evidencia, 2 porque no generaron recomendaciones en la población de interés y 7 fueron encontradas por duplicado. Quedaron seleccionadas 19 guías.	19 guías seleccionadas, 16 se excluyeron por: 1 por estar en alemán, 1 por corresponder a consenso de expertos, 8 por tratar temas puntuales (condiciones asociadas o complicaciones) que no fueron útiles para el alcance y los objetivos de la guía , 1 por no establecer el proceso de desarrollo de la Guia, 2 por ser evaluaciones económicas y 3 fueron encontradas por duplicado. Quedaron 3 Guías para aplicación de Agree II

De estas guías el grupo decidió determinar si las GPC seleccionadas cumplían con los criterios de pertinencia y calidad establecidos en AGREE II. Teniendo en cuenta los criterios mencionados anteriormente se evaluaron las siguientes guías: Guía Clínica Fibrosis Quística de Chile del 2007, Fibrosis quística - Guía de Práctica Clínica y Manual de Procedimientos de Ecuador del 2013, Cystic fibrosis pulmonary guidelines, chronic medications for maintenance of lung health de USA del 2013, con puntuaciones AGREE II de 59%, 65% y 54% respectivamente. Estas guías no cumplen con todos los criterios necesarios para utilizar las recomendaciones y la evidencia relacionada por lo que se toma la decisión de realizar una búsqueda de novo para responder cada una de las preguntas.

Figura 2. Tamización y selección de GP

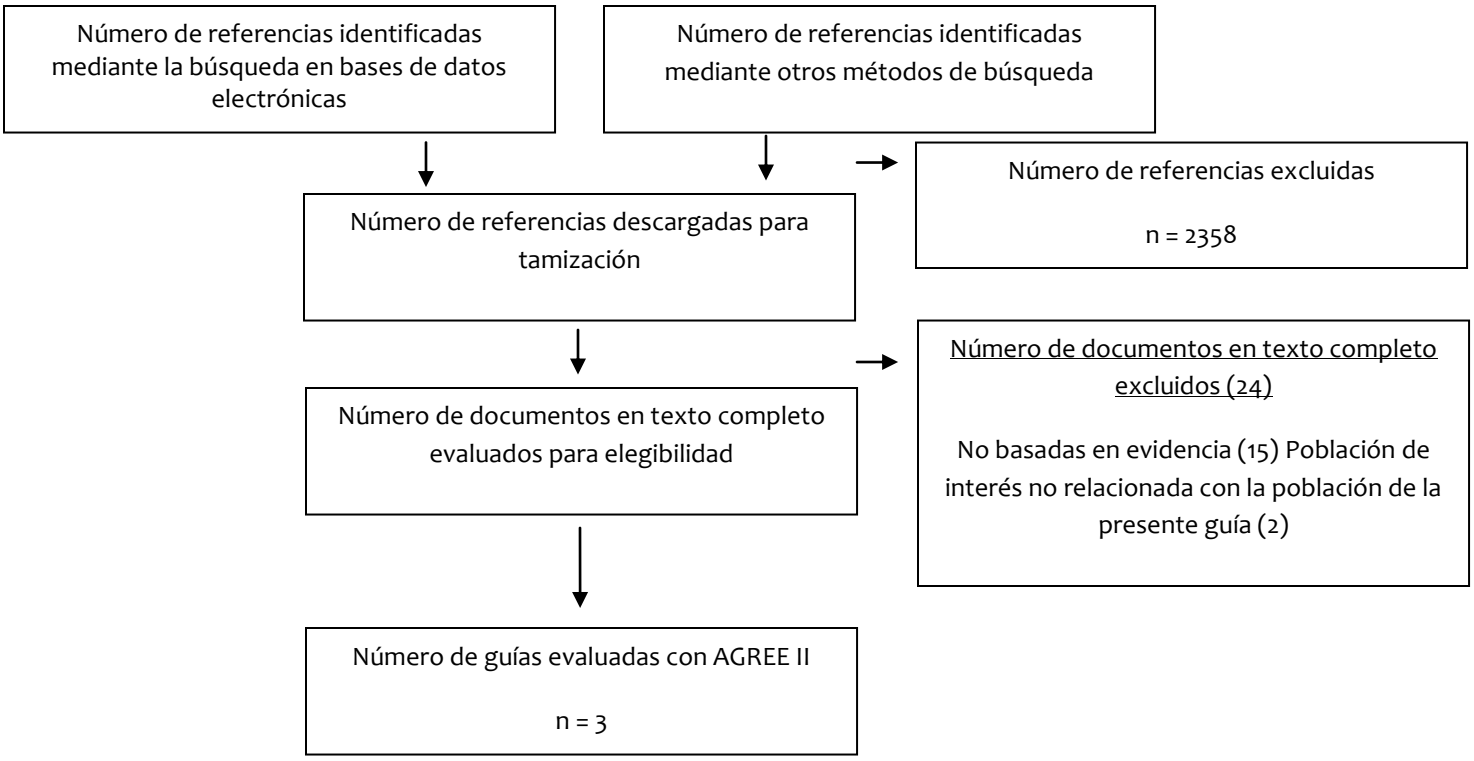


Tabla 10 Clasificación de guías seleccionadas con AGREII

	GUIA	Guía Clínica Fibrosis Quística. Chile 2007	Fibrosis quística - Guía de Práctica Clínica (GPC) y Manual de Procedimientos. Ecuador 2013	Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. USA 2013
	ITEMS A EVALUAR	**PUNTAJE**		
1	El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s).	6	6	6
2	El(los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s).	6	6	6
3	La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita	6	6	4
4	El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes	1	4	5
5	Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.)	2	2	2
6	Los usuarios diana de la guía están claramente definidos	6	6	3
7	Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	4	4	5
8	Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	5	5	4
9	Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	4	3	3
10	Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	5	6	5
11	Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	6	6	6

12	Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	5	5	5
13	La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	1	6	2
14	Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	6	6	2
15	Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas	6	6	6
16	Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan	6	6	6
17	Las recomendaciones clave son fácilmente identificables	6	6	6
18	La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación	3	3	3
19	La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica	3	3	3
20	Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos	2	2	2
21	La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoria	2	2	2
22	Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía	7	7	4
23	Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador	7	7	7
	TOTAL	105	113	97
	CALIFICACIÓN INDIVIDUAL	59%	65%	54%

GUIA		Guía Clínica Fibrosis Quística. Chile 2007	Fibrosis quística - Guía de Práctica Clínica (GPC) y Manual de Procedimientos. Ecuador 2013	Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. USA 2013
ITEMS A EVALUAR		**PUNTAJE**		
1	El(los) objetivo(s) general(es) de la guía está(n) específicamente descrito(s)	6	6	6
2	El(los) aspecto(s) de salud cubierto(s) por la guía está(n) específicamente descrito(s)	6	6	6
3	La población (pacientes, público, etc.) a la cual se pretende aplicar la guía está específicamente descrita	6	6	4
4	El grupo que desarrolla la guía incluye individuos de todos los grupos profesionales relevantes	1	4	5
5	Se han tenido en cuenta los puntos de vista y preferencias de la población diana (pacientes, público, etc.)	2	2	2
6	Los usuarios diana de la guía están claramente definidos	6	6	3
7	Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	4	4	5
8	Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	5	5	4
9	Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	4	3	3
10	Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	5	6	5
11	Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	6	6	6

12	Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	5	5	5
13	La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	1	6	2
14	Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	6	6	2
15	Las recomendaciones son específicas y no son ambiguas	6	6	6
16	Las distintas opciones para el manejo de la enfermedad o condición de salud se presentan	6	6	6
17	Las recomendaciones clave son fácilmente identificables	6	6	6
18	La guía describe factores facilitadores y barreras para su aplicación	3	3	3
19	La guía proporciona consejo y/o herramientas sobre cómo las recomendaciones pueden ser llevadas a la práctica	3	3	3
20	Se han considerado las posibles implicaciones de la aplicación de las recomendaciones sobre los recursos	2	2	2
21	La guía ofrece criterios para monitorización y/o auditoria	2	2	2
22	**Los puntos de vista de la entidad financiadora no han influido en el contenido de la guía**	7	7	4
23	Se han registrado y abordado los conflictos de intereses de los miembros del grupo elaborador	7	7	7
	TOTAL	105	113	97
	CALIFICACIÓN INDIVIDUAL	59%	65%	54%

4.3.4 BÚSQUEDA DE NOVO DE LA LITERATURA

Para documentar la presente guía se utilizó el conjunto de evidencia obtenido mediante el proceso de RSL de novo.

Para desarrollar las búsquedas de novo de la literatura para las preguntas planteadas en la presente guía, se llevó a cabo una búsqueda sistemática a partir de las preguntas PICO diseñadas con base en la pregunta clínica. Las búsquedas se hicieron en las bases de datos de Cochrane Library, MEDLINE y EMBASE con el uso de términos de búsqueda MeSH que se relacionaran con las categorías de intervención, comparadores y desenlaces diseñados para las mismas. La búsqueda se hizo de forma secuencial, con la búsqueda inicial de revisiones sistemáticas y metaanálisis en la base de datos de Cochrane Library, donde se empleó el término de búsqueda 'cystic fibrosis' para tener suficiente sensibilidad en la detección de todas las revisiones sistemáticas y metaanálisis disponibles en esta base de datos. Con la totalidad de revisiones sistemáticas encontradas relacionadas con FQ, se procedió a una asignación basada en el título de la misma a las 29 preguntas planteadas. Con esta asignación, se procedió a saturar la evidencia de todas las preguntas por medio de búsquedas en la base de datos MEDLINE, con dos procedimientos: para las preguntas que no tenían revisión sistemática y/o metaanálisis de Cochrane Library asignado, se generaron búsquedas sistemáticas sin límite temporal y con los criterios de selección que se detallan en cada una de las preguntas. Para el caso de las preguntas a las que se asignó revisión sistemática, se procedió a leer las revisiones para definir si éstas contestaban adecuadamente la pregunta asignada. En caso de que esto se cumpliera, se hizo una búsqueda con actualización de la evidencia, teniendo como límite temporal la fecha de publicación de la revisión sistemática más seis meses previos, considerando los tiempos de publicación de artículos originales. En caso de que la revisión sistemática o metaanálisis no contestara la pregunta asignada adecuadamente, se procedió a hacer una búsqueda sin límite temporal y con los criterios de selección que se especifican en cada pregunta. Finalmente, se diseñaron búsquedas en la base de datos EMBASE para complementar la evidencia encontrada en MEDLINE. Dado que la base de datos MEDLINE y EMBASE se solapan, se obviaron los resultados que ya hubieran sido seleccionados en MEDLINE, para evitar duplicidad de documentos.

5.4 EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA, Y EL SIGNIFICADO DE CADA UNO DE LAS CALIFICACIONES POSIBLES

Para la evaluación de la calidad del conjunto de la evidencia el GDG tuvo en cuenta el abordaje GRADE. En el informe metodológico de cada pregunta formulada se incluye esta descripción. A cada una de las preguntas se le hizo una introducción a manera de contexto, posteriormente se escribe un aparte del resumen de la calidad de la evidencia encontrado, con sus resultados, configurando y analizando las tablas de evidencia GRADE y las plantillas de lectura crítica SIGN. Un paso posterior incluía la presentación de esta evidencia a los clínicos quienes en conjunto tomaban la decisión sobre la recomendación a emitir y la fuerza que debía tener dicha recomendación de acuerdo a la Metodología GRADE. Se incluye además un aparte denominado "De la evidencia a la recomendación" en donde se plasman los factores como las ventajas y desventajas, valores y preferencias, disponibilidad, seguridad y en algunos casos los costos, que tuvimos en cuenta al emitir la recomendación.

5.5 MÉTODO DE GRADUACIÓN DE LA FUERZA DE LAS RECOMENDACIONES Y EL SIGNIFICADO DE CADA UNO DE LOS NIVELES POSIBLES.

Para determinar la graduación de la fuerza de las recomendaciones el GDG consideró la herramienta GRADE como se detalla a continuación en la Tabla 11 y la Tabla 12.

Tabla 11 Graduación de las recomendaciones (GRADE)

Recomendación	Definición
Recomendación fuerte a favor	Es aquella en la que los efectos deseables de la intervención superan los efectos negativos.
Recomendación fuerte en contra	Es aquella en la que los efectos negativos superan a los benéficos.
Recomendación débil a favor	Es aquella en la cual los efectos positivos de la intervención probablemente superan a los negativos.
Recomendación débil en contra	Es aquella en que los efectos negativos de la intervención probablemente superen a los positivos.

Tabla 12 Significado y representación gráfica de los niveles de evidencia (GRADE)

Nivel de Evidencia	Definición
Alta	Se tiene gran confianza en que el verdadero efecto se encuentra cerca al estimativo del efecto.
Moderada	Se tiene una confianza moderada en el estimativo del efecto: es probable que el verdadero efecto este cercano al estimativo del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente.
Baja	La confianza que se tiene en el estimativo del efecto es limitada: el verdadero efecto puede ser Sustancialmente diferente del estimativo del efecto.
Muy baja	Se tiene muy poca confianza en el estimativo del efecto: es probable que el verdadero efecto sea sustancialmente diferente del estimativo del efecto.

Fuente: Traducido del manual de GRADE Profiler. (http://www.gradeworkinggroup.org)

5.6 MÉTODOS PARA LA INCORPORACIÓN DE PUNTOS DE VISTA Y PREFERENCIAS DE LOS PACIENTES.

Desde el inicio de la guía se invitó a participar a un representante de los padres y los pacientes, de las fundaciones que en ese momento estaban conformadas. Para incorporar las perspectivas y valores de los cuidadores y pacientes con FQ al generar las recomendaciones.

El representante de los padres tuvo como función ser el vocero de los padres y los pacientes, ante la líder de la guía facilitando que se trasmitan las inquietudes de los padres. Las preguntas sugeridas por ellos se involucraron dentro de las preguntas a resolver en la Guia de padres.

Su participación de manera transversal durante el desarrollo de la GPC permitió que con ellos se realizara el análisis de las preguntas clínicas, dieran su opinión acerca de la importancia o impacto que para ellos pudieran tener los desenlaces considerados por el grupo para ser tenidos en cuenta. Además se mantuvo atenta a que las recomendaciones incluyeran las preocupaciones de los pacientes.

Para la realización de la Guía de Padres contamos además con la participación de una psicopedagoga y experta en educación en salud para asegurarnos de que la información entregada a los padres sea comprensible y asegure el éxito del producto.

Proceso que se siguió:

- Se escoge a Liliana Herrera, quien es psicóloga, con habilidades de comunicación y madre de una niña de 2 años con FQ, como la representante de los padres.
- Se invita a la primera reunión del GDG donde se presenta el proyecto y se explican y distribuyen las funciones de cada miembro del equipo.
- En reunión con la representante de los padres, la líder temática de la GPC de FQ (27 de marzo de 2013) organiza cómo será su participación y la de los padres y pacientes.
- Se convocó a todas las fundaciones de FQ del país, de las que se tuvo conocimiento en su momento, en total 6, y se realiza una reunión con los líderes de cada una de estas, en el marco del congreso de la Sociedad de Neumología de adultos (Asoneumocito) el día 19 de abril de 2013. Se presentó el proyecto de la guía, sus alcances y objetivos y se les solicitó socializar la información con los cuidadores y pacientes por ellos representados para lo cual se construyó un documento en diapositivas.
- Con el liderazgo de la representante se realizan los grupos focales en las diferentes ciudades (Cartagena, Medellín, Bogotá) para recoger información sobre sus experiencias, expectativas y preguntas que quisieran resolver.
- Se inicia la elaboración de la Guía de padres, asegurándonos de responder las preguntas que los padres formularon durante los grupos focales.
- Previo proceso de validación realizado durante 2 reuniones con varios representantes de los padres y algunos pacientes, se realizan las correcciones que se consideraron pertinentes antes de la entrega final de la cartilla.
- Se invitaron a participar en las 2 socializaciones de la GPC de FQ en donde se presentaron las preguntas, los alcances y los objetivos y las recomendaciones.

Contexto metodológico de los grupos focales

<u>Ejercicio de Grupos Focales</u>

a. Objetivo de las sesiones de los grupos focales: Conocer las preguntas más frecuentes que tienen los pacientes y los cuidadores sobre los diferentes ámbitos de la enfermedad diagnóstico, tratamiento, cuidado en casa, ambiente escolar y apoyo psicosocial principalmente.
b. Los resultados de este estudio se enfocaron en una muestra de 4 grupos focales en las principales ciudades del país (Bogotá, Medellín, Barranquilla, Cali) los cuales fueron liderados principalmente por las Fundaciones de Fibrosis Quística que representa cada región.

Participantes: compuesto por 23 padres de familia y 2 pacientes en edad de adolescencia en Bogotá y en Barranquilla. Estos padres representaron a pacientes entre las siguientes edades respectivamente: lactancia (4 representantes de pacientes entre los 3 meses y el año), Infancia (4 representantes de pacientes entre los 2 y 3 años), Pre adolescencia (6 representantes de pacientes entre los 7 y 10 años), Adolescencia (6 representantes de pacientes entre los 12 y los 15 años) y Adultos joven (4 representantes de pacientes entre los 19 y 22 años).

Conclusiones:

1. Las temáticas que presentaron mayor frecuencia de preguntas en los grupos focales en su orden fueron: Neumológico, Nutricional, Cuidado en el hogar y Gastrointestinal.
2. Las temáticas que presentaron menor frecuencia de preguntas en los grupos focales en su orden fueron: Psicosocial, Cuidado Escolar, Diagnóstico y Enfermedades asociadas.
3. Algunas preguntas denotan falta de conocimiento, ansiedad y preocupación por la situación, demostrando dentro de la misma pregunta la búsqueda de soluciones.
4. En la mayoría de los grupos focales se realizan comentarios sobre la necesidad de unificar los criterios clínicos y a su vez la necesidad de recibir una educación sobre el manejo de la enfermedad para apoyar en su comprensión y por ende en la adhesión al tratamiento al paciente.
5. En ciudades pequeñas como Barranquilla y Cali se denota con mayor frecuencia de preguntas que demuestran poca comprensión y por ende mayor ansiedad de la situación.

   Se hace entrega del informe completo de los resultados al GDG los cuales fueron tenidos en cuenta.

5.7 ESTRATEGIAS DE SOCIALIZACIÓN E INCORPORACIÓN DE APORTES DE GRUPOS DE INTERÉS

Socializaciones

Se realizaron socializaciones de los procesos y avances de la guía dirigidos a todos los actores del SGSSS previa convocatoria por diferentes medios de comunicación, como correos electrónicos, invitación al público general a través de las páginas web de la ACNP y del Ministerio de Salud y Protección Social.

Se llevaron a cabo reuniones de socialización con los siguientes temas:

- Divulgación de alcances, objetivos, preguntas PECOT de la GPC (junio 04 de 2013).
- Recomendaciones de GPC (mayo 27 de 2014).

En estas socializaciones se contó con la participación de grupos de interés los cuales generaron aportes u opiniones que fueron posteriormente discutidos al interior del GDG e incorporados cuando se consideró pertinente.

Durante todo el proceso de elaboración de la guía el GDG realizó varias reuniones cuyos propósitos y temas abordados se incluyen en el **ANEXO 5.**

5.8 PROCESO DE EVALUACIÓN EXTERNA DE LA GPC.

Dentro del proceso de la elaboración de la GPC y de acuerdo a la guía metodológica, se realizó una evaluación por pares externos internacionales expertos clínicos y por expertos en epidemiología y en evaluaciones económicas, quienes hicieron sugerencias de cambios los cuales en su mayoría fueron incorporados en la versión final de la GPC de FQ.

6 SECCIÓN DE PREGUNTAS, EVIDENCIA Y RECOMENDACIONES

6.1 PREGUNTAS CLÍNICAS

PREVENCIÓN PRIMARIA

GENÉTICA

La FQ es la enfermedad con herencia autosómica recesiva más común en la población caucásica y se presenta en uno de cada 2000 a 4000 nacidos vivos. Es causada por mutaciones en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la FQ (*CFTR*) en el cual se han descrito más de 1800 mutaciones, siendo la más frecuente en casi todas las poblaciones analizadas, incluyendo a Colombia, la *p.F508del* (46).

Es importante precisar algunos términos para entender aspectos genéticos relacionados con la enfermedad.

Tamización de portadores: se realiza a una persona sin la enfermedad, para identificar si tiene una mutación heterocigota para la enfermedad en estudio. Los portadores de enfermedades autosómicas recesivas son sanos pero pueden tener hijos afectados si su pareja es portadora. El Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos y el Colegio Americano de Genetistas médicos (ACOG/ACMG) recomendó en el 2001 que el estudio de portadores sea realizado antes de la concepción (preconcepcional), pero es posible que en la práctica se haga prenatalmente (47). Este lo realizan voluntariamente las parejas de la población general sin antecedentes de FQ en su familia. El rendimiento diagnóstico con la búsqueda de una o más mutaciones depende de su frecuencia en la población de estudio.

Estudio de cascada para los familiares de pacientes afectados (primer grado), por clínica o por tamización neonatal. Es también un análisis de las mutaciones más frecuentes en la población, pero se dirige solo a una población en riesgo. Para estos casos se ofrece un asesoramiento genético que informe sobre las estrategias para el diagnóstico y las opciones reproductivas (48). Este abordaje ha demostrado tener efecto en la disminución de la incidencia de la enfermedad en varios países (49)

1. **¿Realizar estudios moleculares y asesoramiento genético a los familiares directos de un paciente con FQ confirmada, se asocia con una disminución de la incidencia de la enfermedad?**

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Familiares directos de pacientes con FQ	Consejería genética	No evaluación	Incidencia de FQ
	Estudios moleculares		

Introducción a la pregunta:
Se calcula que en el mundo, con amplias variaciones regionales, 1 de cada 25 personas es portadora sana de la enfermedad. Para nuestro país, los informes sugieren que 1 de cada 84 personas es portadora de la mutación F508del, según estos datos, en Colombia una de cada 7056 parejas está en riesgo de tener un hijo con FQ (50, 51)

La determinación de portadores es una medida de prevención primaria, que, a través del asesoramiento genético, permite informar a las parejas el riesgo de tener un hijo afectado con esta enfermedad de gran morbi-mortalidad. En los países en los cuales se ha establecido la determinación de portadores de FQ, mediante la tamización preconcepcional y el asesoramiento genético, se han logrado disminuir las tasas de concepción hasta en un 60% y en consecuencia a una reducción en la incidencia de la enfermedad cercana al 50% (52).

Los familiares en primer grado de un paciente con FQ tienen un riesgo elevado de ser heterocigotos respecto a las mutaciones de la enfermedad y de acuerdo a la tasa de portadores en Colombia, el riesgo de estos familiares de tener un hijo con la enfermedad podría ser alrededor de 10 veces el de la población general.

La importancia del asesoramiento genético radica en ofrecer una adecuada consejería genética, que les permita a las parejas, optar por alternativas reproductivas conducentes a la prevención de la aparición de nuevos casos o al tratamiento temprano de los afectados. El alto impacto económico y social que representa para la familia un hijo con FQ justifica plenamente la asesoría genética.

El impacto individual y emocional de la tamización en los portadores de FQ ha sido evaluado en las poblaciones en que se ha implementado como práctica rutinaria, indicando que no hay diferencias significativas entre portadores y no portadores en aspectos como ansiedad e incertidumbre reproductiva y, por el contrario, quienes han sido positivos, al conocer más acerca de la enfermedad, logran una mejor planeación y toma de decisiones reproductivas. A pesar de ello, algunos autores han documentado que uno de los aspectos negativos de la tamización es la estigmatización social negativa de los portadores, quienes, en algunos casos, no logran una buena integración a su familia y a la sociedad en general. Estos aspectos son de la mayor importancia al momento de iniciar búsquedas masivas de portadores en población sana por lo que deben estar acompañadas de un asesoramiento interdisciplinario permanente (53, 54).

Resumen de la evidencia:
Se realizó una búsqueda inicial de guías sin obtener resultado. Posteriormente se realizó la búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura, sin obtener ningún resultado. Se procedió a la búsqueda de estudios primarios. La búsqueda arrojó 236 posibles. Se revisaron de manera completa 23 estudios. Finalmente se incluyeron 3 estudios que pudiesen ayudar a contestar la pregunta.

El estudio de Scotet 2008 (55) es un estudio de cohortes, una en Bretaña y otra la de Veneto / Trentino. La prueba de tamizaje fue análisis de mutación de CFTR (Cystic fibrosis transmembrane regulator conductance). Las interrupciones del embarazo en parejas que ya tenían un niño con FQ fue de 58,2% en Bretaña vs 58,1% en Veneto / Trentino. Las interrupciones en parejas por su historia familiar positiva fue en Bretaña: 13,9% Vs Veneto / Trentino: 9,7%. Las interrupciones en parejas con detección de un intestino ecogénico fue en Bretaña 26.6% vs 3,2% en Veneto /Trentino. Las tasas de incidencia de FQ ajustada por la frecuencia de interrupciones fue de 30,5% en Bretaña (incidencia inicial: 1/3153 vs incidencia post-interrupción: 1/2191, p=0,0002) y de 12% de Veneto / Trentino (incidencia inicial: 1/3540 vs incidencia post-interrupción: 1/3116, p= 0,16), esto fue significativamente superior en Bretaña que en Veneto/Trentino (1/2191 vs 1/3116, p<0,0001). Los autores mencionan que estos resultados se deben a la amplia implementación del diagnóstico prenatal en Veneto / Trentino mientras que en Bretaña se ha realizado más tamizaje de recién nacidos.

El estudio de Castellani 2009 (49) reporta una cohorte de la región Occidental donde las pruebas de tamizaje de FQ se ofrecen a los familiares de los pacientes con FQ o a parejas infértiles con fertilización in vitro (2 Laboratorios). Y una Cohorte de región oriental donde las pruebas de tamizaje de FQ se ofrecen a parejas de la población general y a parejas con antecedentes familiares de FQ (18 Laboratorios). La prueba de tamizaje fue análisis de mutación de CFTR (Cystic fibrosis transmembrane regulator conductance). Para las dos regiones, la detección de portadores se correlaciono significativamente con la disminución de la Incidencia de FQ (coeficiente de correlación = -0,53, IC 95 %, -0,20 a -0,74; p=0,003). Al realizar el ajuste de incidencia por interrupción del embarazo, la disminución media anual de incidencia fue de 0,145 (IC 95%, 0,05 a 0,24, p <0,001) por 1.0000 neonatos. La tasa de disminución fue mayor en la región orienta l (p=0,048).

Scotet 2012 (56) reporta resultados de pacientes nacidos antes y durante el programa de tamizaje. Se realizó diagnóstico prenatal a parejas con familiares con FQ y a padres de niños con FQ. Se realizaron 105 terminaciones del embarazo una vez instaurado el diagnóstico prenatal (Desde 1986). El 60% de las interrupciones se realizaron en los padres con hijos que tenían CF, el 23,8 % se realizaron en parejas cuyo riesgo era identificado después de la detección de algún signo que indicara FQ durante el embarazo, y el 16,2 % fueron hechas en parejas de riesgo identificados a través de pruebas familiares. La tasa de incidencia general es de 4,6/10.000 y disminuyó a 3,4/10.000 después de las interrupciones. La disminución de la incidencia fue disminuyendo significativamente cada 5 años así:

- cohorte de 1975-1979: incidencia: 5,0
- 1990-1994: Incidencia: 3,3 (p=0,0093)
- 1995-1999: Incidencia: 3,2 (p=0,0058)
- 2000-2004: Incidencia: 3,1 (p=0,0029)
- 2005-2009: Incidencia: 3,1 (p=0,0020)

La tasa de hermanos de niños con FQ disminuyó de 9,3% (1975-1989) a 3,2% (1990-2009), p = 0,0094.

De la evidencia a la recomendación:
A pesar de que la calidad de la evidencia es baja, el GDG consideró que la recomendación fuerte a favor se deriva de la reducción de la incidencia de la FQ, del impacto que un caso nuevo tiene para la familia y la sociedad, y de los costos de su tratamiento.

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Se recomienda realizar estudios moleculares a los familiares directos de los pacientes con FQ en edad reproductiva, por cuanto han demostrado disminuir la incidencia de la enfermedad, siempre y cuando vayan acompañados de asesoría genética, para optar por diferentes estrategias reproductivas.	Bajo	Fuerte a favor de la intervención
✓ El asesoramiento genético debe ser realizado por personal entrenado para tal fin; médico genetista o consejero genético. Debe incluir explicar al paciente y a su familia la historia natural de la enfermedad, la causa de la misma, los riesgos de recurrencia para cada miembro de la familia, los tratamientos disponibles y las opciones que tiene el paciente para su reproducción, de acuerdo con su riesgo particular. El asesoramiento no debe ser directivo y deben respetarse las decisiones del paciente.	**Punto de buena práctica**	

PREVENCIÓN SECUNDARIA

2. **En los pacientes con FQ con colonización inicial por *Pseudomonas aeruginosa*, ¿cuál es el esquema antibiótico más efectivo para su erradicación, y que logre mayor tiempo libre de nueva colonización por este germen?**

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Paciente con FQ y colonización inicial por *Pseudomonas aeruginosa*	Antibióticos anti *Pseudomonas aeruginosa*	No usarlos otros antibióticos anti *Pseudomonas aeruginosa*	Erradicación Tiempo libre de nueva colonización

Introducción a la pregunta:

Los pacientes con FQ tienen una alta susceptibilidad a las infecciones endobronquiales tempranas con alta probabilidad de convertirse en crónicas y ocasionar un daño pulmonar progresivo hasta ocasionar la insuficiencia respiratoria que constituye la principal causa de morbimortalidad. Al final de la primera década de la vida la infección por *Pseudomonas aeruginosa* es la predominante con el consiguiente impacto negativo en el curso de la enfermedad (57, 58).

Los datos del centro de fibrosis quística registran que del 65% al 70% de los pacientes entre los 18 a 24 años, tienen ya la infección por *P. aeruginosa* y que el 80% están colonizados a los 18 años de edad (59). La colonización por *Pseudomonas* precede a la infección crónica, en la cual hay mayor prevalencia de cepas mucoides. Adicionalmente, se ha sugerido la existencia de una relación entre el inicio de la infección crónica y el incremento de la morbilidad. Una vez se establece la infección crónica con un fenotipo mucoide de *P. aeruginosa,* su erradicación es casi imposible, aún con tratamiento intensivo.

Varios estudios han demostrado que la administración pronta de un antibiótico ante la detección temprana o primo infección por *P. aeruginosa* es efectiva en prevenir o retardar el inicio de la infección crónica. Los antibióticos, administrados por vía parenteral, inhalados o por vía oral son eficaces. Sin embargo el régimen óptimo y la duración del tratamiento no están claros. Los antibióticos inhalados son una opción muy atractiva por cuanto se administran altas concentraciones de antibiótico directamente al sitio de la infección minimizando la exposición sistémica (60, 61).

De acuerdo al consenso Europeo (62) se definen los siguientes estados en la infección por *P. aeruginosa*:

Colonización pulmonar por *P. aeruginosa*: Presencia de *P. aeruginosa* en el árbol bronquial sin signos directos (inflamación, fiebre, etc.) o indirectos (respuesta especifica de anticuerpos) de infección y daño tisular.

Colonización crónica pulmonar *P. aeruginosa*: Presencia de *Pseudomonas aeruginosa* en el árbol bronquial por lo menos 6 meses, basado en por lo menos 3 cultivos positivos con por lo menos 1 mes de intervalo entre ellos sin signos directos (inflamación, fiebre, etc.) o indirectos (respuesta especifica de anticuerpos) de infección y daño tisular."

Infección pulmonar por *P. aeruginosa*: Presencia de *Pseudomonas aeruginosa* en el árbol bronquial con signos directos (inflamación, fiebre, etc.) o indirectos (respuesta especifica de anticuerpos) de infección y daño tisular. La infección puede ser diagnosticada con base en respuesta positiva de anticuerpos en por lo menos 2 exámenes para pacientes que no expectoran y se presentan con cultivos bacterianos negativos.

Infección pulmonar crónica por *P. aeruginosa*: Presencia de *Pseudomonas aeruginosa* en el árbol bronquial por lo menos 6 meses basado en por lo menos 3 cultivos positivos con por lo menos 1 mes de intervalos entre ellos con signos directos (inflamación, fiebre , etc.) o indirectos (respuesta especifica de anticuerpos) de infección y daño tisular. La infección crónica puede ser diagnosticada con base en respuesta positiva de anticuerpos en por lo menos 2 exámenes para pacientes que no expectoran y se presentan con cultivos bacterianos negativos.

Primo infección: adquisición inicial de la *Pseudomonas aeruginosa* con o sin signos de infección o una nueva infección después de una erradicación exitosa de la *Pseudomonas*.

Erradicación: se considera erradicada la *Pseudomonas aeruginosa* cuando se encuentran al menos 3 cultivos consecutivos negativos, tomados con intervalos de un mes, durante los 12 meses siguientes a la terminación del tratamiento (63).

El diagnóstico de colonización o de infección por *Pseudomonas aeruginosa* se efectúa con los siguientes métodos:

- Cultivos: El esputo debe ser la muestra preferida, se toma cada 2 o 3 meses, cuando el paciente esté estable o cuando se sospeche infección. Una muestra adecuada de esputo debe contener menos de 10 células epiteliales y más de 25 polimorfonucleares por campo. En los pacientes que no expectoran se recomienda hacer inducción del esputo con solución salina hipertónica al 5% ó 7% durante 10 minutos. Si se fracasa la muestra deberá ser obtenida por hisopado faríngeo o succión endolaríngea (64, 65). Ocasionalmente se recomienda la toma por medio de fibrobroncoscopia, el cual se considera el "estándar de oro", pero por ser un método invasivo no se emplea de rutina. En una revisión de Cochrane se concluye que no hay evidencia clara que soporte el uso rutinario de la broncoscopia o del lavado broncoalveolar para el diagnóstico y manejo de la infección pulmonar en preescolares, comparados con las técnicas de rutina como los cultivos orofaríngeos o los síntomas (66). El valor predictivo negativo de un hisopado de tos para diagnosticar colonización por *P. aeruginosa* puede ser tan alto como 95%, con un bajo valor predictivo positivo de solo 44% (65).

- Es posible utilizar pruebas serológicas periódicas para la detección de anticuerpos contra antígenos de *Pseudomonas aeruginosa* con el propósito de evitar los falsos negativos de los cultivos. Se ha utilizado la titulación de anticuerpos contra tres antígenos producidos por la *Pseudomonas aeruginosa*: la elastasa, la proteasa alcalina y la exotoxina, que muestran gran inmunogenicidad. Estudios realizados en pacientes con fibrosis quística demostraron que

títulos positivos predicen una colonización por *P. aeruginosa*, aunque los cultivos estén negativos y su sola presencia puede determinar el uso de terapia de erradicación (67). Dentro de esta guía se evaluará la evidencia de esta intervención.

Resumen de la evidencia:

Se realizó una búsqueda inicial de guías que pudieran responder esta pregunta sin obtener resultado. Posteriormente se realizó la búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura, identificando una revisión reciente. Al evaluar la calidad de la misma, aplicando la plantilla de lectura crítica de SIGN, concluimos que es de alta calidad metodológica y por tanto apta para basar las recomendaciones.

La revisión de Langton y Smyth (68) (Publicada por la Colaboración Cochrane) es la que se tomó como base para el análisis. Esta revisión incluye 4 estudios, 95 pacientes, en rango de edad entre los 6 meses y los 18 años de edad con evidencia microbiológica de una aparición reciente de una infección respiratoria baja por *P. aeruginosa.* La intervención utilizada en 2 estudios (Gibson 2003, Wiesemann 1998) fue tobramicina (inhalada en uno y aerosolisada en otro) contra placebo; el otro estudio (Valerius 1991) comparó colistina inhalada + ciprofloxacina oral vs no tratamiento y el último comparó el uso de colistina inhalada + ciprofloxacina oral vs tobramicina inhalada (Proesmans 2008).

Analizando las posibles fuentes de sesgo de los estudios (ver gráfica de riesgos de sesgo), vemos que la calidad metodológica de los estudios no es la más adecuada. Hay que anotar que uno de los estudios (Gibson 2003) fue interrumpido tempranamente cuando solo se habían reclutado 21 de los 98 pacientes debido a un efecto beneficioso de la intervención (este estudio fue parcialmente financiado por la industria).

Los resultados más importantes fueron: Los 2 estudios que compararon tobramicina contra placebo encontraron una disminución en la positividad del cultivo para P. aeruginosa al mes y los 2 meses posteriores al esquema terapéutico (OR 0,06; IC del 95%: 0,01 a 0,33 y OR 0,15; IC del 95%: 0,03 a 0,65), respectivamente. El estudio que comparó colistina inhalada + ciprofloxacina oral vs no tratamiento encontró una disminución en la posibilidad de estar colonizado por pseudomona a las 24 meses de tratamiento (OR 0,12; IC del 95%: 0,02 a 0,79). El último estudio (Proesmans 2008), no encontró una diferencia significativa en la erradicación del germen a los 6 meses al comparar los 2 medicamentos (OR 0,43; IC del 95%: 0,08 a 2,28). Solo un estudio (Gibson 2003) evaluó efectos adversos y no encontró diferencia en riesgo de aparición de tos en los dos grupos tratados (OR 0,58; IC del 95%: 0,03 a 10,83).

Como el metaanálisis solo incluía estudios publicados hasta diciembre del 2008, se procedió a la búsqueda, en PubMed y Embase, de estudios aleatorizados que pudieran estar publicados en fechas posteriores y que pudieran servir para ajustar las recomendaciones. Para esta búsqueda se utilizaron los téminios y filtros siguientes: (("cystic fibrosis"[MeSH Terms] OR ("cystic"[All

Fields] AND "fibrosis"[All Fields]) OR "cystic fibrosis"[All Fields]) AND ("pseudomonas aeruginosa"[MeSH Terms] OR ("pseudomonas"[All Fields] AND "aeruginosa"[All Fields]) OR "pseudomonas aeruginosa"[All Fields])) AND (Clinical Trial[ptyp] AND ("2008/12/01"[PDAT] : "2013/12/31"[PDAT])).

La búsqueda arrojó 60 posibles estudios pero muchos fueron excluidos por distintas causas (diseño tipo cross-over, infección crónica por pseudomona, desenlaces no considerados por esta pregunta, estudios in vitro, etc.) finalmente se tomaron 4 estudios que se consideraban pudiesen ayudar a la evidencia.

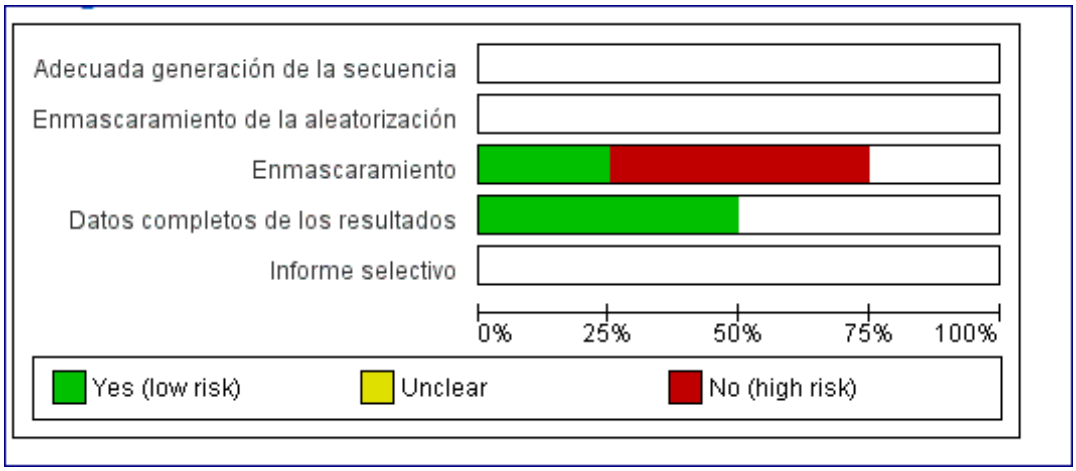
El estudio de Proesmans (69) es un estudio aleatorizado abierto, que comparó tobramicina inhalada (28 días) vs, colistina inhalada + ciprofloxacina oral (3 meses). La tasa de erradicación, al finalizar el tratamiento, fue muy similar en ambos grupos 79.3 % en el grupo de tobramicina comparado con 89,7 % en el grupo de 2 antibióticos (RR 0,88, 95% IC 0,71 – 1,11).

Taccetti (70) comparó tobramicina inhalada + ciprofloxacina contra colistina inhalada + ciprofloxacina, en 223 pacientes encontrando resultados similares al estudio anterior. Con un porcentaje de erradicación de 65,2 % en el primer grupo comparado con 62. 8 % en el grupo control (RR 0,90, 95% IC 0,52 – 1,55) la tasa de permanencia libre de pseudomona igualmente fue parecidas en ambos grupos.

Treggiari (71) publicó un estudio multicéntrico, aleatorizado y ciego con 304 niños. Comparó 4 intervenciones: Tobramicina inhalada + ciprofloxacina y tobramicina inhalada + placebo. Estas intervenciones fueron probadas de manera cíclica cada 3 meses o cada 4 meses cuando el cultivo para pseudomona era positivo. La tasa de exacerbación pulmonar que requirió hospitalización para manejo antibiótico fue similar si se compara la terapia cíclica con la basada en el resultado del cultivo, 16 % vs 17 % respectivamente (HR 0,95, 95% IC 0,54 a 1,66), esta tasa fue semejante en el grupo que recibió ciprofloxacina y en el que recibió placebo. El porcentaje de pacientes libres de reinfección por pseudomona fue muy parecido en el grupo que recibió ciprofloxacina comparado con placebo (66 % vs 64%).

Finalmente Ratjen (72) en un estudio multicéntrico aleatorizado, en 88 pacientes comparó 2 esquemas de duración del tratamiento con tobramicina inhalada (28 vs 56 días). Encontrando que no hay superioridad en el tratamiento más prolongado cuando se compara con los 28 días. Con un tiempo promedio de recurrencia de 26,1 y 25,8 meses seguido del tratamiento por 28 y 55 meses respectivamente (HR 0,81, 95% IC 0,37 a 1,75).

Gráfica de riesgo de sesgos



Gráficas de bosque

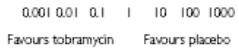
Analysis 1.3. Comparison 1 Inhaled tobramycin versus placebo, Outcome 3 Positive respiratory culture for P. aeruginosa (combined available case analysis).

Review: Antibiotic strategies for eradicating Pseudomonas aeruginosa in people with cystic fibrosis

Comparison: 1 Inhaled tobramycin versus placebo

Outcome: 3 Positive respiratory culture for P. aeruginosa (combined available case analysis)

Study or subgroup	Tobramycin n/N	Placebo n/N	Odds Ratio M-H,Fixed,95% CI	Weight	Odds Ratio M-H,Fixed,95% CI
1 At 1 month					
Gibson 2003	0/8	11/13		67.4 %	0.01 [0.00, 0.30]
Wiesemann 1998	3/8	7/9		32.6 %	0.17 [0.02, 1.44]
Subtotal (95% CI)	**16**	**22**		**100.0 %**	**0.06 [0.01, 0.33]**
Total events: 3 (Tobramycin), 18 (Placebo)					
Heterogeneity: Chi² = 1.82, df = 1 (P = 0.18); I² =45%					
Test for overall effect: Z = 3.32 (P = 0.00091)					
2 At 2 months					
Gibson 2003	2/8	7/9		51.9 %	0.10 [0.01, 0.90]
Wiesemann 1998	2/8	8/13		48.1 %	0.21 [0.03, 1.47]
Subtotal (95% CI)	**16**	**22**		**100.0 %**	**0.15 [0.03, 0.65]**
Total events: 4 (Tobramycin), 15 (Placebo)					
Heterogeneity: Chi² = 0.27, df = 1 (P = 0.61); I² =0.0%					
Test for overall effect: Z = 2.54 (P = 0.011)					



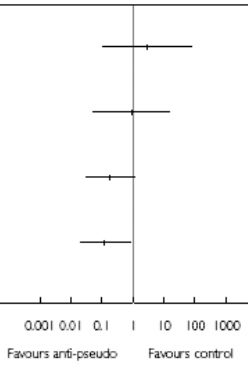
Analysis 2.1. Comparison 2 Oral ciprofloxacin and inhaled colistin versus no treatment, Outcome 1 Proportion colonised with P. aeruginosa.

Review: Antibiotic strategies for eradicating Pseudomonas aeruginosa in people with cystic fibrosis

Comparison: 2 Oral ciprofloxacin and inhaled colistin versus no treatment

Outcome: 1 Proportion colonised with P. aeruginosa

Study or subgroup	Anti-pseudo n/N	Control n/N	Odds Ratio M-H,Fixed,95% CI	Odds Ratio M-H,Fixed,95% CI
1 At 3 months				
Valerius 1991	1/14	0/12		2.78 [0.10, 74.70]
2 At 6 months				
Valerius 1991	1/14	1/12		0.85 [0.05, 15.16]
3 At 12 months				
Valerius 1991	2/14	6/12		0.17 [0.03, 1.09]
4 At 24 months				
Valerius 1991	2/14	7/12		0.12 [0.02, 0.79]



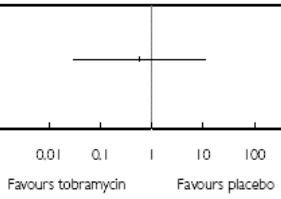
Analysis 1.7. Comparison 1 Inhaled tobramycin versus placebo, Outcome 7 Adverse events.

Review: Antibiotic strategies for eradicating Pseudomonas aeruginosa in people with cystic fibrosis

Comparison: 1 Inhaled tobramycin versus placebo

Outcome: 7 Adverse events

Study or subgroup	Tobramycin n/N	Placebo n/N	Odds Ratio M-H,Fixed,95% CI	Odds Ratio M-H,Fixed,95% CI
1 Cough				
Gibson 2003	7/8	12/13		0.58 [0.03, 10.86]



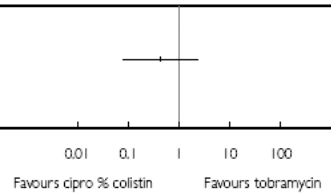
Analysis 3.1. Comparison 3 Oral ciprofloxacin andinhaled colistin versus inhaled tobramycin, Outcome 1 Positive respiratory culture for P.aeruginosa.

Review: Antibiotic strategies for eradicating Pseudomonas aeruginosa in people with cystic fibrosis

Comparison: 3 Oral ciprofloxacin and inhaled colistin versus inhaled tobramycin

Outcome: 1 Positive respiratory culture for P.aeruginosa

Study or subgroup	Ciprofloxacin % Inhaled colistin n/N	Inhaled tobramycin n/N	Odds Ratio M-H,Fixed,95% CI	Odds Ratio M-H,Fixed,95% CI
1 At 6 months				
Proesmans 2008	3/10	8/16		0.43 [0.08, 2.28]



De la evidencia a la recomendación:

No existe evidencia sobre la superioridad de un esquema antibiótico para la erradicación de *P. aeruginosa*. Por otra parte, los estudios no demuestran mayor efectividad con el tratamiento prolongado de tobramicina por 56 días cuando se compara con el tratamiento por 28 días. Así mismo, una terapia cíclica no mostró ser más eficaz que la terapia basada en el resultado del cultivo de esputo. Siendo igualmente eficaces deben considerarse factores como preferencias, costos y adherencia al tratamiento. Queda por aclarar las implicaciones de este tratamiento de erradicación sobre la aparición de *Sternotrophomonas maltophilia* reportada solamente en el estudio de Tacceti.

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Se recomienda realizar un esquema antibiótico de erradicación cuando se identifique una colonización inicial por *Pseudomonas aeruginosa.* Los diferentes esquemas de antibióticos han mostrado ser igualmente efectivos para su erradicación y tiempo libre de nueva colonización para este germen. Los esquemas de tratamiento son: 7. Tobramicina nebulizada 300 mg cada 12 horas, por 28 días (Gibson) 8. Tobramicina nebulizada 300 mg cada 12 h (28 d) + Ciprofloxacina 15 a 20 mg /k 2 v al dia (14 d) (Tegliari) 9. Colistimetato de sodio 2 MU cada 12 horas + Ciprofloxacina oral 10 mg/ kg /dosis cada 8 horas por 3 meses	Moderada	Fuerte a favor de la intervención

(Proesman) 10. Colistimetato de sodio 1'000.000 UI cada 12 horas + Ciprofloxacino oral 250- 750 mg cada 12 horas por 3 semanas (Valerius) 11. Colistimetato de sodio 2 MU cada 12 horas + Ciprofloxacina 30 mg/k/dia dividido en 2 dosis por 28 dias (Taccetti) 12. Tobramicina nebulizada 300 mg cada 12 horas + Ciprofloxacina 30 mg/k/dia dividido en 2 dosis por 28 dias (Taccetti)		
✓ Una vez diagnosticados los pacientes con FQ deben ser monitorizados con cultivos de esputo, hisopado faríngeo o de tos con una periodicidad de 2 a 3 meses. ✓ Si el paciente no es productor de esputo deben usarse métodos alternativos para la búsqueda de infección respiratoria como hisopado faríngeo, hisopado de tos, aspirado nasofaríngeo o esputo inducido, entre otros. ✓ Siempre que se efectúe un tratamiento para la erradicación de *Pseudomonas aeruginosa* es necesario confirmarlo con tres cultivos de esputo o hisopado faríngeo con un mes de intervalo y mantener un seguimiento estricto por 2 años.	**Puntos de buena práctica**	

3. **¿En lactantes y niños con FQ, menores de 2 años, la administración prolongada profiláctica de antibióticos anti *Staphylococcus aureus* comparado con la administración de antibióticos a necesidad puede disminuir las exacerbaciones pulmonares y la colonización por *Staphylococcus aureus*?**

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Niños menores de 2 años	Profilaxis antibiótica prolongada anti *S. aureus*	Antibiótico anti *S. aureus* a necesidad	Exacerbaciones pulmonares
			Colonización

Introducción a la pregunta:
En la historia natural de la FQ la infección de la vía aérea por diversos microorganismos ocurre de manera gradual a través de los años. Un germen que, generalmente, causa infección en edades tempranas es el *Staphylococcus aureus*. Actualmente se reconoce la importancia de tratar las exacerbaciónes de los síntomas respiratorios causada por ésta bacteria, pero existe controversia en cuanto a la indicación de la profilaxis antibiótica temprana y prolongada contra *S. aureus.*

Este aspecto se ha tratado de resolver desde hace más de 20 años, y aún no parece estar completamente definido; existen dos corrientes de pensamiento alrededor de esta condición. Los autores que están a favor de la profilaxis temprana y prolongada piensan que la presencia del estafilococo en la vía aérea puede condicionar una respuesta inflamatoria persistente que conduciría al daño de la vía aérea, al desarrollo temprano de bronquiectasias y al deterioro de la función pulmonar (73-76). El otro enfoque del problema sostiene que el uso continuo de profilaxis contra el estafilococo favorece la infección por *Pseudomonas* (77). Por lo antes anotado, es importante establecer una recomendación, de acuerdo con la revisión y análisis de la mejor evidencia disponible, que unifique la práctica clínica en nuestro medio.

Resumen de la evidencia:
Se realizó una búsqueda inicial de guías que pudieran responder esta pregunta sin obtener resultado. Posteriormente se realizó la búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura, identificando una revisión de Smyth 2012 (78).

Esta revisión incluye 4 estudios (Chatfield 1991; Schlesinger 1984; Stutman 2002; Weaver 1994) parar un total de 401 niños. La intervención es cualquier antibiótico profiláctico oral administrado de forma continua durante un año comparado no recibir profilaxis. Ambos grupos podrían recibir cursos intermitentes de antibióticos "según necesidad", según síntomas.

Analizando la figura gráfica riesgo de sesgos encontramos una calidad de la RSL aceptable. Sólo el estudio Stutman 2002 fue doble ciego (bajo riesgo de sesgo). Stutman 2002 y Weaver 1994 describieron el método de generación de la asignación en secuencia y la ocultación de la asignación (riesgo bajo de sesgo). Chatfield 1991 y Schlesinger 1984 no publican como se realizó la asignación aleatoria (riesgo de sesgo incierto). Los estudios de Chatfield 1991; Schlesinger 1984 y Weaver 1994 no fueron cegados y no usaron placebo (riesgo potencial de sesgo).

En el estudio de Stutman 2002 no encontró ninguna diferencia significativa entre la profilaxis y el placebo para el VEF1 con una diferencia de medias (DM) de 0,00 (IC 95 % -0,08 a 0,08) y para CVF la diferencia de medias fue de 0,10 (IC 95%: 0,01 a 0,19) respectivamente.

El Metaanálisis (MA) muestra que hay significativamente menos aislamiento de S. aureus en el grupo que recibió profilaxis al año (OR: 0,27 IC 95% 0,15, 0,4), dos (OR: 0,21 IC 95% 0,13, 0,35),

tres (OR 0,22 IC 95% 0,13, 0,38) cuatro (OR 0,10 IC 95% 0,04, 0,25], cinco (OR 0,09 IC 95% 0,03, 0,26) y seis años (OR: 0,11 IC 95% 0,03, 0,46).

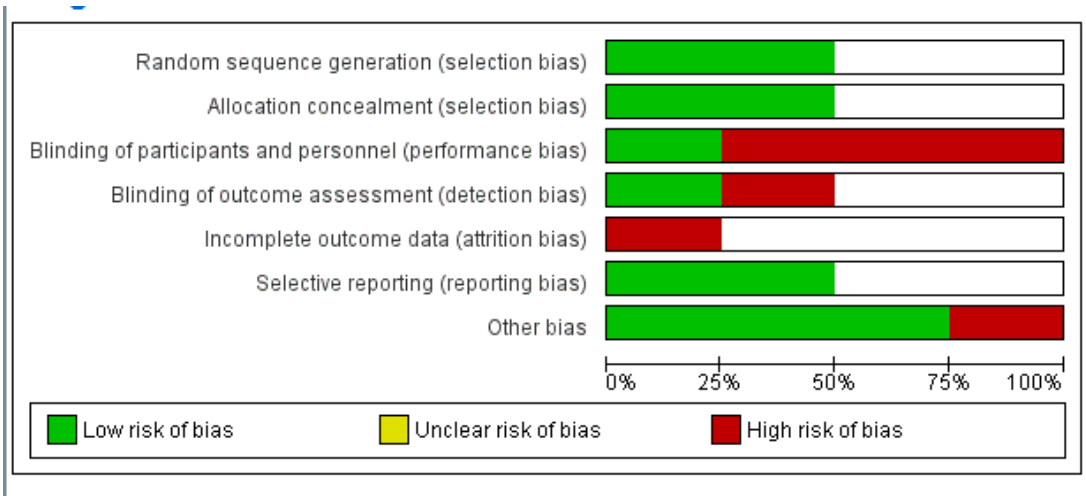
El MA publicó que no hay diferencias significativas para el aislamiento de P. aeruginosa en el grupo que recibió profilaxis comparado con el grupo control al año (OR: 1,42 IC 95% [0,77, 2,60], dos años OR: 0,74 IC 95% 0,45, 1,23], tres años OR: 0,88 IC 95% 0,51, 1,51], cuatro años OR: 1,28 IC 95% 0,62, 2,64], cinco años OR: 1,97 IC 95% 0,85, 4,58] y seis años (OR: 3,67 IC 95% 0,77, 17,35].

El MA reporta que no se encontraron diferencias para efectos adversos como: rash (OR: 0.40 IC 95% -0,07, 0,87], dermatitis del pañal (OR: 0,90 40 IC 95% -1,06, 2,86] y mayor frecuencia de las deposiciones (OR: 0,20 IC 95% -2,18, 2,58] y tampoco para días de hospitalización (DM: 0,88 IC 95% -1,35, 3,10)

El estudio de Stutman 2002 no encontró diferencias estadísticas entre el tratamiento y grupo control para: días adicionales de antibióticos (DM -37,10 IC 95% -78,73, 4,53), número de niños que reciben antibiótico adicional (OR: 0,18 IC 95% 0,01, 3,60]

Como la RSL solo incluía estudios publicados hasta 2012 se procedió a la búsqueda en PubMed y en Embase de estudios aleatorizados que pudieran estar publicados en fechas posteriores y que pudieran servir para ajustar las recomendaciones. No se encontraron ensayos clínicos publicados posteriores a la publicación de Smyth 2012.

Gráfica de riesgo de sesgos



De la evidencia a la recomendación:
Existen varios estudios que tratan de justificar el uso de la profilaxis antibiótica contra *S. aureus*, sin embargo, el único beneficio clínico encontrado ha sido la reducción en el aislamiento de la bacteria en las vías aéreas. El GDG considera que dado el nulo impacto sobre los desenlaces críticos, el riesgo de colonización más temprana por *P. aeruginosa* documentado en algunos estudios, los costos y las dificultades que para el paciente implica el uso permanente de un medicamento, se realiza la recomendación es fuerte en contra de la intervención. Se sugiere que, a esta edad, los antibióticos sean administrados si se presentan exacerbaciones.

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
En menores de 2 años con fibrosis quística no se recomienda la profilaxis antibiótica prolongada contra *Staphylococcus aureus,* puesto que no previene las exacerbaciones ni mejora la función pulmonar cuando se compara con los antibióticos a necesidad.	Baja	Fuerte en contra de la intervención

DIAGNÓSTICO

4. Entre TACAR (tomografía de alta resolución) de tórax y pruebas de función pulmonar, ¿Cuál es la mejor prueba para la clasificación y seguimiento de los pacientes con FQ?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con FQ	TACAR	Otro	Clasificación
	Pruebas de función pulmonar (VEF_1)		Seguimiento

Introducción a la pregunta:
El compromiso pulmonar en la FQ se caracteriza por bronquiectasias progresivas y enfermedad de las pequeñas vías aéreas. La detección temprana de la afectación pulmonar es un aspecto importante dado que a menudo se presenta antes de que se presenten síntomas clínicos evidentes. Existen pruebas de que los cambios estructurales del pulmón se producen tempranamente en la vida (79-81).

Es crucial la detección del grado de daño estructural en el momento del diagnóstico el que se debe realizar con los métodos más sensibles y específicos. Sin embargo es importante definir cuales estrategias permitirán clasificar la severidad de la enfermedad al momento del diagnóstico de una manera completa y así mismo también definir estrategias que deben ser

utilizadas para el monitoreo en el seguimiento de la progresión de la enfermedad pulmonar en fibrosis quística.

Importancia clínica de las Bronquiectasias: bronquiectasia se define como un ensanchamiento irreversible de las vías respiratorias, reconocerlas y evaluar su progresión es una característica clínica relevante de la enfermedad pulmonar en FQ por las siguientes razones: Las bronquiectasias aparecen tempranamente como parte del compromiso pulmonar del paciente con FQ (79, 81, 82), son un componente importante de la enfermedad pulmonar en etapa terminal y se asocian a una alta mortalidad en los pacientes con enfermedad pulmonar en estadio final (83) . Las bronquiectasias se asocian a cambios inflamatorios (84, 85), son un factor de riesgo para las exacerbaciones pulmonares que requieren de terapia endovenosa (86, 87) y se asocian con deterioro de la calidad de vida (88).

La prevención de la progresión de las bronquiectasias es, por lo tanto, un objetivo importante de la terapia. Cuando se presentan el tratamiento tienen que ser dirigido a prevenir su progresión y la efectividad del mismo debe ser monitoreado.

Importancia clínica de la enfermedad de las pequeñas vías aéreas: el compromiso de las vías aéreas pequeñas es otro componente importante de la enfermedad pulmonar en su estadio final. Aunque la fisiopatología no está bien definida y su relevancia clínica está menos validada que la de las bronquiectasias, se conoce que puede estar presente en la vida temprana (79, 81) y, a diferencia de las bronquiectasias, la enfermedad de las vías aéreas pequeñas es reversible en alguna medida con tratamiento adecuado (89, 90). Se ha demostrado que su detección mediante TAC impacta la calidad de vida (88).

Los exámenes disponibles para la evaluación del compromiso pulmonar son: la radiografía de tórax, las pruebas de función pulmonar como la espirometría y la tomografía computarizada de alta resolución (TACAR) de tórax. Sin embargo, la importancia de la radiografía de tórax en la evaluación de la enfermedad ha sido limitada debido a su pobre sensibilidad y especificidad para detectar daño estructural (91, 92) . Durante la última década la TACAR se ha convertido en el estándar de oro para determinar la gravedad y progresión de las bronquiectasias. La enfermedad de las pequeñas vías aéreas puede ser monitoreada mediante la espirometría, las técnicas de lavado de respiraciones múltiples y el TAC de tórax (93).

La atención moderna de la FQ utiliza un enfoque multimodal para controlar el compromiso y personalizar el tratamiento según las necesidades del paciente. Es por esta razón que esta pregunta buscará definir recomendaciones de cómo debe abordarse el paciente al momento del diagnóstico para definir el grado de compromiso estructural y que modalidades se recomienda que se usen para definir la progresión del compromiso pulmonar. El número de modalidades utilizadas para la vigilancia ha aumentado, este incremento de las herramientas disponibles requiere de comparaciones necesarias entre las modalidades para evaluar la exactitud, sensibilidad, estado de validación, el impacto en la toma de decisiones clínicas, e idealmente evaluar el impacto en los resultados a largo plazo. Claramente, no hay una única

modalidad que sea capaz de capturar todos los aspectos relevantes de la enfermedad pulmonar de la FQ, incluyendo su heterogeneidad, aspecto que sólo conduce a una mayor dificultad para identificar anormalidades irreversibles en forma temprana. Del mismo modo, los médicos que manejan FQ utilizan la información proporcionada por el seguimiento de múltiples modalidades para entender la evolución de la enfermedad. Para ello, el médico debe tener un firme entendimiento de las fortalezas y debilidades de cada modalidad.

Aunque el VEF1 ha sido el marcador más usado de enfermedad pulmonar en FQ, los avances en el manejo de la FQ han producido que en los últimos años, se éste observando un más lento deterioro en la función pulmonar y según algunos estudios es menor del 1 % anual (94, 95). Una consecuencia de esta reducción de la disminución de la función pulmonar es que el VEF se ha convertido en un marcador menos sensible de la progresión de la enfermedad en la FQ, especialmente en el grupo de edad pediátrico (96, 97). El TAC está ampliamente disponible y relativamente fácil de realizar en los niños mayores y adolescentes. Pese a las preocupaciones legítimas con respecto a los efectos a largo plazo de la exposición a la radiación, ha habido mucho interés en esta modalidad como una herramienta de seguimiento de la progresión de la enfermedad en la FQ (98). Un número de sistemas de puntuación de la severidad en el TAC de tórax se han desarrollado y validado para cuantificar el daño estructural en fibrosis quística (99). Los estudios han demostrado una relación entre los resultados de TAC y los resultados clínicos finales en la FQ, como las exacerbaciones pulmonares (100) y la infección por *P. aeruginosa* (101), otros estudios han demostrado una diferencia significativa en las puntuaciones de TAC antes y después de una intervención en la FQ (102, 103). Por último, estudios recientes han demostrado que la CT puede predecir el futuro deterioro de la enfermedad pulmonar de la FQ y la mortalidad (83, 104).

Resumen de la evidencia:

Se realizó una búsqueda inicial de guías que pudieran responder esta pregunta sin obtener resultado. Posteriormente se realizó la búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura, en donde tampoco se identificó ninguna que pudiese responder la pregunta. Se procedió entonces a la búsqueda de estudios primarios con los filtros previamente establecidos y se encontraron, una vez excluidos aquellos no considerados relevantes, 5 estudios los cuales se revisaron de manera completa. El estudio de Sanders 2011 (104) no se consideró para la evidencia ya que se trataba de un estudio retrospectivo con una calidad no muy clara y en el cual la evaluación de ambas pruebas no se realizaban de manera simultánea sino que había un intervalo de hasta 7.5 años entre ellas. Por lo tanto la evaluación de la evidencia se basa en 4 estudios.

Demirkazik 2001 (105) realizó un estudio prospectivo en 40 pacientes con una edad promedio de 6 años que buscaba evaluar el estado pulmonar mediante TACAR utilizando el la puntuación de severidad de Bhalla comparando con una puntuación de la radiografía de tórax (Shwachman- Kulczycki), adicionalmente realizó medición de pruebas pulmonares (VEF1) a 14 de ellos. Entre los resultados reportan una correlación entre TACAR y VEF1 de 0.66 (p=0,01) al igual que entre la radiografía de tórax y el VEF1 de 0,56 (p=0,02).

Brody en el 2004 (106) realiza un estudio multicéntrico en 60 niños con el objetivo de evaluar la relación entre una puntuación en el TACAR y las pruebas de función pulmonar. Los autores encontraron que la correlación entre el TACAR y VEF1 si bien fue significativa (p= 0,005) esta fue moderada (r= - 0,46) y que quizás esta correlación era mejor cuando se analizaba al subgrupo de pacientes con mayor compromiso pulmonar, dado por un VEF1 menor de 85 (r= -0,49) pero esta no era significativa (p=0,06).

En el 2004 de Jong publica 2 estudios. El primero de ellos (97) es un estudio prospectivo en 48 pacientes estables con un promedio de edad de 11 años, sin exacerbación pulmonar. A estos pacientes se les realizó como parte de su rutina de control para la fibrosis quística un TACAR (en el cual se calcularon hasta 5 escalas) y un VEF1 casi simultáneamente. Estos resultados se compararon con los obtenidos por unos nuevos estudios imagenológicos y pruebas pulmonares tomadas posteriormente en un intervalo de aproximadamente 2 años. Los autores concluyen que si bien las 5 escalas mostraron una alteración pulmonar progresiva significativa, las pruebas pulmonares permanecieron sin alteración e incluso en algunos caso mejoraron, lo que haría al TACAR una prueba más sensible para la detención de daño pulmonar progresivo y que esta no se correlaciona con los resultados de las pruebas pulmonares. Sin embargo la correlación entre TACAR y VEF1 tanto en la medición inicial (r – 0,49, p=0,0001) como en la segunda (r – 0,58, p=0,0001) fue significativa.

El segundo estudio (107) es realizado en 25 pacientes y se trata de un estudio retrospectivo en donde se realizó TACAR como parte del protocolo de seguimiento y se comparó con pruebas pulmonares tomadas casi simultáneamente. Los resultados muestran una correlación significativa y buena que va entre r= -0,69 a -0,73 (p < 0,01) entre las 5 escalas medidas por TACAR y el VEF1 tomado mediante espirometría.

De la evidencia a la recomendación:

La evidencia disponible demostró variabilidad en el grado de correlación entre TACAR de tórax y VEF_1 para la clasificación y el seguimiento de la enfermedad pulmonar en FQ. A pesar de la utilidad de la TACAR de tórax en la detección temprana del daño estructural, el GDG tuvo en consideración que esta prueba puede generar efectos secundarios a largo plazo por la exposición a la radiación, que no hay claridad sobre el intervalo óptimo de realización de la prueba durante el seguimiento y su capacidad de predecir la evolución del paciente. Por lo tanto, es importante individualizar su uso, decidiendo si generará cambios en las decisiones clínicas sobre el tratamiento y utilizando un protocolo de baja radiación. Tanto en lactantes como en pre escolares se pueden realizar pruebas de función pulmonar, si están disponibles. Para mayores de 5 años, el VEF_1 obtenido en una espirometría es una prueba ampliamente disponible, útil para el seguimiento a largo plazo, y para el diagnóstico y la monitorización de las exacerbaciones pulmonares.

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
La evidencia muestra que tanto el VEF_1* como la TACAR** de tórax son pruebas útiles para la clasificación y seguimiento de los pacientes con fibrosis quística, sin embargo, debido a su variable correlación se recomienda:		
4a. En mayores de 5 años se recomienda evaluar la función pulmonar mediante la curva flujo-volumen (VEF_1) para clasificar y monitorizar el deterioro pulmonar.	Moderada	Fuerte a favor de la intervención
4b. Se recomienda que la evaluación del daño estructural; bronquiectasias y enfermedad de la vía aérea pequeña, se realice mediante TACAR de tórax con cortes en inspiración y espiración dado que la radiografía de tórax tiene una pobre sensibilidad y especificidad para detectarlos.	Moderada	Fuerte a favor de realizar la intervención
✓ La espirometría debe realizarse cada 3 a 6 meses, en el seguimiento del paciente con Fibrosis Quística y para el diagnóstico y monitoreo de las exacerbaciones pulmonares. ✓ La TACAR de tórax así sea realizada con protocolo de baja radiación, no debe repetirse antes de 2 a 3 años. ✓ En menores de 5 años puede no haber correlación entre los síntomas y la función pulmonar o el daño estructural.	**Puntos de buena práctica**	

* VEF_1 volumen espiratorio forzado en el primer segundo
** TACAR: Tomografía axial computarizada de alta resolución

Ver ANEXO 6. Puntajes clínicos y radiológicos: Score Brody, Score Brasfield y Score de Bhalla, Score Shwachman-Kulczycki).

5. ¿En los recién nacidos, la realización de la tamización neonatal para diagnóstico temprano de la FQ ha demostrado efectos positivos en los desenlaces clínicos del paciente con FQ comparados con los pacientes a quienes se hace el diagnóstico cuando empieza la clínica?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Recién nacido	Tamización neonatal	Diagnóstico posterior por clínica	Desenlaces clínicos

Introducción a la pregunta:

La Tamización Neonatal (TN) es una prueba realizada en el recién nacido para detectar tempranamente enfermedades autosómicas recesivas como la FQ, ya que la clínica a esta edad en la mayoría de las oportunidades no ayuda en el diagnóstico (108-110). Esta prueba es útil para realizar intervenciones tempranas en el paciente y su familia, determinar la incidencia de la enfermedad, mejorar la calidad y expectativa de vida y realizar consejería genética (111). Los programas de TN deben asegurar que el beneficio en la población objeto de la prueba, sea superior a los daños que pudiera ocasionar. Por lo anterior, en estos programas debe existir una evidencia firme de que el diagnóstico y el tratamiento precoz proporcionará mayores beneficios que posibles daños (112).

El TN se realiza mediante la medición de tripsinógeno inmunorreactivo (TIR) en muestras de sangre seca del talón (del 2do al 5to día de vida) o del cordón umbilical. Para reducir los falsos positivos, el recién nacido con niveles elevados de TIR entra en un algoritmo que en función de las diferentes estrategias de cada ciudad, puede incluir ya sea una segunda muestra de sangre entre el día 14 a 21 de vida para la medición de un nuevo TIR (TIR/TIR) (113), o la determinación de las mutaciones del gen CFTR en un estudio genético en la muestra tomada inicialmente (TIR/DNA), por lo que incluye un solo paso (111, 112, 114, 115), con la ventaja de hacer el diagnóstico más temprano y con menos pérdidas (a los 11 días de vida con el TIR/DNA vs el primer mes de vida con el método TIR/TIR) (111, 116). La selección la estrategia (TIR/TIR o TIR/DNA) depende de la región que la vaya a implementar; para esto es indispensable un análisis de costo efectividad y la identificación de las mutaciones para FQ más prevalentes en esa población (117).

La distribución de los valores de TIR puede variar de acuerdo al kit de laboratorio utilizado, los programas de TN deben establecer sus propios puntos de corte basado en población sana (115). Si se identifican dos valores elevados de TIR, o un valor elevado de TIR con mutaciones específicas para FQ debe continuarse el algoritmo diagnóstico de forma inmediata (115).

Se han establecido algunas desventajas del TN en FQ como serían el posible incremento de la incidencia de infecciones tempranas por *Pseudomonas aeruginosa*, la probabilidad de falsos negativos lo que llevaría a retraso en el diagnóstico y la ansiedad en los padre y familiares generada por la toma y el resultado de la prueba (3).

No es fácil determinar la eficacia de este tipo de intervención. Los únicos dos estudios controlados randomizados que evaluaron los efectos del tratamiento temprano como resultado de la tamización neonatal demostraron beneficios nutricionales. Sin embargo, no está claro el beneficio sobre la función pulmonar y el impacto real en la sobrevida posiblemete por factores de confusión como el genotipo severo, el estado pancreático y la adquisición temprana del pseudomona aeruginosa (118).

Es importante que se precisen los beneficios demostrados con evidencia y poder así sustentar la posibilidad de implementar la tamización neonatal en nuestro país.

Resumen de la evidencia:
Se realizó una búsqueda inicial de guías sin obtener resultado. Se realizó la búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura, identificando la de Southern 2009 (119).

Esta revisión incluye los estudios de UK Trial 1991; Wisconsin 1998, Mischler 1998 y Farrell 2003 que incluyeron 1'124.483 recién nacidos, 552.354 (49,1%) se asignaron para el grupo de tamizaje y 572.129 (50,9%) para el grupo de control. Un total de 210 pacientes con FQ se incluyeron en el análisis final. La edad varió de 0 a 16 años. El seguimiento varió desde un año a 16 años (119).

La intervención fue cualquier prueba de tamizaje neonatal que permita a los lactantes con FQ ser diagnosticado antes de los tres meses y antes que el diagnóstico clínico fuera evidente en comparación con el diagnóstico clínico y tratamiento. La calidad de la RSL es inaceptable (ver figura gráfica de riesgo de sesgos), el ocultamiento de la asignación fue inadecuado en el ensayo del UK del 1991 y no se realizó análisis por intención a tratar. En los estudios del UK Trial 1991 y Wisconsin 1998 no se informó sobre la evaluación cegada de los desenlaces (119).

No se encontraron diferencias significativas entre el grupo de tamizajes y el grupo control para FEV1 y FVC (p=0,54). Hasta los 16 años de edad no hay diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de tamizaje y el grupo control en el VEF1 (p=0,18) o FVC (p= 0,32). No se encontró diferencias en la calidad de vida. Ningún estudio de la RSL reporta número de ingresos hospitalarios, número de días de hospitalización, ni número de exacerbaciones (119).

Se encontró mayor riesgo de bajo peso (OR: 4,12 IC 95% 1,64 - 10,38) y mayor riesgo de baja estatura para el grupo control (OR: 4,62 95% CI 1,69 – 12,61). Como la RSL solo incluía estudios publicados hasta 2009, se procedió a la búsqueda, en PubMed y Embase, de estudios aleatorizados que pudieran estar publicados en fechas posteriores y no se encontraron (119). Se realizó nueva búsqueda para encontrar estudios descriptivos, y arrojó 182 posibles y se seleccionaron 4 estudios que puden ayudar a la recomendación.

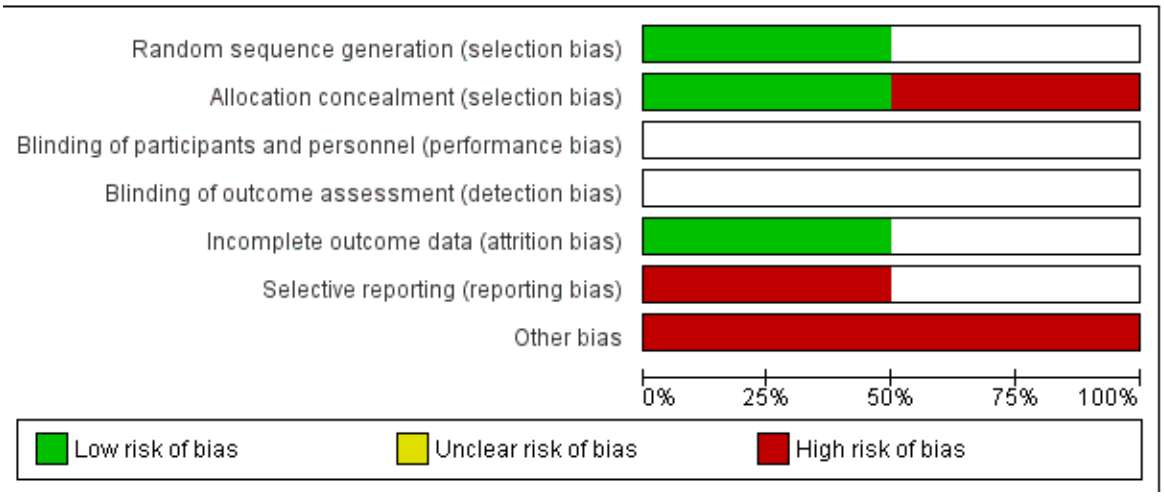
El estudio de Waters 1999 (120) es una cohorte histórica de 57 pacientes con FQ nacidos en los tres años inmediatamente antes de la NSW (Newborn Screening Programme), se comparó con 60 niños nacidos durante los primeros tres años de este programa (cohorte de tamizaje). Seguimiento hasta los 10 años de edad. El tamizaje neonatal se realizó por tripsinógeno inmunorreactivo (TIR) en sangre seca. Los parámetros de función pulmonar fueron estadísticamente significativos a los 5 años de edad ajustados por función pancreática (FEV1: p<0,01; FVC: p<0,05; FEF25-75: <0,01). A los 10 años, se produjo un diferencia media de 9,4% para FEV1 y del 8,4% para FVC, siendo estadísticamente significativo para el grupo de tamizaje (p<0,05) ajustados por función pancreática.

El estudio de Merelle 2001 (118), es un estudio de tres cohortes concurrentes. Una Cohorte de Tamizaje: 24 pacientes, Cohorte de no tamizaje: 29 y Cohorte post-tamizaje: 39, en estas últimas el diagnóstico fue clínico. El RR para mortalidad para grupo de tamizaje en comparación con el grupo de no tamizaje fue de 0.43 (IC 95% 0,13 a 1,38, p=0,16). RR de mortalidad para grupo de tamizaje en comparación con el grupo de post-tamizaje: 0,35 (IC del

95% 0,09 a 1,41, p = 0,14). En la cohorte de tamizaje se presentó mayor peso a los 6 años vs no tamizaje (p=0,06). El cambio en el VEF1 fue significativamente diferente favoreciendo el grupo de tamizaje a los 6 años, (p<0,05). La capacidad vital a los 12 años en el grupo de tamizaje fue significativamente más altos que la cohorte de no tamizaje (p=0,03).

El estudio de Dijk (121) es una cohorte histórica de pacientes diagnosticados 3 años antes de introducir el programa de tamizaje (n=57). La otra cohorte fueron pacientes que nacieron durante los primeros 3 años de la introducción del programa de tamizaje (n=60). La immuno-reactive trypsinogen (IRT) fue la prueba realizada en el tamizaje. La media del FEV1 del grupo de tamizaje fue 79,5 (DE 28,4) comparado con 62,8 (DE 28.5) siendo estadísticamente diferente (p=0,01), al igual que el FVC 100,5 (DE 27,5) (84,6 (DE 27,1) vs (p=0,01)). 13 niños murieron en el grupo de no tamizaje (23%) comparado con 8 pacientes en el grupo de tamizaje (13%). Sin embargo el hazard ratio (HR) reportado no muestra diferencias entre los grupos (HR: 0.57, IC 95%: 0,24 – 1,38, p=0,21). La diferencia en sobrevida es significativa a los 25 años con 23 muertes y 2 trasplantes de pulmón en los no tamizados vs 12 muertes y 1 trasplante en el grupo de tamizaje (p=0,01).

Gráfica de riesgo de sesgos



De la evidencia a la recomendación:

El GDG considera que la recomendación sobre la tamización neonatal es fuerte a favor teniendo en cuenta que a pesar de que los estudios aleatorizados no han confirmado un impacto en la función pulmonar en mayores, hay cohortes como la de Australia de antes y después (Dijk 2011) que han demostrado mayores efectos benéficos como disminución de la prevalencia de *Pseudomonas aeruginosa,* mejores desenlaces nutricionales, de función pulmonar y de sobrevida comparado con la cohorte que no tuvo tamización neonatal.

Teniendo en cuenta el análisis de la evidencia de la pregunta PECOT y la evaluación económica con respecto a la tamización, el GDG plantea las siguientes consideraciones:

- **Efectividad de tamización neonatal de FQ - Estrategias de tamización**

  Hay clara evidencia de que la detección de la FQ en el recién nacido mediante tamización neonatal acarrea beneficios en términos de nutrición (peso, talla, e IMC) y que ésta puede tener relación con la función pulmonar; no obstante, hay debate en cuanto a los desenlaces a largo plazo (122). Estudios de cohorte confirman el efecto positivo del diagnóstico temprano sobre la función pulmonar y la sobrevida a 25 años en comparación con quienes se diagnosticaron por síntomas (121, 123, 124). En el estudio de Dijk se demostró, además, que los pacientes que no fueron diagnosticados por tamización tuvieron mayor rata de adquisición de *Pseudomonas aeruginosa* y a una menor edad ($p <= 0,01$). De igual manera, el VEF_1 fue mejor en los que fueron tamizados. Según este estudio un 1% de aumento en el VEF_1 disminuye el riesgo de muerte en un 3% y cada 1 kg /m^2 de aumento del IMC contribuyó en un 44% a la disminución en el riesgo de muerte. Conviene anotar que estas diferencias fueron encontradas con un 91% de los diagnósticos clínicos hechos antes de los dos años de edad. Dado que en Colombia el diagnóstico se efectúa hacia los 3,5 años de edad (125), es de suponer que el tamizaje tendría un efecto positivo aún mayor.

  Otros estudios han mostrado que la tamización neonatal favorece aspectos adicionales: reduce los costos para el sistema de salud y para las familias al derivar tempranamente a un sitio de referencia (Centro especializado en FQ), que al proporcionar un tratamiento adecuado, disminuye las hospitalizaciones y el número de consultas al servicio de urgencias (126-128); puede contribuir en la disminución de la incidencia de la enfermedad mediante la consejería genética a las familias de pacientes con FQ (cascada), acompañada de otras estrategias como el diagnóstico prenatal (56, 127, 129); si bien el estrés que genera el diagnóstico de la FQ es importante, este se disminuye al hacerlo de forma temprana (pre sintomático), cuando se compara con el generado por un diagnóstico tardío (127).

  Las desventajas de la tamización neonatal para FQ están en relación con los diagnósticos no conclusivos que pueden generar ansiedad en los padres. Se ha observado que a largo plazo la ansiedad no es mayor que en la población con diagnóstico ya establecido, dado que los padres ven a sus hijos clínicamente comparables con los niños sanos (130). Se ha descrito un incremento de la incidencia de infección temprana por *Pseudomonas,* si no se tienen las precauciones para evitar infección cruzada. Por último existe la probabilidad de falsos negativos con consecuente retraso en el diagnóstico y la ansiedad que genera la toma y, en particular, el resultado de la prueba cuando detecta portadores sanos. La importancia de estos efectos adversos varía de acuerdo a la perspectiva de cada país.

  Los criterios de Wilson-Jungner revisados por Petros (131) han permitido cuantificar la utilidad de los programas de tamización neonatal en diferentes patologías incluida la fibrosis quística. Este puntaje ofrece un marco de referencia para definir la utilidad de la tamización neonatal y es una herramienta más para ser usada en la toma de decisiones en términos de salud pública. Esta herramienta puede ser útil para proveer consistencia en la toma de decisiones basadas en la evidencia desde una perspectiva más actual. De acuerdo a estos criterios, la FQ logra un puntaje de decisión para tamización neonatal (pNBS) de 19,5 para un máximo de 21, dado a la

tamización para fenilcetonuria que se toma como estándar, equivalente a un puntaje relativo del 93%, que la hace elegible para considerarla como útil. Algunos de estos criterios en resumen serían: la posibilidad de que la prueba pueda ser superpuesta a una estructura de tamización que ya tenga el sistema, la alta posibilidad de que la odisea diagnóstica para el paciente su familia pueda ser reducida o eliminada, que sea crítica para hacer el diagnóstico temprano y empezar el tratamiento. Las pruebas falsas positivas, la detección de portadores y el diagnóstico equívoco tienen efectos adversos que no parecen significativos si hay una buena comunicación con los padres, razón por la cual es recomendable una asesoría antes de la realización de la tamización dados los aspectos éticos que esta implica (132), explicando posibles desenlaces, los riesgos del tratamiento, el impacto de las pruebas falsamente positivas, las limitaciones de la tamización y los riesgos de una prueba falsa negativa. Se recomienda obtener un consentimiento informado y no se realizaría si los padres no lo desean.

- **Estrategias de tamización**

  Se han descrito varias estrategias para realizar la tamización neonatal para la FQ. Se reconoce que un protocolo aceptable debe tener una buena sensibilidad (la capacidad del programa de no perder o dejar de diagnosticar casos afectados o rata de falsos negativos) y una buena especificidad (la mayoría de los resultados positivos identifican en lactantes con FQ o la capacidad del programa de reconocer los casos afectados sin falsos positivos). Si el programa tiene un valor predictivo positivo (VPP) bajo puede hacer que se requieran más pruebas de sudor en los no afectados para identificar casos de FQ.

  Estándares internacionales para la tamización neonatal recomiendan una sensibilidad mayor de 95% y un valor predictivo positivo > 0,3.

  Todas las estrategias de tamización utilizan la medición de tripsinógeno inmunorreactivo (TIR) en muestras de sangre seca tomada del talón o del cordón umbilical del segundo al quinto día de vida. Los electrolitos en sudor se usarían para confirmar o excluir el diagnóstico, en un paso posterior. La TIR está elevada en los afectados por la FQ y es una medición indirecta de daño pancreático. A veces se encuentra alta en algunos RN sanos y en prematuros, niveles que se van normalizando hacia la tercera semana de edad, por lo que mantener niveles altos discrimina entre sanos y enfermos (109).

  Dado que la distribución de los valores de TIR puede variar de acuerdo con el kit de laboratorio utilizado, los programas de tamización neonatal deben establecer sus propios puntos de corte basado en poblaciones sanas (115, 133). En esta primera prueba los puntos de corte apropiados pueden estar definidos entre los percentiles 95 y 97 (134). Es importante tener en cuenta que estos puntos de corte pueden variar dependiendo del día en que se tome la muestra.

  TIR/TIR

  Para mejorar la especificidad de la primera prueba bioquímica de TIR, se requiere un paso intermedio que puede ser la TIR en una nueva muestra de sangre seca recolectada después de

los 14 días (a las tres semanas de edad) (TIR/TIR) (113). En este momento la prueba es más específica porque los falsos positivos (los lactantes sin FQ) van a normalizar sus valores. La mayoría de los protocolos selecciona un punto de corte menor de TIR para esta segunda muestra. La principal desventaja que puede tener esta estrategia es la necesidad de una segunda muestra de sangre.

TIR/DNA

La otra opción en este segundo paso es optar por el análisis de las mutaciones en la misma muestra inicial (TIR/DNA) (111, 112, 114-116). En este caso se pueden utilizar los paneles de mutaciones más frecuentes para la población a evaluar si están disponibles. Pueden usarse paneles de 23 mutaciones o paneles ampliados, inclusive la secuenciación completa del gen CFTR. La estrategia TIR/DNA tiene la ventaja de hacer el diagnóstico más temprano (a los 11 días de vida con el TIR/DNA vs el primer mes de vida con el método TIR/TIR), con la identificación de una variedad de mutaciones que pudieran ser útiles a futuro para personalizar el tratamiento con medicamentos específicos de acuerdo a la mutación que posea (135) y evita el riesgo de pérdidas para la segunda muestra en casos positivos.

Las desventajas de esta estrategia son el aumento del reconocimiento de portadores y mayor identificación de lactantes con diagnóstico no conclusivo (llamado anteriormente síndrome metabólico). El desconocer las mutaciones más frecuentes de la población, como ocurre en nuestro país, obliga a usar paneles ampliados o a la secuenciación completa del gen CFTR, como lo viene haciendo el programa de tamización del estado de California (136) con importante población hispana. Esto aumenta la posibilidad de detectar portadores y de lactantes con diagnóstico no conclusivo. Esta estrategia se ha usado para mejorar el VPP y la sensibilidad, en poblaciones con baja prevalencia de las mutaciones que afectan las poblaciones del norte de Europa.

Algunos conceptos sobre la detección de portadores son muy negativos aduciendo ansiedad en los padres, inducción de depresión y alteración del vínculo con el niño al tratarlo como enfermo (137).

La decisión de tomar, en un segundo momento, TIR o DNA va a depender de qué tanto el país quiera evitar la detección de portadores o diagnósticos equívocos, si se dispone del panel de mutaciones más frecuente para el país y si económicamente es posible afrontar el mayor costo de la estrategia TIR/DNA. Si la respuesta es no, la decisión de la segunda prueba debe ser repetir la TIR. Esto ocurriría en nuestro país ya que no contamos con un panel específico de mutaciones para nuestra población. Se considera que esta no sería la mejor opción para el país si, además, le adicionamos los mayores costos que implicaría hacer DNA a todos los que, en una primera prueba, fueran positivos. La tendencia a ampliar el número de mutaciones por la diversidad étnica va aumentar la posibilidad de detectar portadores de mutaciones de FQ.

Los programas que utilizan el protocolo TIR/TIR tienen una sensibilidad del 90 a 95 % y un valor predictivo positivo (VPP) de 1 de 5, después del segundo valor de TIR anormal. Los programas que utilizan el protocolo TIR/DNA tiene una sensibilidad del 99% con un valor predictivo positivo (VPP) que oscila entre 1 de 9,5 y 1 de 25 (138). Serra-Prat publica tablas en las que compara las diferentes sensibilidades, especificidades, VVP y VPN de las diferentes estrategias (139).

TIR/PAP

Una tercera opción es la medición de PAP en una muestra de sangre seca (medición de proteína asociada a pancreatitis) (TIR/PAP), con la posibilidad de no requerir análisis del DNA. Aunque este protocolo puede tener ventajas, los estudios no se han hecho en poblaciones grandes (140) requiriendo mayores estudios que validen su utilidad.

Los programas de tamización neonatal tienen una evidencia firme de que el diagnóstico y el tratamiento precoz proporcionan mayores beneficios a la población objeto de la prueba, y que estos beneficios son superiores a los riesgos que pudieran ocasionar. La infraestructura de salud pública debe estar en capacidad de soportar las fases de la prueba, el diagnóstico y las intervenciones. Se deberán considerar aspectos éticos, legales y sociales.

Para efectos de la evaluación económica se discutieron las diferentes estrategias de tamización comparando sus características operativas y los costos de tamización reportadas en el estudio de Mateu Serra-Prat. Se muestran los costos estimados para Colombia:

Sensibilidad y especificidad de las pruebas

Estrategia	**Sensibilidad (%)**	**Especificidad (%)**	**Costo ($)**
TIR*	85,73 (79,67 – 90,20)	99,66 (99,53 – 99,80)	18.000,00
TIR + TIR	93,64 (88,95 – 96,42)	99,95 (99,94 – 99,97)	18.063,05
TIR + DNA**	94 (87,43 – 97,24)	99,93 (99,90 – 99,96)	24.201,91

Para el caso de las pruebas combinadas, la segunda prueba se aplica solo a los recién nacidos con resultados positivos a la primera prueba. Usando el teorema de Bayes se puede calcular la probabilidad de tener una prueba positiva como P (+) = P (Enf)*Sen + (1- P (Enf))*(1-Esp). El costo de las estrategias combinadas corresponde al costo de la primera prueba más la probabilidad de una prueba positiva por el costo de la segunda prueba.

*Costo TIR = $18.000

**Costo panel DNA = $1.770.500

P(Enf) = prevalencia de fibrosis quística que para Colombia es 1/8297 (44)

Con base en lo anterior en GDG concluyó que la estrategia de tamización TIT+TIR sería la seleccionada, al no ser más costosa que la TIR sola y tener características operativas comparables con la estrategia TIR+DNA.

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Se recomienda la tamización neonatal para el diagnóstico temprano de fibrosis quística, para mejorar el estado nutricional, el crecimiento, los niveles de vitaminas A, D y E, la función pulmonar y la sobrevida.	Moderada	Fuerte a favor de la intervención

Consideraciones especiales del GDG con respecto a la tamizacion neonatal:
Con relación a la tamización neonatal y reflexionando sobre los resultados del análisis de la evidencia y de la evaluación económica, el GDG considera que, dados los beneficios clínicos descritos, el país se beneficiaria de la implementación de la tamización neonatal para fibrosis quística, basados en las siguientes consideraciones: 1. La mejoría de los desenlaces clínicos, la calidad de vida y la sobrevida, gracias a un diagnóstico precoz, son aspectos trascendentales para nuestros indicadores de salud. 2. Las evaluaciones económicas usaron los costos de la prueba de tamización reportados por países europeos, sin embargo en un programa de tamización de base poblacional los costos pueden disminuir y como lo muestran los resultados del estudio económico la tamización sería costo efectiva a un valor de $4000 pesos, el cual es viable. 3. De acuerdo con lo anotado por uno de los pares evaluadores dichas evaluaciones utilizaron el umbral de costo efectividad establecido por la OMS para enfermedades comúnes, es decir tres veces el PIB per capita. Es posible que para las enfermedades huerfanas deba darse la discusión sobre la posibilidad y/o deseabilidad de establecer un umbral superior y, tal vez, las conclusiones sobre la costo efectividad de algunas intervenciones se modifiquen. 4. La tamización neonatal para FQ se podría implementar, junto con la de hipotiroidismo congénito en sangre de cordón umbilical, la cual ya existe en nuestro SGSSS, lo que facilitaría desarrollarla y mejoraría significativamente su costo-efectividad. El Ministerio de Salud requiere discutir las diferentes opciones propuestas en la Guia a fin de tomar las decisiones al respecto de este tema.

6. ¿Cuáles de los pacientes con sospecha o confirmación de FQ por electrolitos en sudor, se benefician de un estudio molecular?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Paciente con sospecha o diagnóstico de FQ	Estudio molecular	No estudio molecular	Número de pacientes diagnosticados

De acuerdo con las Guías de consenso de la Fundación americana de FQ (141), el diagnóstico se hace con:

Una o más características fenotípicas de FQ , **ó**
El antecedente de un hermano con FQ , **ó**
Una prueba de tamización neonatal positiva,

Más,

2 pruebas de electrolitos en sudor positivas, **ó**
La identificación de 2 mutaciones en cada uno de los genes de la CFTR, **ó**
Con la diferencia de potencial nasal anormal.

Introducción a la pregunta:
La FQ se produce por mutaciones en el gen *CFTR*, que fue clonado en 1989 (142). Hasta la fecha se han descrito más de 1800 variaciones en su secuencia, las cuales se caracterizan por una amplia variabilidad étnica y regional (143). La mutación más común es la F508del, anteriormente denominada ΔF508, la cual corresponde, aproximadamente, a dos terceras partes de los alelos en los pacientes afectados por FQ.

La frecuencia de afectados y la tasa de portadores varía según la localización geográfica y el grupo étnico; encontrándose en algunas poblaciones frecuencias significativamente altas probablemente como resultado de deriva génica o efecto fundador (aquellas poblaciones originadas por unos pocos individuos, dentro de los cuales se encontraba un portador de la FQ, que posteriormente alcanzan un gran número de descendientes portadores).

En Colombia, se informa una frecuencia promedio del 30% para la mutación F508del y tan solo otras cuatro mutaciones presentan frecuencias superiores al 1%, con una elevada frecuencia, cercana al 50%, de alelos desconocidos causantes de FQ (50, 144). A diferencia de la mayoría de las poblaciones caucásicas, donde con el análisis de unas pocas mutaciones se cubre más del 80% del total causal de la enfermedad (145).

La prueba de electrolitos en sudor se considera como el estándar de oro para el diagnóstico de FQ (146), el cual es confirmado por la determinación de cloro en sudor, de valores mayores a 60mEq/L, en dos o más pruebas. Ante un cuadro clínico sugestivo, en el que estos valores son limítrofes o normales, diferentes consorcios a nivel mundial recomiendan el análisis molecular del gen para confirmar la sospecha diagnóstica (147).

El diagnóstico molecular permite la evaluación de mutaciones específicas que se relacionan con la heterogeneidad clínica observada en los pacientes afectados. La correlación genotipo/fenotipo ha demostrado tener una asociación significativa particularmente para la función pancreática. Si bien los datos sobre el funcionamiento pulmonar no han sido

altamente predictivos, esta correlación puede constituirse en una herramienta básica para anticipar el curso de la enfermedad en un paciente en particular (148).

Se recomienda el estudio molecular en los casos confirmados para permitir la identificación de portadores en la familia y, en el futuro, servir de base para el tratamiento específico de cada mutación, que conducirá a una medicina verdaderamente personalizada (149, 150).

Resumen de la evidencia:

Se realizó una búsqueda inicial de guías que pudieran responder esta pregunta sin obtener resultado. Posteriormente se realizó la búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura, en donde tampoco se identificó ninguna que pudiese responder a la pregunta. Se procedió entonces a la búsqueda de estudios primarios con los filtros previamente establecidos y se encontraron 8 estudios los cuales se revisaron de manera completa.

Inicialmente se excluyó el estudio de Earley 2011 (151) ya que es solo un estudio piloto sobre la implementación de un protocolo de tamización neonatal. El estudio de MacGregor 2008 (152), porque se trata de un estudio sobre biomarcadores en lavado bronco alveolar. Los estudios de Nasis 2004 (153) y Strom 2006 (154), por tratarse de estudios de tamización en mujeres embarazadas y finalmente el de Paff 2013 (155) por ser un estudio de perfil molecular en pacientes con disquinesia ciliar.

Se analizaron entonces tres estudios de cohorte transversal en los que se evalúo la utilidad de los estudios moleculares con la finalidad de obtener mejores resultados en el diagnóstico de pacientes con FQ.

El primero es el de Wine 2001 (156) que se realizó con 270 pacientes referidos a una institución con uno o más síntomas asociados a fibrosis quística pero con un resultado de prueba del sudor en el límite o negativo. A todos los participantes se les realizó la prueba Genzyme 70, luego seleccionaron a 10 pacientes con esta prueba negativa para realizar SSCP/HA. Los autores reportaron una identificación del 84% de las mutaciones con la primera prueba, cifra que se elevaba al 95% cuando posteriormente se realizaba el SSCP/HA. Cabe señalar que de la muestra solo un 5.8% de la población eran latinos.

Los otros 2 estudios Oller 2006 (157) y Seia 2009 (158) son estudios de cohorte transversal de moderada calidad. En el primero caracterizaron a 33 pacientes con diagnóstico realizado por test de sudor en quienes las pruebas de detección directa de mutación fueron incompletas o negativas; mediante la prueba de DGGE lograron caracterizar hasta el 94 % de los cromosomas. Oller evaluó las características operativas de la prueba del sudor encontrando que el punto de corte de 39 mEq/L tuvo la mejor sensibilidad para el diagnóstico (corroborado por estudio molecular), demostrando este punto de corte un valor predictivo positivo de 77,1% (95% IC 60–90%) y un valor predictivo negativo de 54,8% (95% IC 36–73%). También realizaron un modelo de regresión logística encontrando que un valor mayor de 39 mEq/L se asocia con un riego 4 veces mayor de tener alguna mutación en el gen CFTR (OR=4,04, 95% IC=1,28–12,69).

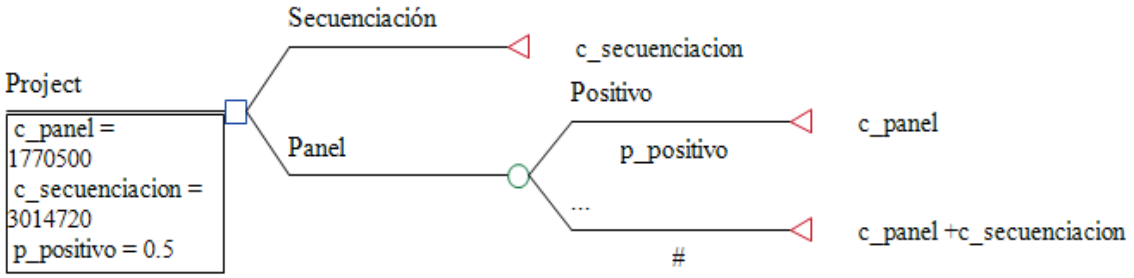
De la evidencia a la recomendación:

No obstante poseer un diagnóstico confirmado de fibrosis quística con electrolitos en sudor, el conocimiento de las mutaciones le permite al paciente y su familia un asesoramiento genético adecuado y oportuno que los informe sobre factores pronósticos, dada la severidad de algunos fenotipos como aquellos con mayor compromiso pancreático. Adicionalmente la búsqueda de mutaciones específicas, en la familia de un paciente confirmado, permite identificar portadores en riesgo de tener hijos con la enfermedad. Otro aspecto a resaltar, es el desarrollo de terapias mutación específica que requieren del conocimiento previo del defecto molecular como el ivacaftor, un medicamento potenciador de CFTR específico para los pacientes que tengan la mutación G551D. Preferiblemente debe contarse con los paneles de mutación población específica, los cuales no han sido diseñados para nuestra población, y por tanto, es posible que se requiera la solicitud de la secuenciación completa del gen.

Evaluación de costos: pruebas moleculares en Colombia

Debido a la incertidumbre que existe en relación al costo de las estrategias de identificación de las mutaciones de los genes relacionados a la FQ, se desarrolló un árbol de decisión cuya estructura se muestra a continuación:

Modelo de decisión



El árbol estima cual sería el valor esperado del costo de usar la estrategia de secuenciar el gen en todos pacientes o secuenciar el gen solo en los pacientes con resultados negativos al panel de mutaciones. Los datos usados en el análisis son los siguientes:

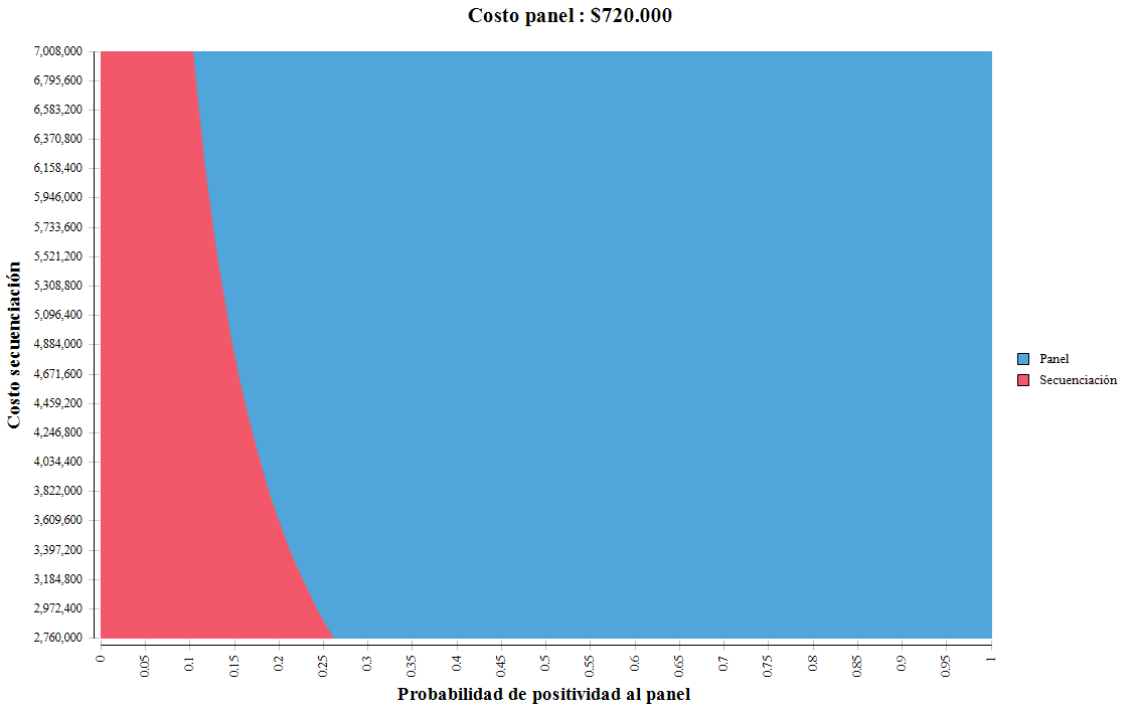
Datos usados en el análisis

Variable	Base	Mínimo	Máximo
Costo panel	$ 1.770.500,00	$ 720.000,00	$2.337.000,00
Costo secuenciación	$ 3.014.720,00	$2.760.000,00	$7.008.000,00
Probabilidad de positividad al panel	0,5	0	1

Resultados

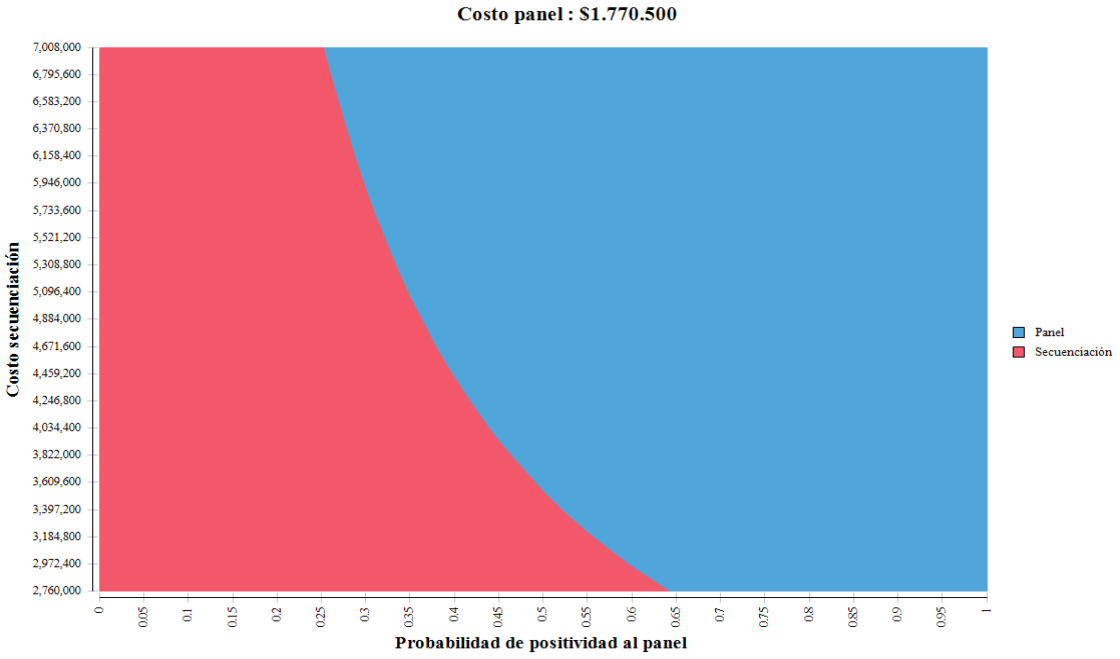
Para el caso base la estrategia menos costosa fue la secuenciación, el costo esperado para esta estrategia fue de $3.014.720 comparado con los $3.277.860 para estrategia con panel.

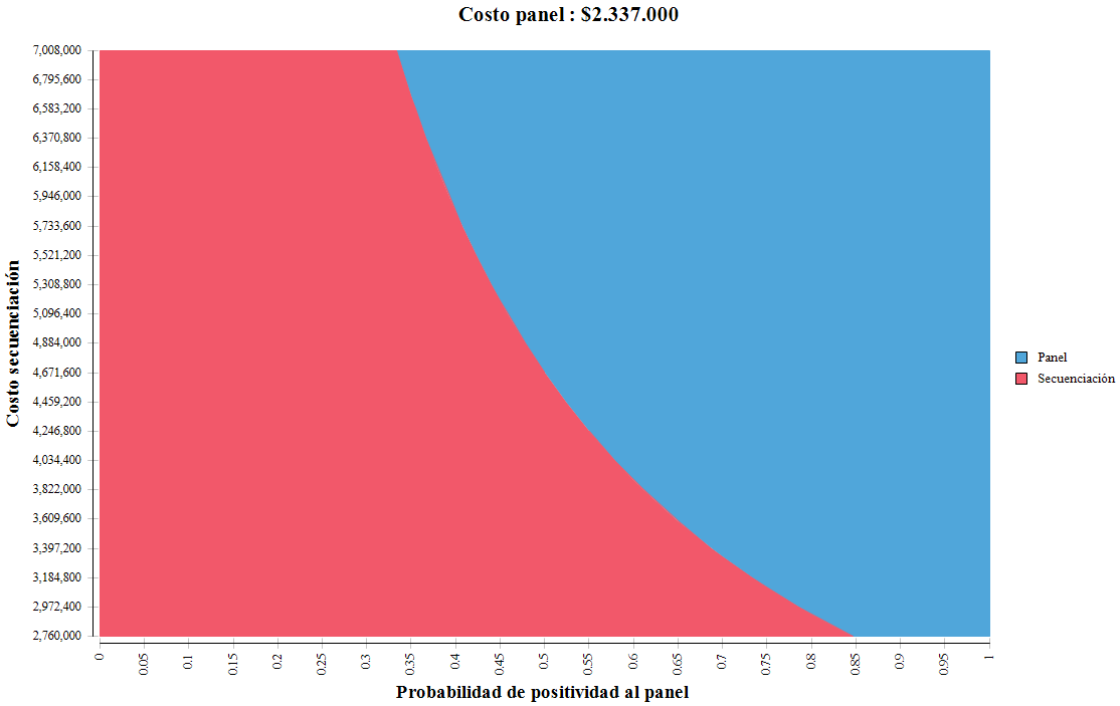
Se realizaron análisis de sensibilidad en dos vías, entre el costo de la secuenciación y la probabilidad de positividad del panel, para diferentes costos del panel (base, mínimo y máximo), cuyos resultados se muestran a continuación:



La secuenciación sería la estrategia a elegir si la positividad del panel es menor al 12%, 25% y 34% para costos del panel de $720.000, $1.770.500 y $2.337.000 respectivamente. El panel sería la estrategia a elegir, independientemente del precio de la secuenciación, si la positividad es mayor al 25%, 65% y 85%, para costos del panel de $720.000, $1.770.500 y $2.337.000 respectivamente.

A continuación, se muestra el análisis de sensibilidad en dos vías para el costo de la secuenciación y la probabilidad de positividad del panel


Costo panel : $1.770.500
Costo secuenciación
7,008,000
6,795,600
6,583,200
6,370,800
6,158,400
5,946,000
5,733,600
5,521,200
5,308,800
5,096,400
4,884,000
4,671,600
4,459,200
4,246,800
4,034,400
3,822,000
3,609,600
3,397,200
3,184,800
2,972,400
2,760,000
0 0.05 0.1 0.15 0.2 0.25 0.3 0.35 0.4 0.45 0.5 0.55 0.6 0.65 0.7 0.75 0.8 0.85 0.9 0.95 1
Probabilidad de positividad al panel
Panel
Secuenciación


Costo panel : $2.337.000
Costo secuenciación
7,008,000
6,795,600
6,583,200
6,370,800
6,158,400
5,946,000
5,733,600
5,521,200
5,308,800
5,096,400
4,884,000
4,671,600
4,459,200
4,246,800
4,034,400
3,822,000
3,609,600
3,397,200
3,184,800
2,972,400
2,760,000
0 0.05 0.1 0.15 0.2 0.25 0.3 0.35 0.4 0.45 0.5 0.55 0.6 0.65 0.7 0.75 0.8 0.85 0.9 0.95 1
Probabilidad de positividad al panel
Panel
Secuenciación

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
6a. En los pacientes con sospecha clínica de fibrosis quística y electrolitos en sudor limítrofes o dudosos se recomienda la realización del estudio molecular para confirmar el diagnóstico.	Baja	Fuerte a favor de la prueba
6b. En los pacientes con diagnóstico de fibrosis quística por clínica y electrolitos en sudor elevados se sugiere realizar estudio molecular por su potencial beneficio con nuevas terapéuticas, para asesoramiento genético y para orientar el pronóstico.	Baja	Débil a favor de la intervención
✓ Los estudios moleculares pueden ser usados como primera prueba diagnóstica en las siguientes circunstancias: - Tamización neonatal positiva (Si se encuentran dos mutaciones del gen CFTR que causen la enfermedad y electrolitos en sudor positivos). - Historia familiar de fibrosis quística. - Diagnóstico prenatal en fetos de alto riesgo, o de bajo riesgo con intestino ecogénico (amniocentesis o muestra de vellosidades coriónicas). ✓ Considere los siguientes criterios diagnósticos para la fibrosis quística – (Fundación Americana de Fibrosis Quística): - La presencia de una o más características fenotípicas ó - Historia de un hermano con FQ ó - Una prueba de tamización neonatal positiva **Más** - Dos pruebas de sudor positivas ó - Identificación de 2 mutaciones en cada uno de los genes de la CFTR ó - Anormalidad del Potencial Nasal	**Puntos de buena práctica**	
Desarrollar paneles de mutación específicos para la población Colombiana que logren detectar un 80% de los afectados. Esto reduce el costo de los estudios moleculares.	**Recomendación para la investigación**	

Ver **ANEXO 7.** ALGORITMO PARA EL DIAGNÓSTICO DE FIBROSIS QUÍSTICA A PARTIR DE LA SOSPECHA CLÍNICA

7. ¿Cuáles son las mejores pruebas para diagnosticar insuficiencia pancreática en un paciente con FQ?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con FQ	- Coeficiente de absorción de grasa - Esteatocrito acido - Elastasa-1 fecal - Sudan III	- Coeficiente de absorción de grasa - Esteatocrito acido - Elastasa-1 fecal - Sudan III	Diagnóstico de insuficiencia pancreática

Introducción a la pregunta:

En el paciente con FQ, deben contemplarse 2 posibles presentaciones clínicas en relación a la suficiencia pancreática: insuficiencia pancreática, presente en el 85% de los pacientes, que dependiendo de la mutación ocurre en grados variables, y suficiencia pancreática presente en el 15% restante (159).

Con el defecto en el gen de la proteína reguladora de conductancia transmembrana (CFTR), se produce una alteración química y física en las secreciones a nivel del páncreas exocrino y del intestino que conlleva al espesamiento y precipitación de las mismas, con obstrucción de los canalículos excretores de estas glándulas y la consecuente afectación de su función (125). El espectro clínico de presentación del compromiso gastrointestinal es diverso, pudiendo encontrar únicamente diarrea crónica y/o esteatorrea o incluso pacientes con el síndrome de obstrucción intestinal distal (DIOS) o cuadros de pancreatitis crónica o recurrente (125, 160).

Específicamente, la proteína CFTR puede actuar reabsorbiendo o secretando iones de cloro, dependiendo de la glándula en la que se localice. Además, interviene en la regulación de otras proteínas de transporte iónico, como el bicarbonato, el sodio y el potasio. En el páncreas esta proteína se expresa en la membrana apical de las células ductales proximales, la alteración de su función se traduce en la disminución de la secreción ductal de cloro con la consiguiente falta de activación del intercambio cloro-bicarbonato, de manera que en el jugo pancreático la concentración de cloro, bicarbonato y agua es baja. Las células acinares siguen produciendo enzimas y el resultado final es un jugo pancreático pobre en volumen y muy rico en proteínas, por lo que se forman precipitados proteicos que obstruyen los conductos pancreáticos. Secundariamente a la obstrucción ductal se produce una autólisis de las células acinares y una

sustitución progresiva del parénquima pancreático por tejido fibroso, lo que da lugar a una insuficiencia pancreática exocrina (160).

Esta insuficiencia generalmente se sospecha por la presencia de deposiciones esteatorreicas y un déficit ponderal en los pacientes (125, 160).

Las pruebas disponibles para determinar la insuficiencia pancreática pueden clasificarse en dos grupos: invasivas y no invasivas. Entre las invasivas se encuentra la prueba directa de la función pancreática post estímulo con pancreatina o colecistoquinina, uno de los patrones de oro. Esta prueba mide la concentración directa de enzimas en el contenido duodenal, post-estímulo con secretina o colecistoquinina (161). Es una técnica compleja la cual no es fácilmente disponible en nuestro país y requiere endoscopia con sedación anestésica y es costosa.

Las pruebas no invasivas con estudios clínicos para su análisis son: Coeficiente de Absorción de Grasa (CAG) o determinación de van de Kamer, esteatocrito ácido, prueba de Sudán III, Quimotripsina fecal y Tripsinógeno Inmunorreactivo (TIR). La medición del CAG, también considerado patrón de oro, no es de fácil realización por cuanto se requiere de la recolección de materia fecal durante tres días seguidos y la manipulación de esta cantidad de muestra en el laboratorio para medir la grasa excretada. Adicionalmente, no es de la preferencia de los pacientes pues además de la recolección de la muestra, debe someterse a una dieta previa durante 3 días con 1 gr/kg/día de grasa (mantequilla o crema de leche), sumada a la administrada con las comidas diarias del niño y relacionar detalladamente su cumplimiento.

Por otra parte, el esteatocrito ácido una prueba que consiste en la evaluación de la grasa a través de la centrifugación de la materia fecal y que se cuantifica en porcentaje, con un valor normal inferior al 4% (3,4), tiene como ventaja la técnica sencilla y poco costosa, pudiendo utilizarse para el seguimiento de los pacientes con insuficiencia pancreática (125, 162, 163).

La prueba de Sudán III es un método cualitativo que detecta glóbulos de grasa, teñidos con colorante sudán III (5) que podría utilizarse apenas como un método de tamización.

La Elastasa-1 fecal es una enzima específica del páncreas que cataliza la hidrólisis de la elastina. Más de 500µg/g se considera normal, 201 a 500µg/g intermedio o dudoso y patológicos < 200µg/g que se convierte en el punto de corte (164). Sus ventajas son la estabilidad (la muestra puede almacenarse hasta por 8 días y a temperaturas variables entre -25 a 35 °C), no se degrada durante el tránsito intestinal y su concentración en materia fecal es 6 veces mayor que en el páncreas. En el paciente que viene recibiendo enzimas, no se requiere la suspensión de estas porque la prueba utiliza anticuerpos monoclonales específicos para la elastasa humana. Su sensibilidad puede llegar al 100% en los casos de insuficiencia pancreática moderada a severa (165), pero en los casos de insuficiencia pancreática leve, baja al 25% (165). Puede haber falsos positivos en cuadros de diarrea infecciosa y en otras causas de malabsorción como en enfermedad celíaca y falla intestinal.

Esta pregunta pretende disminuir la variabilidad en la solicitud de pruebas para diagnosticar insuficiencia pancreática y recomendar la que mejor se ajuste a las condiciones de nuestro país.

Resumen de la evidencia:

La revisión inicial de la literatura indicó que existen dos opciones de aproximación diagnóstica para identificar la insuficiencia pancreática en pacientes con FQ: a. Directa: Prueba de estimulación pancreática, considerada como el estándar de oro para la evaluación de insuficiencia pancreática, pero con las desventajas de ser invasiva, costosa, compleja y que no se encuentra estandarizada en pacientes pediátricos. b. Indirectas: Se resaltan las siguientes pruebas: El coeficiente de absorción de grasa en 72 horas (CFA), elastasa-1, quimotripsina y tripsinógeno inmunoreactivo (TIR). El GDG acordó desarrollar la búsqueda de la literatura, dando prioridad a los artículos que evaluaran las características operativas relacionadas con pruebas diagnósticas indirectas en referencia a la prueba de estimulación pancreática.

Se identificaron inicialmente cinco estudios que evaluaron la utilidad de elastasa fecal, quimotripsina y tripsinógeno inmunoreactivo sérico, comparadas con coeficiente de absorción de grasa (CFA).

Weintraub (2008) (166) publicó un estudio de correlación entre CFA, elastasa-1 e TIR. Empleó una cohorte de 21 pacientes, en quienes se realizaron las tres pruebas y evaluaron concordancia de elastasa-1 y TIR con CFA por medio de índice de Kappa. Como conclusiones el autor indica que se encontró pobre correlación entre las pruebas evaluadas (ni TIR ni elastasa-1 alcanzan las características operativas de CFA). Adicionalmente las características operativas calculadas no demostraron suficiente poder discriminativo en comparación a CFA.

Walkowiac (2004) (167), se comparó el desempeño de elastasa-1 y lipasa fecal en pacientes con FQ (con insuficiencia y suficiencia pancreática evaluada por CFA) y pacientes sanos. Los autores concluyen que la lipasa es menos útil que la elastasa. En los resultados publican los mejores puntos de corte para elastasa (menor de 180 mg/g) y lipasa fecal (menos de 13U/l) para detectar pacientes con FQ (en general). Pero para insuficiencia pancreática, publica cortes de 200 ug/g y 18 U/L, para elastasa-1 y lipasa respectivamente. Se publica sensibilidad de 91,1% para elastasa-1 *Vs* 76,7% para lipasa ($p<0,0036$), es decir, positividad de la prueba en el grupo de FQ únicamente, no discriminando subgrupos.

Los tres estudios restantes comparan de igual forma las mismas pruebas diagnósticas, pero su calidad y poder discriminativo no es muy adecuado, se citan a continuación:

a. Gullo (1997) (168), evalúa a la elastasa1, como una prueba novedosa en el momento de ublicación. Incluye 72 pacientes, pero solo 22 con FQ. Demuestra niveles de elastasa-1 por encima de 500 ug/g en pacientes sanos y valores bajos por debajo de 20 ug/g en niños con FQ. Reporta sensibilidad para elastasa de 96% y especificidd de 100%. Para quimotripsina se publica la especificidad de 96%, no sensibilidad por limitaciones logísticas (no es posible suspender suplemento enzimático).

b. Walkowiak (2002) (169). Se realiza en Polonia (posiblemente con los mismos pacientes de la cohorte de 2004, presentado arriba), incluye 123 pacientes con FQ y control de 105 pacientes sanos. Utiliza la CFA como *gold standard* para evaluar insuficiencia pancreática (107 pacientes). Tanto la elastasa como la quimotripsina (punto de corte 6U/g) tienen las misma sensibilidad (106 pacientes = 91,6%). En los pancreáticos suficientes la elastasa tuvo 5 resultados anormales (FP) y la quimotripsina sólo 2. Demostró mayor utilidad en el grupo de esteatorrea severa (mayor a 15 μg/g).

c. Walkowiak (1999) (165), compara elastasa-1 con test de estimulación de secretina-colecistoquinina. Incluye 28 pacientes. Con punto de cohorte de 200 ug/g la elastasa-1 tuvo sensibilidad de 89,3% (en subgrupos de moderado y severo S 100%, sólo de S 25% en grupo I leve), especificidad de 96%. Adicionalmente se realizó correlación lineal entre resultado de elastasa-1 y otras variables del test de secretina (volumen duodenal, bicarbonato, amilasa, lipasa y secreción de tripsina), mostrando correlación significativa (en todas las clases, con $p < 0,001$).

A pesar de que los estudios más representativos de evaluación de medidas indirectas de la función exocrina del páncreas en FQ, son heterogéneos, número pequeño de pacientes y con resultados variables (calidad baja), en general parecen favorecer la realización de elastasa-1 por sus características operativas y la correlación con CAG y test de secretina para la detección de insuficiencia pancreática (moderada a severa). Todos los estudios reportan el método de procesamiento ELISA para su análisis y aunque los puntos de corte son variables, el más empleado es 200 μg/g.

Adicionalmente, teniendo en cuenta la facilidad de su realización y que se trata de una evaluación indirecta no invasiva, la literatura la sugiere como útil en la evaluación de pacientes pediátricos con FQ. Se requieren estudios de mayor poder epidemiológico, que comparen el desempeño de las pruebas enunciadas para detección oportuna y temprana de la insuficiencia pancreática que padecen la mayoría de pacientes con FQ y los diferentes espectros de enfermedad.

Se encontró un artículo publicado por Tardelli en 2013 (170), el cual evaluó las características operativas de la ganancia de peso, la prueba de Van de Kamer (índice de excreción de grasa en 72 h) y el esteatocrito. La evaluación se hizo en 39 niños con diagnóstico de FQ por tamizado neonatal. A todos ellos se les practicó el patrón de referencia para detectar insuficiencia pancreatica definido por los autores como Elastasa-1 fecal. A partir de estas comparaciones se calculan características operativas y curva ROC. Entre los resultados más importantes se destacan la sensibilidad y especificidad de un marcador diagnóstico compuesto por: pobre ganancia de peso y esteatocrito, mostrando en este grupo de infantes S 21% y E 83%. Los autores sugieren que la combinación de estos dos marcadores (percentil menor al 50en ganancia y esteatocrito) podrían ser de utilidad cuando no se disponga de la Elastasa-1 para hacer la aproximación diagnóstica. Limitaciones del estudio: sólo incluye infantes, pequeño

tamaño de muestra, no especifica el cegamiento para la interpretación de las pruebas, no todos los laboratorios se le practicaron a los 39 participantes.

De la evidencia a la recomendación:
Aunque el coeficiente de absorción de grasa es el patrón de oro para diagnosticar insuficiencia pancreática, es una prueba compleja, técnicamente difícil de realizar en la práctica y poco accesible, razón por la que el GDG sugiere utilizar la elastasa 1 (EL-1) fecal dada su buena sensibilidad y especificidad. Esta prueba puede realizarse sin suspender el tratamiento con enzimas pancreáticas. El sudán y el esteatocrito ácido son pruebas de tamización que, conociendo sus limitaciones, pueden utilizarse si no se dispone de las mencionadas arriba. Por otra parte, el esteatocrito ácido puede ser utilizado en el seguimiento de la insuficiencia pancreática.

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Se recomienda la medición de elastasa-1 fecal para el diagnóstico de insuficiencia pancreática. Se define como insuficiencia pancreática cifras de elastasa-1 fecal menores a 200 mcg / gr.	Baja	Fuerte a favor de la prueba
Los puntos de corte de las diferentes pruebas son: ✓ **Coeficiente de absorción de grasa (CAG):** La excreción normal de grasa es menor al 5% de la ingestión; coeficiente de absorción de grasas mayor del 95%. Su cálculo exige recolectar la materia fecal durante 72 horas, refrigerarla y registrar, simultáneamente, la ingesta de grasa en gramos. El CAG normal en prematuros es 60-75%; neonatos a término de 80-85%; de 10 meses a tres años: 85-95% y mayores de 3 años: 95% ✓ **Esteatocrito ácido:** Es un método semicuantitativo, rápido y simple, en el que la materia fecal, recogida en un tubo capilar, es centrifugada obteniéndose la separación de la grasa, la cual forma una capa en la parte superior del tubo. Para su interpretación requiere la comparación con un nomograma y se considera normal entre 0% y el 2%, y patológico $\geq$ 4%. Resultados entre el 2% y el 4% requieren cuantificación de grasa.	**Puntos de buena práctica**	

8. ¿Cuáles son las mejores pruebas paraclínicas e imagenológicas para alteraciones hepatobiliares en los pacientes con FQ?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con FQ	Pruebas paraclínicas	Pruebas paraclínicas	Diagnóstico de alteraciones hepatobiliares
	Pruebas imagenológicas	Pruebas imagenológicas	

Introducción a la pregunta:

La enfermedad hepática se presenta en cerca del 30% de los pacientes y la cirrosis, antes de los 18 años, en el 3% al 5% por lo que su detección debe hacerse en la primera década de la vida, especialmente en los pacientes de sexo masculino con antecedente de íleo meconial y con genotipos más severos (171-173). La prevalencia de colestasis neonatal es de alrededor del 5%, la elevación de aminotransferasas e hígado graso del 10% al 30%, la cirrosis biliar focal del 10% al 70%, la cirrosis multilobar e hipertensión portal entre 3% al 5%, la presencia de colelitiasis alcanza el 10% y la microvesícula hasta en el 20% de los pacientes con FQ (171-173). Para detectar el compromiso hepático, el examen físico de cada consulta se debe buscar, hepatomegalia, palpación del borde esplénico, ictericia, nevus en araña y la textura del borde hepático; suave, firme o duro. En los pacientes con cirrosis el hígado es pequeño con relación a los valores normales para adultos (174) y niños (175), por lo que no es posible palparlo debajo de la reja costal derecha, generalmente está asociada a esplenomegalia y puede encontrarse circulación colateral y/o ascitis (171-173). Se recomienda la medición, en centímetros, de la proyección hepática, sobre la línea medio clavicular, determinando el borde hepático superior mediante la percusión y el inferior por palpación (ver Tabla 13).

Tabla 13 Tamaño hepático según edad*

Edad (años)	Hombres (cm)	Mujeres (cm)
0,5	2,4 2,5	2,8
1	2,8 2,0	3,1 2,1
3	4,0 1,6	4,0 1,7
5	4,8 1,5	4,5 1,6
10	6,1 1,6	5,4 1,7
16	7,1 2,2	6,0 2,3
20	7,7 2,8	6,3 2,9

Modificada de Lawson EE, Grand RJ, Neff RK, Cohen LF. Clinical estimation of liver span in infants and children (175)

La lesión hepática de la FQ, relacionada con el defecto CFTR en colangiocitos, es la cirrosis biliar focal, resultante de la obstrucción biliar y la fibrosis periportal progresivas. Éste proceso

fibrogénico, inicialmente focal, puede progresar a cirrosis biliar multilobular. La esteatosis se observa con frecuencia y se ha considerado una condición benigna de la FQ, sin relación comprobada con el posterior desarrollo de cirrosis. Anomalías de los conductos biliares intrahepáticos, compatibles con colangitis esclerosante, se han reportado en niños con FQ (176, 177).

La evaluación histológica hepática proporciona información fundamental sobre el tipo de lesión predominante; esteatosis o cirrosis biliar focal y el grado de fibrosis portal. Sin embargo, debido a la distribución desigual de las lesiones, la biopsia hepática puede subestimar la gravedad de las lesiones, por otro lado, no es un examen de rutina en muchos centros de FQ (178).

Un *Puntaje clínico de hígado* fue desarrollado utilizando los registros anuales de la Fundación de Fibrosis Quística; intenta predecir, clínicamente, la existencia de lesiones histológicamente significativas y la necesidad de biopsia hepática. Se realizó un estudio para determinar la sensibilidad y especificidad de un *Puntaje clínico de hígado,* en el que se evalúan la hepatomegalia, la esplenomegalia, el aumento de alanino-aminotransferasa (ALT) y el aumento de gamma-glutamil-transpeptidasa (GGT). Un puntaje 4 mostró una sensibilidad del 85% y una especificidad de 82%, mientras que los porcentajes respectivos para los hallazgos aislados son: 60% y 44% para la hepatomegalia, 93% y 57% para la esplenomegalia, 81% y 68% para el aumento de ALT y 85% y 65% para el aumento de GGT. Aunque la naturaleza exacta de la lesión no se puede predecir sin biopsia hepática, el estudio concluye que un este *Puntaje clínico de hígado* puede ser útil en la determinación de qué pacientes requieren una evaluación más precisa (179).

La pregunta pretende aclarar el valor de las diferentes pruebas diagnósticas para la detección del compromiso hepático.

Resumen de la evidencia:
Se realizó una búsqueda inicial de guías que pudieran responder esta pregunta sin obtener resultado. Posteriormente se realizó la búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura, sin encontrar alguna que pudiera ser de utilidad, por lo tanto se procedió a la búsqueda de estudios primarios utilizando los términos y filtros establecidos previamente.

La búsqueda arrojó 7 estudios, seis con un diseño de cohorte prospectiva y el otro es un estudio retrospectivo que evaluaba la utilidad de diferentes estudios para el diagnóstico de enfermedad hepática asociada a fibrosis quística.

Se excluyeron 2 estudios. Witters 2009 (180) debido a que la calidad metodológica no es la más adecuada ya que no es claro el diseño y se utilizó un patrón de oro variable que no hacia confiable los resultados. De la misma manera se decidió no incluir la información de Menten 2010 (181) ya que no muestra resultados en cuanto a las características operativas de la prueba.

De los estudios incluidos, Fagundes 2004 (182) evaluó a 70 pacientes entre 6 meses y 24.5 años con FQ confirmada a los cuales les realizó seguimiento clínico, paraclínico y con ultrasonografía, a los cuales se les aplicó la escala de Williams, durante un año. Utilizando los cambios clínicos y paraclínicos como patón de oro, la ultrasonografía mostró una baja sensibilidad (50%; IC 20,1-79,9) pero una buena especificidad (91,7%; IC 80,9-96,9) para el diagnóstico de enfermedad hepática.

Posteriormente Mueller-Abt 2008 (183), en un estudio retrospectivo, comparó los resultados de los hallazgos en el ultrasonido con el obtenido en biopsia hepática en 30 pacientes con fibrosis quística entre los 11 meses y 17 años. Los resultados mostraron que el ultrasonido presenta una baja sensibilidad para detectar una histología normal: 0,57 (0,18–0,90) y una especificidad de 0,65 (0,52-0,91), lo que corresponde a un VPP de 0.33 (0,10–0,65) y un VVN de 0,83 (0,58–0,96).

Estos dos estudios concuerdan en que si bien la ultrasonografía es una herramienta de utilidad para el diagnóstico de enfermedad hepática en el paciente con fibrosis quística, el diagnóstico no puede solo basarse en la información que este resultado arroje debido a su baja sensibilidad y especificidad, por lo que se debe acompañar de los datos clínicos y paraclínicos del paciente.

Tres estudios evaluaron la posible utilidad de la elastografía hepática (Fibroscan®) para el diagnóstico de enfermedad hepática asociada a fibrosis quística.

Karlas 2012 (184) en una cohorte prospectiva evaluó a 55 pacientes mayores de 18 años a los cuales se les tomó el mismo día ecografía abdominal, elastografía y pruebas hepáticas en sangre. De la misma manera midieron la rigidez hepática mediante "Acoustic radiation force impulse" (ARFI). Los resultados muestran que la elastografía tiene una sensibilidad del 42,9% y una especificidad del 97,1%. Los resultados obtenidos por ARFI son de una sensibilidad del 42,9% y una especificidad del 92,5% para el lóbulo derecho y para el izquierdo una sensibilidad del 50% y una especificidad del 90%. Friedrich-Rust 2013 (185) evaluó las mismas pruebas en 106 pacientes mayores de 12 años con fibrosis quística. Encontrando resultados similares con sensibilidad del 45,8% y una especificidad del 91,3% para la elastografía y una sensibilidad de 54,1 para los lóbulos derecho e izquierdo y una especificidad de 93,9% y 86,5% para el derecho e izquierdo respectivamente.

Por último Kitson 2013 (186) en 50 pacientes adultos y utilizando la misma metodología reporta para la elastografía una sensibilidad del 42,9% y una especificidad de 97,1%, encontrando para el punto de corte para la medida de rigidez hepática (LSM por sus siglas en inglés) ≥ 6,8 kPa un razón de probabilidades positiva de 9,5 y negativa de 0,26. Igualmente luego de aplicar un modelo de regresión logística encontraron que LSM fue la única variable independiente asociada con la presencia de enfermedad hepática asociada a fibrosis quística con un OR 2,74 (IC al 95% de 1,53 - 4-89).

De la evidencia a la recomendación:
En FQ la biopsia hepática proporciona información sobre el tipo de lesión predominante y su grado; esteatosis, cirrosis biliar focal y fibrosis portal. Sin embargo, debido a la distribución desigual de las lesiones, puede subestimar su gravedad. El radiólogo debe tener experiencia en niños y, con frecuencia, tomar más de una muestra para aumentar la sensibilidad. En FQ la biopsia hepática no posee el rendimiento diagnóstico que se tiene en otras patologías hepáticas, por la focalidad de las lesiones y la dependencia de la experticia de quien la realiza. Aunque la ecografía hepatobiliar es un examen operador dependiente, si al realizarla es normal, descarta con alta probabilidad el compromiso hepático. Nuevas modalidades como la elastografía hepática (Fibroscan®) han demostrado su utilidad y mejor rendimiento que la ecografía convencional.

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
En pacientes con fibrosis quística se recomienda realizar, con periodicidad anual, un examen físico completo, medición de aminotransferasas y ecografía hepatobiliar para detectar alteraciones hepatobiliares.	Moderada	Fuerte a favor de la intervención
✓ El aumento de la fosfatasa alcalina puede ser debido a osteopenia, recambio óseo por la edad o la alteración de la vía biliar, por lo que no se recomienda esta prueba para apoyar un diagnóstico de alteración hepática.	**Punto de buena práctica**	

Ver ANEXO 10. DIAGRAMA DE FLUJO PARA LA INVESTIGACIÓN Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA ASOCIADA A FQ

EXACERBACIONES

9. ¿Cuál es el esquema antimicrobiano ideal de acuerdo al agente infeccioso: *Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Stenotrophomonas maltophilia, Burkholderia cepacia complex y Mycobacterias* para las exacerbaciones pulmonares en pacientes con FQ?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con FQ y exacerbación por *P. aeruginosa*	Esquema antibiótico	Esquema antibiótico	Mejoría Clínica VEF1
Pacientes con FQ y exacerbación por *S. aureus*	Esquema antibiótico	Esquema antibiótico	
Pacientes con FQ y exacerbación por *S. maltophilia*	Esquema antibiótico	Esquema antibiótico	
Pacientes con FQ y exacerbación por *B. cepacia*	Esquema antibiótico	Esquema antibiótico	
Pacientes con FQ y exacerbación por *Mycobacterias*	Esquema antibiótico	Esquema antibiótico	

Introducción a la pregunta:

Las infecciones son un aspecto determinante en la evolución de los pacientes con fibrosis quística (FQ). La prevalencia elevada de infecciones está ligada a alteraciones en la inmunidad innata y en la depuración de la vía aérea. El panorama actual en estos pacientes ha mejorado con el manejo agresivo de dichas infecciones contribuyendo a una expectativa de vida más prolongada y constituyéndose en un factor determinante en el manejo integral. Las infecciones son consideradas claves en la progresión del compromiso pulmonar crónico (187).

Múltiples microorganismos han sido identificados en pacientes con FQ con o sin coinfección con *Pseudomonas aeruginosa*, incluyendo *Staphylococcus aureus* Meticilino-sensible [SAMS], *Staphylococcus aureus* Meticilino-resistente [SAMR], *Burkholderia cepacia Complex* [*B. cenocepacia, B, dolosa, B. multivorans*], *Haemophilus influenza, Stenotrophomonas maltophilia, Achromobacter xyloxosidans* así como *Mycobacterias* no tuberculosas [MNT: *M. avium, M. chelonae, M. abscessus*]. El enfoque terapéutico ante infecciones difiere entre tratantes, entre centros y entre países, lo que determina una gran variedad de opciones para los pacientes y cuestiona la estrategia basada en sensibilidad antimicrobiana únicamente (188).

Aunque la infección en los pacientes con FQ suele comenzar a edades tempranas, los microorganismos predominantes en las exacerbaciones varían con la edad. Así por ejemplo,

Staphylococcus aureus y *Haemophilus influenzae* son más frecuentes en niños pequeños seguidos de *Pseudomonas aeruginosa* mientras que *Burkholderia cepacia* resulta problemática en los adultos (189).

La *Pseudomonas aeruginosa* tiene naturalmente una alta tolerancia antibióticos formando subpoblaciones que persisten y, es capaz de adaptarse fenotípicamente a exposición a antibióticos para volverse más resistente. Las formas "hipermutantes" de *Pseudomonas aeruginosa* son comunes en las infecciones en FQ, un factor que aumenta la posibilidad de desarrollar cepas resistentes. El tratamiento temprano de los episodios de infección por *Pseudomonas aeruginosa* es considerado un estándar de cuidado en los centros de FQ. El tratamiento para las exacerbaciones pulmonares está asociado con resultados clínicos positivos y con reducción en el número de bacterias viables en las secreciones respiratorias (190).

Staphylococcus aureus Meticilino resistente [SAMR] ha emergido en los pacientes con FQ con aumento en mortalidad pareciendo ser más relevante en niños que en adultos (191). El manejo antimicrobiano debe ser seleccionado dependiendo de la severidad clínica; en casos severos se debe utilizar Vancomicina o Linezolid mientras que en los otros casos se puede tener como alternativas Clindamicina o TMP-SMX.

La infección por *Burkholderia cepacia* complex puede asociarse a un peor pronóstico porque algunas cepas son más virulentas y presentan resistencia a varios agentes antibióticos; sin embargo, se ha observado disminución de las cepas epidémicas con efectivos programas de control de infecciones (192).

El papel de la *Stenotrophomonas maltophilia* en el esputo de pacientes con FQ no es aún claro, siendo la fuente ambiental tanto a nivel hospitalario como en la comunidad, especialmente de fuentes húmedas. No hay evidencia clara de transmisión paciente-paciente y no se considera necesario asumir aislamiento estricto. Aunque su impacto clínico no está bien establecido, un estudio retrospectivo en pacientes crónicamente colonizados encontró deterioro a largo plazo de la función pulmonar.

La infección por *Mycobacterias* atípicas se puede presentar en pacientes con enfermedad crónica, desnutridos, con uso frecuente de terapia antibiótica, diabéticos o con terapia corticoide.

La mayoría de los diferentes microorganismos aislados en pacientes con FQ son difíciles de erradicar una vez se han establecido en las vías respiratorias. Esto puede ser debido en parte a pobre penetración de los antibióticos en las secreciones, resistencia antibiótica natural o adquirida, defectos en las defensas de la mucosa relacionadas con la FQ o por la producción de la "biopelícula" que interfiere con la destrucción de la bacteria.

La selección del esquema antibiótico, su dosis y vía de administración está sujeto a consideraciones toxicológicas, farmacocinéticas/farmacodinámicas, susceptibilidad

antimicrobiana, alergias, condición clínica, uso anterior y relación con exacerbaciones. Aunque la interacción de todos estos factores es muy importante, no se conocen con certeza las interacciones entre la respuesta In-vivo del huésped, el microorganismo y el antimicrobiano para evaluar la eficacia de la intervención. El nivel de conocimiento actual está cambiando hacia estrategias de técnicas analíticas que puedan ofrecer un mejor entendimiento de la interacción de la microbiota en los pacientes con FQ que, a su vez, permita una mejor aproximación terapéutica. Adicionalmente las bacterias parecen diferentes en la "biopelícula", se pueden mezclar con otras bacterias y, son difíciles de erradicar debido a que ésta permite evadir al sistema inmune y pueden adquirir diferentes mecanismos de resistencia antimicrobiana (193).

Los pacientes con FQ tienen aumentados tanto el volumen de distribución como la depuración de medicamentos hidrofílicos tales como los betalactámicos y los aminoglucósidos, debido en parte a malnutrición y disminución del tejido adiposo, razón por la cual se administran a mayores dosis (194)

La frecuencia de la terapia antimicrobiana dependerá de la vida media del agente antimicrobiano requiriendo dosis más frecuentes aquellos agentes con vidas medias más cortas.

Con el propósito de estandarizar el manejo antibiótico para los gérmenes más frecuentes en las exacerbaciones se revisará la mejor evidencia disponible.

Resumen de la evidencia:

Se realizó una búsqueda inicial de guías que pudieran responder esta pregunta sin obtener resultado. Posteriormente se realizó la búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura, identificando cuatro estudios. La RSL de Horsley 2012 (195) que se enfocó en el tratamiento de Burkholderia cepacia. La publicación de Waters 2012 (196) que habla del manejo de micobacterias no tuberculosas. El estudio de Lo 2013 (197) centrado en Intervenciones para la erradicación de Staphylococcus aureus meticilino-resistente. Por último el artículo de Amin 2012 (198) que trata sobre el tratamiento de Stenotrophomonas maltophilia. Ninguna RSL reporta resultados porque los estudios primarios no cumplieron con los criterios de inclusión para las diferentes revisiones.

La RSL de Remmington 2013 (199) reporta datos para el tratamiento de P. aeruginosa e incluyó cinco ensayos (Hodson 1987; Richard 1997; Schaad 1997; Sheldon 1993;. Wang 1988) con 256 participantes.

La intervención reportada por Hodson (1987) fue de: 10 días de ciprofloxacina oral (500 mg tres veces al día frente a azlocilina 5 g vía intravenosa más gentamicina (80 mg). En el estudio de Richard (1997) el tratamiento fue: ciprofloxacina oral 15mg/kg dos veces al día por 14 días en comparación con ceftazidine vía intravenosa (50 mg / kg TDS) más tobramicina (3 mg / kg TDS). Y el tratamiento reportado por Sheldon 1993 fue: Ciprofloxacin oral (500 mg tds) versus placebo por 10 día cada tres meses.

Analizando la gráfica de riesgo de sesgos encontramos una calidad de la RSL de Remmington 2013 (199) aceptable. Los estudios de Hodson 1987 y Wang 1988 no brindan información sobre la asignación aleatoria ni sobre el ocultamiento de la asignación. En los estudios de Hodson 1987, Richard 1997 y Wang 1988 no cegaron a los participantes (riesgo de sesgo).

En los estudios de Hodson 1987 y Richard 1997 se reporta un RR de 1,91 [IC 95% 1,26-2,91] favoreciendo el tratamiento intravenoso para disminuir el aislamiento de cepas resistentes de P. aeruginosa a las dos semanas. No hay diferencia en eventos adversos gastrointestinales (RR: 1,04 IC 95% 0,53, 2,03) y sistema nervioso central (RR: 0,70 IC 95% 0,14, 3,43).

El estudio de Richard 1997 no encontró diferencia en el aislamiento de cepas resistentes a los antibióticos para *P. aeruginosa* a las cuatro semanas (RR: 1,15 IC 95% 0,93, 1,42], ni para evento adversos del sistema muscoloesqueletico (RR: 0,64 IC 95% 0,19, 2,15].

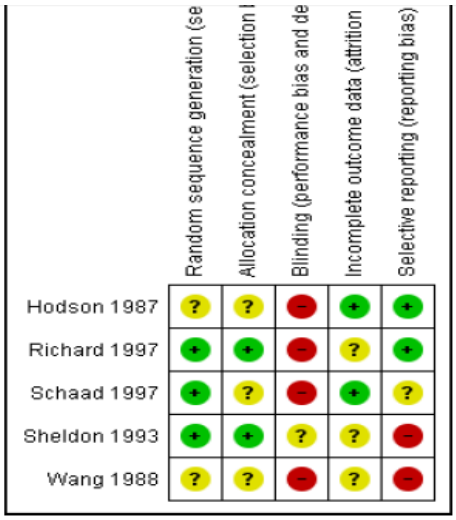
Hodson 1987 no encontró diferencia en el FEV1 (DM: 114,00 IC 95% -140,08, 368,08) ni en el FVC (DM: 255,00 IC 95% -61,76, 571,76], tampoco para antibióticos adicionales (RR:1,00 IC 95% 0,31, 3,28], ni para el aislamiento de cepas resistentes a antibióticos para *P. aeruginosa* a las 6 semanas (RR:0.33 IC 95% 0,01, 7,58).

Sheldon 1993 no encontró diferencia significativa entre Ciprofloxacina vs placebo para: VEF1 (diferencia de medias de : -0,38 [IC 95% -0,99, 0.23], FVC (DM : -0,08 IC 95% -0,92, 0,76], mortalidad (RR 1,0 IC 95% 0,07, 14,90], eventos adversos gastrointestinales (RR 5,0 IC 95% 0,26, 98,00] y aislamiento de cepas resistentes a antibióticos para *P. aeruginosa* (RR 2,13 IC 95% 0,95, 4,80]. Ningún estudio reporta datos de calidad de vida.

Como la RSL solo incluía estudios publicados hasta 2010, se procedió a la búsqueda en PubMed y Embase, de estudios aleatorizados que pudieran estar publicados en fechas posteriores pero no hay ensayos clínicos que contesten la pregunta.

Considerando la limitada información sobre el tema se recomiendo realizar consenso de expertos.

Gráfica de riesgo de sesgos



De la evidencia a la recomendación: considerando la limitada evidencia de ensayos clínicos en relación a los antibióticos para los diferentes gérmenes encontrados en la FQ, el GDG consideró necesario apoyarse en las revisiones de estudios que han evaluado la farmacodinamia y farmacocinética de estos en medicamentos en los pacientes con FQ.

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
En pacientes con fibrosis quística y exacerbación pulmonar, el GDG recomienda seguir las indicaciones sobre antibióticos que se muestran en el **ANEXO 8. ANTIBIOTICOTERAPIA**, las cuales se basan en estudios de farmacodinamia/farmacocinética de los principales antibióticos empleados en esta patología, dado que no se encuentra evidencia en estudios aleatorizados que avalen las diferentes dosis de antibióticos orales y endovenosas para el manejo empírico de los gérmenes mencionados; *Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Stenotrophomonas maltophilia, Burkholderia cepacia complex y* micobacterias. No obstante lo anterior, el peso de la experiencia clínica ha confirmado que los pacientes con infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa* y exacerbación, mejoran con antibióticos recomendados.	Baja (Consenso de expertos)	Fuerte a favor de las recomendaciones

✓ Todo paciente con FQ que presente exacerbación pulmonar amerita evaluación y debe recibir tratamiento antibiótico temprano y agresivo, previa toma de cultivos. Este punto es basado en la experiencia clínica más que en estudios clínicos controlados y aleatorizados. ✓ El tratamiento antimicrobiano empírico inicial de las exacerbaciones debe basarse en el último cultivo disponible hasta que se disponga del resultado del cultivo solicitado en la exacerbación actual. ✓ El tratamiento antimicrobiano definitivo dependerá del microorganismo aislado, del patrón de sensibilidad y de la respuesta clínica. La susceptibilidad no siempre se correlaciona con la respuesta clínica. ✓ Las dosis de los antimicrobianos en los pacientes con FQ son usualmente más elevadas y/o más frecuentes o poseen recomendaciones especiales para cada clase de antimicrobiano. ✓ Una o tres dosis diarias parecen ser igualmente efectivas en el tratamiento de exacerbaciones pero con menor riesgo de nefrotoxicidad, sin mención del riesgo de otoxicidad. ✓ Los aminoglucósidos y la vancomicina ameritan la determinación de sus niveles séricos para vigilar eficacia y toxicidad. ✓ La función renal debe ser medida previo al uso de aminoglucósidos y de nuevo después de la octava dosis. ✓ La duración de los tratamientos antimicrobianos endovenosos para las exacerbaciones ha sido tradicionalmente de 14 días en la mayoría de los centros que manejan pacientes con FQ, aunque algunos pacientes requieren cursos más prolongados en caso de síntomas persistentes o falta de respuesta en la función pulmonar. La evidencia para determinar la duración óptima es limitada. ✓ Se deben seguir las indicaciones de control de infecciones para evitar la transmisión cruzada entre los pacientes **(ver ANEXO 9. PREVENCIÓN Y CONTROL DE INFECCIÓN)**	**Puntos de buena práctica**

✓ Aunque no hay evidencia suficiente para determinar si, para el tratamiento de las exacerbaciones, es mejor un solo antibiótico o sus combinaciones, en caso de *Pseudomonas aeruginosa* se prefiere utilizar la combinación de dos antibióticos que tengan diferentes mecanismos de acción. ✓ El manejo domiciliario se debe seleccionar en algunos pacientes si se cumple con los requisitos básicos de un apropiado entrenamiento de la familia y siempre y cuando se reciban las primeras dosis en el medio hospitalario. ✓ La alergia medicamentosa puede no ser prevenida pero debe ser identificada y manejada.	

10. ¿En los pacientes con FQ y exacerbación pulmonar, la administración de esteroides orales en ciclos cortos (3 a 5 días) mejora el control de la infección, reduce los días de estancia hospitalaria y aumenta los días libres de exacerbación?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con FQ y exacerbación pulmonar	Esteroides orales	No esteroides orales	Control de infección
			Días de estancia hospitalaria
			Días libres de exacerbación

Introducción a la pregunta:

En la FQ está claramente demostrada la inflamación de la vía aérea mediada principalmente por neutrófilos (200). Se ha establecido que este proceso inflamatorio, por sí mismo, contribuye al daño pulmonar (201). Los neutrófilos liberan en la vía aérea una gran cantidad de sustancias, entre ellas el ácido desoxiribenucloico (DNA), el cual contribuye a producir un moco más espeso y a la generación de agentes oxidantes como los radicales libres de oxígeno, que dañan la pared de la vía aéra y aumentan la secreción de moco, agravando la obstrucción bronquial. En la inflamación neutrofílica se liberan proteasas neutrofílicas como la elastasa, enzima necesaria para la fagocitosis de las bacterias, que altera el barrido mucociliar e induce producción de interleukina 8 (IL 8), citoquina quimiotáctica que atrae más neutrofilos al

pulmón y que degrada proteínas estructurales de la vía aérea, contribuyendo así a la formación de bronquiectasias (202). Los estudios en lavado bronquioloalveolar de pacientes con FQ han demostrado la presencia de estas sustancias en cantidades elevadas (203).

Se ha planteado la terapia antiinflamatoria con corticoides orales, como un tratamiento ideal para controlar el daño pulmonar producido por la inflamación neutrofílica de la FQ. Diversos estudios han evaluado el uso de corticoides orales como la prednisolona a altas dosis, 1 a 2mg/kg, en días alternos por períodos prolongados (12 semanas), demostrando mejoría de la función pulmonar y disminución de los marcadores de inflamación, pero con marcados efectos secundarios como retardo en el crecimiento, intolerancia a la glucosa y formación de cataratas (204-206). Se ha planteado la alternativa de usar los corticoides orales por períodos cortos, durante las exacerbaciones pulmonares, adicionados a la terapia usual buscando controlar la inflamación neutrofílica, con una mejor relación riesgo beneficio.

En una encuesta de la Fundación Americana de Fibrosis Quística (Cystic Fibrosis Foundation Registry, Bethesda, MD) de 1998, se encontró que esta terapia de ciclos cortos de corticoides orales se usó durante ese año en el 17.5% de los pacientes, por lo tanto consideramos necesario buscar la evidencia que apoye el uso de esta terapia en uno de cada cinco pacientes con FQ.

Resumen de la evidencia:

Se realizó una búsqueda inicial de guías que pudieran responder esta pregunta sin obtener resultado. Posteriormente se realizó la búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura, identificando una revisión reciente. Al evaluar la calidad de la misma, aplicando la plantilla de lectura crítica de SIGN, concluímos que es de alta calidad metodológica.

La revisión de Cheng y cols (207), Publicada por la Colaboración Cochrane, incluye 3 estudios con tratamiento con corticosteroides comparados con placebo pero el tratamiento es a largo plazo (utilizados por al menos 30 días), por lo que se consideró no apto para responder la pregunta. Por lo tanto se procedió a la búsqueda de estudios primarios en PubMed y Embase, que pudieran servir para ajustar las recomendaciones, lo que arrojó 2 estudios.

En el primer estudio Dovey (208), es un estudio piloto en 25 pacientes de más de 10 años hospitalizados por un episodio de exacerbación pulmonar, en quienes se inició prednisona oral a 2 mg/Kg días por 5 días. Entre los desenlaces de interés para la Guía solo se midió la densidad de pseudomona entre el día 1 y 14 no encontrando diferencia entre ambos grupos. De la misma manera hubo una disminución no significativa en el cambio absoluto en el porcentaje de VEF1 a los 6,14 y 42 días.

En otro estudio (209) Tepper, aleatorizó a 21 infantes menores de 2 años a recibir 2.5 mg/Kg. de hidrocortisona vs placebo por 10 días, durante una hospitalización por una enfermedad respiratoria baja. Los resultados muestran que no hubo una diferencia significativa en el promedio de estancia hospitalaria en ambos grupos, sin especificar la diferencia.

Solo estos dos estudios con tamaño de muestra reducido y diseños que dejan abierta la posibilidad de sesgo, es la información de las cual disponemos para tratar de emitir una recomendación.

De la evidencia a la recomendación:
A pesar de un fundamento teórico que soportaría el uso de los corticoides orales en las exacerbaciones pulmonares de la FQ, no hay evidencia suficiente que apoye su uso rutinario. Debido a los efectos de los corticosteroides sobre la glicemia, existe un argumento adicional en contra de su utilización; no hay un soporte claro de su eficacia en los desenlaces considerados importantes como son la disminución de los días de hospitalización y el control de los signos de infección. Se requieren más estudios para establecer su beneficio. Es importante aclarar que esta recomendación no aplica para aquellos pacientes que presentan hiperreactividad bronquial, asma concomitante o aspergilosis broncopulmonar alérgica.

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
En pacientes con fibrosis quística y exacerbación pulmonar no se recomienda usar ciclos cortos de esteroides orales (3 a 5 dias) por cuanto no reducen los días de estancia hospitalaria ni hay evidencia con respecto a si aumentan los días libres de exacerbación.	Baja	Fuerte en contra de la intervención

11. ¿Cuáles son los indicadores clínicos y paraclínicos para monitorizar la respuesta al tratamiento de los pacientes con FQ y exacerbación pulmonar?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con FQ y exacerbación pulmonar	Indicadores clínicos	Indicadores clínicos	Respuesta a antibióticos
	Indicadores para-clínicos	Indicadores para-clínicos	

Introducción a la pregunta:
En la historia natural de la FQ uno de los eventos clínicos más importantes para los pacientes es la exacerbación pulmonar (210), resultante de una relación compleja entre los mecanismos de defensa del huésped y la microbiología de la vía aérea, que altera la producción de esputo e incrementa la obstrucción de la vía aérea (211). Establecer la existencia de un episodio de exacerbación pulmonar, en el curso de la enfermedad, es difícil pero indispensable por cuanto,

hoy en día, se reconoce la necesidad de tratamiento adicional. Un cambio reciente en parámetros clínicos proporciona tal vez, la mejor definición de una exacerbación (212).

El número de exacerbaciones está asociado de forma directamente proporcional con el deterioro de la función pulmonar, especialmente del VEF1 (210, 213), que difícilmente se recupera (210, 214). Adicionalmente se aumenta el número de hospitalizaciones, el sueño se fragmenta y aparece la necesidad de terapia antibiótica endovenosa, con el consiguiente deterioro en la calidad de vida (215). A todo lo anterior, súmese que cada exacerbación impacta de forma negativa la sobrevida (212, 216) y que la frecuencia de éstos episodios se incrementa con la edad y con la severidad de la lesión pulmonar (211).

Dada la carencia de una definición estandarizada de exacerbación de la enfermedad pulmonar en la FQ, esta guía tomará en consideración los criterios propuestos por Darkin y colaboradores y por la Guía de Práctica Clínica de la Fundación Americana de Fibrosis Quística. Así, se define exacerbación como la presencia de 3 o más de los siguientes 11 hallazgos o cambios en el estado clínico, comparados con los obtenidos en la visita más reciente (217-219).

La comparación entre los estudios más representativos para definir una exacerbación, permite concluir que los síntomas y los signos clínicos constituyen la herramienta que mejor la predice (219-222); en particular el aumento de la frecuencia respiratoria (10), el incremento de la tos, los cambios en volumen y consistencia del esputo, la disminución del apetito, la pérdida de peso y las alteraciones en el examen físico. En los niños con compromiso pulmonar leve y sin el cuadro clínico característico de bronquiectasias, el diagnóstico de exacerbación se apoya en la aparición de nuevos signos y/o síntomas. En los pacientes con un compromiso pulmonar severo, bronquiectasias e hipoxia puede ser complicado diferenciar entre las manifestaciones crónicas (tos, producción de esputo purulento, aumento del trabajo respiratorio) y aquellas de la exacerbación; de ahí la importancia del seguimiento y del reconocimiento temprano de cualquier aumento en los síntomas o signos clínicos, aun cuando no hayan características específicas de infección o no se disponga de una valoración de la función pulmonar para establecer el diagnóstico (125).

En este contexto, y dada la relevancia que para un paciente con FQ tiene el evolucionar sin exacerbaciones de su enfermedad pulmonar, reviste enorme importancia la identificación adecuada y oportuna de la exacerbación, su tratamiento temprano y agresivo para mejorar los desenlaces clínicos y funcionales a largo plazo(211), el seguimiento a la respuesta terapéutica y el desarrollo de estrategias de prevención para reducir la frecuencia y la severidad de las mismas (215).

A nivel mundial no sólo existe heterogeneidad en la aplicación de criterios para definir y tratar una exacerbación pulmonar, sino también para evaluar objetivamente la respuesta a un determinado tratamiento, tanto desde el punto de vista clínico como paraclínico, situación que afecta al propio paciente e influye en la determinación de cuando una exacerbación está

resuelta, o cuando se requiere un nuevo esquema antibiótico. De ahí la importancia de unificar y precisar los parámetros que mejor definan la respuesta terapéutica a una exacerbación, teniendo en cuenta la mejor evidencia disponible.

Resumen de la evidencia:

Se realizó una búsqueda de la literatura, para detectar estudios clínicos que evaluaran la utilidad de los indicadores clínicos o paraclínicos más usados en el diagnóstico de las exacerbaciones FQ y su respuesta a la terapia. No se encontraron guías basadas en la evidencia ni meta análisis. De acuerdo al consenso de los expertos se consideró que las manifestaciones clínicas relacionadas con las exacerbaciones pueden ser variadas, dependiendo significativamente de la edad del paciente, del espectro de la enfermedad, de los tratamientos que esté recibiendo y de las complicaciones que haya desarrollado. Se enfocó la búsqueda en la identificación de marcadores clínicos comunes o paraclínicos que evaluaran la respuesta al tratamiento de la exacerbación.

Se encontraron 16 posibles artículos, pero posterior a la revisión de los resúmenes se descartaron 7 de ellos. De los 9 estudios restantes se hace referencia a continuación a siete de ellos, para aclarar que aun cuando son relevantes no aportan de maneja significativa a sustentar la pregunta propuesta. Dentro de los estudios identificados, hubo dos (Cantin y Horsley) (223, 224) que por su metodología se relacionaron más con la pregunta formulada y son estos los que fundamentan la argumentación para responderla.

Cantin (2012) (223), evaluó los marcadores paraclínicos más usados. El objetivo de este estudio fue medir citoquinas plasmáticas, ácido siálico y complejo pHLE. Se hizo cuantificación de esos biomarcadores en dos momentos: durante la exacerbación pulmonar en FQ y se cuantificaron niveles posterior a la resolución de sintomatología (y tratamiento antibiótico). Los autores concluyeron que no hubo diferencia significativa en niveles de inmunoglobulinas. Otro marcador evaluado fue el complejo elastasa leucocitaria/antitripsina 1 alfa (pHLE complex), el cual se detectó en niveles mayores en pacientes con FQ en comparación a sujetos sanos, y más aún mostró elevación durante la exacerbación pulmonar con descenso a los 14 días de tratamiento antibiótico. Sin embargo, el pequeño tamaño de muestra y la heterogeneidad de los pacientes sugieren que se requieren evaluaciones de mayor poder estadístico.

Adicionalmente, Horsley (2013) (224) evaluó el cambio de biomarcadores inflamatorios nuevos y convencionales en pacientes de FQ con exacerbación. El estudio observacional incluyó mayor número de participantes que en el de Cantin, con 44 pacientes y desarrolló una escala de calificación de síntomas, evaluación de biomarcadores en sangre y esputo. Tanto síntomas como medición de VEF 1 se consideran marcadores útiles para la evaluación de las exacerbaciones, pero no hay una escala de síntomas que tenga aceptabilidad o validez universal. En cuanto a biomarcadores los autores concluyen que no encontraron en esputo un marcador significativo y que también puede depender de la calidad de la muestra recolectada

(puede limitar la reproducibilidad). En sangre los cambios más significativos se observaron en PCR (no específico) y calprotectina (neutrófilos), esta última mostró correlación con conteo de leucocitos, síntomas respiratorios y función pulmonar. La escala propuesta para medir la evaluación de estructura pulmonar (TAC y calidad de las secreciones es un índice compuesto), observaron mejoría de estos marcadores.

Los otros siete estudios fueron excluidos porque su metodología, pequeño número de participantes o intencionalidad no correspondían a los requerimientos de la pregunta:

- Gifford (2012) (225) evaluó el equilibrio del hierro en esputo y sangre de 12 pacientes con FQ en exacerbaciones y observaron que la hipoferremia en una característica llamativa durante el proceso inflamatorio, pero no fue discriminativa considerando que varios pacientes persistieron con hierro bajo y anémicos a pesar del manejo antibiótico.

- Jones (2003) (226) evaluó pacientes con infección crónica por P. aeruginosa, midió WBC, elastasa en esputo, IL8, TNF a, IL6, PCR, para relacionarlo con función pulmonar, en 4-6 semanas no se observó una elevación significativa de estos marcadores.

- Levy (2007) (227) evaluó marcadores inflamatorios en adultos con FQ (análisis *cross-sectional*), y reporta correlación entre IgG Y PCR con severidad de la enfermedad, pero no evalúa cambios durante exacerbaciones.

- Ordoñez (2003) (228), evaluó marcadores inflamatorios en esputo inducido en pacientes con FQ en exacerbaciones. Encontró incremento en niveles de neutrófilos, elastasa neutrofílica, Il 8 y densidad bacteriana (*Pseudomona y S. Aureus*). Sugiere que los biomarcadores en esputo no son invasivos y pueden ser útiles para valorar exacerbaciones.

- Reeves (2012) (229) Nuevo marcador (ATT complejo que alpha 1 antitripsina y CD16b) como resultado de la estimulación de neutrófilos con IL8 y TNF a. Mostró elevación en pacientes con FQ, puede llegar a ser útil en el futuro para evaluar exacerbaciones.

- Louw (2012) (230) Procalcitonina niños con FQ, no diferencias con niños sanos (no evalúa exacerbaciones).

- Davis (2007) (84) publicó una serie de 17 niños con FQ a quien realiza tomografía de alta resolución cuando fueron programados para broncoscopia. Tomográficamente evalúan las áreas de mayor y menor enfermedad y luego realizan LBA, e informan que a 8 niños que realizaron control tomográfico después de manejo antibiótico les encontraron cambios en la escala empleada (Brody Score) evaluados por el radiólogo. Reporta que el los niños con exacerbaciones la tomografía puede encontrar diferencias en la inflamación de la vía aérea y podría ser un desenlace sensibles para evaluar intervenciones terapéuticas. No evaluó directamente indicadores clínicos o paraclínicos.

De la evidencia a la recomendación:

La evidencia es insuficiente para determinar cuáles son los mejores indicadores para evaluar la respuesta al tratamiento antibiótico en un paciente con fibrosis quística y exacerbación pulmonar. El GDG considera que no hay estudios que comparen los diferentes indicadores clínicos y paraclínicos que permitan saber cuáles son los más sensibles y específicos para definir una respuesta adecuada a la terapia. Con la evidencia disponible, la mejoría en los síntomas, los signos clínicos y la recuperación del VEF1 continúan siendo los marcadores de respuesta terapéutica en una exacerbación pulmonar en los pacientes mayores de 6 años. En los menores de esta edad la valoración de la función pulmonar no se considera debido a la dificultad para realizarla. La calprotectina es promisoria como indicador de respuesta a la terapia.

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Se recomienda considerar la mejoría en los síntomas y signos clínicos, la recuperación del VEF1 (en mayores de 6 años) y los marcadores sistémicos de inflamación, como la proteína C reactiva, para monitorizar la respuesta de la exacerbación a los antibióticos.	Baja	Fuerte a favor de la intervención
✓ Frente a cualquier exacerbación pulmonar de la fibrosis quística es indispensable, para mejorar los desenlaces clínicos y funcionales, su identificación adecuada y oportuna, el tratamiento temprano y agresivo, el seguimiento para evaluar la respuesta terapéutica y su resolución, así como desarrollar estrategias de prevención para reducir su frecuencia y severidad. ✓ Considere los criterios descritos en la Tabla 14 que definen exacerbación pulmonar.	**Punto de buena práctica**	

Tabla 14 Criterios que definen una exacerbación pulmonar en Fibrosis Quística

Criterios que definen una exacerbación pulmonar en Fibrosis Quística
Excerbación respiratorias: 4 de los siguientes 12 signos o síntomas: 1. Cambio en el esputo 2. Aparición o incremento de la hemoptisis 3. Aumento de la tos 4. Aumento de la disnea 5. Malestar, fatiga o letargia

6. Temperatura mayor a 38°C
7. Anorexia o pérdida de peso
8. Dolor o sensibilidad en los senos paranasales
9. Cambio en el escurrimiento nasal
10. Cambios en el examen físico del tórax
11. Disminución en la función pulmonar en un 10% o mas con respecto al valor previo registrado
12. Cambios radiológicos indicativos de infección pulmonar

Hacen sospechar una exacerbación pulmonar la presencia de 4 o más de los 12 criterios descritos o cambios en el estado clínico, cuando se comparan con los encontrados en la visita previa (2)

12. ¿Cuál es la capacidad predictiva de las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana en cultivos de esputo en pacientes con FQ?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con FQ	Pruebas de susceptibilidad antimicrobiana en esputo	Pruebas de susceptibilidad antimicrobiana en esputo	Sensibilidad in vitro vs. respuesta clínica

Introducción a la pregunta:

El diagnóstico etiológico de las infecciones respiratorias bajas es muy importante en los pacientes con FQ. La vigilancia microbiológica rutinaria es parte definitiva en su manejo siendo necesaria para los regímenes de erradicación cuando se detectan cultivos positivos principalmente por *P. aeruginosa.* Teniendo en cuenta que los niños lactantes o preescolares no expectoran, se ha utilizado el cultivo de hisopado faríngeo o de aspiración laríngea aunque su interpretación es relativa; un cultivo positivo no necesariamente se correlaciona con colonización o infección en tracto respiratorio bajo mientras que un cultivo negativo si podría reflejar ausencia a nivel inferior (231).

La comprensión de la microbiología del "pulmón de pacientes con fibrosis quística [FQ]" ha evolucionado en el tiempo paralelo a los avances en las técnicas de microbiología clínica, en las estrategias terapéuticas así como en los cambios en los patrones de infección (193). A pesar de la carga de microorganismos más o menos consistente, la mayor parte de los pacientes responden a la terapia antimicrobiana, lo que sugiere cambios en los microorganismos que no pueden ser detectados por los cultivos tradicionales.

Las técnicas bacterianas de cultivo de esputo y sensibilidad antimicrobiana han sido consideradas definitivas para determinar la microbiología de las vías respiratorias en FQ. La técnica convencional para los cultivos de la vía respiratoria baja es la obtención de esputo por

expectoración espontánea. Otros métodos como el frotis faríngeo que revela la flora respiratoria alta o el esputo inducido han sido utilizados sin que reemplacen la muestra de esputo espontáneo y con limitaciones en su interpretación, especialmente en la población pediátrica. La correlación entre frotis faríngeo y lavado bronco-alveolar [LBA] se encontró inferior a 40% en la identificación de microorganismos en un estudio en niños a finales de los 90´s.

Los métodos convencionales de cultivo y susceptibilidad de las bacterias a los antibióticos tradicionalmente se han hecho con el crecimiento de la bacteria de manera planctónica y posteriormente expuestas a concentraciones fijas a diferentes antibioticos (232). La eficacia de los antibioticos se mide por su habilidad de inhibir el crecimiento de estas bacterias. Este método se ha validado para tratar infecciones de vías urinarias y bacteremias, en donde se correlacionan bien las pruebas de suceptibilidad con los resultados clínicos (233). Esto no ocurre en las infecciones crónicas del paciente con FQ. Tipicamente la prueba de suceptibilidad en el esputo se hace en una colonia, sin embargo diferentes colonias del mismo morfotipo de *Pseudomonas aeruginosa* que crece en una muestra de esputo puede tener diferentes suceptibilidades haciendo difícil evaluar el papel del test de susceptibilidad convencional en FQ (234).

Estrategias alternativas de susceptibilidad incluyendo el cultivo de "biopelícula" o conglomerado de microorganismos cubierto por matriz extracelular y los test de sinergia antibiótica están en desarrollo, como el MCBT (Multiple Combination Bactericidal Test). Se ha observado que las bacterias obtenidas en "biopelícula In-vitro" suelen ser menos sensibles que las obtenidas con métodos convencionales de cultivo. Sin embargo, no hay estudios suficientes que demuestren aún la ventaja de determinar la sensibilidad con estos nuevos métodos en la respuesta clínica de los pacientes (234).

Los pacientes adultos con FQ, sufren infecciones crónicas por gérmenes multiresistentes. Las principales causas de estas resistencias son la presión antibiótica frecuente con múltiples esquemas de amplio espectro y la capacidad de las bacterias para formar una "biopelícula".

A pesar de los estándares en las técnicas de cultivos de esputo para identificación microbiológica como la optimización de tiempos de incubación y condiciones de crecimiento, resulta difícil la obtención de todos los patógenos dada la diversidad de la microflora de los pacientes con FQ y porque algunos microorganismos son de crecimiento fastidioso. Por estas razones, las nuevas técnicas moleculares representan un horizonte de futuras opciones en los pacientes FQ aunque todavía están en desarrollo (235).

Las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana por difusión de disco (C + S) realizadas en colonias específicas de *Pseudomonas aeruginosa* aisladas en cultivos de pacientes con FQ son catalogadas como las pruebas estándar; sin embargo, tienen relevancia clínica cuestionable. Las pruebas de sensibilidad pueden ser realizadas en el esputo completo denominadas *Direct sputum sensitivity testing* (DSST), lo que sugiere una eliminación del sesgo asociado con la

selección de una colonia de morfología específica para realizar su estudio de sensibilidad como ocurre en las pruebas estándar (236). Este estudio compara los resultados de sensibilidad de DSST, con los obtenidos C + S, para tratar de comprobar que las primeras tengan mejor correlación con los la clínica. C + S y DSSTi mostraron pobre concordancia en los resultados, que podía corresponder tanto a una mayor susceptibilidad o resistencia con DSSTi. DSSTi mostraron resistencia a un antibiótico que fue sensible por estudios de sensibilidad estándar en 27 casos y lo opuesto fue visto en 71 casos (DSSTi mostró sensibilidad cuando fue resistente en C+S). En conclusión, este estudio sugiere mayor reproducibilidad de las pruebas en esputo completo, que las convencionales, y los test en esputo completo o DSST permiten identificar in vitro las combinaciones de antibióticos más eficaces, apoyando cierta relevancia clínica de la utilización de las pruebas de esputo completo.

El diagnóstico de laboratorio de *Pseudomonas aeruginosa* es confiable. Se recuperan las cepas en agar no selectivo [Agar chocolate] o selectivo [Agar McConkey]. Es una bacteria Gram-negativa, oxidasa positiva, mucoide, productor de pigmentos verde [pioverdina] y azul-verde [piocianina], lo que identifica el 90% de las cepas. En contraste, la recuperación de *Burkhloderia cepacia*, otra bateria Gram-negativa, presenta mayor dificultad técnica en la identificación en el laboratorio requiriendo medios selectivos. La duración de los cultivos es variable dependiendo del patógeno, requiriendo hasta 5 días para la *B cepacia* complex (237).

Las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana en cultivos de esputo en pacientes con FQ no están claramente definidas. En el caso de las especies de *Pseudomonas aeruginosa,* la diversidad de fenotipos y morfotipos hacen que las pruebas de susceptibilidad sean difíciles de interpretar y, no siempre existe correlación entre la respuesta clínica y la susceptibilidad antimicrobiana (238). Consideramos que es importante evaluar con la evidencia disponible, que pruebas de susceptibilidad pueden ser más útiles para guiar el tratamiento antibiótico.

Resumen de la evidencia:

Se realizó una búsqueda inicial de guías que pudieran responder esta pregunta sin obtener resultado. Posteriormente se realizó la búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura, identificando una revisión reciente. Al evaluar la calidad de la misma, aplicando la plantilla de lectura crítica de SIGN, concluimos que es de alta calidad metodológica y por tanto apta para basar las recomendaciones.

La revisión de Waters 2012 (239) tiene como objetivo el comparar la terapia dirigida por cultivos tomados de esputo de manera convencional contra las pruebas de susceptibilidad al biopelícula en pacientes con fibrosis quística e infección por Pseudomonas. Este metaanálisis se basa en la información de un solo estudio (Moskowitz 2011) por lo que se deicidio buscar este estudio primario y hacer el análisis de acuerdo a la información que este genera. De la misma manera se procedió a la búsqueda de otros estudios aleatorizados que pudieran responder a la pregunta.

Moskowitz 2011 (240) realizó un experimento aleatorizado en 39 Pacientes mayores de 14 años crónicamente infectados por Pseudomonas (3 o más pruebas de esputo positivas en 24 meses).

Estos pacientes fueron asignados a recibir antibióticos de acuerdo a los resultados de la prueba convencional o por biofilm y fueron evaluados luego de 14 días de tratamiento. Al final no se encontró una diferencia significativa ni en la densidad de pseudomonas en el esputo (DM: -2.94 para el grupo expuesto y DM: -3,27 para el grupo control [IC al 95 % de -1,77 a 2.43]) ni en las pruebas de función pulmonar, con un cambio no significativo en el VEF1 (DM: 0.18 vs. DM: 0.12).

Al realizar la búsqueda de estudios aleatorizados que contribuyeran a la información se encontró el estudio de Aaron 2005 (241) este estudio fue excluido del metaanálisis de Waters 2011 debido a que utilizaba una técnica de susceptibilidad a combinación de antibióticos, pero nosotros consideramos que podría ayudar a la recomendación por lo que se analiza.

Aaron 2005 es un estudio aleatorizado y controlado sobre 132 pacientes mayores de 12 años infectados por bacterias multiresistentes con exacerbación pulmonar a los cuales se les aplicó un nuevo método de cultivo que permite evaluar la sensibilidad a dos o más antibióticos de una misma muestra (The multiple combination bactericidal antibiotic test) la que hipotéticamente haría que, al seleccionar una antibioticoterapia combinada dirigida, se obtendría una mejor respuesta que la que se obtendría al indicar la antibioticoterapia por métodos convencionales. Al final del estudio no se encontraron cambios significativos en la densidad de pseudomonas en el esputo DM: -4,32 para el grupo expuesto y DM: -2,26 para el grupo control (p= 0,36), ni en las pruebas de función pulmonar VEF1 (DM: 0,29 vs. DM: 0,23, p= 0,35) como tampoco en el tiempo libre de exacerbaciones (HR: 0,97, IC al 95 % de 0,67 – 1,40).

De la evidencia a la recomendación:
La evidencia disponible no demuestra que métodos como el MCBT o sensibilidad por biopelícula para evaluar la sensibilidad antimicrobiana en esputo, ofrezca ventajas sobre los desenlaces que el GDG consideró como críticos, cuando se compara con los métodos convencionales. Es necesario aclarar que el estudio de Aaron de 2005 se realizó en pacientes con gérmenes multirresistentes, por lo cual se requerirían más estudios para evaluar esta prueba en pacientes con gérmenes sin multirresisitencia.

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Se recomienda realizar las pruebas de sensibilidad convencionales a los cultivos de esputo de los pacientes con fibrosis quística; tanto a los que deben realizarse de manera periódica como a los que se solicitan por exacerbaciones para orientar el tratamiento antimicrobiano.	Moderada	Fuerte a favor de la prueba
✓ En pacientes con infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa*, los resultados de las pruebas de sensibilidad son una guía para el manejo antimicrobiano, sin embargo, tales resultados no siempre son	**Puntos de buena práctica**	

reproducibles y en ocasiones no se correlacionan con la forma como el paciente responde. ✓ En relación con la *Pseudomonas aeruginosa*, es importante acordar con el laboratorio la realización de pruebas de sensibilidad en disco para algunos de los antimicrobianos. ✓ El laboratorio microbiológico debe realizar técnicas dirigidas a detectar gérmenes especiales en fibrosis quística y no debe manejarse como una muestra de esputo convencional.	

TRATAMIENTO RESPIRATORIO

13. ¿El tratamiento antibiótico endovenoso periódico comparado con el tratamiento antibiótico ante una exacerbación pulmonar mejora la evolución clínica o la sobrevida del paciente con FQ?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con FQ	Ciclos de antibiótico endovenoso programados	Tratamiento antibiótico a necesidad	Sobrevida
			Evolución clínica
			Función pulmonar (VEF_1)

Introducción a la pregunta:

La infección respiratoria es la principal causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con FQ (242) y puede manifestarse como un proceso agudo o crónico (243) que, generalmente y de manera gradual, favorece el mantenimiento del círculo vicioso característico de la enfermedad con inflamación, obstrucción e infección.

El espectro de presentación clínica puede variar de acuerdo con las peculiaridades de los microorganismos, especialmente de los patógenos bacterianos que causan la infección aguda o crónica, dentro de los cuales se incluyen fenotipos atípicos (242). Como parte del cuadro clínico, las exacerbaciones pueden ocurrir de manera frecuente, con implicaciones clínicas y funcionales, que aumentan la carga de la enfermedad y plantean la necesidad de cursos de antibióticos de manera repetida durante la vida.

Si bien la antibioticoterapia endovenosa constituye una de las prácticas estandarizadas para el control y la disminución de los síntomas relacionados con la exacerbación (244), con el fin de reducir su impacto sobre la evolución clínica y funcional y mejorar la sobrevida de los pacientes (243), aún se encuentran diferencias con respecto a la modalidad y el momento de tratamiento más apropiados; uso de ciclos programados de antibióticos con independencia de que el paciente tenga manifestaciones de exacerbación o antibioticoterapia sólo en presencia de éstas. Esta realidad hace indispensable establecer cuál es la efectividad de una u otra modalidad terapéutica para poder homogeneizar la práctica clínica habitual y optimizar los desenlaces, evitando al máximo la resistencia bacteriana a los antibióticos, un desafío cada vez mayor en FQ (243).

Resumen de la evidencia:

Se realizó una búsqueda inicial de guías que pudieran responder esta pregunta sin obtener resultado. Posteriormente se realizó la búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura identificando una revisión reciente de Breen y Aswani de 2012 (245).

Esta revisión se tomó como base para el análisis e incluyó dos estudios que cumplieron los criterios de inclusión con un total de 79 participantes (Brett 1992; Elborn 2000). Brett reportó como intervención una combinación de 2 semanas de tratamiento con antibióticos vía intravenosa (IV) y se repite cada 4 meses hasta que los títulos de IgG anti-pseudomona alcancen los valores normales, frente al tratamiento antibiótico ante exacerbaciones. Este estudio incluyó pacientes mayores de 18 años. La intervención reportada por Elborn fue: antibióticos electivos IV cada 3 meses versus antibióticos intravenosos solamente cuando los síntomas lo indicaron, e incluyó pacientes entre 6 y 29 años. No se informaron las dosis de los fármacos ni el número de ciclos de antibióticos administrados en el hospital. En ambos estudios, la elección del antibiótico antipseudomonas se basó en cultivos de esputo y sensibilidades.

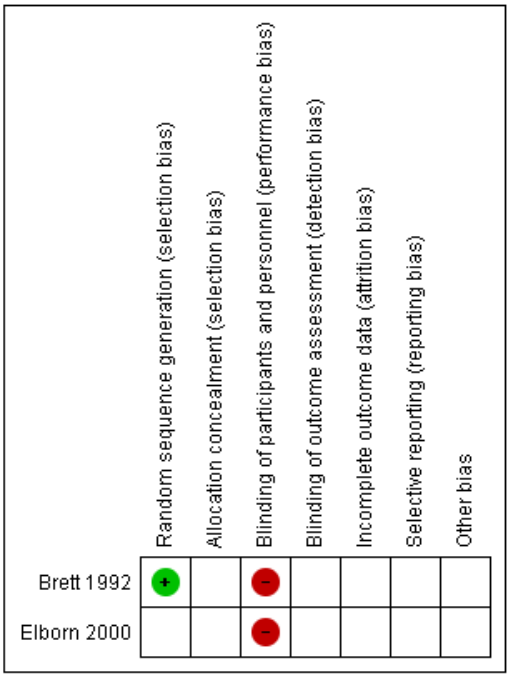
Analizando la figura gráfica de riesgo de sesgo encontramos alto riesgo de sesgos. El ocultamiento de la asignación y la generación de la secuencia de asignación al azar fue incierto en ambos estudios. El análisis por intención de tratar no estaba claro en el estudio Brett. El doble ciego no era aplicable considerando los desenlaces. No fue posible realizar un metaanálisis dado que los criterios de selección de cada estudio los hacen heterogéneos.

En los resultados reportados por Brett, la función pulmonar se informó en un año, el FEV1 se mantuvo constante en el grupo sintomático y mejoró en un 11% en el grupo electivo, diferencia no estadísticamente significativa, la CVF no se informó. El estudio de Elborn reportó la función pulmonar en tres años, no hubo ningún cambio significativo en el FEV1 (diferencia de medias: 2,40 IC 95% -6,23 a 11,03) o FVC (diferencia de medias: 1,10 (IC 95%: -8,22 a 10,42). En el estudio de Brett no se informó el número de exacerbaciones agudas en el grupo electivo. En el estudio Elborn, el 40% de los antibióticos IV fueron para las exacerbaciones sintomáticas en el grupo electivo. En el estudio Elborn no se encontraron diferencias estadísticamente significativas

para mortalidad (RR 7,91; IC 95%: 0,44 a 140,73). Brett no informó mortalidad en ninguno de los grupos. Ningún estudio informó los efectos adversos. Calidad de vida no se midió en ninguno de los estudios.

Como la RSL sólo incluía estudios publicados hasta 15 de marzo 2012, se procedió a la búsqueda, en PubMed y Embase, de estudios aleatorizados que pudieran estar publicados en fechas posteriores y que pudieran servir para ajustar las recomendaciones. En la esta búsqueda se encontraron 82 artículos, pero no hay ensayos clínicos que contesten la pregunta.

Gráfica de riesgo de sesgos



De la evidencia a la recomendación:

El análisis de la evidencia concluye que la literatura disponible es limitada y que los pocos ensayos clínicos encontrados para responder esta pregunta son de baja calidad. Por estas razones debe continuarse la práctica usual de tratar las exacerbaciones de manera temprana y agresiva. El GDG considera que en pacientes con función pulmonar normal o compromiso funcional leve, la recomendación es fuerte en contra de la intervención dado que no se observa impacto en desenlaces críticos, por la posibilidad de resistencia bacteriana, por el probable impacto que en la calidad de vida implica el uso trimestral de ciclos de antibióticos IV por 14 días y por los costos.

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
En los pacientes con fibrosis quística no se recomienda usar antibioticoterapia endovenosa electiva periódica, puesto que no ha demostrado beneficios cuando se compara con la administrada ante exacerbación de los síntomas respiratorios.	Baja	Fuerte en contra de la intervención
✓ La antibioticoterapia endovenosa está indicada en aquellos pacientes con exacerbación de los síntomas pulmonares de la fibrosis quística, cuya respuesta clínica y/o funcional al tratamiento antibiótico oral no sea adecuada o que presenten una exacerbación, moderada o grave, que requiera hospitalización.	**Punto de buena práctica**	

14. ¿En los pacientes con FQ e infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa* la administración de antibióticos nebulizados o inhalados a largo plazo mejora el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) y disminuye el número de exacerbaciones?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con FQ e infección crónica por P. aeruginosa	Antibiótico inhalado y/o nebulizado a largo plazo	Antibiótico inhalado y/o nebulizado a largo plazo No usarlo	VEF1
			Exacerbaciones pulmonares

Introducción a la pregunta:

La principal causa de morbilidad y mortalidad en la FQ es la enfermedad pulmonar crónica cuyo origen se debe a la anormalidad en las secreciones de las vías aéreas (VA) facilitando la infección bacteriana y la inflamación. Esto ocasiona un daño progresivo de la arquitectura del árbol bronquial y de la función pulmonar hasta llegar a falla respiratoria y muerte prematura. Los pacientes con FQ son altamente susceptibles a la *Pseudomonas aeruginosa* y casi el 70% de los adultos tienen infección crónica este germen (246).

La *P. aeruginosa* afecta de manera negativa la evolución de los pacientes; aumenta la rata de declinamiento de la función pulmonar medida por el VEF_1, empeora los puntajes radiográficos y

de calidad de vida y aumenta la frecuencia de hospitalizaciones y la necesidad de tratamientos antibióticos, siendo un predictor de mortalidad (58, 247-249).

La erradicación temprana de la *P. aeruginosa* con antibióticos inhalados ha permitido retardar el inicio de la infección crónica. La colonización inicial ocurre con densidades bajas de cepas no mucoides que son susceptibles a los antibióticos (250). Si no se logra la erradicación, se pasa por un estado de intermitencia por un periodo variable de tiempo, hasta desarrollar una infección crónica, momento en el cual es prácticamente imposible su erradicación. Esto se debe a diversos mecanismos de defensa que este germen posee, como la formación de biopelículas que son complejos multicelulares adheridos a la mucosa generando una gran cantidad de alginato (fenotipo mucoide). Esto limita el proceso de fagocitosis y a pesar del tratamiento antimicrobiano y casi nunca se logra su erradicación(251). La infección crónica se asocia con signos directos de infección como fiebre o indirectos como la respuesta especifica de anticuerpos (62).

No hay una definición de infección crónica por *P. aeruginosa* ampliamente aceptada. Recientemente un grupo de trabajo Europeo (252) recomienda definirla cuando el 50% de los cultivos realizados en un año son positivos para *P. aeruginosa*. Aclaran que la precisión de estas definiciones va a depender de la frecuencia con que se tomen las muestras de esputo o hisopado de tos.

Los criterios de Leeds (253) clasifican los pacientes en 4 grupos de acuerdo al cultivo en los útimos 12 meses (muestras con intervalos de 1 mes):

- Infección crónica por *P. aeruginosa*: pacientes en quienes más del 50% las muestras de la vía aérea fueron positivas para *P. aeruginosa.*
- Infección intermitente por *P. aeruginosa*: Cuando el 50% o menos de las muestras han sido positivas *P. aeruginosa*.
- Libre de infección por *P. aeruginosa*: Sin crecimiento de *P. aeruginosa* en los 12 meses previos, habiendo tenido un cultivo previo positivo para *P. aeruginosa*.
- Nunca infectado por *P. aeruginosa:* Nunca se ha cultivado de esputo o hisopado de tos

En este escenario, los antibióticos inhalados son un componente importante del tratamiento para suprimir y controlar la infección contra este germen (5). La ventaja de suministrar los antibióticos por vía inhalada, es obtener altas concentraciones de antibiótico en las vías aéreas, para controlar la infección sin la toxicidad que podría causar su administración sistémica (6). Estos disminuyen la carga bacteriana en las vías aéreas, disminuyendo la inflamación y por ende el daño pulmonar demorando la caída de la función pulmonar y la frecuencia de las exacerbaciones. Las estrategias antibióticas mejoradas contra las infecciones del tracto respiratorio son consideradas unas de las principales razones para el aumento de la expectativa de vida en las últimas décadas (254).

Los antibióticos inhalados utilizados a largo plazo para suprimir la infección por *P. aeruginosa* son principalmente la tobramicina y el colistimetato de sodio. Recientemente se han desarrollado nuevas presentaciones en polvo seco de estas moléculas y nuevos antibióticos como astreonam, levofloxacina, amikacina lipofilica y combinaciones como fosfomicin/tobramicina.

Debido a la gran variedad de nebulizadores para administrar estos medicamentos la FDA ha recomendado que se usen los insumos con los que fueron realizados los estudios de eficacia.
Esta pregunta pretende aclarar la eficacia de estos antibióticos como estrategia para suprimir la infección crónica por *P. aeruginosa*, medida por desenlaces como el impacto en la función pulmonar (VEF_1) la prevención de las exacerbaciones, Es necesario evaluar también, los posibles efectos secundarios en especial en relación a la posible emergencia de resistencia bacteriana, otros efectos secundarios y el costo.

Resumen de la evidencia:
Se realizó una búsqueda inicial de guías que pudieran responder esta pregunta sin obtener resultado. Posteriormente se realizó la búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura, identificando tres revisiones recientes.

La primera revisión es un metaanálisis de la Colaboración Cochrane publicada en el 2011 (255). Al evaluar la calidad de la misma, aplicando la plantilla de lectura crítica de SIGN, concluimos que es de buena calidad metodológica y por tanto apta para basar las recomendaciones.

La segunda publicación es una comparación indirecta de múltiples tratamientos (Network Metaanálisis) (256) publicada en el 2012 el cual incluye 7 estudios. De estos, cuatro se encuentran incluidos en el metaanálisis anterior, 2 no servirían para responder nuestra pregunta ya que en uno de ellos el tratamiento no es considerado a largo plazo (más de un mes de duración) y el otro compara un antibiótico en 2 presentaciones, pero no contra placebo. El último estudio no se encuentra en el metaanálisis ya que fue publicado en fechas posteriores por lo cual se decidió evaluar individualmente. Debido a estas razones y a la gran heterogeneidad que reportan los autores que existen entre los estudios, se decidió no utilizar la información de esta publicación.

Por último se encontró una revisión sistemática (257) pero la misma no incluye un metaanálisis por lo cual se excluyó.

El metaanálisis de Ryan 2011 (1) basado en estudios aleatorizados o cuasi aleatorizados que comparaban cualquier antibiótico inhalado por más de un mes contra placebo. Los antibióticos utilizados por los estudios que incluyen los desenlaces evaluados son tobramicina y colistina. La calidad de los estudios utilizados se muestra en la gráfica de riesgo de sesgos.

Los principales resultados del metaanálisis son:

Se evidenció un cambio significativo en el porcentaje de VEF1 a los 3 meses (3 estudios con 160 pacientes) con una DM: 9,48 [IC al 95% de 5,92; 13,04].

- Este efecto significativo no se observa al final del tratamiento en el promedio final del VEF1 DM: 8,76 [IC al 95% de -0,45, 17,96]. basado en 2 de los 3 estudios anteriores.
- Se evidenció una disminución significativa en la tasa de hospitalización entre los 3 y 12 meses de tratamiento (3 estudios 946 pacientes) RR 0,72 [IC al 95% de 0,60, 0,86].
- No se evidenció una disminución en el número de exacerbaciones pulmonares de 1 a 3 meses (1 estudio con 71 pacientes) RR: 2,43 [IC al 95% de 0,50, 11,71]. ni entre los 3 y 12 meses (1 estudio con 245 pacientes) RR: 0.78 [IC al 95% de 0,59, 1,03].

El metaanálisis muestra que en los estudios en los que se usó tobramicina (2 con 672 pacientes) hubo un incremento significativo en la frecuencia de aparición de Pseudomona resistente al antibiótico entre los 3 y los 12 meses RR 2.07 [IC al 95% de 1,43, 3,01].

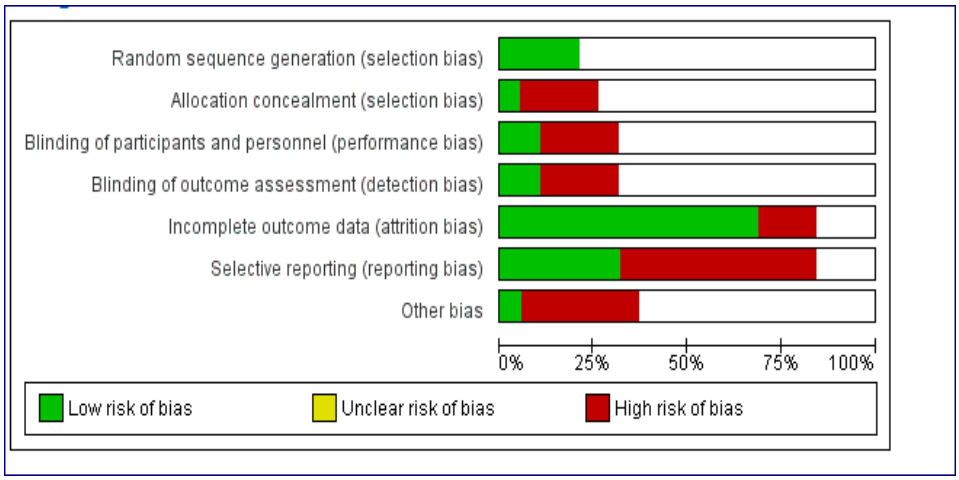
Como ya se dijo los resultados anteriores son basados en estudios que utilizaron principalmente tobramicina y colistina. Sin embargo el estudio de McCoy 2008 (258) que se encuentra entre los estudios incluidos entre el metaanálisis utilizó aztreonam 75 mg tres veces al día encontrando una VEF1 significativamente mayor en el grupo tratado cuando se compara con placebo y una disminución de 21 días en el tiempo hasta una nueva exacerbación (92 vs. 71 días. p=0,007).

Como este metaanálisis basó sus resultados en una búsqueda hasta enero del 2011, se procedió a realizar una búsqueda adicional (con los filtros y términos de búsqueda utilizados anteriormente) de artículos publicados posteriormente que pudieran ser de utilidad para generar las recomendaciones. Esta búsqueda mostró 2 estudios que se detallan a continuación.

Konstan en el 2011 (259) evaluó en 95 pacientes entre 6 y 21 años con VEF1 entre 25 y 80% y crónicamente colonizados con *Pseudomonas* la eficacia de Tobramicina 112 mg. 2 veces al día, vía inhalador T-326, por 28 días comparado con placebo, encontrando una diferencia promedio del VEF1 a favor del grupo tratado de 13,3, 95% IC: 5,31–21,28; (p=0,0016). Hay que mencionar que este estudio fue detenido precozmente por un resultado a favor de la intervención cuando solo se había reclutado aproximadamente el 40 % del tamaño de la muestra calculado.

El otro artículo, Geller 2011 (260) evalúa en un estudio aleatorizado doble ciego Levofloxacina inhalada en 143 pacientes con VEF1 < 85% colonizados crónicamente con pseudomonas en 3 esquemas distintos: 120 mg c/24h; 240 mg c/24h; 240 mg c/12h por 28 días comparadas contra placebo. Encontrando una disminución significativa en la densidad de *Pseudomonas* aislada en esputo cuando se comparaba con placebo y una mejoría significativa del VEF1 en todos los pacientes con tratamiento y no en aquellos en el que se usó placebo, con una diferencia mayor para el grupo que recibió la mayor dosis de 240 mg cada 12 horas con una 8,6% (95% IC, 3,05–14,17). Estos desenlaces fueron medidos a los 28 días de tratamiento pero el estudio muestra que ambos desenlaces regresan a su nivel basal en todos los grupos al finalizar el seguimiento al día 56.

Gráfica de riesgo de sesgos



Gráficas de Bosque

Analysis 1.1. Comparison 1 Inhaled anti-pseudomonal antibiotic versus placebo, Outcome 1 Mean per cent change in FEV_1 (% predicted).

Review: Inhaled antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis

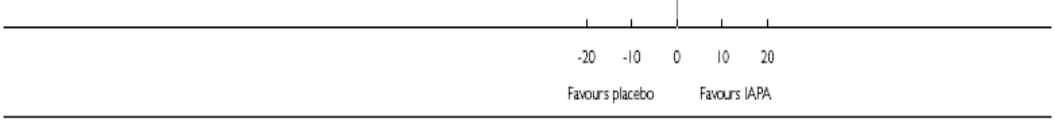
Comparison: 1 Inhaled anti-pseudomonal antibiotic versus placebo

Outcome: 1 Mean per cent change in FEV_1 (% predicted)

Study or subgroup	Inhaled antibiotic N	Mean(SD)	Placebo N	Mean(SD)	Mean Difference IV,Fixed,95% CI	Weight	Mean Difference IV,Fixed,95% CI
1 At 1 to 3 months							
Jensen 1987	18	-11 (6)	11	-17 (11)		25.4 %	6.00 [-1.07, 13.07]
Lenoir 2007	29	16.11 (13.5)	30	2.53 (18.5)		18.6 %	13.58 [5.34, 21.82]
Ramsey 1993	36	3.72 (9.9)	36	-5.97 (10.68)		56.0 %	9.69 [4.93, 14.45]
Subtotal (95% CI)	**83**		**77**			**100.0 %**	**9.48 [5.92, 13.04]**

Heterogeneity: Chi^2 = 1.89, df = 2 (P = 0.39); I^2 =0.0%

Test for overall effect: Z = 5.22 (P < 0.00001)



Analysis 1.7. Comparison 1 Inhaled anti-pseudomonal antibiotic versus placebo, Outcome 7 Frequency of one or more hospital admissions.

Review: Inhaled antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis

Comparison: 1 Inhaled anti-pseudomonal antibiotic versus placebo

Outcome: 7 Frequency of one or more hospital admissions

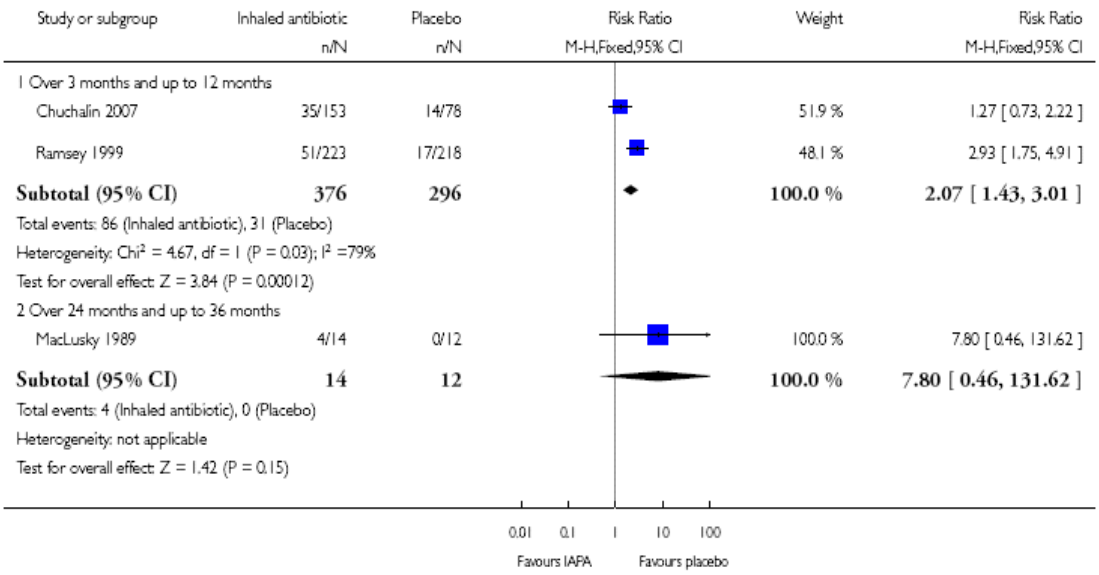
Study or subgroup	Inhaled antibiotic n/N	Placebo n/N	Risk Ratio M-H,Fixed,95% CI	Weight	Risk Ratio M-H,Fixed,95% CI
1 At 1 to 3 months					
McCoy 2008	6/135	1/76		100.0 %	3.38 [0.41, 27.54]
Subtotal (95% CI)	**135**	**76**		**100.0 %**	**3.38 [0.41, 27.54]**
Total events: 6 (Inhaled antibiotic), 1 (Placebo)					
Heterogeneity: not applicable					
Test for overall effect: Z = 1.14 (P = 0.26)					
2 Over 3 months and up to 12 months					
Chuchalin 2007	30/161	31/84		22.4 %	0.50 [0.33, 0.77]
Murphy 2004	15/91	25/90		13.8 %	0.59 [0.34, 1.05]
Ramsey 1999	95/258	117/262		63.8 %	0.82 [0.67, 1.02]
Subtotal (95% CI)	**510**	**436**		**100.0 %**	**0.72 [0.60, 0.86]**
Total events: 140 (Inhaled antibiotic), 173 (Placebo)					
Heterogeneity: Chi^2 = 4.70, df = 2 (P = 0.10); I^2 =57%					
Test for overall effect: Z = 3.59 (P = 0.00033)					
3 Over 12 months and up to 24 months					
Murphy 2004	15/91	25/90		100.0 %	0.59 [0.34, 1.05]
Subtotal (95% CI)	**91**	**90**		**100.0 %**	**0.59 [0.34, 1.05]**
Total events: 15 (Inhaled antibiotic), 25 (Placebo)					
Heterogeneity: not applicable					
Test for overall effect: Z = 1.79 (P = 0.073)					
4 Over 24 months and up to 36 months					
MacLusky 1989	7/15	7/12		100.0 %	0.80 [0.39, 1.65]
Subtotal (95% CI)	**15**	**12**		**100.0 %**	**0.80 [0.39, 1.65]**
Total events: 7 (Inhaled antibiotic), 7 (Placebo)					
Heterogeneity: not applicable					
Test for overall effect: Z = 0.61 (P = 0.54)					

Analysis 1.16. Comparison 1 Inhaled anti-pseudomonal antibiotic versus placebo, Outcome 16 Frequency of tobramycin-resistant *P. aeruginosa* at end of study.

Review: Inhaled antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis

Comparison: 1 Inhaled anti-pseudomonal antibiotic versus placebo

Outcome: 16 Frequency of tobramycin-resistant *P. aeruginosa* at end of study



De la evidencia a la recomendación:

La evidencia tomada en cuenta para efectuar la recomendación incluyó pacientes mayores de 6 años de edad por los desenlaces considerados como críticos por el GDG. Se consideraron los estudios que compararon antibioticoterapia nebulizada contra placebo, tobramicina 300 mg cada 12 horas, colistimetato de sodio 1'000.000 UI cada 12 horas y aztreonam 75 mg tres veces al día. Se observó mejoría funcional y reducción de las exacerbaciones con los diferentes regímenes de dosis utilizados.

Con respecto a los antibióticos inhalados en polvo seco se encontraron estudios que demostraron similar efectividad cuando se compararon con el antibiótico nebulizado, beneficios en calidad de vida al disminuir el tiempo para su administración y, probablemente, mejoría en la adherencia terapéutica.

Los regímenes de antibióticos nebulizados o inhalados evaluados hasta el momento son los ciclos intermitentes de 28 días (llamados ON-OFF).

El único ensayo clínico RCT que comparó de manera directa Tobramicina con Colistina se hizo en 4 semanas y favoreció a la tobramicina nebulizada.

Recomendación	Nivel de la evidencia	Fuerza de la recomendación
En pacientes con fibrosis quística e infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa* se recomienda administrar antibiótico nebulizado o inhalado a largo plazo por cuanto mejora el VEF1 y disminuye las hospitalizaciones por exacerbaciones. De los antibióticos inhalados evaluados en la evidencia los que se encuentran disponibles en el país son: 4. Tobramicina nebulizada 300 mg en 4 cc o, 5 cc, cada 12 horas en ciclos ON /OFF de 28 días. 5. Colistimetato de sodio 1 o 2 MU cada 12 horas en ciclos ON /OFF de 28 días. 6. Tobramicina en polvo seco 4 cápsulas x 28mg (112 mg) cada 12 horas en ciclos ON /OFF de 28 días.	Baja	Fuerte a favor de la intervención
✓ Considere la definición de infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa* cuando el 50% o más de los meses en los que se han tomado muestras para este germen son positivas. ✓ Un cultivo positivo de *Pseudomonas aeruginosa* después de 1 año de permanecer negativos, con tratamiento, se considera como una nueva colonización.	**Puntos de buena práctica**	
✓ Estudios que comparen de manera directa cada uno de los antibióticos nebulizados o inhalados entre sí y en subpoblaciones específicas. ✓ Estudios que evalúen la antibioticoterapia administrada en esquemas continuos, intermitentes o combinados usando dos antibióticos. ✓ Estudios de mayor duración del seguimiento para determinar la significancia del desarrollo de microorganismos resistentes.	**Recomendaciones para la investigación**	

Consideraciones especiales del GDG con respecto a la antibioticoterapia nebulizada y/o inhalada para infección crónica por *Pseudomonas*:
Con relación a la antibioticoterapia nebulizada o inhalada para la infección crónica por Pseudomonas aeruginosa, teniendo en cuenta el análisis de la evidencia y los resultados de la evaluación económica, el GDG considera que esta intervención debe ser parte de los estándares de cuidado como quiera que no existe duda sobre del impacto negativo de la infección por este gérmen en la evolución del paciente. Cabe la misma reflexión sobre la pertinencia de usar en las enfermedades huérfanas, el umbral propuesto por la OMS para las enfermedades comunes, es decir tres veces el PIB per capita, o si se debería usar uno más elevado, lo que modificaría los resultados.

15. ¿En los pacientes con FQ la administración a largo plazo (mayor a 3 meses) de macrólidos comparada con no usarlos mejora la función pulmonar (VEF1), y disminuye las exacerbaciones?

Pacientes	Intervenciones	*Comparación*	Desenlaces
Pacientes con FQ	Macrólidos por más de 3 meses	*No usarlos*	VEF1
			Exacerbaciones pulmonares

Introducción a la pregunta:

El funcionamiento alterado de la proteína CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) en la mucosa de las vías aéreas resulta en secreciones anormales, que conduce a inflamación crónica. La infección bacteriana crónica de las vías aéreas está asociada a aumento de esta inflamación, que causa daño pulmonar, futuras infecciones y, eventualmente, conduce a insuficiencia respiratoria.

Los microorganismos asociados con la infección de las vías respiratorias inferiores en las personas con FQ son, sobre todo, *Staphylococcus aureus* en el curso temprano de la enfermedad y *Pseudomonas aeruginosa* en etapas posteriores. La infección de las vías respiratorias crónica con *P. aeruginosa* en la FQ se caracteriza por la producción de alginato, que proporciona a las bacterias una protección mucoide en forma de abrigo. Este *biofilm* tiene un papel importante en la infección crónica de las vías respiratorias que caracteriza FQ. Esta es una condición inusual en las vías respiratorias, que permite que las células inflamatorias agudas (neutrófilos) sean los mediadores predominantes del proceso.

Aunque los macrólidos tienen efecto bactericida contra un número de patógenos característicos de FQ, en particular *S. aureus* y *Haemophilus influenzae*, es el potencial indirecto contra *P. aeruginosa* y, posiblemente, sus acciones de tipo anti-inflamatorias, lo que ha generado interés en esta clase de antibióticos.

En Japón, los macrólidos han sido ampliamente utilizados desde 1982 como tratamiento para la panbronquiolitis difusa (PBD), una rara enfermedad pulmonar inflamatoria que afecta a adultos mayores en este país. La infección con *P. aeruginosa* en estas personas se asocia con un mal resultado.

Hay alguna evidencia de que, incluso en dosis bajas, el uso a largo plazo de los macrólidos tiene un efecto beneficioso en la supervivencia en personas con esta condición. Esto se ha atribuido a una reducción de los factores llamados de virulencia, que aumentan la actividad en contra de *P. aeruginosa*.

Estos factores de virulencia, tales como la producción del biopelícula, puede ser importante para la patogenicidad de *P. aeruginosa* en la PBD y FQ. Los estudios de laboratorio también sugieren que los macrólidos pueden tener propiedades anti-inflamatorias (261, 262).

Se ha informado que azitromicina tiene actividad significativa contra los factores de virulencia de *P. aeruginosa* (263-266). La farmacocinética de azitromicina es muy singular, con una considerable captación intracelular y una excreción hepática lenta, lo que permite programas de dosificación poco frecuentes (por ejemplo, tres veces por semana), por lo que es un tratamiento oral atractivo para las personas con FQ.

Los macrólidos son bien tolerados y relativamente baratos. Sin embargo, su extendido uso se ha traducido en la aparición de bacterias resistentes, en particular *S. aureus*. Es crítico, por lo tanto, que la eficacia y la seguridad de la terapia de macrólidos para la FQ sean examinadas de forma sistémica.

En lo concerniente al uso crónico de la azitromicina en individuos con infección activa u oculta por *Mycobacterias* no tuberculosa (NTM), puede conducir la resistencia y complicar el tratamiento de las NTM. Por esta razón, se sugiere que los pacientes deben ser evaluados para NTM antes de iniciar la azitromicina, y reevaluar periódicamente en intervalos de 6 -a 12 meses. Además, esta monoterapia debe suspenderse en los infectados con NTM.

Resumen de la evidencia:

Se realizó una búsqueda inicial de guías que pudieran responder a esta pregunta sin obtener resultado. Posteriormente se realizó la búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura, identificando una revisión reciente. Al evaluar la calidad de la misma, aplicando la plantilla de lectura crítica de SIGN, concluimos que es de alta calidad metodológica y por tanto apta para basar las recomendaciones.

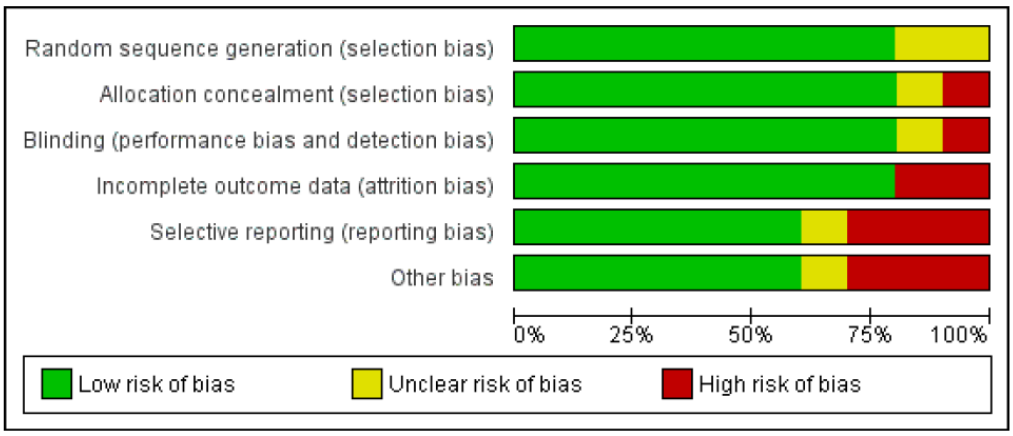
La revisión de Southern 2012 (267) incluye 10 estudios con 959 pacientes, niños mayores de 5 años y adultos, en los cuales se comparó el uso de azitromicina con placebo. No se evaluaron otros macrólidos. La dosis de azitromicina se encontraba en un rango entre 250 mg. diarios hasta dosis de 250 o 500 mg. 3 veces por semana. La calidad de los estudios se consideró como adecuada (ver gráfica de riesgo de sesgos).

Los resultados que muestra el metaanálisis son:

- No encontró un cambio significativo en el porcentaje del VEF1 a los 4 meses. DM: 5,19 (IC al 95% de [-0,31, 10,68]). Basado en 2 estudios con 123 pacientes.
- Encontró un cambio significativo en el porcentaje del VEF1 a los 6 meses. DM: 3,97 (IC al 95% de [1,74, 6,19]). Basado en 4 estudios con 549 pacientes.
- No encontró un cambio significativo en el porcentaje del VEF1 a los 8 meses. DM: 4,40 (IC al 95% de [-3,25, 12,05]). Basado en 1 estudio con 82 pacientes.
- No encontró un cambio significativo en el porcentaje del VEF1 a los 12 meses. DM: -2,80 (IC al 95% de [-10,04, 4,44]). Basado en 1 estudio con 82 pacientes.
- Encontró un cambio significativo en el tiempo libre de exacerbaciones a los 6 meses. OR: 1,96 (IC al 95% de [1,15, 3,33]). Basado en 4 estudios con 609 pacientes.
- Encontró un cambio significativo en la adquisición de *S. aureus* macrólido resistente. OR: 5,01 (IC al 95% de [2,14, 11-71]). Basado en 1 estudio con 165 pacientes.
- Encontró un cambio significativo en la adquisición de *H. influenzae* macrólido resistente. OR: 10,09 (IC al 95% de [1,27, 80,90]). Basado en 1 estudio con 240 pacientes.

Como la RSL solo incluía estudios publicados hasta 2012, se procedió a la búsqueda, en PubMed y Embase, de estudios aleatorizados que pudieran estar publicados en fechas posteriores y no se encontraron.

Gráfica de riesgo de sesgos



De la evidencia a la recomendación:

El GDG consideró que la recomendación debe ir enfocada a los mayores de 6 años de edad, con infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa*, por cuanto para éste grupo de edad se encuentra evidencia sólida sobre su beneficio. Los 6 meses de duración obedecen a que los estudios a más largo plazo no son conclusivos y adicionalmente se evidencia la aparición

progresiva de cepas resistentes a macrólidos haciendo necesaria la vigilancia permanente para estos gérmenes.

En pacientes no infectados crónicamente con *Pseudomonas aeruginosa*, la evidencia muestra disminución de las exacerbaciones sin efecto significativo en la función pulmonar. Se resalta que en este estudio la mayoría de los pacientes presentaban una buena función pulmonar por lo que el impacto en este desenlace puede no ser claro, razón por la que se limitaría la recomendación para este grupo de pacientes y se plantearía a manera de sugerencia.

Recomendación	**Nivel de la evidencia**	**Fuerza de la recomendación**
15a. Se recomienda el uso de Azitromicina por periodos de 6 meses, en pacientes con Fibrosis Quística mayores de 6 años de edad, con infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa* para disminuir el número de exacerbaciones y mejorar la función pulmonar (VEF1 y CVF).	Moderada	Fuerte a favor de la intervención
15b. Se sugiere el uso de Azitromicina durante periodos de 6 meses, en pacientes con FQ mayores de 6 años de edad, sin infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa* para disminuir el número de exacerbaciones y su potencial efecto sobre la inflamación.	Moderada	Débil a favor de la intervención
✓ El paciente con fibrosis quística en quien se esté considerando la Azitromicina como parte del tratamiento, debe ser evaluado con cultivos para *Mycobacterias no tuberculosas* (MNT) antes de empezar el tratamiento y periódicamente durante el seguimiento. ✓ A los pacientes en quienes se aísle MNT no deben recibir monoterapia con Azitromicina por el riesgo potencial de desarrollar resistencia a este macrólido y deben ser monitorizados regularmente. ✓ Se recomienda usar Azitromicina en dosis de 250 mg tres veces por semana en menores de 40 Kg y 500 mg tres veces por	**Puntos de buena práctica**	

semana en mayores de 40 kg.	
✓ Se requieren estudios a largo plazo (más de 12 meses) para evaluar los beneficios, efectos adversos y patrones de resistencia en pacientes con fibrosis quística sin *Pseudomonas aeruginosa* en tratamiento con Azitromicina, con otros esquemas de administración, por ejemplo de manera intermitente (ON-OFF).	**Recomendaciones para la investigación**

16. ¿En los pacientes con FQ los esteroides inhalados a largo plazo comparados con no usarlos mejoran la función pulmonar o disminuyen las exacerbaciones?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con FQ	Esteroides inhalados	No esteroides inhalados	Exacerbaciones pulmonares
			VEF1

Introducción a la pregunta:

El compromiso pulmonar en los pacientes con FQ se caracteriza por un ciclo constante de obstrucción de las vías respiratorias, inflamación crónica e infección bacteriana que finalmente resulta en bronquiectasias. La necesidad de conocer los procesos que llevan a la inflamación excesiva y persistente, y el daño pulmonar secundario ha promovido la investigación en terapias anti-inflamatorias.

El uso de corticosteroides sistémicos es eficaz para el control de la respuesta inflamatoria, pero su uso es limitado dado sus efectos adversos. Los corticosteroides inhalados (CCI) son ampliamente prescritos como anti-inflamatorios en pacientes con FQ, con el objetivo de preservar la función pulmonar y disminuir la respuesta inflamatoria (268), probablemente por la familiaridad y perfil de seguridad de estos agentes, a dosis bajas, en los pacientes asmáticos.

Los CCI inhiben la actividad del NF-kB, la quimiotaxis y la síntesis de múltiples mediadores proinflamatorios, que juegan un papel importante en la generación de la respuesta inflamatoria intensa de la FQ (268).

En los últimos años se han realizado revisiones respecto al perfil de seguridad, mejoría en desenlaces clínicos y de función pulmonar en pacientes con la enfermedad que reciben CCI. Sin embargo, su metodología es variable y la conclusión hasta hace unos años era que: "no existe evidencia de los ensayos disponibles para apoyar la práctica de la prescripción de CCI en FQ". El

uso de CCI puede justificarse en pacientes con FQ que tienen sibilancias recurrentes o asma concomitante, pero se cuenta con poca evidencia para justificar su uso rutinario en el tratamiento del compromiso pulmonar de la FQ (269). Un análisis reciente del registro americano de FQ, mostró disminución de la función pulmonar posterior al inicio de CCI. De manera similar el estudio realizado en el registro de FQ Belga, encontró que en los niños de 6 a 12 años de edad, la función pulmonar basal fue similar en los grupos de usuarios y no usuarios de CCI, además en el análisis anual del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF_1), se demostró una disminución mayor, 2,56%, en usuarios de CCI (270).

Se ha demostrado que la inflamación asociada a los neutrófilos, conduce a la alteración de la función pulmonar desde edades muy tempranas, motivo por el cual las pruebas de función pulmonar son útiles para cuantificar este compromiso (271).

Ante la creciente preocupación por los potenciales efectos de los CCI sobre la función adrenal, el metabolismo óseo, la aparición de cataratas, ronquera y candidiasis oral, así como sobre el número de exacerbaciones (272), es importante establecer si hay evidencia que apoye la administración de CCI, teniendo como desenlaces finales críticos la evaluación de la función pulmonar y la presencia de exacerbaciones.

Resumen de la evidencia:
Se realizó una búsqueda inicial de guías que pudieran responder esta pregunta sin obtener resultado. Posteriormente se realizó la búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura, identificando una revisión reciente. Al evaluar la calidad de la misma, aplicando la plantilla de lectura crítica de SIGN, concluimos que es de alta calidad metodológica y por tanto apta para basar las recomendaciones.

La revisión de Balfour-Lynn 2012 (272), publicada por la colaboración Cochrane, es la que se tomó como base para el análisis. Esta revisión incluye 13 estudios que evalúan 506 pacientes entre los 5 y los 55 años. La mayoría (10) son estudios de diseño en paralelo y en tres el diseño es de tipo cruzado. Los esteroides utilizados fueron beclometasona, budesonida y fluticasona en periodos que van desde las 3 semanas hasta los 2 años. La calidad de los estudios se considera adecuada en la mayoría de ellos (ver gráfica de riesgos de sesgo)

Los resultados de este metaanálisis muestran:

- Un cambio no significativo en el promedio de VEF1 a los 6 meses de tratamiento (DM 0,16, IC al 95% [-0,27, 0,59]) 1 estudio 33 pacientes. Al igual que un cambio no significativo en el promedio de VEF1 a los 24 meses de tratamiento (DM 0,24, IC al 95% [-0,34, 0,82]) 1 estudio 17 pacientes.

- Un cambio no significativo en el % de VEF1 predicho a los 30 días de tratamiento (DM 3,6, IC al 95% [-5,13, 12,33]) 1 estudio 49 pacientes.

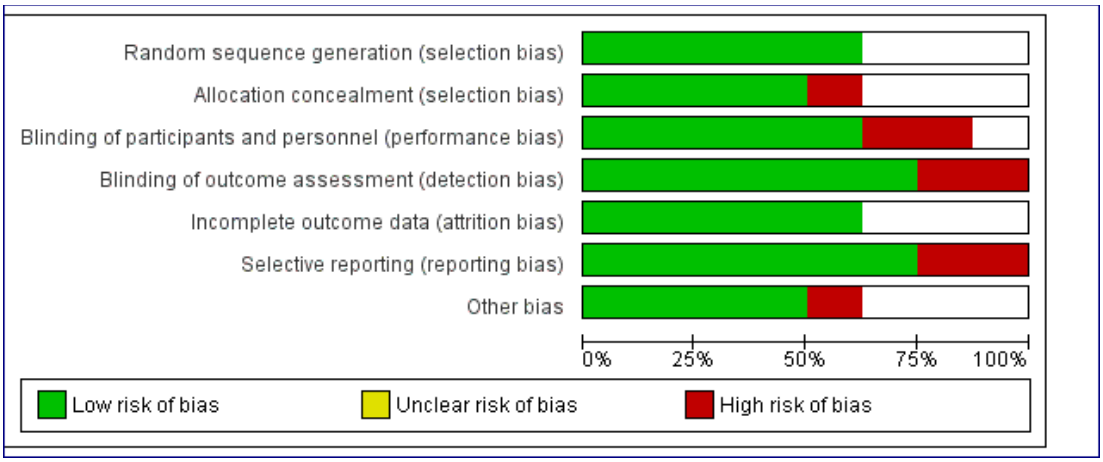
- Un cambio no significativo en el % de VEF1 predicho a los 6 meses de tratamiento, pre salbutamol. (DM 4,00, IC al 95% [-7,08, 15,08]) 1 estudio 27 pacientes, con el mismo resultado no significativo post salbutamol (DM -2,00, IC al 95% [-11,79, 7,79]) 1 estudio 27 pacientes.

- Un cambio no significativo en el % de VEF1 predicho a los 12 meses de tratamiento, pre salbutamol. (DM 2,00, IC al 95% [-12,12, 16,12]) 1 estudio 27 pacientes, con el mismo resultado no significativo post salbutamol (DM -1,00, IC al 95% [-12,42, 10,42]) 1 estudio 27 pacientes.

No se encontraron diferencias en otros desenlaces como días de hospitalización o días con antibióticos. Un estudio (Belgian Trial 2007) encontró en 27 pacientes con el uso de grandes dosis de fluticasona (500 mcg, 2 veces al día) por un año se asoció a una disminución significativa de la velocidad de crecimiento. (DM -1,53, IC al 95% [-2,37, -0,69]).

Como la revisión más reciente de estudios fue hasta septiembre de 2012, se procedió a la búsqueda de publicaciones posteriores que pudieran ser útiles. Para esta búsqueda se utilizaron los términos y filtros establecidos pero no arrojó ningún estudio candidato para incluir.

Gráfica de riesgo de sesgos



Gráficas de bosque

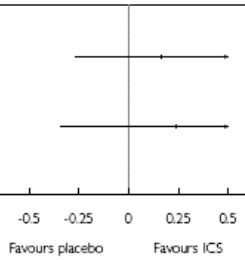
Analysis 1.1. Comparison 1 Inhaled corticosteroid versus placebo, Outcome 1 Mean absolute FEV_1.

Review: Inhaled corticosteroids for cystic fibrosis

Comparison: 1 Inhaled corticosteroid versus placebo

Outcome: 1 Mean absolute FEV_1

Study or subgroup	ICS N	Mean(SD)[litres]	Placebo N	Mean(SD)[litres]	Mean Difference IV,Fixed,95% CI	Mean Difference IV,Fixed,95% CI
1 At 6 months						
UK Trial 1996	18	1.62 (0.73)	15	1.46 (0.53)		0.16 [-0.27, 0.59]
2 At 24 months						
UK Trial 1996	8	1.68 (0.67)	9	1.44 (0.52)		0.24 [-0.34, 0.82]



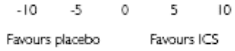
Analysis 1.2. Comparison 1 Inhaled corticosteroid versus placebo, Outcome 2 Per cent predicted FEV_1.

Review: Inhaled corticosteroids for cystic fibrosis

Comparison: 1 Inhaled corticosteroid versus placebo

Outcome: 2 Per cent predicted FEV_1

Study or subgroup	ICS N	Mean(SD)	Placebo N	Mean(SD)	Mean Difference IV,Fixed,95% CI	Mean Difference IV,Fixed,95% CI
1 At 30 days						
Swiss Trial 1996	25	48.1 (14.2)	24	44.5 (16.8)		3.60 [-5.13, 12.33]
2 At 6 months pre salbutamol						
Belgian Trial 2007	12	95 (13.84)	15	91 (15.48)		4.00 [-7.08, 15.08]
3 At 6 months post salbutamol						
Belgian Trial 2007	12	95 (13.84)	15	97 (11.61)		-2.00 [-11.79, 7.79]
4 At 12 months pre salbutamol						
Belgian Trial 2007	12	90 (20.76)	15	88 (15.48)		2.00 [-12.12, 16.12]
5 At 12 months post salbutamol						
Belgian Trial 2007	12	91 (17.3)	15	92 (11.61)		-1.00 [-12.42, 10.42]



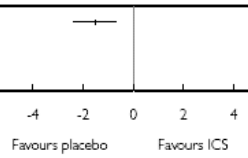
Analysis 1.8. Comparison 1 Inhaled corticosteroid versus placebo, Outcome 8 Growth velocity.

Review: Inhaled corticosteroids for cystic fibrosis

Comparison: 1 Inhaled corticosteroid versus placebo

Outcome: 8 Growth velocity

Study or subgroup	ICS N	Mean(SD)[cm]	Placebo N	Mean(SD)[cm]	Mean Difference IV,Fixed,95% CI	Mean Difference IV,Fixed,95% CI
Belgian Trial 2007	12	3.96 (0.69)	15	5.49 (1.47)		-1.53 [-2.37, -0.69]



De la evidencia a la recomendación:

A pesar de no haber evidencia clara para utilizar los corticoides inhalados en pacientes con FQ e hiperreactividad bronquial, historia personal o familiar de atopia o sibilancias, el GDG considera que éstas podrían ser las únicas indicaciones para utilizarlos. Es necesario tener presentes los efectos secundarios relacionados con su uso como la probabilidad de adquirir gérmenes como *S. maltophilia* o *Aspergillus.*

Recomendación	Calida de la evidencia	Fuerza de la recomendación
No se recomienda el uso de esteroides inhalados a largo plazo en pacientes con fibrosis quística porque no han demostrado ser eficaces en mejorar los desenlaces evaluados (función pulmonar o disminución de las exacerbaciones) y se asocian con eventuales efectos secundarios.	Moderada	Fuerte en contra de la intervención

17. ¿En los pacientes con FQ la administración de ibuprofeno a largo plazo (más de 3 meses) comparado con placebo mejora la función pulmonar (VEF1), disminuye el número de exacerbaciones o mejora la calidad de vida?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con FQ	Ibuprofeno a largo plazo (mayor a tres meses)	No administrar	VEF1
			Exacerbaciones pulmonares
			Calidad de vida

Introducción a la pregunta:
La manifestación clínica más importante de la FQ es el deterioro progresivo de la función pulmonar, asociada con infecciones recurrentes de las vías respiratorias inferiores, insuficiencia respiratoria y muerte. Como la morbilidad y la mortalidad en la FQ es, en gran parte, consecuencia de estas complicaciones respiratorias, la prevención del deterioro de la función pulmonar es una meta terapéutica esencial (273).

En los últimos años ha aumentado el interés sobre el compromiso de los mediadores de la inflamación en la lesión pulmonar de la FQ y en el papel que puedan tener los medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) en restringir el deterioro de la función (274) .

Se cree que la infección persistente de las vías respiratorias por *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* o *Haemophilus influenzae* provoca una respuesta inflamatoria hiperactiva, con liberación profusa de citoquinas, proteasas, radicales de oxígeno y elastasa (275, 276). Es posible que estos mediadores de la inflamación contribuyan notablemente al daño de las vías respiratorias. Además, la estimulación persistente del sistema inmunitario resulta en altos niveles de IgG tisular y sérica, acompañados de una infiltración extensa de neutrófilos. Esta combinación de eventos bioquímicos y celulares forma parte de una cascada de inflamación que se asocia con el daño progresivo e irreversible de las vías respiratorias en la FQ (273). Debido a que el daño pulmonar en la FQ puede ocurrir como consecuencia de la inflamación se formuló la hipótesis que el uso prolongado de fármacos AINEs puede prevenir el deterioro pulmonar progresivo y la morbilidad respiratoria (274) .

Los AINEs son agentes que inhiben la actividad de la ciclooxigenasa y el resultado es la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. En dosis altas el ibuprofeno también afecta la vía de la lipoxigenasa. Se ha observado que una concentración plasmática de ibuprofeno mayor a 50 microgramos por mililitro (µg/ml) se asocia con el máximo efecto antiinflamatorio (277). Pero podría existir una ventana terapéutica potencialmente estrecha para este medicamento, por cuanto trabajos experimentales, en animales y seres humanos, han encontrado que bajas concentraciones plasmáticas se asocian con aumento de la inflamación. Dada dicha ventana terapéutica estrecha surgen inquietudes con respecto a los potenciales efectos adversos de los AINEs (273).

La revisión de la evidencia tiene como objetivo establecer si la administración de AINEs orales tiene un efecto beneficioso sobre la función pulmonar y la morbilidad respiratoria en los pacientes con FQ, valorando la rata de declinamiento del VEF1, la reducción de las exacerbaciones, el número de ingresos hospitalarios, los días de estancia en el hospital, la necesidad de tratamientos con antibiótico intravenoso, la calidad de vida y la sobrevida de estos pacientes.

También se considerarán los efectos secundarios; hemorragia leve o grave, sangrado gastrointestinal potencialmente mortal, accidente cerebrovascular hemorrágico, molestias

gastrointestinales, reacciones alérgicas, erupción, fiebre, tinitus, broncoespasmo e insuficiencia renal aguda.

Resumen de la evidencia:
Inicialmente se buscaron guías de práctica clínica, sin encontrar documentos que cumplieran los requisitos metodológicos para responder la pregunta.

Posteriormente se identificó una revisión sistemática de la colaboración Cochrane (Lands 2013) (273), que evaluó el impacto del uso de AINES (incluido ibuprofeno) en la función pulmonar de pacientes con FQ. La búsqueda de literatura incluyó ensayos clínicos que compararan los AINES Vs placebo, con duración mínima de 2 meses de seguimiento a cualquier dosis. Los criterios de inclusión permitieron seleccionar tres estudios que evaluaron ibuprofeno Vs placebo. Los objetivos de la revisión fueron: 1. Primario: efectividad del tratamiento con AINES (por mínimo dos meses) en prevenir deterioro de función pulmonar (VEF1 – FCV) en pacientes con FQ. Se evaluaron pacientes con FQ, de 5 a 39 años. Se resumen las características de los estudios analizados en la Tabla 15, y que se consideraron pertinentes para sustentar la pregunta 17.

Tabla 15 estudios analizados pregunta 17

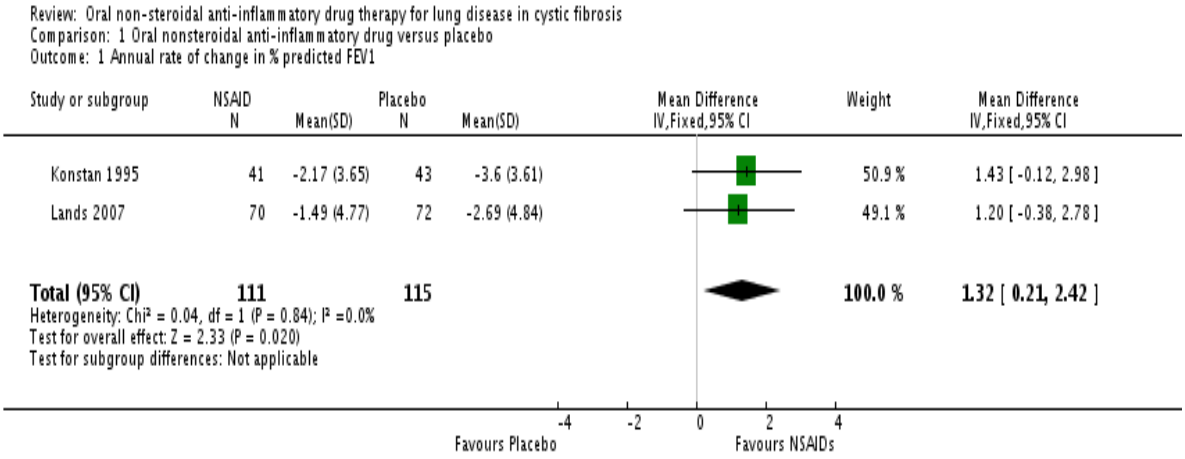
Estudio	Criterios de Inclusión y participantes	Intervención
Konstan 1991 Doble ciego-contro-lado, aletarizado Duración: 3m	VEF1 > 30% del predicho. Estabilidad clínica. No antecedentes de efectos adversos con AINES, no medicamentos que tuvieran interacción. n=13 Ibuprofeno n=5 Placebo Durante 1 a 3 meses Dosis: 300 mg dos veces al día (1 mes), 400 mg (2 mes), 600 mg (3 mes). Pico: 50 µg/mL	Ibuprofén Vs Placebo
Konstan 1995 Duración= 4 años	VEF > 60%. No recibir antibiótico endovenoso en últimos dos meses, no cromoglicato de sodio, no haber recibido corticoide inhalado o sistémico en últimos dos años. Excluídos si: hipersensibilidad AINES, aspergillosis, aislamiento de *Burkholderia cepacia,* alteraciones hepática, cardiovascular, renal, neurológica, hematológica o úlcera péptica n=42 Ibuprofén n=43 placebo Se sometieron a una prueba farmacocinética: 20-30 mg/kg, max 1600 mg, ajustado por pico de concentración plasmática: 50-100 µg/mL. Usaron tabletas de 200 mg, administrado dos veces al día, ajustado a incremento de	Ibuprofeno Vs Placebo

	peso (25% durante el estudio) Análisis de subgrupos (menores de 13, 13-18 y mayores de 19 años) Pérdida de 28 pacientes (15 Ibup. y 13 Placebo de cada grupo) – Riesgo de reporte selectivo	
Lands 2007 Multicéntrico-Canadá Doble ciego 6-18 años Duración= 2 años	VEF1>60%. Incluyó niños que no hubieran sido hospitalizados en últimos 2 meses, que no recibieran ni corticoides ni AINES por un mes, en el último año. Se excluyeron a los que tenían patología: hepática, renal, coagulopatía, gastrointestinal (úlcera x endoscopia), aspergilosis broncopulmonar o antecedente de hipersensibilidad a AINES. N= 142 niños Igual prueba farmacocinética que Konstan 1995. 18 participantes no completaron el seguimiento de 2 años, 11 por eventos adversos.	Ibuprofén Vs Placebo

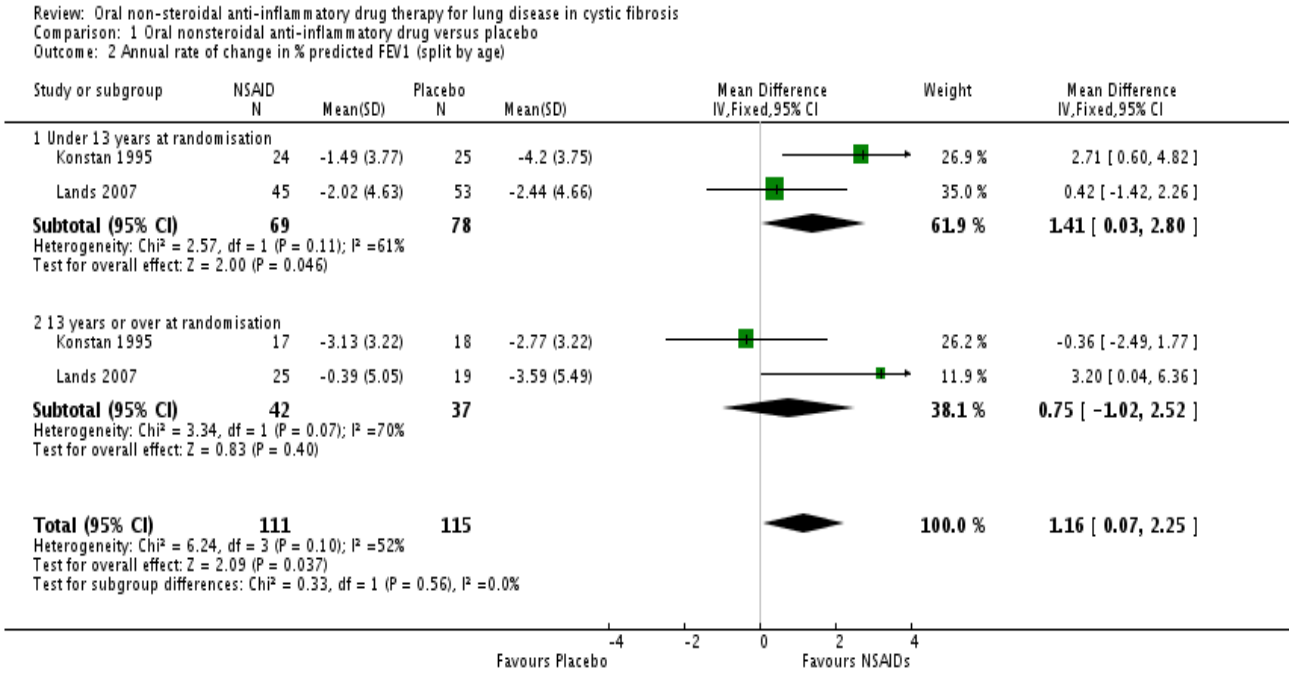
Los resultados de la revisión sistemática mostraron un cambio del % predicho del VEF1 con DM: 1,32%, IC 95% CI 0,21 a 2,42 (Konstan 1995 y Lands 2007). En los resultados analizados de forma individual para cada estudio no hubo diferencia estadística significativa. Análisis de los datos post-hoc, muestra potencial beneficio en niños menores de 13 años. DM 1,41% (IC 95% -1,02 a 2,52).

Respecto a las hospitalizaciones por exacerbación respiratoria, sólo fueron reportadas en Lands 2013: 26% en placebo y 20% en ibuprofén. Pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. OR 0,75 (95% IC 0,34 a 1,65).

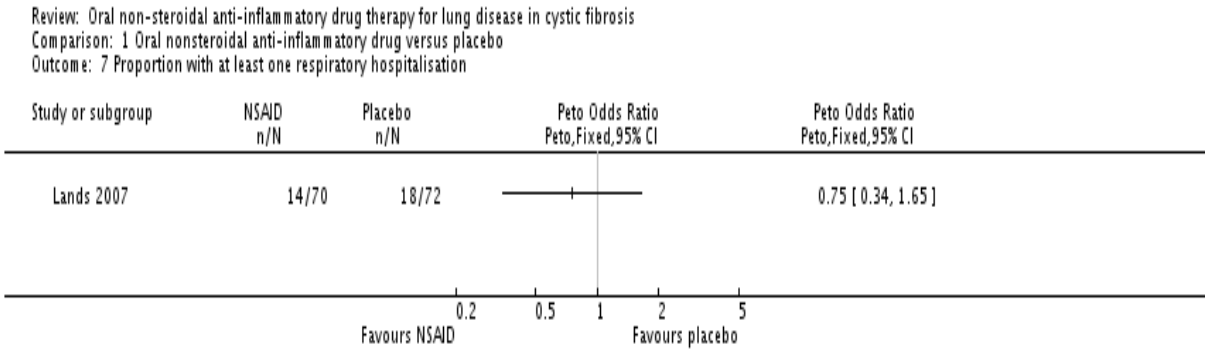
AINES Vs placebo. Tasa de cambio anual en % del VEF predicho



Efecto discriminado por edad



Exacerbaciones respiratorias que requirieron hospitalización



No se mencionan en los artículos evaluados en esta revisión, el impacto sobre el desenlace propuesto en la pregunta respecto a la calidad de vida.

La conclusión de los autores sugiere que el tratamiento con altas dosis de ibuprofén podrían disminuir la rapidez de progresión en el compromiso de VEF1 en niños el cual demostró aparente seguridad en su administración durante los estudios, sin embargo, deben resaltarse que su administración requiere vigilancia estrecha de sus niveles séricos y administración de

protección gástrica concomitante. Los autores resaltan que el efecto de la administración de ibuprofén debe ser evaluada a largo plazo.

La calidad metodológica de la revisión sistemática es adecuada respecto a las búsquedas, control de sesgos y apreciación de la literatura. Se incluye en el resumen de la evidencia la tabla de características de los estudios para indicar que hubo diferencias metodológicas, duración y significativas pérdidas en el seguimiento en los estudios tenidos en cuenta para la revisión, lo que puede afectar la aplicabilidad de los resultados para la población de interés.

Adicional a la revisión Sistemática de Lands, se identificó un ensayo clínico de Konstan (2007) (278) no incluido en la revisión mencionada, que evaluó la administración de Ibuprofén durante 4 años en niños y adolescentes con FQ, evaluando el impacto en el VEF1. Se evaluaron los registros clínicos de los pacientes en esta cohorte histórica, con un análisis de regresión para evaluar los cambios en el VEF1, y luego se evaluó interacción considerando múltiples variables: edad, género, percentil peso, número de hospitalizaciones, ingesta de ibuprofén. Comparó tasa de descenso del VEF entre los no tratados con ibuprofén 2,08% (del predicho/año) Vs los tratados con ibuprofén que tuvieron 0,48% (con diferencia en la curva de 1,6%). El modelo estadístico de interacción entre ibuprofén y las otras variables no fue significante (todas las p>0,28). Principales efectos adversos: úlceras RR 0,59 (IC 95% 0,21-1,64) p=0,31, sangrado gastrointestinal RR 2,72 (IC 95% 1,51-4,89) p < 0,001, falla renal RR 2,3 (IC 95% 1,49-10,8) p<0,29. Limitaciones: control de variables de confusión, metodológicamente no explica completamente el proceso de evaluación y seguimiento, hubo número significativo de pacientes que abandonaron tratamiento y luego reiniciaron.

De la evidencia a la recomendación:

La evidencia disponible demuestra la existencia de una disminución en el declinamiento del VEF1, en pacientes entre 6 y 17 años cuyo VEF1 inicial era mayor al 60%. Este efecto no se ha demostrado en otros grupos etáreos. Preocupa que el efecto antinflamatorio requiera dosis de Ibuprofeno altas (20 a 30 mg/kg/día) y que sea necesario monitorizar las concentraciones séricas para mantenerlas entre 50-100 mcg/ml, puesto que niveles por debajo de estos rangos pueden ser proinflamatorios. Adicionalmente, dado su perfil de seguridad, interacciones medicamentosas y efectos adversos, la utilización de este medicamento en la práctica clínica habitual, a nivel mundial, es baja.

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
En pacientes con fibrosis quística no se recomienda usar ibuprofeno a pesar de su discreto efecto benéfico sobre la función pulmonar en pacientes de 6 a 17 años, en	Moderada	Fuerte en contra de la intervención

razón de sus potenciales efectos colaterales e interacciones medicamentosas. Por no demostrarse efectividad en los mayores de 17 años, tampoco se recomienda en este grupo de edad		

18. ¿En los pacientes con FQ la administración de Dornasa alfa comparado con no usarla, mejora la función pulmonar (VEF1), o disminuye la frecuencia de exacerbaciones?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con FQ	Dornasa alfa	No administrar	VEF1
			Exacerbaciones pulmonares

Introducción a la pregunta:

El compromiso pulmonar de FQ, principal factor responsable de la mortalidad, es el resultado del círculo vicioso: obstrucción de la vía aérea, infección e inflamación (279-281), cuya presentación gradual y progresiva lleva al deterioro de la función pulmonar (279, 282), a una mayor frecuencia de las exacerbaciones de los síntomas respiratorios y a una pobre calidad de vida.

En los pulmones de los pacientes con FQ, de cualquier edad, se encuentran concentraciones elevadas de neutrófilos (279, 283, 284), que liberan cantidades importantes de oxidantes y proteasas las que, a su vez, inducen y perpetúan el daño pulmonar (280, 285). Cabe mencionar, particularmente, a la elastasa que al segregar moco incrementa la obstrucción de la vía aérea y favorece la liberación interleuquina 8 (IL8), un factor quimiotáctico de neutrófilos, que por su naturaleza proinflamatoria intensifica la respuesta inflamatoria. La desintegración de los neutrófilos ocasiona la acumulación de Ácido Desoxirribonucleico (ADN) y actina en la vía aérea, aumentando la viscosidad del moco con la consecuente alteración del transporte mucociliar y del aclaramiento de la vía aérea (280, 286).

Atendiendo a la fisiopatología de la enfermedad y a la relevancia de evitar o retardar la progresión de la afectación pulmonar, se han desarrollado medicamentos que persiguen interrumpir el círculo vicioso. Uno de ellos es la dornasa alfa, una desoxirribonucleasa humana (DNasa), que destruye el ADN extracelular presente en la vía aérea (279) disminuyendo la viscosidad y el tamaño de esta molécula en el esputo (287), con el fin de mejorar el aclaramiento pulmonar, aliviar la obstrucción e incluso alterar el proceso inflamatorio y la infección (279). Aunque la administración de la dornasa alfa se ha asociado con beneficios

clínicos, en la práctica existe heterogeneidad en cuanto a su uso, según el grupo etáreo, la gravedad de la enfermedad pulmonar, y los costos del tratamiento; por lo tanto es necesario definir cuál es su impacto real sobre desenlaces críticos como la función pulmonar y las exacerbaciones respiratorias comparado con no utilizarla y considerando la mejor evidencia disponible.

Resumen de la evidencia:

Se realizó una búsqueda inicial de guías que pudieran responder esta pregunta sin obtener resultado. Posteriormente se realizó la búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura, identificando una revisión reciente. Al evaluar la calidad de la misma, aplicando la plantilla de lectura crítica de SIGN, concluimos que es de alta calidad metodológica y por tanto apta para basar las recomendaciones.

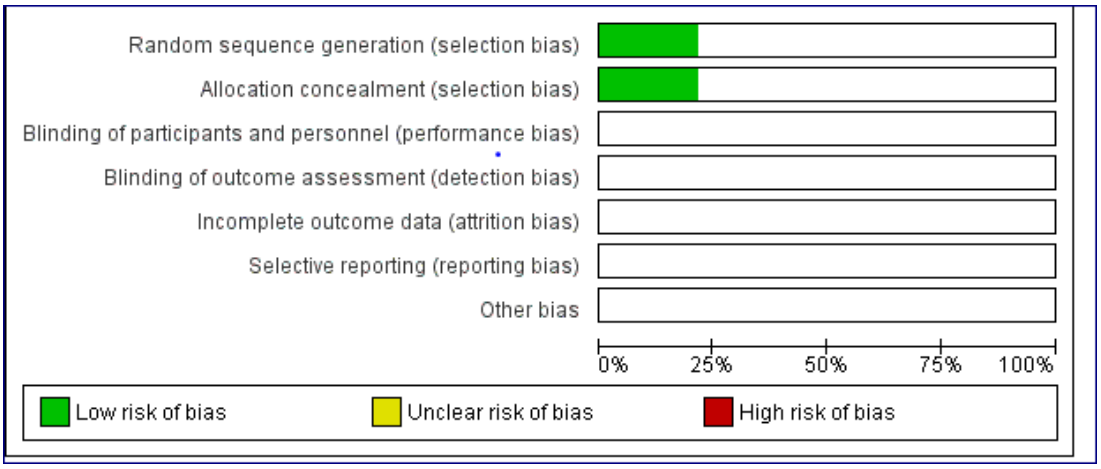
La revisión de Jones 2010 (288) incluye 2469 pacientes, todos mayores de 5 años, en 15 estudios aleatorizados y controlados publicados entre 1993 y el 2004. Incluye estudios que comparan dornasa alfa nebulizada a cualquier dosis comparada con placebo o cualquier otro mucolítico. La duración del tratamiento en los estudios va desde 6 días hasta 3 años, en 8 de ellos la duración fue de 12 semanas o menos. La dosificación de la dornasa alfa estuvo en un rango entre 0.6 mg. a 10 mg., una o dos veces al día. La calidad metodológica de los estudios incluidos se considera baja ya que no es claro ningunos de los parámetros a evaluar (ver gráfica riesgo de sesgos). Lo mismo sucede en cuanto a la heterogeneidad de los estudios, la cual es marcada.

Los hallazgos principales del metaanálisis fueron:

- Un cambio relativo en el % de VEF1 al mes de tratamiento significativo a favor de dornasa alfa (DM 9,92, IC al 95% [6,92, 12,93]) 4 estudios 248 pacientes.
  Este cambio relativo en el VEF1 al mes de tratamiento es significativo en pacientes con enfermedad moderada (DM 14,26, IC al 95% [10,79, 17,74]) visto 3 estudios 183 pacientes. Pero no es significativo en aquellos con enfermedad severa (DM -2,80, IC al 95% [-8,76, 3,16]) 1 estudios 65 pacientes.
- Un cambio relativo en el % de VEF1 a los 3 meses de tratamiento significativo a favor de dornasa alfa (DM 7,30, IC al 95% [4,04, 10,56]) 1 estudio 320 pacientes.
- Un cambio relativo en el % de VEF1 a los 6 meses de tratamiento significativo a favor de dornasa alfa (DM 5,8, IC al 95% [3,99, 7,61]) 1 estudio 647 pacientes.
- Un cambio relativo en el % de VEF1 a los 2 años de tratamiento significativo a favor de dornasa alfa (DM 3,24, IC al 95% [4,04, 10,56]) 1 estudio 410 pacientes. Este estudio incluyó solo pacientes con enfermedad pulmonar leve.
- No mostró una diferencia en el número de pacientes que presentan exacerbaciones a los 6 meses (RR 0,81, IC al 95% [0,61, 1,06]) 1 estudio 647 pacientes.
- No mostró una diferencia en el número de pacientes que presentan exacerbaciones a los 2 años (RR 0,71, IC al 95% [0,49, 1,02]) 1 estudio 470 pacientes.

Estos resultados, con el respectivo análisis de subgrupos muestran que si bien la duración del efecto en las pruebas de función pulmonar puede reflejarse hasta los 2 años, la magnitud del efecto disminuye progresivamente con el transcurso del tiempo. Aunque esto pudiera ser el reflejo de que para el desenlace medido al mes de edad es el resultado de cuatro estudios, y luego cada desenlace es medido solo por los resultados de un solo estudio. Igualmente en todos los estudios la población eran niños mayores de 5 años lo que hace por ahora difícil hacer una recomendación para pacientes menores de esa edad.

Gráfica de riesgo de sesgos



Gráficas de bosque

Analysis 1.4. Comparison 1 Dornase alfa versus placebo, Outcome 4 Relative mean % change in FEV1.

Review: Dornase alfa for cystic fibrosis

Comparison: 1 Dornase alfa versus placebo

Outcome: 4 Relative mean % change in FEV1

Study or subgroup	rhDNase N	Mean(SD)	Control N	Mean(SD)	Mean Difference IV,Fixed,95% CI	Weight	Mean Difference IV,Fixed,95% CI
1 At one month							
Laube 1996	10	9.4 (11.07)	10	-1.8 (5.38)		15.5 %	11.20 [3.57, 18.83]
Ramsey 1993	44	13.8 (13.27)	48	-1.6 (9)		41.3 %	15.40 [10.72, 20.08]
Ranasinha 1993	36	12.8 (18.6)	35	-1.5 (11.24)		17.8 %	14.30 [7.17, 21.43]
Shah 1995a	31	1.4 (11.7)	34	4.2 (12.8)		25.4 %	-2.80 [-8.76, 3.16]
Subtotal (95% CI)	**121**		**127**			**100.0 %**	**9.92 [6.92, 12.93]**
Heterogeneity: $Chi^2 = 24.36$, df = 3 (P = 0.00002); I^2 =88%							
Test for overall effect: Z = 6.47 (P < 0.00001)							
2 At three months							
McCoy 1996	158	9.4 (16.3)	162	2.1 (13.3)		100.0 %	7.30 [4.04, 10.56]

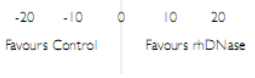
-20 -10 0 10 20

Favours Control Favours rhDNase

(Continued . . .)

(. . . *Continued*)

Study or subgroup	rhDNase N	Mean(SD)	Control N	Mean(SD)	Mean Difference IV,Fixed,95% CI	Weight	Mean Difference IV,Fixed,95% CI
Subtotal (95% CI)	**158**		**162**			**100.0 %**	**7.30 [4.04, 10.56]**
Heterogeneity: not applicable							
Test for overall effect: Z = 4.38 (P = 0.000012)							
3 At six months							
Fuchs 1994	322	5.8 (12.56)	325	0 (10.82)		100.0 %	5.80 [3.99, 7.61]
Subtotal (95% CI)	**322**		**325**			**100.0 %**	**5.80 [3.99, 7.61]**
Heterogeneity: not applicable							
Test for overall effect: Z = 6.29 (P < 0.00001)							
Test for subgroup differences: Chi^2 = 5.36, df = 2 (P = 0.07), I^2 =63%							



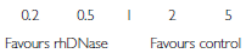
Analysis 1.9. Comparison 1 Dornase alfa versus placebo, Outcome 9 Number of people experiencing exacerbations.

Review: Dornase alfa for cystic fibrosis

Comparison: 1 Dornase alfa versus placebo

Outcome: 9 Number of people experiencing exacerbations

Study or subgroup	rhDNase n/N	Control n/N	Risk Ratio M-H,Fixed,95% CI	Weight	Risk Ratio M-H,Fixed,95% CI
1 At six months					
Fuchs 1994	71/322	89/325		100.0 %	0.81 [0.61, 1.06]
Subtotal (95% CI)	**322**	**325**		**100.0 %**	**0.81 [0.61, 1.06]**
Total events: 71 (rhDNase), 89 (Control)					
Heterogeneity: not applicable					
Test for overall effect: Z = 1.57 (P = 0.12)					
2 At two years					
Quan 2001	40/236	56/234		100.0 %	0.71 [0.49, 1.02]
Subtotal (95% CI)	**236**	**234**		**100.0 %**	**0.71 [0.49, 1.02]**
Total events: 40 (rhDNase), 56 (Control)					
Heterogeneity: not applicable					
Test for overall effect: Z = 1.86 (P = 0.063)					



Analysis 1.30. Comparison 1 Dornase alfa versus placebo, Outcome 30 Relative mean % change in FEV1- subgroup analysis at one month (by disease severity).

Review: Dornase alfa for cystic fibrosis

Comparison: 1 Dornase alfa versus placebo

Outcome: 30 Relative mean % change in FEV1- subgroup analysis at one month (by disease severity)

Study or subgroup	rhDNase N	Mean(SD)	Control N	Mean(SD)	Mean Difference IV,Fixed,95% CI	Weight	Mean Difference IV,Fixed,95% CI
1 Moderate							
Laube 1996	10	9.4 (11.07)	10	-1.8 (5.38)		15.5 %	11.20 [3.57, 18.83]
Ramsey 1993	44	13.8 (13.27)	48	-1.6 (9)		41.3 %	15.40 [10.72, 20.08]
Ranasinha 1993	36	12.8 (18.6)	35	-1.5 (11.24)		17.8 %	14.30 [7.17, 21.43]
Subtotal (95% CI)	**90**		**93**			**74.6 %**	**14.26 [10.79, 17.74]**
Heterogeneity: Chi^2 = 0.85, df = 2 (P = 0.65); I^2 =0.0%							
Test for overall effect: Z = 8.04 (P < 0.00001)							
2 Severe							
Shah 1995a	31	1.4 (11.7)	34	4.2 (12.8)		25.4 %	-2.80 [-8.76, 3.16]
Subtotal (95% CI)	**31**		**34**			**25.4 %**	**-2.80 [-8.76, 3.16]**
Heterogeneity: not applicable							
Test for overall effect: Z = 0.92 (P = 0.36)							
Total (95% CI)	**121**		**127**			**100.0 %**	**9.92 [6.92, 12.93]**
Heterogeneity: Chi^2 = 24.36, df = 3 (P = 0.00002); I^2 =88%							
Test for overall effect: Z = 6.47 (P < 0.00001)							
Test for subgroup differences: Chi^2 = 23.51, df = 1 (P = 0.00), I^2 =96%							

-20 -10 0 10 20

De la evidencia a la recomendación:

El GDG recomienda la dornasa alfa, a pesar de la baja calidad de la evidencia, dado que es un estándar de manejo desde su introducción hace más de dos décadas. Si bien no han aparecido nuevos ensayos clínicos, hay evidencia indirecta de sus beneficios en los registros de FQ americanos, son mayores las ventajas que las desventajas, los efectos secundarios son mínimos, es un medicamento seguro y hay consistente preferencia de los pacientes hacia su uso. Muy probablemente más investigación podría mostar una mejor estimación del efecto.

Aunque la evidencia es limitada, el GDG considera que la dornasa alfa puede utilizarse en pacientes menores de 6 años, sintomáticos o con enfermedad pulmonar leve o severa, teniendo en cuenta su perfil de seguridad y los potenciales beneficios clínicos sobre la obstrucción, la inflamación y la infección que se presentan de manera temprana en la vida. En este grupo de pacientes no es fácil encontrar desenlaces óptimos para demostrar la eficacia de las diferentes intervenciones. Estudios observacionales longitudinales del registro americano de FQ observaron que quienes utilizaban dornasa alfa tenían una menor rata de declinamiento de la función pulmonar, comparados con aquellos que no la recibían.

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
18a. Se recomienda el uso de la dornasa alfa para pacientes con fibrosis quística mayores de 5 años y con enfermedad pulmonar moderada teniendo en cuenta la mejoría que logra en la función pulmonar (VEF1).	Baja	Fuerte a favor de la intervención
18b. Se sugiere usar dornasa alfa en pacientes con fibrosis quística y enfermedad pulmonar leve o severa, debiéndose individualizar la terapia de acuerdo a la respuesta clínica y funcional.	Baja	Débil a favor de la intervención
18c. Se sugiere usar dornasa alfa en pacientes menores de cinco años con diagnóstico de fibrosis quística y síntomas respiratorios o evidencia de la enfermedad pulmonar.	Muy baja	Débil a favor de la intervención
✓ Deben administrarse 2.5 mg de dornasa alfa antes de la terapia respiratoria, una vez al día, con compresor y nebulizador PARI. Mantener el medicamento refrigerado y no combinarlo con otros fármacos.	**Puntos de buena práctica**	

Consideraciones especiales del GDG con respecto al uso Dornasa alfa en pacientes con Fibrosis Quística:
Con respecto al uso de la dornasa alfa en pacientes con fibrosis quística, el GDG considera que esta intervención se debe continuar como parte del estándar de cuidado del paciente, dado que, en conjunto con las demás intervenciones, ha mostrado disminuir la progresión del deterioro pulmonar, a pesar de los costos de la tecnología. Cabe la misma reflexión sobre la pertinencia de usar en las enfermedades huérfanas, el umbral propuesto por la OMS para las enfermedades comunes, es decir tres veces el PIB per cápita, o si se debería usar uno más elevado, lo que modificaría los resultados.

19. ¿En los pacientes con FQ la administración de hidratantes: manitol o Solución salina hipertónica, comparado con placebo mejora la función pulmonar (VEF1) y/o disminuye las exacerbaciones?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con FQ	Hidratantes (manitol, solución salina hipertónica)	No administrar	VEF1
			Exacerbaciones pulmonares

Introducción a la pregunta:

En la FQ, la disfunción de la proteína reguladora de conductancia transmembrana (CFTR) incapacita al epitelio de la vía aérea para hidratar normalmente su superficie, por la cantidad insuficiente de líquido con la consecuente deshidratación del moco y la reducción en la altura de la capa periciliar, hecho notorio, de manera particular, en respuesta a las infecciones (289, 290). Tales cambios provocan un pobre aclaramiento del moco que conduce al establecimiento del círculo vicioso; infección, inflamación y obstrucción, generando el compromiso pulmonar que caracteriza la enfermedad (290).

Los avances en el entendimiento de la fisiopatología de la FQ han permitido el desarrollo de terapias para favorecer la hidratación de la vía aérea (290) con respecto a las cuales es esencial aclarar su efecto sobre desenlaces como la función pulmonar y las exacerbaciones respiratorias y precisar sus beneficios en el tratamiento de la enfermedad pulmonar y en la prevención de complicaciones que determinan la morbilidad y la mortalidad de la FQ.

La solución salina hipertónica (SSH) nebulizada mejora la hidratación de la vía aérea y la depuración del moco (291). Se han postulado tres mecanismos para explicar su contribución al aclaramiento mucociliar: en primer lugar, la SSH rompe los enlaces iónicos del moco, reduciendo el grado de uniones cruzadas y por tanto, disminuyendo la viscosidad y la elasticidad del mismo (291, 292). Por otra parte, esta solución puede incrementar la concentración de iones de la capa de moco, modificando su conformación, de manera que las macromoléculas de mucina que contiene se tornen más compactas y así mismo se depuren más eficazmente. El otro mecanismo probable es la producción de un flujo osmótico de agua en la capa de moco, lo que rehidrata las secreciones y mejora la reología del moco (291, 293).

Otro medicamento utilizado como hidratante de la vía aérea, disponible en otros países, con un aceptable perfil de seguridad, es el manitol en polvo seco inhalado, un agente osmótico que al facilitar el movimiento de agua dentro del lumen de la vía aérea, incrementa el volumen de líquido de la superficie de la vía aérea y mejora el aclaramiento del moco (294-296).

En la práctica clínica, comparar las opciones de manejo de la enfermedad pulmonar frente a no utilizarlas no solo sirve para demostrar los beneficios sino para unificar las indicaciones y formas de uso, con el propósito de mitigar el impacto de la afectación pulmonar.

Resumen de la evidencia:

Se realizó inicialmente una búsqueda de guías de práctica clínica que pudieran responder esta pregunta sin obtener resultado. Se detectó un metaanálisis relacionado con la solución hipertónica en FQ, que se evaluó metodológicamente considerándose apto para respaldar la evidencia de la pregunta. Se procedió a la búsqueda de estudios primarios con los filtros previamente establecidos y se encontraron 13 posibles artículos relacionados con la intervención evaluada para pacientes con FQ. Posterior a la revisión de cada uno de ellos y fueron eliminados 7 artículos (por diseño del estudio, desenlace no pertinente o por encontrarse incluido en el metaanálisis referido), se consideraron 6 de ellos. A continuación se hacer referencia de los estudios, discriminados por intervención evaluada.

1. *En relación al uso de solución hipertónica*

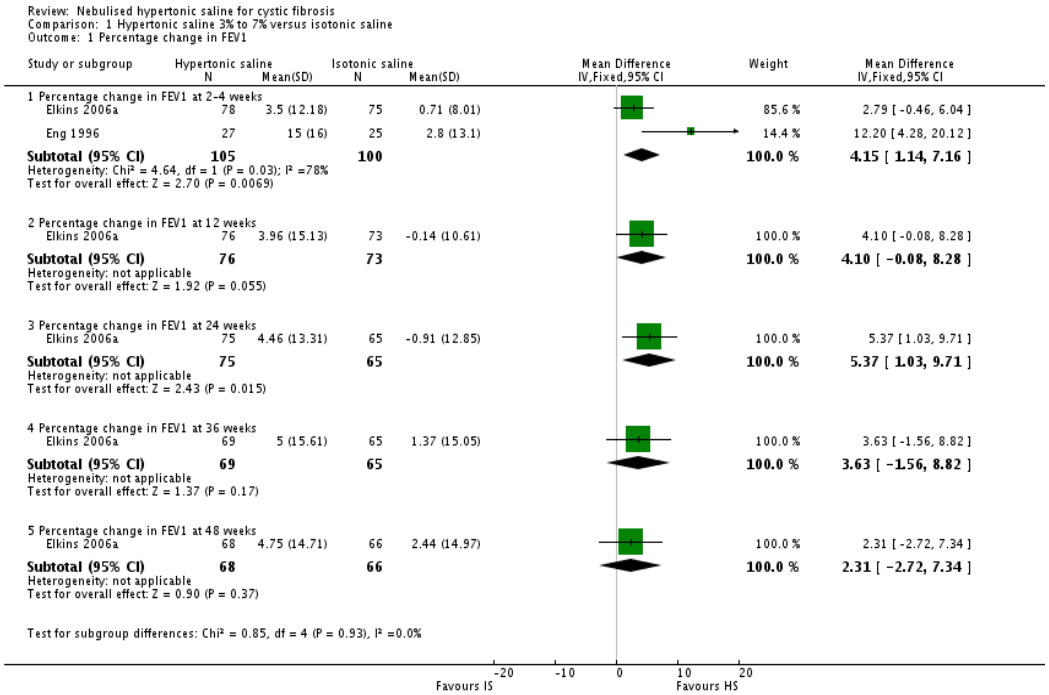
- Se analizó la Revisión Sistemática de Cochrane 2009 (291), el cual revisa doce ensayos que cumplieron los criterios de inclusión, con un total de 442 participantes, el rango de edad fue de 6 hasta 46 años. La intervención fue la administración de solución salina hipertónica nebulizada VS placebo o tratamiento habitual u otro tratamiento para movilizar secreción mucoide. Duración promedio a las 3 semanas. Para evaluar los desenlaces determinados como relevantes para la pregunta 19: función pulmonar (VEF1) y exacerbaciones se tuvieron en cuenta los dos estudios principales referidos en el metaanálisis.

A nivel de cambios en el VEF1, los dos ensayos (Eng y Elkins) compararon SSN hipertónica (salina 3% a 7% 10 ml, dos veces al día vs salina isotónica), total pacientes n=205, encontrando mejoría del VEF1 entre 2- 4 semanas con DM 4,15 (IC 95% 1,14-7,16). Este efecto no se mantuvo a las 48 semanas (DM 2,31 IC95% -2,72 – 7,34).

a. A nivel de exacerbaciones (promedio de número de visitas que requirieron antibiótico), para 162 pacientes, se reporta DM-0,46 (IC95% -0,82 a -0,1).

Por otra parte, la revisión individual del ensayo clínico de Elkins (2006), incluido en el metaanálisis descrito, informa también el desenlace de exacerbaciones, reportando que la media de exacerbaciones por participantes en grupo control fue de 0.89 comparado con solución hipertónica 0,39 (DM 0,5 CI 95% 0,14- 0,86 p=0,02). Reporta además como desenlace secundario, la diferencia entre días de hospitalización entre los grupos con MD 11 días (IC95% 3-19 p=0,02) en favor del grupo de solución salina. Limitaciones: Aunque el resultado no es contundente en VEF1, parece disminuir las exacerbaciones y aclaramiento mucociliar. Además reporta como desenlaces secundarios la disminución de uso de antibióticos, disminución de ausencias escolares o laborales, por lo que sugiere algún impacto en la calidad de vida.

Metaanálisis Solución hipertónica. Desenlace VEF1.



- Se analizó adicionalmente el estudio de Rosenfeld (2012) (297), ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, multicéntrico (ISIS *Infant Study of Inhaled Saline*), que incluyó a niños entre 4 y 60 meses (bloques estratificados por edad, de 4 a 29 meses y de 30 a 60 meses). Población total: 321 pacientes (pérdidas del 9%). Intervención SSN 7% (n= 158) vs SSN 0,9% (n=163), nebulizada dos veces al día por 48 semanas. Desenlace principal: exacerbaciones (eventos persona año. La media de exacerbaciones (evento persona/año, definido como tratamiento con antibiótico oral, inhalado o endovenoso), encontró que el resultado en el grupo de hipertónica fue de 2,3 (IC 95% 2,0-2,5) vs 2,3 (CI 95% 2,1-2,6) en el grupo control. Concluye que el estudio no pudo demostrar diferencias en la reducción de exacerbaciones al cabo de 48 semanas de tratamiento para la población pediátrica (menores de 6 años), los cuales no habían sido evaluados previamente.

- Se revisó el estudio de Suri (2001)(298), no tenido en cuenta previamente en la búsqueda inicial, considerando que la pregunta 19 se planteó como evaluación de SSN hipertónica Vs placebo, y no comparada con otros tratamientos específicos para FQ. Este artículo compara efectividad de salina hipertónica 7% y deoxyribonucleasa recombinante humana (rhDNase) en niños con FQ. El diseño es de un ensayo aleatorizado y evalúa uso de SSN 7%, RhDNasa diaria e interdiaria. Población: 48 niños, duración 12 semanas. Desenlace primario: VEF1. Secundarios: FVC, exacerbaciones, calidad de vida, tolerancia al ejercicio. Reporta incremento de la media del VEF 1 del 16% (SD25%) para el grupo de rhDNasa diaria, 14% (22%) para rhDNasa interdiaria y 3% (21%) para SSN hipertónica. Reporta no diferencia para rhDNasa diaria Vs interdiaria (2% IC 95% -4 – 9 p 0,55). Indica rhDNasa diaria mostró significativa diferencia Vs hipertónica (8% IC95% 2-

14, p=0,01). Concluye que la SSN hipertónica no fue tan efectiva como la rhDNasa diaria, aunque hubo variación de la respuesta individual.

Existe otro artículo (Ballman 2002) (299), un estudio piloto, diseño aleatorizado cross-over que evalúa SSN hipertónica y RhDNasa, con un pequeño tamaño de muestra (n=14), reportando incremento del VEF1 de 7,7% (SD 14%) para hipertónica vs 9,3% (11,7%) para rhDNasa con p=0,05. Reporta que la diferencia de estos incrementos no fue significativa entre los grupos. Concluye que la respuesta para las intervenciones probadas en niños podría ser comparable en enfermedad leve a moderada, pero aclara que los resultados deben ser confirmados con estudios de mayor poder.

2. Respecto a la efectividad del Manitol se evaluaron 4 ensayos clínicos (Jacques 2008, Aitken 2012, Bilton 2011 y Bilton 2013).

- El estudio de Jacques (2008) (300), con un diseño *crossover*, con 49 pacientes incluyendo población menor de 8 años, evaluó la efectividad del manitol administrado durante dos semanas, en referencia al cambio del VEF1 en comparación a línea base, demostrando mejoría: Incremento del promedio de 7,0% (IC95% 3,3 a 10,7), comparado con placebo 0,3% (IC 95% -3,4 a 4,0). Los autores concluyen que la terapia puede mostrar mejoría del VEF1 y que es seguro. La evaluación de desenlaces secundarios (calidad de vida, síntomas respiratorios, aislamiento microbiológico) no demostró diferencias significativas. Presenta múltiples limitaciones (diseño del estudio y tamaño de muestra), el estudio no tuvo el poder para evaluar subgrupos por dornasa, no hay claridad sobre el espectro de la enfermedad de los pacientes incluidos. Se identificó un estudio con autores Teper y Jacques (publicado en 2011), adelantado en Buenos Aires (Argentina), con similar metodología al de 2008, que parece corresponder a la fase II de este estudio *crossover*, que publica el efecto dosis dependiente del manitol en el VEF1, con resultados similares a Jacques (10).

- El segundo de ellos (Aitken 2012) (301), se trata de un ensayo clínico aleatorizado y doble ciego, en el cual se evaluó la utilidad de administración de manitol Vs placebo (bajas dosis de manitol). Se consideró como desenlace principal: cambio absoluto de VEF1 respecto a línea basal. En el grupo de Manitol se observó una media de mejoría de VEF1 de 105 ml (8,2%) sobre la línea basal, con mejoría relativa de 3,75% (p=0,029) vs grupo control. Se evaluó de forma secundaria recaídas que fueron bajas en ambos grupos, pero no hubo diferencia estadísticamente significativa. Los eventos adversos (Manitol 89,75 y control 87,6%) y la microbiología del esputo fue similar en ambos grupos. Las limitaciones del estudio fueron que encontró una diferencia absoluta estrecha, limitaciones por falta de un promedio basal (sólo una visita para medir VEF1, quedan dudas si la baja dosis de manitol -placebo 40 mg-, si pueda tener algún efecto).

- En tercer lugar, se analizaron dos estudios de Bilton (2011 y 2013) (294, 302) . En el primero, se especifica que los datos hacen parte del gran estudio multicéntrico fase III, de 26 semanas (y segunda fase 26 tratamiento abierto). Metodología similar al grupo de Aitken, tamaño de

muestra similar (manitol n=192) y control (n=132). Intervención manitol 400 mg 2 veces/día. Mejoría del VEF1 comparado con control fue de 85 ml (CI 95% 53-116 p<0,001), y fue similar y estadísticamente significativo para evaluación de subgrupos de dornasa (85 ml). No se incluye en la tabla de extracción de datos por considerarse que la metodología principal está representada en la descripción de estudio multicéntrico de Aitkens.

- La publicación de Bilton (2013) (302) se fundamenta en los datos recolectados del estudio multicéntrico previamente referido (dos fases entre Abril 2007 y Abril 2010, en países: Argentina, Australia, Bélgica, Canadá, Francia, Alemania, Irlanda, Nueva Zelanda, Inglaterra y USA). Total paciente recolectados 729, analizados 600 pacientes (pérdida 129, 87 excluídos antes de aleatorización y 42 previo a administración de medicamentos). La distribución de características (por edad, y severidad fue balanceado para los dos grupos). Participantes mayores de 6 años, con línea base del VEF mayor o igual al 30%. Desenlace primario: cambio absoluto y relativo (%) del VEF1 predicho. Añade al análisis previo, que la mejoría en el grupo de manitol fue evidente desde las primeras 6 semanas y se mantuvo por las 26 siguientes de la primera fase: Cambio VEF1 respecto al predicho de normalidad de 73 ml (IC 95% 36-110), % cambio relativo 3,56% (CI95% 1,44-5,68). En el análisis por subgrupos los autores aclaran que la mejoría (cambio relativo en %) del VEF 1 comparado con el control no fue estadísticamente significativa en niños (6-11 años) ni en adolescentes (12-17 años). En adultos (mayores a 18 años) fue 4,72%, p=0,001.

  Por otra parte, se menciona que el consenso de FQ publicado en el 2012 por NICE por su relevancia académica, en el que el Comité llegó a la conclusión de que el tratamiento para la fibrosis quística es complejo y adaptado a necesidades de los pacientes, y que el tratamiento DNasa hr fue considerado el mejor. El tratamiento con manitol parece ser útil para complementar el manejo de la FQ, recomendándolo en adultos que no puedan usar RhDNasa, o que su función pulmonar esté deteriorándose rápidamente (disminución mayor del 2% anual del VEF1). Recomienda futuras investigaciones de ensayos clínicos para establecer la relación eficacia de manitol en comparación con la solución salina hipertónica. Es decir, en términos generales el uso del manitol parece ser favorable y seguro, pero puede considerarse como complementario a las terapias para aclaramiento ciliar e hidratación de secreciones, que tengan efectividad ya comprobada en adultos.

De la evidencia a la recomendación:

Si bien no se ha podido documentar la eficacia de la Solución salina hipertónica al 7% en menores de 5 años, el GDG considera que puede ser utilizada teniendo en cuenta su potencial efecto clínico, seguridad y bajo costo. Posiblemente los resultados en éste grupo de edad, con enfermedad muy leve y pocas exacerbaciones, no se detecten fácilmente con los desenlaces utilizados en los estudios encontrados.

El manitol en polvo seco, no se recomienda en menores de 6 años por requerir la colaboración del paciente y flujos inspiratorios mínimos. La evidencia encontrada a favor de su eficacia en mejoría de la función pulmonar, se observó principalmente en adultos.

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
19a. En pacientes con fibrosis quística, mayores de 5 años se recomienda la administración de solución salina hipertónica al 7% (4 cc cada 12 horas), por su impacto positivo en la disminución de las exacerbaciones y su beneficio en la función pulmonar a corto plazo (mejoría del VEF1).	Moderada	Fuerte a favor de la intervención
19b. En pacientes con fibrosis quística, menores de 5 años se sugiere utilizar solución salina hipertónica al 7% (4cc cada 12 horas), por su potencial efecto clínico y su seguridad.	Baja	Débil a favor de la intervención
19c. En pacientes con fibrosis quística, mayores de 18 años con VEF1 > 40% se sugiere la administración de manitol considerando su impacto positivo en la disminución de las exacerbaciones y su beneficio a corto plazo en la función pulmonar (mejoría del VEF1).	Baja	Débil a favor de la intervención
✓ Se recomienda que la administración de la solución salina hipertónica al 7% y del manitol en polvo seco, sea precedida de broncodilatador para prevenir el efecto de obstrucción bronquial.	**Punto de buena práctica**	

20. ¿En los pacientes con FQ la terapia respiratoria clásica o convencional, comparada con otras terapias, es más efectiva en relación con mayor eliminación de esputo, mejoría en las pruebas de función pulmonar (VEF1), mejoría en la saturación de oxígeno y/o menos exacerbaciones?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con FQ	Terapia respiratoria clásica o convencional	Otros terapias (técnicas higiene bronquial)	Eliminación de esputo
			VEF1
			Saturación de oxígeno
			Exacerbaciones pulmonares

Introducción a la pregunta:

Uno de los principales problemas de los pacientes con FQ es la dificultad para trasportar el moco espeso y expectorarlo, por lo que se retiene y obstruye las vías aéreas. Por esta razón se han desarrollado múltiples técnicas de aclaramiento o higiene bronquial, para la limpieza de la vía aérea, que facilitan la eliminación de secreciones, la expectoración, mejoran el flujo de aire y, en consecuencia la progresión de la enfermedad (125). Es así como estas técnicas se consideran esenciales en el tratamiento base del paciente. Se recomienda iniciar la terapia respiratoria desde que se hace el diagnostico de FQ, con una frecuencia, intensidad y duración que se determina según el estado de la enfermedad, pudiendo ser de 2 a 4 veces por semana.

Estas técnicas de aclaramiento o higiene bronquial de la vía aérea contemplan, la terapia convencional, ejercicios de respiración profunda o controlada y la utilización de ayudas mecánicas (dispositivos). Estos métodos de tratamiento tienen como objetivo mejorar la eliminación de secreciones, mejorar el flujo de aire y minimizar la progresión de la enfermedad por lo que se consideran esenciales en el tratamiento del paciente. Se recomienda iniciar la terapia respiratoria desde que se hace el diagnostico de FQ, la frecuencia, intensidad y duración se determina según el estado del puede ser de 2 a 4 veces.

<u>Definiciones</u>

Terapia convencional

Esta incluye cualquier combinación de las siguientes técnicas: drenaje postural, percusión, vibración y tos asistida. No debe incluir el uso del ejercicio, PEP o dispositivos mecánicos. Requieren de la ayuda de otra persona como un terapeuta o cuidador (303).

Otras terapias

Recientemente, se han desarrollado varias alternativas a estas técnicas convencionales que son llamadas terapias auto administradas. Éstas incluyen la técnica respiratoria de ciclo activo (CAR), la técnica de espiración forzada (TEF),el drenaje autógeno (DA), presión espiratoria positiva (PEP), flutter, la compresión torácica de alta frecuencia (HFCC) y ejercicio (304)

El drenaje postural con vibración y percusión (terapia convencional)(305), es la terapia más utilizada en pacientes pediátricos y adultos, pero tiene las desventajas del consumo de tiempo, de que requiere la ayuda de un fisioterapeuta o un familiar entrenado quien realiza las maniobras, de que se deben tener presentes las comorbilidades como el reflujo gastroesofágico y que en ocasiones no es bien tolerada, factores que pueden influir en la adherencia.

A pesar de que se han realizado múltiples estudios evaluando la efectividad de las diferentes técnicas de terapia respiratoria contra no utilizarlas, no ha sido fácil encontrar los desenlaces apropiados para sustentar su evidencia.

Recientemente, se han desarrollado técnicas basadas en ejercicios de respiración profunda o controlada y la utilización de ayudas mecánicas (dispositivos), que tienen en común el ser autoadministradas, por lo que el papel del terapeuta se enfoca en la educación continua sobre la terapia respiratoria y en el entrenamiento del paciente y su familia, haciendo al paciente más independiente en el manejo de su terapia. Dispositivos para administrar presión positiva espiratoria (PEP) no han sido más efectivos que otros métodos de fisioterapia torácica, sin embargo algunos pacientes con FQ los prefieren a otros métodos de fisioterapia torácica (306).
Las técnicas auto-administradas comprenden: ciclo activo de la respiración (CAR), técnica de espiración forzada (TEF) y drenaje autógeno (DA). Para auto-administración existen dispositivos basados en presión espiratoria positiva (PEP), como el PEP con máscara, el cornet, el PEP oscilatorio flutter (*flutter*) y la acapella. Por último es necesario mencionar el chaleco de compresión torácica de alta frecuencia (HFCC).
El terapeuta debe conocer las diferentes técnicas de higiene bronquial, en orden a elegir y educar al paciente en la que más se ajuste a sus necesidades y preferencias y mejorar la adherencia a la intervención (125).

A pesar de la expansión de las diferentes modalidades de tratamiento, existe poca evidencia que apoye su (307), debido a la duración de los estudios y al tamaño de las muestras. Tampoco ha sido fácil decir cuál es más eficaz, por lo que es necesario revisar la evidencia disponible para cada una de las técnicas para poder hacer recomendaciones sobre su efectividad y seguridad.

En un metaanálisis realizado por Thomas (Thomas 1995) se llegó a la conclusión de que la fisioterapia torácica estándar producía más expectoración de moco (flema o esputo) que la ausencia de tratamiento. Esta revisión compara la eficacia de cualquiera de estas

intervenciones con la ausencia de tratamiento o con la tos espontánea sola. Otras revisiones evaluaron si algún tipo específico de tratamiento tiene alguna ventaja sobre los otros (307).

Resumen de la evidencia:
Se realizó una búsqueda inicial de guías que pudieran responder esta pregunta sin obtener resultado. Posteriormente se realizó la búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura, identificando una revisión reciente. Al evaluar la calidad de la misma, aplicando la plantilla de lectura crítica de SIGN, concluimos que es de alta calidad metodológica y por tanto apta para basar las recomendaciones.

El metaanálisis de Main 2013 (308) incluye 15 estudios con 475 participantes en donde evalúan la terapia respiratoria convencional (drenaje postural, percusión, vibración torácica, espiración forzada (huffing) y tos asistida (directed coughing). La calidad de los estudios fue medida mediante la escala de Jadad encontrando que de los 15 estudios 8 eran de mala calidad y en 4 se pudo evaluar la calidad debido a que solo eran resúmenes.

Los resultados del metaanálisis muestran que no hay cambios significativos en el porcentaje del VEF1 predicho cuando se comparan:

- Terapia convencional contra presión espiratoria positiva (DM: 0,08 con IC al 95% de [-1,45, 1,62] basado en 6 estudios y 164 pacientes.
- Terapia convencional contra compresiones de alta frecuencia externas (DM: -1,76 con IC al 95% de [-4,67, 1,16] basado en 3 estudios y 145 pacientes.
- Terapia convencional contra técnica de expiración forzada (DM: 2,8 con IC al 95% de [-0,39, 5,99] basado en 1 estudio y 63 pacientes.
- Terapia convencional contra dispositivos oscilatorios de la vía aérea (DM: 0,80 con IC al 95% de [-5,79, 7,39] basado en 2 estudios y 38 pacientes.
- Terapia convencional contra drenaje autogénico (DM: 1,81 con IC al 95% de [-2,52, 6,14] basado en 2 estudios y 36 pacientes.

Como el metaanálisis baso sus recomendaciones en una búsqueda de literatura hasta el 2008, se procedió a la búsqueda de estudios posteriores que pudieran complementar la recomendación. Esta búsqueda arrojó 2 estudios aleatorizados en los que se compara oscilación torácica de alta frecuencia comparado con otras técnicas no convencionales.

Osman 2009 (309) es un estudio aleatorizado cruzado en 29 pacientes hospitalizados por una exacerbación pulmonar se comparó la oscilación torácica de alta frecuencia vs técnicas de limpieza de la vía aérea (respiración cíclica activa y drenaje autogénico principalmente). El peso promedio de esputo expectorado fue significativamente mayor (9,1 vs 4,6 g $p< 0,001$) en el grupo control, no se encontraron cambios en el VEF1 por ninguna de las dos técnicas. Hacen referencia que el 55% de los pacientes preferían la técnicas de limpieza de vía aérea sobre la oscilación torácica.

El estudio de MacIlwaine 2013 (310) realizó un estudio aleatorizado, multicéntrico, cruzado en 91 pacientes mayores de 6 años, en el que comparó presión expiratoria (PEP) positiva contra oscilación de alta frecuencia torácica durante 1 año. Lo resultados mostraron una disminución significativa en el número de exacerbaciones que requirieron antibióticos que favorece al grupo de PEP (49 vs 96 p=0,07) y un menor tiempo hasta la aparición de la primera exacerbación (220 días para PEP vs 115 días para la oscilación torácica p=0,02).

De la evidencia a la recomendación:
No obstante que los estudios son de calidad limitada y que solo se han evaluado los desenlaces a corto plazo, el GDG considera que la recomendación debe ser fuerte debido a que uno de los factores para favorecer la infección es la acumulación de secreciones en la vía aérea. Por las implicaciones éticas que supone comparar intervenciones de higiene bronquial frente a no utilizarlas no se dispondrá de ensayos clínicos aleatorizados, especialmente a largo plazo, para la evaluación de desenlaces considerados críticos en FQ.

Pese a lo mencionado, un ensayo clínico de buena calidad mostró mayores beneficios con el uso de la presión espiratoria positiva cuando se comparó con la oscilación de alta frecuencia torácica durante un año.

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
En pacientes con fibrosis quística todas las técnicas de higiene bronquial son igualmente efectivas, por lo cual se recomienda el uso de cualquiera de ellas para mejorar el trasporte de moco a corto plazo, teniendo en cuenta las preferencias del paciente y/o del cuidador.	Baja	Fuerte a favor de la intervención
✓ Todo paciente con fibrosis quística debe recibir terapia respiratoria permanente, como parte de su tratamiento, independiente de la presencia o no de síntomas respiratorios. ✓ Todo paciente con fibrosis quística debe estar capacitado en las diferentes técnicas de higiene bronquial. ✓ Tener en cuenta las preferencias del paciente al seleccionar las técnicas de higiene bronquial mejora su adherencia especialmente si son auto-administradas. ✓ La elección, frecuencia y duración de las técnicas de higiene bronquial se harán de acuerdo a la edad y necesidades	**Puntos de buena práctica**	

individuales, y se ajustará en los periodos de exacerbación.	

Ver ANEXO 11. TÉCNICAS DE TERAPIA RESPIRATORIA.

21. ¿En los pacientes con FQ con insuficiencia pancreática el uso de inhibidores de la secreción de ácido gástrico comparado con no usarlos se asocia con un incremento de la absorción de grasas y una mejoría del estado nutricional?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con FQ con insuficiencia pancreática	Inhibidores de secreción del ácido gástrico + remplazo enzimático	Remplazo enzimático solo	Absorción de grasas
			Estado nutricional

Introducción a la pregunta:

El deterioro de la función pancreática en FQ puede generar aumento de la acidez gástrica, y por consiguiente mayor riesgo de úlceras pépticas y el deterioro de la terapia de reemplazo de enzimas pancreáticas por vía oral. La administración de agentes reductores de la acidez gástrica se ha usado como un complemento a la terapia de enzimas pancreáticas para mejorar la absorción de grasa y síntomas gastrointestinales en pacientes con fibrosis quística, por lo que es fundamental establecer la evidencia con respecto a los posibles beneficios de los medicamentos que reducen la acidez gástrica en pacientes con FQ (172, 311-313).

En un reciente estudio, los autores demostraron inicialmente que el jugo gástrico de pacientes con tratamiento con inhibidores de bomba de protones (IBP), pueden inducir la producción de mayor interleucina-8 (IL-8) por las células epiteliales bronquiales en cultivo; y posteriormente demostraron que efectivamente el material de aspiración bronquial de pacientes con FQ y tratamiento con IBP por reflujo gastroesofágico, tenía un efecto inflamatorio significativamente mayor en las células epiteliales bronquiales en cultivo, y concluyen que como el tratamiento con IBP crónico en la FQ puede resultar en un aumento paradójico del efecto inflamatorio de las vías respiratorias, los tratamientos antirreflejo alternativos deberían ser considerados (313).

En otro estudio, se reportó, que los pacientes con FQ tienen varios factores de riesgo para la colonización con *Clostridium difficile* (CD), tales como hospitalizaciones frecuentes y la exposición a una amplia gama de antibióticos, pero, la aparición de la infección por CD, en la FQ ha sido considerada como rara. Los autores describen tres niños con FQ y enfermedad grave por CD y uno de ellos falleció. Describen la posible asociación de enfermedad grave por CD con el uso de IBP, por lo que discuten que los IBP y supresores de la acidez, deben ser usados con prudencia en esta población, determinando que se requieren ensayos clínicos futuros para evaluar los factores de riesgo para la infección severa por CD (314).

Por las razones anteriores es importante determinar si la eficacia de las enzimas pancreáticas puede verse afectado por el uso concomitante de IBP o antagonistas de receptores H2.

Resumen de la evidencia:

Se hizo búsqueda de la literatura dando prioridad a la detección de revisiones sistemáticas que pudieran abordar el tópico de la pregunta propuesta. Se encontró un metanálisis de Sze May Ng (2012) (315), que evalúa los medicamentos para reducir la acidez gástrica en personas con fibrosis quística. Los objetivos de la revisión fueron evaluar la hipótesis de que la reducción de acidez gástrica en personas con FQ, puede, mejorar estatus nutricional (peso e IMC), mejorar los síntomas asociados (dolor epigástrico y acidez), mejorar la función pulmonar, y evaluar efectos adversos inaceptables. Se buscaron estudios aleatorizados, controlados y cuasi aleatorizados controlados. Se incluyeron niños y adultos con diagnóstico clínico, cloro en sudor o pruebas genéticas de mutaciones, incluyendo todos los grados de severidad de la enfermedad. Intervenciones: Inhibidor de bomba de protones y antagonistas de receptor H2. Se evaluaron algunos estudios como análogos de prostanglandina E2 y bicarbonato de sodio. Los desenlaces medidos: estado nutricional, sintomatología gastrointestinal y complicaciones por el aumento de acidez gástrica. Desenlaces secundarios: grasa fecal, medición de función pulmonar, calidad de vida, mortalidad y efectos adversos reportados.

Resultados: se identificaron 38 ensayos con gran variabilidad entre sí, 22 de ellos fueron excluidos y 16 se analizaron. Participantes: 256 pacientes. Los tamaños de muestra por estudios variaron entre 5 y 38 participantes (con edades entre 6 y 42 años). Catorce estudios tuvieron diseño *cross-over*, dos restantes con diseño paralelo. Los resultados de los estudios como mal absorción fueron presentados de formas diferentes (CFA 72 h, excreción de grasa fecal, porcentaje de absorción de grasa fecal, peso fecal gr/24h, grasa fecal g/día. Un estudio evaluó una escala de síntomas gastrointestinales que incluyen una medida subjetiva para frecuencia y severidad de los síntomas. En general hubo serios inconvenientes de calidad (asignación, cegamiento), no seguimiento completo o análisis por intención a tratar.

ANTIÁCIDOS Vs PLACEBO: Respecto a los desenlaces propuestos: 1. Peso o IMC: hubo dos estudios (Chalmers 1985; Schoni 1984) que midieron este desenlace y evaluaron la intervención de antagonista receptor H2. Ambos reportan que no hubo mejoría en peso. 2. Síntomas gastrointestinales: evaluados en 9 estudios, pero no reportados en 8 de ellos, y el que lo reportó (Robinson de 1988) estudió 6 pacientes tratados con misoprostol. 3. Complicaciones del incremento de acidez gástrica (como úlcera duodenal): ninguno de los estudios lo reportó.

A nivel de desenlaces secundarios: 1. Malabsorción: Estudio de Heijerman (1993) reporta que no hubo diferencia estadística significativa entre los grupos. Proesmans (2003) reporta mejoría significativa en pérdida de grasa diaria (gr/día) con uso de omeprazol. Francisco (2002) reporta que no hubo diferencia en la absorción de grasa, al usar altas y bajas dosis de ranitidina, omeprazol y placebo. Chung (2000) reporta que no hay diferencia para malabsorción entre omeprazol y placebo. Respecto a medidas de función pulmonar, sólo fue reportado por

Chlarmers 1985, que no encontró diferencias en el pico flujo a los seis meses de tratamiento. Datos respecto a VEF 1 no estaban fueron encontrados en el reporte de ninguno de los estudios. Los otros desenlaces propuestos no fueron reportados por los autores. Sólo un estudio (Robinson 2000), reportó como efecto secundario enfermedad diarreica asociado a análogo de Pg E2.

Antagonistas de receptor h2 ranitidina vs analogos de pg e2 enprostil: Heijerman (1990) no reporta alteraciones en estado nutricional, sugiere mejoría de síntomas gastrointestinales en favor de la ranitidina. No hubo reporte respecto a los demás desenlaces propuestos.

Conclusión de los autores: No hubo estudios con intervenciones y comparaciones similares que soportaran un metaanálisis. Hay limitada evidencia que sugiere que los antiácidos en personas con FQ está asociado a la reduce de síntomas gastrointestinales y absorción de grasa. En la revisión hubo serias limitaciones por la metodología de los estudios, tamaño e muestras, comparaciones con desenlaces variados, y ausencia de datos de análisis y seguimiento. No se diligencia formato de SIGN para revisiones sistemáticas, dado que desde la apreciación de la validez interna en cuanto a riesgo de sesgos, calidad de los estudios y homogeneidad entre los mismos se evidencia que no es posible meta analizar sus resultados.

Se considera que en la literatura disponible no se encuentra evidencia suficiente que sugiera el beneficio de la intervención propuesta para los principales desenlaces de: absorción de grasas y una mejoría del estado nutricional.

De la evidencia a la recomendación:
El GDG considera que la recomendación es fuerte en contra de la intervención. En la revisión de los estudios realizados para evaluar la eficacia de pancreolipasa / pancreatina, con el uso concomitante de inhibidores de la bomba de protones (IBP) o antagonistas del receptor H2 (ARH2), no se observaron diferencias significativas en los valores medios del coeficiente de absorción de grasas. Además, el uso los IBP y RAH2 aumentan la prevalencia de gastroenteritis y colonización por *Clostridium difficile*.

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
En pacientes con fibrosis quística con insuficiencia pancreática no se recomienda el uso de inhibidores de la secreción de ácido gástrico en conjunto con reemplazo enzimático dado que no muestran beneficios, comparados con placebo, para mejorar la absorción de grasa y/o el estado nutricional.	Baja	Fuerte en contra de la intervención
✓ Se recomienda el uso de inhibidores de la secreción de ácido gástrico, en conjunto con	**Punto de buena práctica**	

reemplazo enzimático, sólo en pacientes con fibrosis quística e insuficiencia pancreática en quienes se demuestre esofagitis erosiva, enfermedad por reflujo gastroesofágico con medición del PH e impedanciometría, enfermedad erosiva o ulcerosa gastroduodenal y para erradicación del *Helicobacter pylori*.	

22. ¿En los pacientes con FQ y con insuficiencia pancreática, el uso de reemplazo enzimático se asocia con una disminución de la morbilidad y es seguro?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con FQ e insuficiencia pancreática	Remplazos enzimáticos	No administrar Otras enzimas pancreáticas	Seguridad
			Eficacia

Introducción a la pregunta:

El uso oral de terapia enzimática de reemplazo se utiliza de tiempo atrás y su eficacia está reconocida ampliamente, luego de pasar del extracto desecado de páncreas de cerdo de la década de los 70 a las microesferas y microtabletas con cubierta entérica, en uso desde finales de los 80. Estas presentaciones, resistentes a la degradación de la pepsina y al medio ácido del estómago, con liberación en duodeno-yeyuno, aseguran y garantizan la adecuada digestión y absorción de nutrientes. Se ha demostrado que gracias a su utilización se puede mantener una buena nutrición, medida en términos de ganancia de peso, desaparición de los síntomas dispépticos, (flatulencia, plenitud fácil, dolor abdominal), características de las heces y excreción de grasa fecal, (coeficiente de absorción de grasa) (316). La dosis de la terapia de reemplazo enzimático oral es variable e individual, dependiendo de las mutaciones y probablemente a la capacidad de reserva pancreática exocrina que le permite una función adecuada con el 10% (317); no se recomienda sobrepasar las 10.000 UI/kg/día. En el país existen dos presentaciones disponibles una en microtabletas y la otra en microesferas. La presentación de microtabletas viene en cápsulas de 25.000 UI con lipasa 25.000 U, amilasa 22.500 U, proteasa 1.250 U y excipientes.

Esta presentación resiste dos horas en medio ácido y se disuelve a pH 6.6 en 10 minutos. El tamaño de las microtabletas es adecuado para el vaciamiento gástrico oportuno (318).

Seguridad: Los excipientes pueden desencadenar intolerancia a la lactosa, alergia a las proteínas del cerdo y a dosis altas, elevación del ácido úrico, que lleva a hiperuricemia con

hiperuricosuria y riesgo de litiasis renal. La Colonopatía fibrosante se ha visto en niños o adultos con dosis elevadas del producto, con estenosis en colon derecho y transverso.

La presentación en minimicroesferas viene en capsulas de 25.000 UI con microesferas con recubrimiento entérico que contiene Pancreatina 300 mg equivalentes a 25.000 Unidades (U) de Lipasa, 18.000 U de Amilasa y 1.000U de Proteasa, y cápsulas de 10.000 UI Pancreatina 150 mg equivalentes a 10.000 U de Lipasa, 8.000 U de Amilasa y 600 U de Proteasa. Estas son también es de origen porcino y las microesferas que son tres veces más pequeñas, facilitaría su paso más rápido por el píloro.

Las enzimas pancreáticas pueden darse al comienzo o en medio de las comidas. Parece que no hay diferencia por cuanto su acción tiene que iniciarse en el duodeno-yeyuno, en presencia simultánea luego del vaciamiento gástrico, por lo que no hace diferencia si se da antes o durante las comidas; pudiera ser que el tamaño de las microtabletas retarde el paso comparada con el de las microesferas.

Resumen de la evidencia:
Se realizó una búsqueda inicial de guías que pudieran responder esta pregunta sin obtener resultado. Posteriormente se realizó la búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura, sin identificar alguna revisión. Por lo que se procedió a la búsqueda de estudios primarios.

Se encontraron 9 estudios sobre reemplazo enzimático en pacientes con fibrosis quística 8 son de publicación reciente (entre 2009 y 2012) y uno de 1999. Todos son estudios aleatorizados, la mayoría de diseño cruzado comparando diferentes enzimas (pancrelipasa, pancreatina, panzytrat® y liprotamasa), uno de los estudios fue realizado para evaluar seguridad.

El estudio que evalúa panzytrat® es Chazalette 1993 (319) el cual realizó un estudio aleatorizado en 14 pacientes en el que comparó la suplencia enzimática con placebo. Los resultados muestran una mejoría significativa en coeficiente de absorción de lípidos con un cambio relativo de 25% para el grupo intervención, comparado con -10% para el grupo placebo (p=0,007) lo mismo sucedió en cuanto a una disminución en el promedio del peso de las heces con una disminución del 46 % para el grupo intervención comparado con un incremento del 32% del grupo placebo (p= 0,007).

Tres estudios evaluaron la eficacia y seguridad de pacreolipasa (Wooldridge 2009 (320), Trapnell 2011 (321) y Konstan 2010 (322)). Todos son estudios aleatorizados, 2 de ellos de diseño cruzado y uno es un estudio multicéntrico de retiro (Trapnell 2011). La intervención evaluada varía entre los estudios. Wooldridge 2009 formuló EUR-1008 a dosis de 5.000, 10.000, 15.000 y 20.000 USP de lipasa/cápsula, o la combinación de cualquiera de esas dosis a discreción del investigador, hasta logar una estabilización del paciente. Trapnell 2011 utilizó pancrelipasa ajustada para un máximo de 10.000 U lipasa/kg/día. Konstan 2010 evaluó una nueva presentación de pancrelipasa (20.000 UI lipasa/capsula). Los tres estudios suman127 pacientes mayores de 7 años. Los resultados fueron consistentes en mostrar una mejoría significativa en

el coeficiente de absorción de grasa y el coeficiente de absorción de nitrógeno en el grupo que recibió el tratamiento ver Tabla 16 Descripción de estudios pregunta 22. Ninguno reportó efectos colaterales importantes asociados al tratamiento.

Graff 2010 (323) aleatorizó a 16 pacientes mayores de 7 años a recibir pancrelipasa de liberación retardada para asegurar una dosis de 4.000 unidades de lipasa/g de grasa ingerida en la dieta. Trapnell 2009 (324) de la misma manera utilizó pancrelipasa a la misma dosificación en 31 pacientes mayores de 12 años. Al igual que los anteriores estudios se encontró una mejoría significativa en el coeficiente de absorción de grasa y el coeficiente de absorción de nitrógeno en el grupo que recibió el tratamiento ver Tabla 16.

Por último Borowitz 2011 (325) incluyó en un estudio multicéntrico a 138 pacientes mayores de 7 años los cuales recibieron enzimas pancreáticas de origen no porcino (liprotamase) una cápsula con cada comida para un total de 5 al día. Los resultados mostraron un incremento del coeficiente de absorción de grasa significativa tanto para el grupo con coeficiente < de 40 %, como para aquellos con un coeficiente entre 40 y 80 % ver Tabla 16.

Borowitz 2011 (326) es el único estudio que evalúa la seguridad a largo plazo (12 meses) del uso de terapia de reemplazo de enzimas pancreáticas al igual que desenlaces clínicos importantes como el peso y el índice de masa corporal (IMC). El estudio es un estudio abierto en 214 pacientes a los cuales se suplementó con liprotamase, en promedio una capsula con cada comida, en pacientes mayores de 7 años. La información final se obtiene de solo el 67,8% de los pacientes que terminaron el estudio. Durante el estudio hasta un 98,6 % de eventos adversos emergentes durante el tratamiento que pudieran relacionarse con el curso de la enfermedad pero que llevó a que el 16,8% de los pacientes suspendieran la droga. Cuatro pacientes presentaron un evento adverso serio relacionado con la droga. El estudio muestra que durante los 12 meses del estudio el IMC (puntaje z) y el peso (puntaje z) permanecieron estables en los 137 pacientes que se evaluó este desenlace. Es importante aclarar que no se tomaron en cuenta ninguna posible cointervención que hayan recibido los pacientes y que no existe un grupo control.

Tabla 16 Descripción de estudios pregunta 22

Wooldrige 2009 Zenpep™ [pancrelipasa]	CFA%	88,3%	62,8%	25,5%	p=0,001
	CNA%	87,2%	65,7%	21,5%	p=0,001
Trapnell 2009 Creon cápsulas de 24,000 UI	CFA%	88,6%	49,6%	39,0%	p=0,001
	CNA%	85,1%	49,9%	35,2%	p=0,001
Trapnell 2011 Pancreaze® (pancrelipasa)	CFA%	86,8%	56,4%	34,1%	p=0,001
	CNA%	82,4%	57,9%	26,5%	p=0,001
Graff 2010 Pancrelipasa de liberacion retardada, capsulas de 12,000– U	Cambio en CFA para < 50%	81,8%	37,3%	44,5%	p=0,001
	Cambio en CFA para > 50%	84,5%	64,3%	20,2%	p=0,008

de lipase.	CFA%	82,8%	47,4%	35,4%	p=0,001
Pancrelipasa UltraseMT	CFA %	88,6%	53,9%	25,7%	p=0,001
	CNA%	84,0%	58,3%	25,7%	p=0,001
Borowitz 2011 Liprotamase	Cambio en CFA para < 40%	21,2%	6,0%	15,1%	p=0,001
	Cambio en CFA para > 40% pero <80%	7,7%	0,9%	8,6%	p=0,006

De la evidencia a la recomendación:

El 85% de los pacientes con FQ tienen insuficiencia pancreática que les impiden digerir nutrientes y mantener una adecuada nutrición y ganancia de peso. Las enzimas pancreáticas (pancreatina) se vienen usando hace muchas décadas con clara evidencia de su efectividad clínica, por lo que su administración se ha considerado un factor decisivo en la sobrevida de los pacientes. La FDA recomendó que hubiera evidencia con más peso y guías para su dosificación y así evitar efectos secundarios. Estos son los estudios que se describen en el resumen de la evidencia, que solo se hicieron en periodos cortos de tiempo. El uso de la terapia enzimática de remplazo en pacientes con FQ e insuficiencia pancreática es parte fundamental de su manejo integral y es evidente en la práctica clínica, a pesar de que no existen estudios a largo plazo que evalúen se eficacia.

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
En los pacientes con fibrosis quística e insuficiencia pancreática se recomienda reemplazo enzimático dado que es seguro y eficaz para mejorar la absorción de grasa.	Moderada	Fuerte a favor de la intervención
✓ El mejoramiento del estado nutricional no depende exclusivamente de la administración de enzimas pancreáticas.	**Puntos de buena práctica**	
✓ Considere la dosis de enzimas pancreáticas incluida en el **ANEXO 12. SOBRE TRATAMIENTO CON ENZIMAS PANCREÁTICAS.**		

23. ¿En los pacientes con FQ el uso del ácido ursodeoxicólico se asocia con una disminución de las alteraciones hepatobiliares?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con FQ	Ácido ursodeoxicólico	No administrar	Alteraciones hepáticas

Introducción a la pregunta:

Se ha postulado que el ácido ursodesoxicólico (AUDC) puede tener efectos beneficiosos en la enfermedad hepática asociada con la FQ, a través de un número de mecanismos, incluyendo: una mejoría en el flujo de bilis, desplazamiento de los ácidos biliares hidrofóbicos tóxicos, citoprotección, o la estimulación de la secreción de bicarbonato biliar (171, 172, 327, 328) .

Estudios observacionales han demostrado disminución en la progresión de la cirrosis nodular y pruebas de función hepática con AUDC en pacientes con FQ. Sin embargo, aunque los estudios observacionales muestran mejoría de la función hepática y en la histología, es esencial determinar si el uso rutinario de esta medicación disminuye la progresión de la enfermedad hepatobiliar asociada a FQ, especialmente cirrosis y si debe ser usada como tratamiento y/o prevención de estas alteraciones hepatobiliares (329-331)

Resumen de la evidencia:

Se realizó una búsqueda de la literatura, dando prioridad a revisiones sistemáticas, encontrando una de ellas, publicada por Cheng (2012) (332). Se procedió a su revisión metodológica. El metanálisis incluyó ensayos clínicos aleatorizados y pseudo- aleatorizados, comparado con placebo (o ningún tratamiento), en pacientes con FQ. Duración mínima de 6 meses (seguimiento máximo hasta 12 meses). Los participantes incluidos tuvieron diagnóstico de FQ por clínica, cloro en sudor o pruebas genéticas. Se incluyeron pacientes con todas las edades, grados de severidad de FQ y todos los grados de enfermedad hepática. Desenlaces primarios: cambio en enzimas hepáticas, disminución de hepatomegalia (por ecografía) y necesidad de trasplante hepático. Secundarios: mortalidad, cambio en índices nutricionales, mejoría de excreción biliar (Tc 99-HIDA). UDCA (ácido deoxicólico a 10-20 mg/kg/día).

Resultados de búsqueda: Se hallaron 10 estudios, se excluyeron 4 por calidad y desenlaces no pertinentes, y 3 no fueron clasificables (sólo disponibilidad de resúmenes o datos insuficientes). Tres cumplieron los requisitos para incluirse en la revisión, completando un número total de 118 pacientes (4 a 32 años de edad).

Tabla 17 Descripción de estudios pregunta 23

ESTUDIO	DISEÑO-INTERVENCION	CARACTERISTICAS	OBSERVACIONES
Colombo	Paralelo Factorial (4 grupos) 1 aleat: UDCA Vs Placebo 2 aleat:Taurina Vs Placebo	n= 55 Todos con enf. hepática Mostró cómo se aleatorizó Tuvo doble ciego	Características de grupos no similares al inicio, no parece comparable
O´Brien	Cohorte (2 grupos) UDCA Vs no tratamiento (enzimas pancreáticas más supl. Nutricional)	n= 12 11 pacientes con enf. Hepática avanzada No tuvo cegamiento	
Merli	*Cross-over* UDCA Vs UDCA más taurina 1 fase: 6 meses	n=51 10 pacientes tenían enf. Hepática	Período de *washout*= 1 mes Tuvo 9 pérdidas No mostró ocultamiento en asig.

Se plantearon los resultados, según los desenlaces. a. Disminución enzimas hepáticas: Los autores calcularon normalización de cualquier enzima hepática: Odds 0,09 (IC95% 0,01 a 1,25). Reducción de hepatomegalia (por ultrasonido): no reportado en ningún estudio. Necesidad de trasplante hepático: Colombo informó posteriormente que 6 pacientes fueron sometidos a trasplante, pero no hubo reporte discriminado por grupo de intervención. No reportada mortalidad asociada (Colombo indicó mortalidad de 13 pacientes, ninguno por falla hepática). Índices nutricionales: se calculó en 18 pacientes el cambio de peso: MD -0,9 kg (IC 95% -1,94 a 0,14), reportado en estudio de Merli. No se reporta datos sobre hipertensión portal. Mejoría en excreción biliar sólo reportado en O´Brien, sin encontrar diferencia entre grupos.

Conclusiones autor: se trata de la primera evaluación (revisión sistemática) de efectividad de UDCA. Hay pocos ensayos que evalúen la efectividad del ácido ursadeoxicólico. El efecto de UDCA podría tener plausibilidad biológica, pero no es claro el efecto preventivo o terapéutico en FQ. Hay evidencia insuficiente para justificar su uso rutinario en FQ. Limitaciones de la revisión sistemática: diseño de estudios, tamaño de muestra muy pequeños (el principal desenlace de normalización en enzimas hepáticas se fundamentó en grupo de intervención de n=8), heterogeneidad de los pacientes (en general los tres estudios tuvieron información escasa sobre evaluación y seguimiento, la taurina podría tener efecto de interacción), no hubo evaluación por subgrupos, no evaluaron los desenlaces principales propuestos por los autores de la revisión sistemática.

Posteriormente se analizaron dos estudios más que emplearon UDCA para enfermedad hepática en FQ:

- Publicado por Desmond (2007) (333). Diseño no especificado. En un centro para FQ, se hizo seguimiento desde niños y cuando durante el curso de la enfermedad presentaron indicios de falla hepática se iniciaron estudios histológicos y serológicos confirmatorios, si persistía compromiso por más de 6 meses, se iniciaba la administración de UDCA. El ácido ursodesoxicólico se administró a 22 los pacientes, por una duración en promedio de 3,6 años. La administración de UDCA se asoció con un mejoría en los síntomas hepatobiliares incluyendo prurito, la fatiga y el dolor en el cuadrante superior derecho 11/22 (50 %) de los pacientes de antes de UDCA vs 1/22 (4 %) de pacientes post UDCA (p= 0,0003). UDCA se asoció con una significativa reducción en la proporción de descenso en AST 0,51 (IC 95% 0,39 a 0,67), p= 0,005 y ALT 0,57 (IC95% 0,45- 0,73) p=0,001.

  Los autores concluyen que se observó disminución de la proporción de sintomatología hepatobiliar y de los valores de enzimas hepáticas. Sin embargo, en la discusión anotan que la eficacia de UDCA en modificar la historia natural de la enfermedad hepática relacionada con FQ no está probada. *Limitaciones*: Tiene serios problemas metodológicos y riesgo de sesgos. El diseño del estudio parece corresponder a un estudio *cross-over*. No se especifica si hubo período adecuado de *wash out* ni cointervenciones. Número de pacientes muy escasos. La evaluación de la sintomatología podría estar relacionada con efecto placebo (no se hizo cegamiento ni ocultamiento de la intervención). El desenlace de cambio en enzimas puede ser transitorio o interpretado como desenlace intermedio sin correlación suficiente con desenlaces duros (mortalidad, progresión o necesidad de transplante). En metodología no informan períodos de seguimiento (hubo pérdidas de pacientes: 9 pacientes fallecieron y 5 fueron a trasplante), no se sabe si el efecto es dosis dependiente ni el proceso de titulación. No hay referencia respecto a espectro de enfermedad ni se informa control de sesgos o de variables de confusión.

- Otro estudio publicado por Kappler (2012) (329), evalúa a partir de una revisión retrospectiva de casos y controles anidada en una cohorte, 98 pacientes con FQ, con evidencia de enfermedad hepática (elevación de enzimas, hepatomegalia persistente > 6 meses). Amplio rango de edad (0,6 y 36 años). Se observó el impactó de administración de UDCA en los signos de progresión de hepatopatía (hipertensión portal, esplenomegalia con trombocitopenia, ascitis y várices esofágicas); comparado con un grupo control de similares características por edad y género. Se aclara que aunque no hubo registro regular de enzimas. En marzo del 2003 (datos recolectados entre 1989 y 2005), el laboratorio cambio los valores de referencia y los autores indican que los datos se convirtieron para unificar la comparación (no especifican el procedimiento). Se evaluaron como desenlaces: 1. Cambio de la línea de base anual de enzimas hepáticas: en los pacientes s tratados con UDCA, se observó disminución de niveles de enzimas hepáticas en la mayoría de pacientes (87/98, con p<0.05). 2. Progresión de enfermedad hepática: Los autores comparan el porcentaje de progresión a enfermedad hepática de la misma cohorte con información obtenida entre 1975 y 1988 (cuando no se administraba UDCA) y el porcentaje de enfermos hepáticos en el período de análisis entre 1989 y 2005 con el inicio temprano de UDCA, encontrando 9 pacientes (2.6%) presentaron

progresión en aproximadamente 3.9 años y en el segundo grupo sólo hubo un caso. Los autores indican que por la dificultad en el emparejamiento para los controles, los resultados deben ser analizados con precaución.

Limitaciones: diseño del estudio. La definición de criterios de evaluación (inclusión) fue prospectiva, la recolección de datos fue retrospectiva en la base de datos, por lo que no se empleó placebo u ocultamiento de la intervención. No indican control de sesgos (por ejemplo de selección o de espectro de enfermedad), no se mencionan variables de confusión por ejemplo la diferencia entre diagnóstico y manejo integral en los registros históricos previos y la cohorte evaluada. No se aclara tiempo de seguimiento acumulado por paciente, se presenta porcentaje de reducción de enzimas, nuevamente puede ser desenlace intermedio.

En términos generales, ni la revisión sistemática ni los dos estudios posteriores logran demostrar un efecto contundente que soporte la recomendación rutinaria para administrar UDCA en los pacientes con FQ. Los desenlaces no se han estimado de forma rigurosa, ni la población ha tenido características homogéneas. Al parecer la lesión hepática en estos pacientes conFQ puede ser de etiología multicausal, incluyendo la polifarmacia que reciben, por lo tanto, aun cuando podría tener plausibilidad biológica el potencial beneficio de este medicamento, se requieren estudios de mejor calidad epidemiológica y mayor poder para evaluar su utilidad.

De la evidencia a la recomendación:
El 85% de los pacientes con FQ tienen insuficiencia pancreática que les impiden digerir nutrientes y mantener una adecuada nutrición y ganancia de peso. Las enzimas pancreáticas (pancreatina) se vienen usando hace muchas décadas con clara evidencia de su efectividad clínica, por lo que su administración se ha considerado un factor decisivo en la sobrevida de los pacientes. La FDA recomendó que hubiera evidencia con más peso y guías para su dosificación y así evitar efectos secundarios. Éstos son los estudios que se describen en el resumen de la evidencia, que sólo se hicieron en períodos cortos de tiempo. El uso de la terapia enzimática de reemplazo en pacientes con FQ e insuficiencia pancreática es parte fundamental de su manejo integral y es evidente en la práctica clínica, a pesar de que no existen estudios a largo plazo que evalúen su eficacia.

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Se sugiere utilizar ácido ursodeoxicólico a dosis 10-20 mg/kg/día solo en pacientes con fibrosis quística y enfermedad hepatobiliar persistente pues no hay evidencia que sustente su uso para modificar desenlaces como mortalidad o progresión rápida de la enfermedad hepatobiliar.	Baja	Débil a favor de la intervención

✓ Se considera enfermedad hepática persistente cuando el paciente con fibrosis quística tiene por lo menos dos de los siguientes signos o síntomas: - Anormalidades hepáticas al examen físico: prurito, fatiga y dolor en cuadrante superior derecho. - Alteración de la función hepática persistente: aminotransferasas 1.5 veces el valor de referencia por más de seis meses. - Alteración ecográfica.	**Puntos de buena práctica**

24. ¿En los pacientes con FQ cuáles son los requerimientos calóricos, de macronutrientes, vitaminas liposolubles (A, D, E y K), minerales (calcio, cloruro de sodio, hierro y zinc), ácidos grasos esenciales (poli-insaturados omega-3) que se asocian con un desarrollo nutricional adecuado?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con FQ	Calorías	SIN SUPLEMENTACIÓN	Desarrollo nutricional
	proteínas	SIN SUPLEMENTACIÓN	
	Vitaminas liposolubles (A, D, E y K)	SIN SUPLEMENTACIÓN	
	Minerales (calcio, cloruro de sodio, hierro y zinc)	SIN SUPLEMENTACIÓN	
	Ácidos grasos esenciales (poliinsaturados omega-3)	SIN SUPLEMENTACIÓN	

Introducción a la pregunta:

Cerca del 85% al 90% de los pacientes con FQ cursan con insuficiencia pancreática, predisponiéndolos a presentar malabsorción de grasas y vitaminas liposolubles: A, D, E y K (334). La insuficiencia pancreática tiene un inicio temprano; se demuestra en el 59% de los lactantes hacia las 7 semanas, en el 79% a los 6 meses y en el 92% en el primer año(335). Las alteraciones estructurales del páncreas, secundarias a la obstrucción de los ductos y la subsiguiente destrucción de los acinos, provocan un movimiento anormal de líquidos y electrolitos, deficiencia de las enzimas pancreáticas, disminución del Bicarbonato pancreático, Ph ácido, inactivación de las enzimas pancreáticas y precipitación de sales biliares (335). Estas alteraciones trastornan duramente el metabolismo y dificultan una adecuada nutrición, a pesar de lo cual es posible conseguir un crecimiento normal si, además del óptimo control de su función pulmonar, se realizan las intervenciones nutricionales que comprenden la consejería nutricional, la medición de los parámetros nutricionales, las intervenciones comportamentales, una ingesta apropiada de energía y de nutrientes y una suplencia enzimática adecuada (336) .

Hay suficiente evidencia que soporta la asociación de que una adecuada nutrición con una mejor función pulmonar y mayor sobrevida tanto en adultos como en niños (337-339). El **ANEXO 13. 1** muestra la relación entre la nutrición y la función pulmonar.

La mayoría de los afectados por la FQ, requiere de un aporte energético alto, ya sea por las alteraciones intrínsecas en el metabolismo, consecutivas a la disfunción de la proteína CFTR, o por el aumento de las necesidades calóricas resultante del incremento en el trabajo respiratorio(340), por lo que con frecuencia requieren suplementos nutricionales.

Calorías

Las necesidades calóricas de los pacientes con FQ están aumentadas entre un 120% a un 150% cuando se comparan con las de una persona sana. El gasto energético total puede llegar a ser de un 12% a un 23% más alto, en los pacientes con un genotipo homocigoto DF508 (4).

Vitaminas liposolubles

Se han descrito deficiencias de vitaminas A y D en el 10% al 40% de los pacientes con FQ (336). La vitamina A es importante en la visión, la integridad celular epitelial, la proliferación epitelial y la inmunidad (336). La deficiencia de Vitamina D puede causar problemas específicos como deformidades y fracturas óseas pudiendo afectar negativamente la salud respiratoria(341).

El déficit de vitamina E se presenta en un 5% a 10% de los pacientes con FQ, se manifiesta por anemia hemolítica, distrofia neuromuscular, degeneración macular y déficit cognitivo. Por otro lado puede promover la inflamación y contribuir a la enfermedad pulmonar (336).

Aproximadamente el 82% de los pacientes con FQ tienen niveles subóptimos de vitamina K (336, 340, 342, 343), no solo por la malabsorción intestinal de grasas sino por la disrupción de la flora entérica por el uso prolongado de antibióticos requerido por estos pacientes. La vitamina K es importante para el metabolismo oseo y para un adecuado funcionamiento de los factores de coagulacion.

Minerales

Los minerales son esenciales para el desarrollo de las actividades metabólicas básicas de las células y por lo tanto su deficiencia genera alteraciones sistémicas. En el paciente con FQ e IP puede presentarse déficit de micronutrientes como resultado de la desnutrición primaria o secundaria.

La enfermedad ósea asociada a la FQ se expresa como osteopenia y osteoporosis(343, 344), de origen multifactorial, entre los cuales cabe mencionar la formación de jabones cálcicos con la grasa no absorbida, el déficit de vitamina D y la inactividad ligada a las infecciones repetidas y la hepatopatía.

Zinc

Se ha observado deficiencia de zinc en pacientes con FQ que presenten crecimiento inadecuado, ingesta calórica insuficiente y que reciben enzimas pancreáticas(336). La esteatorrea y la diarrea prolongada o severa son los factores más importantes que contribuyen a la perdida de zinc.

Hierro

El déficit de hierro se observa en aproximadamente en un 33% en los pacientes pediátricos y hasta en un 60% en los adultos, debido a la inflamación crónica, factores gastrointestinales y una pobre ingesta en la dieta. Se ha documentado la existencia de perdida de hierro en las vías aéreas y facilitación de las infecciones por Pseudomonas (345).

Sodio

La hiponatremia puede ser el resultado de una excesiva pérdida de sal a través del sudor siendo el clima cálido, la fiebre y el ejercicio prolongado las principales causas. .Los síntomas de la depleción de sal incluyen: disminución del apetito, náuseas, dolor abdominal y debilidad(346).

Acidos grasos

La mayoría de los pacientes con IP tienen anormalidades bioquímicas de los AG esenciales (ácido linoleico, ácido palmitoleico, oleico, eicosatrenoico), que se manifiesta con aumento de la susceptibilidad a la infección, retardo en la curación o cicatrización de heridas, trombocitopenia y retardo en el crecimiento.

Se argumenta que estas anormalidades bioquímicas reflejan un defecto en el metabolismo de los ácidos grasos, mientras que otros sugieren que los bajos niveles plasmáticos y tisulares se deben al incremento en la utilización metabólica de estos AG en los pacientes desnutridos.(347, 348).

Se observa una amplia variabilidad en las recomendaciones sobre los requerimientos nutricionales de los pacientes con FQ, por lo que resulta pertinente revisar la literatura para disponer de la mejor evidencia al momento de hacer recomendaciones a nuestros pacientes.

Resumen de la evidencia:
Se realizó una búsqueda inicial de guía que pudiera responder esta pregunta sin obtener resultado. Posteriormente se realizó la búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura para cada una de las intervenciones planteadas. Se encontraron varias de ellas, al evaluar la calidad de las mismas, aplicando la plantilla de lectura crítica de SIGN, concluimos que algunas eran no aptas para emitir recomendaciones y otras son de alta calidad metodológica y son las que se van a utilizar para basar las recomendaciones.

Intervenciones

Vitamina A: en la búsqueda de estudios primarios se encontró un metaanálisis de Bonifant 2012 (349) el cual no puede realizar el metaanálisis debido a que no hay estudios aleatorizados y controlados que evalúen la suplencia de vitamina A en pacientes con fibrosis quística. Por lo tanto se procedió a la búsqueda de estudios primarios que pudiesen ser de utilidad para generar la recomendación.
Rust en el 2000 (350) realizó un estudio aleatorizado en 24 pacientes en los que comparó la suplementación de β-caroteno (1 mg, por kilo de peso al día por 12 semanas, seguido de una dosis de 10 mg. día por otras 12 semanas). Entre los resultados encuentran entre los pacientes más jóvenes una mejoría en el VEF1 predicho a las 12 semanas de 80,4 ± 46.0% a 97,1 ± 46,5% en el grupo de intervención pero este valor decae a las 24 semanas a 83,9 ± 43,2% (no muestra la significancia estadística de este resultado). El estudio no muestra los valores de estos resultados en el grupo placebo, ni controla por otros posibles valores de confusión.

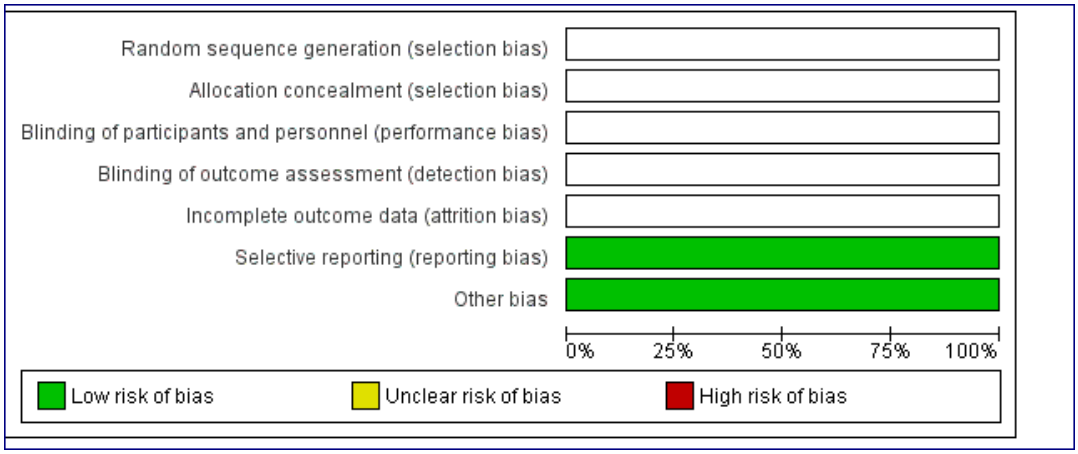
El estudio de Sagel 2011 (351), es un estudio no aleatorizado, abierto sobre 14 pacientes mayores de 10 años a los cuales se les suministró un suplemento multivitamínico por 12 semanas que proveía 18,167 UI de vitamina A. los resultados mostraron unos incrementos discretos pero significativos en el percentil del peso de 2.2% (p=0,03) y del porcentaje del VEF1 predicho del 3,8% (p=0,04). Existen muchas dudas metodológicas ya que solo es un seguimiento de pacientes sin grupo control. No controla por posibles variables de confusión y no deja claro las cointervenciones que recibían los pacientes.

Otros estudios que la búsqueda mostró no se decidieron incluir ya que son estudios con una metodología deficiente y no apta para ser considerada en la evidencia.

Vitamina D: se encontró un metaanálisis de Ferguson 2012 (341) el cual se basa en 2 estudios y 41 pacientes de una calidad no muy clara (ver Figura gráfica de riesgo de sesgos que se presenta a continuación). Los 2 estudios incluidos son el Haworth 2004 el cual comparo la adición de vitamina D (800 UI) y calcio (1 g) durante 12 meses comparado con placebo en pacientes osteopénicos y pancreáticos insuficientes. El otro, Popescu 2008, en una de sus ramas compara vitamina D (1.600 UI) contra placebo durante 6 meses. Los resultados no demuestran un cambio significativo de los niveles de vitamina D (DM -2,79 IC al 95% [-7,25, 1,67]) ni en la densidad mineral ósea (DM: -3,00 IC al 95% [-13,63, 7,63]). Esta información limita el uso de este metaanálisis como herramienta para generar la recomendación. Como el metaanálisis solo incluía la búsqueda de estudios hasta febrero de 2012 se realizó una

actualización de esta sin encontrar artículos aleatorizados adicionales que sirvieran para la evidencia.

Gráfica de riesgo de sesgos

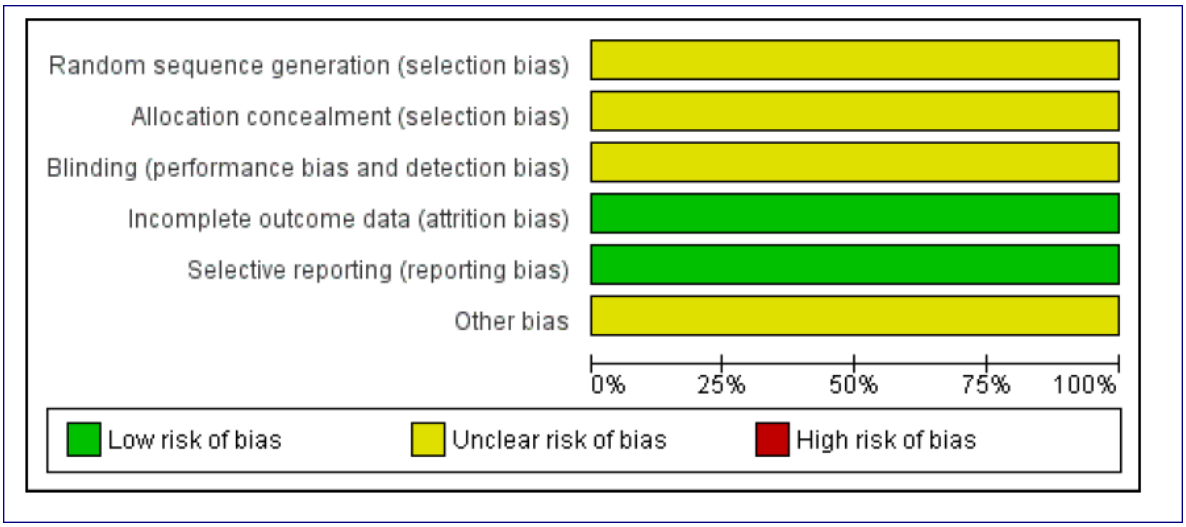


Vitamina K: se encontró un metaanálisis de Jagannath 2013 (342), que incluye 2 estudios (uno de diseño cruzado sin periodo de lavado y el otro es un estudio aleatorizado) en el que participaron 32 pacientes entre 8 y 35 años, pancreáticos insuficientes y sin enfermedad hepática, en los cuales se utilizó vitamina K oral a dosis de 5 mg. por 4 semanas o vitamina K 1 mg. inyectada. En los 2 estudios no se valoraron desenlaces clínicos considerados como importantes como coagulopatías y formación ósea. La calidad de los estudios mostraban un riesgo moderado de sesgo (ver figura gráfica de riesgo de sesgos que se presenta a continuación). Los resultados, basados en 2 estudios y 13 pacientes, no mostraron una diferencia en los niveles séricos de vitamina K (DM: -4,46 IC al 95% [-12,65, 3,73]).

Como el metaanálisis solo incluía la búsqueda de estudios hasta octubre de 2012 se realizó una actualización de esta sin encontrar artículos aleatorizados adicionales que sirvieran para la evidencia.

Se encontraron 2 estudios de cohorte que evalúan la suplementación con vitamina K en pacientes con FQ a dosis variables pero no evaluaban desenlaces considerados como críticos por el grupo. El desenlace medido es una mejoría en marcadores sanguíneos como la proteína inducida por la ausencia de vitamina K, encontrando niveles variables, incluso subóptimos, de incremento de esta prueba (352, 353)

Gráfica de riesgo de sesgos



Zinc: Hurley 2013 (354) es un metaanálisis de la colaboración Cochrane que busca evaluar el uso de terapias coadyuvantes en el manejo antibiótico en pacientes con fibrosis quística. De los estudios incluidos el de Abdulhamid 2008 es el que evalúa la utilidad del zinc en un estudio doble ciego multicéntrico, de calidad no muy clara, en 25 niños sin infección severa. Se suplementaron con 30 mg. día por 12 meses vs placebo. Los resultados no mostraron una diferencia en el porcentaje de VEF1 predicho (DM -5,46 IC al 95% [-19,44, 8,52]). Lo que si mostró el estudio fue una disminución significativa del número de días que recibieron antibióticos orales (DM -17,22 IC al 95% [-27,06, -7,38]) pero este efecto no se vio reflejado en el consumo de antibióticos endovenosos (DM 0.52 IC al 95% [-3,07, 4,11]), lo que es un efecto difícil de entender y además fue solo significativo en los pacientes que tenían niveles basales bajos de zinc al inicio del estudio.

Se realizó una actualización de la búsqueda sin encontrar artículos aleatorizados o no aleatorizados adicionales que sirvieran para la evidencia.

OMEGA 3: el metaanálisis de Oliver (355), incluyó 4 estudios y 91 pacientes, pero para los desenlaces considerados críticos para el grupo desarrollador de la guía, se basa en la información de un solo estudio cruzado sin período de lavado (6 meses y 6 meses), de calidad dudosa, que no encontró diferencia entre la suplementación con Omega 3 (entre 100 y 300 mg. día) vs placebo en el índice de masa corporal (DM 0.00 IC al 95% [-0,64, 0,64]). Ni en el porcentaje de VEF1 predicho (DM 2,0 IC al 95% [-19,11, 23,11]).

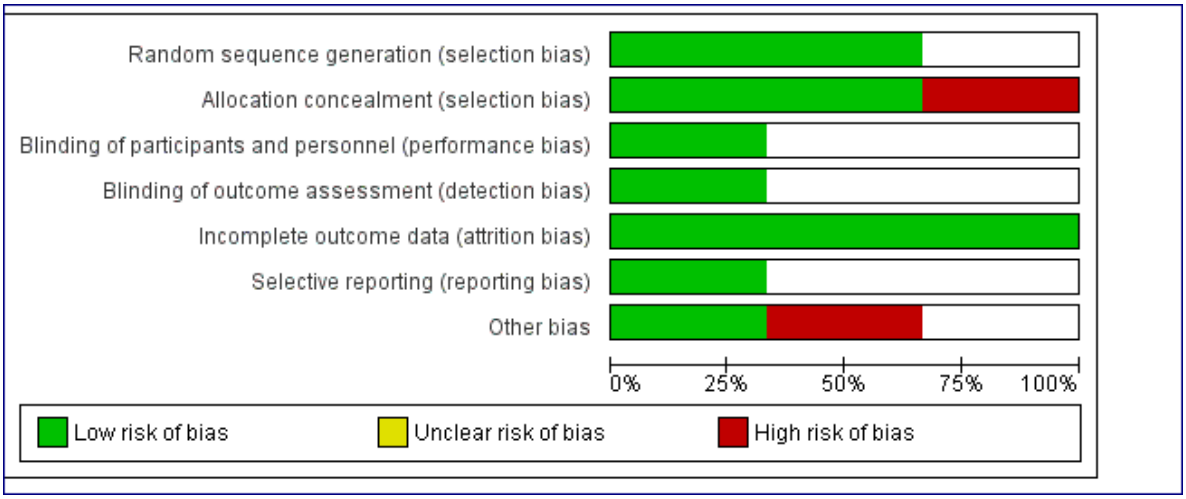
Como el metaanálisis solo incluía estudios publicados hasta el 2011. Se procedió a buscar nuevos estudios aleatorizados que pudieran ayudar a redactar la recomendación, encontrando el estudio de Alicandro 2013 (356) que es un estudio aleatorizado controlado de buena calidad en donde se suministró a 41 pacientes DHA (100 mg/Kg de DHA por un mes, seguido de 1 g por

11 meses) vs placebo. Este estudio, al igual que el metaanálisis no encontró diferencias en el porcentaje de VEF1 predicho - 9% (RIQ - 17; 1%) en el grupo intervención comparado con - 3% (RIQ - 9; - 5%) en el grupo control (p= 0,092). Así como tampoco en el índice de masa corporal DM de -0,14 (-0,27; 0,14) en el grupo intervención comparado con – 0,29 (-0,45; 0,69) en el grupo control (p= 0,58).

Calorías: el metaanálisis de Smyth 2012 (357) incluye 3 estudios con 131 pacientes. Los estudios evaluaban el incremento de las calorías en un 20 – 25% de las necesidades predichas en un periodo de tiempo que va entre los 3 y los 6 meses. Uno de los estudios evalúa pacientes en los que el incremento es el mismo (20%) pero por métodos diferentes (bebidas de alto contenido calórico vs. comida de alto contenido calórico). La calidad de estos estudios se puede considerar como moderada (ver gráfica de riesgo de sesgos). Los resultados del metaanálisis demuestran:

- No hubo cambio en el peso a los 3 meses (DM de 0.32 IC al 95 % [-0,09, 0,72]) basado en 2 estudios con 117 pacientes.
- No hubo cambio en el peso a los 6 meses (DM de 0,47 IC al 95 % [-0,07, 1,02]) basado en 2 estudios con 117 pacientes.
- No hubo cambio en el peso a los 12 meses (DM de 0,16 IC al 95 % [-0,68, 1,00]) basado en 1 estudio con 102 pacientes.
- No hubo cambio en el IMC a los 3 meses (DM de 0,14 IC al 95 % [-0,08, 0,36]) basado en 1 estudio con 99 pacientes.
- No hubo cambio en el IMC a los 6 meses (DM de 0,24 IC al 95 % [-0,06, 0,54]) basado en 1 estudio con 101 pacientes.
- No hubo cambio en el IMC a los 12 meses (DM de 0,08 IC al 95 % [-0,28, 0,44]) basado en 1 estudio con 102 pacientes.

Gráfica de riesgo de sesgos



Proteíco-Calórica: Poustie 2009 (358) es una revisión sistemática en donde evalúa la suplementación proteico-calórica en niños con enfermedades crónicas. Finalmente se incluyen 3 estudios en niños entre 2 y 15 años con fibrosis quística (135 pacientes). La calidad de los estudios se puede considerar como moderada.

El resultado del metaanálisis muestra:

- No hubo cambio en el peso a los 3 meses (DM de 0,24 IC al 95 % [-0,18, 0,66]) basado en 2 estudios con 107 pacientes.
- No hubo cambio en el peso a los 6 meses (DM de 0,42 IC al 95 % [-0,12, 0,96]) basado en 3 estudios con 125 pacientes.
- No hubo cambio en el peso a los 12 meses (DM de 0,16 IC al 95 % [-0,68, 1,00]) basado en 1 estudio con 102 pacientes.
- No hubo cambio en el IMC a los 3 meses (DM de 0,15 IC al 95 % [-0,08, 0,38]) basado en 2 estudio con 107 pacientes.
- No hubo cambio en el IMC a los 6 meses (DM de 0,18 IC al 95 % [-0,12, 0,47]) basado en 2 estudio con 109 pacientes.
- No hubo cambio en el IMC a los 12 meses (DM de 0,08 IC al 95 % [-0,28, 0,44]) basado en 1 estudio con 102 pacientes.

De la evidencia a la recomendación:
Dado que la evidencia encontrada es de calidad baja el GDG considera que las recomendaciones nutricionales deberán fundamentarse en las guías y consensos disponibles. Se debe tener en cuenta la edad, el estado de suficiencia pancreática exocrina, el grado de malabsorción, la velocidad de crecimiento, la severidad del compromiso pulmonar, la severidad de las infecciones y la cantidad y calidad de los alimentos ingeridos.

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
En los pacientes con fibrosis quística se recomienda que los requerimientos nutricionales de macronutrientes, calorías, vitaminas liposolubles (A, D, E y K), minerales (calcio, cloruro de sodio, hierro y zinc) y ácidos grasos esenciales (poli-insaturados omega-3), sean establecidos por expertos en nutrición de acuerdo con una valoración individual y que se ajusten de acuerdo a las mediciones basales y de seguimiento de cada uno de los nutrientes, para satisfacer las necesidades que impone esta patología.	Baja	Fuerte a favor de la intervención

✓ Los lactantes deben tener un crecimiento igual que un niño sano. ✓ En los niños con fibrosis quística debe alcanzarse y mantenerse un índice de masa corporal (IMC) en el percentil 50 de las tablas de la OMS. ✓ En hombres y mujeres adultos el objetivo es mantener un IMC en 23 Kg/m^2 y 22 Kg/m2, respectivamente. ✓ Considere el **ANEXO 13. GUÍA DE NUTRICIÓN PARA PACIENTES CON FQ.**	**Puntos de buena práctica**

25. ¿En qué pacientes con FQ está indicada la nutrición enteral (NE) para mejorar el estado nutricional?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con FQ	Nutrición enteral	No nutrición enteral	Estado nutricional

Introducción a la pregunta:
En los pacientes con FQ el estado nutricional normal se asocia con mayor sobrevida y una mejor función pulmonar, por el contrario, la desnutrición se asocia a mayor morbilidad y mortalidad, con independencia del deterioro de la función pulmonar, propia de la evolución natural de la enfermedad.

El estado nutricional de la mayoría de los afectados de FQ puede verse comprometido en primer lugar, por el aumento en las necesidades energéticas hasta de un 200% como consecuencia del aumento del trabajo respiratorio. En segundo término, por la reducción en la ingesta oral de calorías, por la disminución del apetito asociado con la infección respiratoria crónica y las agudizaciones, las náuseas por la deglución del esputo o como efecto secundario de los medicamentos (1). En tercer lugar por la mala-absorción de las grasas que conduce a una pérdida de energía y nutrientes en las heces. Se ha documentado que, solo un control adecuado de la mala absorción de grasas, con la suplencia de las enzimas pancreáticas, no logra satisfacer los requerimientos calóricos aumentados de estos pacientes (359).

Con una adecuada consejería y seguimiento nutricional, la mayoría de los enfermos de FQ pueden alcanzar y mantener un peso aceptable. La Fundación Americana de Fibrosis Quística

(CFF) recomienda mantener a los niños sobre el percentil 50 del Índice de Masa corporal (IMC) y, en mujeres y hombres adultos, en un IMC de 22 y 23 respectivamente.

Es fundamental una adecuada planificación de las comidas y refrigerios, escogiendo alimentos ricos en calorías y nutrientes y titulando de manera apropiada las enzimas pancreáticas. Con todo, a veces no es fácil lograr los incrementos de peso esperados, por lo que nutrición enteral (NE) surge como una opción a considerar (360).

La NE se puede administrar mediante sonda nasogástrica, nasoyeyunal, gastrostomía o yeyunostomía. Del 3 al 10% de los pacientes con FQ requieren gastrostomía para complementar su alimentación. El inicio y la progresión de la alimentación enteral debe ser gradual. Se recomienda que el aporte calórico supla la mitad del total recomendado o, al menos, el 30 o 40%.

Esta pregunta pretende evaluar, de acuerdo con la evidencia disponible, en qué casos se recomienda considerar el inicio de la NE, por las vías anotadas y si ha demostrado mejorar el estado nutricional, la función pulmonar y/o la calidad de vida.

Informe de la evidencia:
Se realizó la búsqueda de la literatura, dando prioridad a evaluación de guías de práctica clínica las cuales no fueron detectadas.

a. Posteriormente se buscaron revisiones sistemáticas, encontrando en Cochrane, una revisión adelantada por Conway (2012) (361) quien evaluó la literatura disponible para nutrición enteral para mejorar estado nutricional, estado respiratorio y calidad de vida sin efectos adversos significativos. En la revisión, el criterio de selección se enfocó en identificar ensayos clínicos aleatorizados comparando la nutrición enteral por sonda, por al menos un mes o más, sin otras intervenciones específicas. Identificó 31 estudios, sin embargo, ninguno cumplió los criterios de inclusión lo que impidió metanalizar cualquier desenlace propuesto. Los autores concluyen que la alimentación suplementaria enteral por sonda es ampliamente usada en el mundo para mejorar el estado nutricional de personas con FQ, siendo los métodos más usados la sonda nasogástrica o gastrostomía, las cuales pueden ser costosas y pueden tener efectos negativos para la autoestima e imagen corporal. El uso de este tipo de alimentación ha reportado aparente mejoría pero su eficacia no ha sido plenamente evaluada por ensayos clínicos aleatorizados, los cuales son difíciles de desarrollar por las implicaciones éticas.

b. Adicionalmente se obtuvo otra revisión sistemática de Woestenenk (2012) (362). La búsqueda produjo 361 artículos que fueron seleccionados en el título y el resumen, y considerado adecuado si incluía una intervención nutricional para mejorar ganancia de peso en los pacientes con FQ. Se preseleccionaron 119 publicaciones que eran potencialmente elegibles. Los criterios de inclusión y la calidad de los estudios no queda claramente reportada, tiene gran heterogeneidad entre estudios. Se reportan 7 estudios relacionados con nutrición enteral.

Refieren que en todos los estudios, con nutrición por sonda enteral por gastrostomía se presentan aumento de peso significativo y se retardó un nuevo deterioro de la función pulmonar en pacientes con FQ. No se metanalizó desenlace, no hay medidas de efecto. Limitaciones: No es específico para la pregunta de nutrición enteral. En la revisión no se describe la evaluación de calidad de los estudios. Las conclusiones de los autores discuten sobre la validez de las conclusiones.

c. Adicionalmente, se hizo búsqueda de un estudio primario (White 2013) (363) publicado después de las revisiones sistemáticas identificadas, que hizo seguimiento a una cohorte (recolección retrospectiva de datos) de pacientes con FQ, con compromiso de su estado nutricional e insuficiencia pancreática. Los objetivos planteados, fueron medir la adherencia al protocolo de ETF (enteral tube feeding) y ver impacto nutricional a largo plazo (3 años). Se evaluó una base de datos de 380 pacientes entre Jun 2004 – 2008, tendido en la unidad de FQ de adultos (UK). Criterios inclusión: índice de masa corporal (BMI) menor de 19 kg/m2 y 5% o más de pérdida de pérdida de peso en un período de 2 meses (con falla a suplementos nutricionales orales). Pacientes incluidos en grupo ETF (alimentación enteral) n=17. Se les administró nutrición polimérica a 2 kcal/ml por sonda durante la noche (por gastrostomía, sonda nasogástrica o yeyunostomía), con aporte diario de 20-60% de la demanda energética diaria y dieta libre durante el día. El grupo control n=6: fue conformado por quienes declinaron el manejo con ETF. En ambos grupos se evaluaron durante 3 años índices antropométricos y función pulmonar (VEF1).

Resultados: 1. Estado *Nutricional*: Los 15 pacientes que se evaluaron durante los tres años habían tenido pérdida de peso promedio un año previo a línea base de 49,6 a 45,9 kg 7,5% (p=0,002). Cuando empezaron ETF los pacientes demostraron ganancia de peso: 16% en el primer año, 18,3% en el segundo año y 19,6% al tercer año, correspondiente a una media del IMC de 16,5 a 19,8 kg/m2. En grupo control: 2 ganaron peso, uno se mantuvo y 3 perdieron peso, ninguno alcanzó IMC de 20 kg/m^2 2. Deterioro de función pulmonar (VEF1): en el grupo de ETF, un año previo al inicio experimentaron disminución de VEF1 significativa (52,9 a 41,1%, p=0,001). La línea media base de VEF1% era diferente entre los grupos (ETF 41,1% y no ETF 56,3%). A los 3 años, reportan con ETF que se mantuvo función pulmonar (de 41,1 a 42,3%), sin tubo VEF1 disminuyó de 56% a 45,3%. No hubo diferencia entre los requerimientos de manejo antibiótico endovenoso. Conclusión autores: primer estudio que evalúa desenlaces a largo plazo. Resalta la ganancia de peso incrementada por año. En cuanto a función pulmonar indica que se estabilizó, aún en pacientes con VEF menor de 45% en línea base. Efectos secundarios, no hubo mayor diferencia de colonización bacteriana respiratoria ni reflujo gastroesofágico en los 3 años observados. Limitaciones: tamaño de muestra, diseño del estudio, pérdida de pacientes en ETF, cuestionan que posiblemente los pacientes que declinaron uso de nutrición enteral por sonda se sentían en mejor estado general que los otros (podría haber sesgo por espectro de enfermedad). Este estudio de cohortes no da cuentas de eficacia, ni efectividad de la intervención.

En general, la revisión de la evidencia demuestra la gran variabilidad de métodos para administrar la nutrición enteral, la medición de su impacto (índices de ganancia pondoestatural), la variabilidad de tiempo para la administración y las indicaciones. Aún cuando tiene plausibilidad biológica para suplementar los grandes requerimientos calóricos de los pacientes con FQ, la evidencia no soporta su uso rutinario en todos los pacientes con FQ y es probable que se requieran estudios de mayor tamaño y rigurosidad metodológica para su verdadera utilidad en subgrupos de la población afectada.

De la evidencia a la recomendación:
Si bien la alimentación enteral por sonda es usada con frecuencia para mejorar el estado nutricional en pacientes con fibrosis quística, la eficacia no ha sido valorada, y no existen estudios controlados aleatorizados que muestren beneficio, sobre la función pulmonar, el estado nutricional, ni en la calidad de vida. Además los estudios encontrados se realizaron en adultos. Se deben considerar las preferencias del paciente por cuanto se ha observado que puede tener un efecto negativo sobre la autoimagen. Sin embargo, dada la importancia de mantener las exigencias nutricionales en estos pacientes, es una herramienta a tener en cuenta ante la falla de otras estrategias.

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Se sugiere la utilización de la nutrición enteral (sonda nasogástrica, gastrostomía o yeyunostomía) en los pacientes con fibrosis quística, que tengan un índice de masa corporal por debajo de 19 kg/m^2, que no hayan respondido a ganancia ponderal después de recibir una adecuada intervención nutricional durante 2 a 3 meses.	Baja	Débil a favor de la intervención
✓ Es necesario explicar a la familia y al paciente los objetivos de la implementación del soporte nutricional forzado en cuanto a la mejoría en la composición corporal, en la fuerza y en la calidad de vida. Orientas sobre las diferentes vías de acceso y las posibilidades de fórmulas a utilizar. ✓ Se sugiere que la oferta de nutrición enteral esté en el rango de 30-50% del requerimiento diario. Considere en la prescripción de una fórmula: la edad del paciente, volumen a administrar y la dilución. ✓ En los lactantes se recomienda el uso de leche materna fortificada o fórmulas de primer semestre o segundo semestre; se puede aumentar la densidad calórica con maltodextrinas o aceite vegetal para alcanzar un máximo de 1 kcal/ml. En niños mayores de un año pueden utilizarse las fórmulas poliméricas con densidad calórica de 1kcal/ml.	**Puntos de buena práctica**	

✓ Se recomienda la administración de la dosis de enzimas pancreáticas al comienzo de la nutrición enteral, en medio de la noche y otra al final de la perfusión. ✓ Considere el **ANEXO 14. ALGORITMO PARA PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA CON PÉRDIDA DE PESO O PESO ESTACIONARIO.** ✓ Considere las alternativas para la administración de nutrición enteral consignadas en el **ANEXO 15. ALTERNATIVAS PARA LA ADMINISTRACIÓN DE NUTRICIÓN ENTERAL.**	

26. ¿En los pacientes con FQ mayores de 10 años, cuál es la prueba con mayor sensibilidad y especificidad para hacer el diagnóstico precoz de diabetes relacionada con FQ (DRFQ)?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con FQ mayores de 10 años	Pruebas para tamización de DRFQ	Pruebas para tamización de DRFQ	Diagnóstico precoz de DRFQ

Introducción a la pregunta:

Las complicaciones de la FQ aumentan progresivamente con la edad. La Diabetes Relacionada con FQ (DRFQ) la presentan entre un 4% y un 9% de los pacientes a los 10 años (364) y aumenta hasta el 43% a los 30 años de edad (365). Esta complicación se asocia con deterioro del estado de salud, escasa ganancia de peso, disminución de la función pulmonar y aumento de la mortalidad (366). También se han empezado a reportar complicaciones micro vasculares como micro albuminuria, retinopatía y neuropatía en pacientes con DRFQ con más de 10 años de evolución (367).

Dado el aumento en la morbilidad, se recomienda realizar un diagnóstico y tratamiento tempranos, de manera similar a cómo se realiza el diagnóstico para Diabetes tipo 1 y 2.

La DRFQ está clasificada por la Asociación Americana de Diabetes como "otras formas de Diabetes" y ocurre con mayor frecuencia en las mutaciones severas de la FQ que se asocian a insuficiencia pancreática exocrina. Se considera un estado de insuficiencia de insulina, si bien la cetoacidosis es poco frecuente(368). Se presenta una secreción retrasada y disminuida de la insulina y del péptido-C, con alteración en la primera fase de secreción de la insulina al estímulo con glucosa endovenosa, la secreción de insulina basal está parcialmente conservada (369). Se piensa que la fisiopatología de la DRFQ es debida a la destrucción de los islotes pancreáticos por fibrosis e infiltración grasa del páncreas. Este proceso lleva a un deterioro de la función de

la célula beta y a deficiencia de la insulina. Las infecciones respiratorias recurrentes, la inflamación y los corticosteroides producen cierto grado de resistencia a la insulina (370), por lo tanto la DRFQ presenta características tanto de diabetes tipo 1 como de tipo 2. La obesidad, común en DMT2, se está empezando a reportar en la FQ y puede ser un factor adicional de riesgo.

Se ha descrito una fase pre-diabética en el paciente con FQ que puede durar hasta 4 años sin que se encuentre una alteración en la prueba de tolerancia a la glucosa oral (0 y 2 horas), pero que se caracteriza por un deterioro progresivo de la función pulmonar, crecimiento lento y pérdida de peso(371). La hiperglicemia, puede jugar un papel directo en el deterioro, por aumento en el stress oxidativo. Estudios con monitoreo continuo de glucosa han identificado una disminución en la función pulmonar en los niños con FQ que presentan mayores ascensos en los niveles de glucosa, aún en ausencia de DRFQ, tal como se define a través de la prueba de tolerancia oral a la glucosa (372). La insulinoterapia puede mejorar o estabilizar la función pulmonar en el estado pre diabético y en la DRFQ (373) .

Dado que el inicio de la DRFQ es insidioso se ha propuesto el tamizaje por el impacto negativo de la DRFQ en la evolución de la FQ. La mayoría de los pacientes no tienen hiperglicemia en ayunas y tampoco presentan los síntomas clásicos de la diabetes, por lo tanto, la glucosa en ayunas identifica a los pacientes con DRFQ con hiperglicemia en ayunas, pero no a los que mantienen una glicemia en ayunas normal.

Muchas veces el primer episodio de hiperglicemia en pacientes con FQ se presenta durante un stress (enfermedad aguda, nutrición enteral continua), y posteriormente se normaliza, esto se podría llamar DRFQ intermitente.

En el 2010 se propuso el tamizaje anual con prueba de tolerancia a la glucosa oral (PTOG) en mayores de 10 años, con base en criterios para pacientes sin FQ (374), que podrían no ser apropiados para los pacientes con FQ. Durante la PTOG pueden presentarse grados variables de hiperglicemia postprandial a los 30, 60 y 90 minutos (375).

Debido a las limitaciones de la PTOG se han propuesto otras formas de diagnóstico, como el monitoreo continuo de glucosa por 3 días, que muestre evidencia bioquímica de la deficiencia relativa de la insulina, pruebas combinadas de tolerancia a la glucosa oral tomando niveles de insulina durante la primera hora, y monitoreo continuo de glucosa que puedan ser más sensibles a la detección de las anormalidades tempranas de los niveles de glucosa (376).

El monitoreo continuo de glucosa no se recomienda como tamizaje porque la hiperglicemia intermitente detectada por este medio no es diagnóstica para diabetes y no se ha determinado su importancia clínica. La hemoglobina glicosilada fue normal en el 70% de los pacientes con FQ a quienes se les diagnosticó DRFQ (364). Por lo tanto la hemoglobina glicosilada no es suficientemente sensible para hacer el diagnóstico.

Por estas consideraciones la prueba indicada como tamizaje para la detección temprana de DRFG es la prueba de tolerancia a la glucosa oral (0 y 2 horas), estudios longitudinales demostraron que la diabetes diagnosticada por esta prueba tiene una buena correlación con la evolución clínica de la fibrosis quística incluyendo la función pulmonar (377).

En un estudio multicéntrico multinacional, a los pacientes identificados con la prueba de tolerancia a la glucosa oral, se les inició insulinoterapia en forma temprana (378), mejorando su evolución clínica.

Se requiere confirmar con más estudios los resultados del trabajo de Brodsky J, Dougherty S y colaboradores (379) en el que revisaron los resultados de la curva de tolerancia oral a la glucosa de niños del centro de fibrosis quística de Philadelphia, que buscó relacionar las elevaciones de los valores de glicemia a la hora, con la función pulmonar medida por el VEf_1. Encontrándose que elevaciones en el valor de la glicemia a la hora, en la PTOG, se asociaban negativamente con el porcentaje predicho del VEF_1, inclusive después del ajuste para el percentil de Índice de Masa Corporal, por lo que los autores sugieren que elevaciones clínicamente importantes se pueden perder si la prueba de tolerancia oral a la glucosa omite la evaluación de la glicemia a la hora y que la terapia estándar requerirá un ajuste adicional para normalizar la glicemia a la hora.

Resumen de la evidencia:
Se realizó una búsqueda inicial de guías que pudieran responder esta pregunta encontrando una guía de la asociación Americana de Diabetes publicada en el 2010 (380). Esta guía fue evaluada utilizando el Instrumento AGREE II y los resultados concluyeron que no era adecuada calidad debido principalmente a su rigor en la elaboración más que en la claridad de la presentación.

Se procedió entonces a la búsqueda de revisiones sistemáticas encontrando una de publicación reciente (2012) y al aplicar la herramienta para evaluar revisiones sistemáticas (AMSTAR) se determinó que era de muy buena calidad además es realizada por una entidad de elevada credibilidad como lo es el Health Technology Assessment de Inglaterra.

Para la evaluación de las distintas pruebas de tamizaje para el diagnóstico precoz de DRFQ se incluyeron estudios aleatorizados controlados, series de casos que comparaban pruebas diagnósticas con un estándar de referencia establecido y estudios de casos y controles. Todos estos estudios deberían proveer suficiente información para poder construir tablas de 2 x 2. La población eran adultos o niños mayores de 10 años.

Finalmente encontraron 9 estudios los cuales comparan diferentes métodos de tamización (hemoglobina glicosilada, glicemia en ayunas, muestra aleatoria de glucosa en sangre, prueba de carga de glucosa y monitoreo continuo de glucosa entre otras) las cuales las comparaban con el que se considera estándar de referencia que es la prueba de tolerancia a la glucosa. Los valores de sensibilidad que reportan los estudios son bastante heterogéneos, con un rango

entre 15 y 100% y una especificidad igualmente variable (rango entre 50 y 100%). Todos estos estudios son series de casos con una calidad metodológica adecuada.

Los autores recomiendan la realización de una prueba de tolerancia a la glucosa anual a la edad de 10 o 12 años. Aclarando que esta prueba no se puede considerar como un patrón de oro.

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Se recomienda que en los pacientes con fibrosis quística mayores de 10 años se realice anualmente una prueba de tolerancia oral a la glucosa para tamización y diagnóstico temprano de la DRFQ*. Se considera positivo un resultado ≥ 200mg/dl a las 2h. Si el paciente es sintomático no requiere confirmación del diagnóstico. En el paciente asintomático se recomienda una segunda prueba de tolerancia la glucosa para confirmar el diagnóstico.	Moderada	Fuerte a favor de la intervención
✓ El diagnóstico de DRFQ se establece de acuerdo a la presencia de uno o más de los siguientes criterios: - Glicemia en ayunas ≥126 mg/dl y - Glicemia a las 2 horas post-carga ≥200 mg/dl, - Hemoglobina glicosilada ≥6.5%, - Síntomas clásicos de diabetes (poliuria, polidipsia), - Glicemia casual ≥200mg/dl. - El diagnóstico de DRFQ durante una enfermedad aguda (Antibióticos endovenosos, corticoides sistémicos) se establece con niveles de glucosa en ayunas ≥126 mg/dl ó ≥200mg/dl dos horas post-prandial que persisten por más de 48 horas.	**Punto de buena práctica**	
✓ Defina las categorías de la prueba de tolerancia oral a la glucosa así: - **Normal**: glucosa basal <126mg/dl, Glucosa a la hora <200mg/dl, y a las 2 horas < 140 mg/dl - **Alterada**: Glucosa en ayunas entre 100-125mg/dl, Glucosa a las 2 horas ≥ 140 mg/dl y ≤ 200 mg/dl		

- **DRFQ:** Glucosa a las 2 horas ≥ 200mg/dl - **DRFQ y/o hiperglicemia en ayuno:** Glucosa basal ≥ 126mg/dl - **Indeterminada:** Glucosa a la hora ≥ 200 mg/dl pero a las 2 horas ≤ 140 mg/dl, en paciente sin FQ datos recientes sugieren que niveles de glucosa, 1 hora post-prandial >155 mg/dl, como riesgo de DMT2 (3).	

REHABILITACIÓN

27. ¿Los pacientes con FQ que realizan entrenamiento físico tienen mejores desenlaces en comparación con los que los que no entrenan, en relación a menor número de infecciones, mejoría en las pruebas de función pulmonar (VEF1), mejoría en la saturación de oxígeno, menos exacerbaciones y/o mejoría en calidad de vida?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con FQ	Entrenamiento físico	No entrenamiento físico	Infecciones
			VEF1
			Saturación de oxígeno
			Exacerbaciones pulmonares
			Calidad de vida

Introducción a la pregunta: El pronóstico y la supervivencia a largo plazo siguen siendo los problemas esenciales de los pacientes con FQ, a pesar de los progresos en el tratamiento (381). Al avanzar la enfermedad la capacidad de ejercicio empieza a verse limitada por el deterioro de la función pulmonar, de la función del músculo esquelético periférico, por el compromiso nutricional y por las limitaciones del sistema cardiorrespiratorio para soportar las demandas metabólicas del ejercicio (382).

A pesar de la poca tolerancia al ejercicio observada en esta población, se ha demostrado que tener niveles altos de ejercicio y de actividad física es importante para la salud y la calidad de vida (Cuestionario de calidad de vida por su sigla en inglés, QoL). Desafortunadamente, el ejercicio y la actividad física permanecen subutilizados en el manejo clínico de la enfermedad. Investigaciones recientes han proporcionado una nueva perspectiva sobre la fisiopatología de

la poca tolerancia al ejercicio en las personas con FQ y los beneficios específicos del ejercicio en términos de mejoría de la función pulmonar. Estos nuevos datos pueden proporcionar a los pacientes, familiares, médicos, y científicos la lógica necesaria para la inclusión de ejercicio y de la actividad física en el manejo diario de la FQ para mejorar los resultados clínicos y la supervivencia entre los pacientes con la enfermedad.

Existen retos significativos con respecto a la utilización de ejercicio y de la actividad física como parte de la terapia de las enfermedades crónicas, en especial en la FQ. Boas (383) informó que los padres de niños con FQ perciben menos beneficios del ejercicio y mayores barreras para la actividad física, que padres de niños sanos, siendo este punto de vista más prevalente entre los padres de las niñas que de los varones. Además, el autor encontró que menos de la mitad de los padres de los niños con FQ, sabía que el ejercicio se relaciona con el pronóstico a largo plazo, o que el ejercicio podría ser benéfico incluso entre las personas con las formas más graves de la FQ. Además, en pacientes con fibrosis quística, circunstancias como la fatiga y el tiempo necesario para los tratamientos; administración de medicamentos y fisioterapia, por ejemplo, hacen que la incorporación del ejercicio en la vida cotidiana constituya un reto mayor. Además de los desafios que enfrentan los pacientes y sus familias con respecto a incorporar el ejercicio como terapia, las comunidades médicas y científicas se encuentran con el dilema de que fue primero: si la intolerancia al ejercicio es primaria o secundaria a la enfermedad, más específicamente en si la intolerancia al ejercicio se debe a una entrega insuficiente de oxígeno, ó a anormalidades intrínsecas del músculo. Lamhonwah y colaboradores (384) han proporcionado evidencia que demuestra que la CFTR (proteína reguladora de conductancia transmembrana de FQ, por su sigla en inglés) se expresa en el músculo esquelético humano y que su disfunción puede contribuir a la debilidad del músculo esquelético y la intolerancia al ejercicio en los pacientes con FQ. Estas observaciones mecanicistas tienen justificación en cuanto la fibrosis quística podría ser considerada una enfermedad muscular sin perjuicio de los efectos definidos previamente sobre las células epiteliales del pulmón, el páncreas, y el sistema digestivo.

Las observaciones mecanicistas según las cuales en la fisiopatología de la FQ se afecta la función del músculo esquelético, se reconoce el vínculo entre la capacidad de ejercicio y la función pulmonar. Los investigadores han demostrado que existe una relación entre la capacidad aeróbica, evaluada por la prueba de esfuerzo cardiopulmonar tradicional y la supervivencia de los pacientes con FQ (385). Además, los programas de entrenamiento son efectivos para mejorar la capacidad de ejercicio y, en algunos casos, la función pulmonar. Curiosamente, los beneficios positivos de los programas de entrenamiento parecen tener efectos a largo plazo y no limitarse sólo al entrenamiento aeróbico. Programas de entrenamiento anaeróbico también han demostrado ser eficaces.

Reviste particular importancia el que las comunidades científicas y médicas trabajen en el desarrollo de recomendaciones de ejercicio claras y que éstas se implementan en la práctica clínica habitual.

Los programas de entrenamiento, aunque eficaces, no siempre son fáciles de implementar, supervisar y mantener. La tendencia actual en la promoción de la salud es la de fomentar cambios en el estilo de vida, aumentando la actividad física habitual. La evidencia sugiere que estos cambios se asocian positivamente con la función pulmonar (volumen espiratorio forzado en 1 segundo FEV1) (386).

Esta pregunta busca revisar la evidencia actual sobre el entrenamiento físico y su impacto en los desenlaces críticos.

Resumen de la evidencia:
Se realizó una búsqueda inicial de guías que pudieran responder esta pregunta sin obtener resultado. Posteriormente se realizó la búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura (RSL) identificando la revisión de Bradley JM, Moran F de 2012 (387).

La revisión (publicada por la Colaboración Cochrane) identificó 28 estudios, 7 fueron incluidos con 231 pacientes. Por el riesgo de sesgo se presentan, finalmente, resultados de tres estudios (Selvadurai 2002, Schneiderman 2000, Moorcroft 2004) que incluyo 173 pacientes.

En el estudio de Selvadurai 2002 los participantes fueron asignados al azar a uno de 3 grupos: grupo de entrenamiento aeróbico (n = 22); Resistencia (n = 22) y grupo de control (n = 22). Este último solo realizó fisioterapia estándar pero no asistieron a sesiones de entrenamiento de ejercicio.

Schneiderman 2000 reporta que el ejercicio era mínimo de 20 minutos de actividad aeróbica más 5 minutos de calentamiento y enfriamiento 3 veces por semana vs actividad regular (control).

Moorcroft 2004 compara el ejercicio no supervisado (ejercicio aeróbico en general de la parte inferior del cuerpo y el entrenamiento con pesas para la parte superior del cuerpo) 3 veces por semana durante 1 año vs continuar con las actividades habituales.

Analizando la figura gráfica de riesgo de sesgos encontramos una calidad de la RSL aceptable. Tres estudios describen los métodos utilizados para la generación de la asignación aleatoria con riesgo de sesgo bajo (Moorcroft 2004; Schneiderman 2000; Selvadurai 2002). Sólo el estudio de Selvadurai 2001 realizó el cegamiento de la asignación aleatoria de forma adecuada (riesgo bajo de sesgo). El cegamiento no era aplicable debido a la naturaleza de la intervención. No fue posible realizar un metaanálisis dado que los criterios de selección de cada estudio los hacen heterogéneos.

Para la RSL se reportan tres grupos de intervención, el primero es el entrenamiento aeróbico y anaeróbico combinado versus ninguna intervención. Solo el estudio de Moorcroft 2004 reporta como desenlaces el cambio en el VEF1 (diferencia de media DM: 107,00, IC 95% -73,98, 287,98) y

la variación anual de la FVC (DM 213,00, IC 95% 3.01, 422,99). No se midieron desenlaces como: número de exacerbaciones agudas en el hospital, la saturación de oxígeno, mortalidad y calidad de vida.

La segunda comparación fue ejercicio aeróbico versus ningún entrenamiento físico. En este grupo el estudio de Selvadurai 2002 reporta cambio en VEF1 con una diferencia de media (DM) de 2,03 [IC 95% -2,31, 6,37], cambio en FVC con una DM de 0,06 [IC 95% -2,55, 2,67 y cambio en la calidad de vida (DM 0,10, IC 95% 0,03, 0,17], solo este último desenlace fue estadísticamente significativo. El estudio de Schneiderman 2000 publica el cambio anual de VEF1 (DM 2,01, IC 95% -0,06, 4,08) y cambio anual de FVC con una diferencia de media de 2.17 (IC 95% 0,47, 3,87). Para otros desenlaces como número de exacerbaciones, número de hospitalizaciones y número de días de hospitalizaciones al año, a los dos y tres años, no hubo diferencias significativas y no se reportan datos. En ninguno de los estudios se reporta mortalidad.

La tercera comparación fue entrenamiento anaeróbico versus ningún entrenamiento físico y solo incluyó el estudio de Selvadurai 2002 y se reportan datos de cambio en el VEF1 (DM: 5,58 [IC 95% 1,34, 9,82] considerado estadísticamente significativo, cambio en FVC con una diferencia de media de 0,17 [IC 95% -2,31, 2,65] y cambio en la calidad de vida (DM 0,03, IC 95% -0,04, 0,10] que no mostraron diferencias estadísticamente significativas. No se reportan datos de mortalidad.

Como la RSL solo incluía estudios publicados hasta 2012, se procedió a la búsqueda en PubMed y Embase de estudios que pudieran estar publicados en fechas posteriores y que pudieran servir para ajustar las recomendaciones; se encontraron 4 estudios.

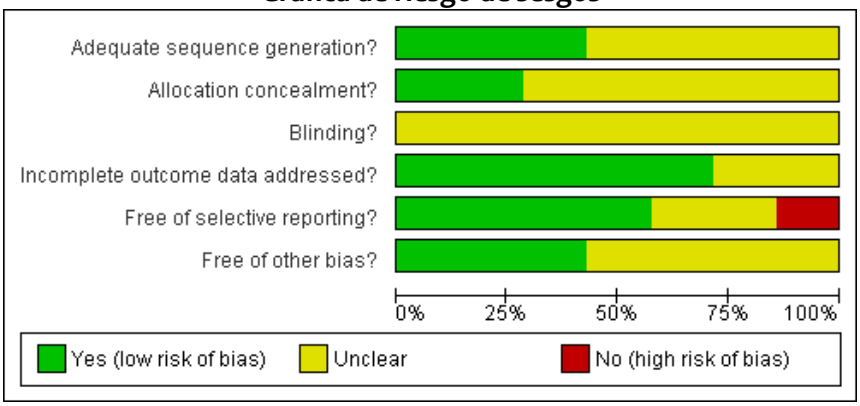
El estudio de Sosa 2012 (388) es un estudio antes y después que comparó un grupo de intervención que desarrolló un programa de entrenamiento físico durante 8 semanas (en el gimnasio del hospital) seguido de desentrenamiento por 4 semanas bajo supervisión y un grupo control sin entrenamiento físico. Se incluyeron en total 111 niños pero se aleatorizaron 22. La edad media fue de 11 años para el grupo de intervención y 10 años para el grupo control. La media del VEF1 antes fue de 1,77 y después del entrenamiento de 1,87 (p=0,756) y la media de FVC antes fue de 2,29 y después del entrenamiento de 2,36 (p=0,685). La mediana de calidad de vida evaluada en los niños antes fue de 649 y después del entrenamiento de 638 puntos (p=0,257). En estos desenlaces no hubo diferencia estadísticamente significativa. Se determinó calidad de vida de los niños con la versión española del Cuestionario Revisado-CF.

En el estudio de Kriemler 2013 (389) los pacientes con FQ fueron asignados aleatoriamente a entrenamiento de fuerza, entrenamiento aeróbico o el grupo control. Se incluyeron para entrenamiento de fuerza 12 pacientes, entrenamiento de resistencia 17 y para el grupo control 10, en total 39 pacientes. El entrenamiento de fuerza se realizó durante un año y los primeros seis meses fueron tres sesiones por semana de 30 a 45 minutos. El entrenamiento aeróbico se centró en preferencias individuales realizando gimnasio o bicicleta en casa. El entrenamiento aeróbico comparado con no realizarlo produjo mejoría significativa en el VEF1 cuando se

evaluó a los 3, 6 y 12 meses (p<0,001, p<0,01 y p<0,05, respectivamente). Con relación al entrenamiento de fuerza comparado con no realizarlo produjo también una mejoría significativa en el VEF1 a los 3, 6 y 24 meses (p<0,01, p<0,05 y p<0,05, de manera respectiva).

Los estudios de Kriempler 2013 y Sosa 2012 son considerados de calidad moderada. La RSL de Cox 2013 (390) se excluyó por centrarse en Intervenciones para promover la actividad física y no contestar la pregunta. El estudio de Gruber 2014 (391) es una cohorte y fue excluida por no tener en cuenta los desenlaces considerados para esta pregunta.

Gráfica de riesgo de sesgos



De la evidencia a la recomendación:

La calidad de la evidencia fue baja por la heterogeneidad en las intervenciones y las limitaciones encontradas en cuanto al cegamiento de la aleatorización. A pesar de lo anterior, el GDG considera que la recomendación es fuerte teniendo en cuenta los beneficios asociados con el entrenamiento físico; mejoría en la capacidad de hacer ejercicio, calidad de vida y función pulmonar. Sin embargo, no existen en la actualidad guías de entrenamiento óptimas que combinen los tres tipos de entrenamiento.

Se necesitan trabajos que se evalúen su efectividad a largo plazo. La mayor parte de los estudios disponibles ilustran la necesidad de un programa de ejercicio bajo supervisión, cuya dificultad, en la vida real, es la adherencia, cuando no hay supervisión, con la consiguiente pérdida de los beneficios obtenidos. Además, la tendencia actual en la promoción de la salud es fomentar cambios en el estilo de vida, aumentando la actividad física habitual, lo que se traduce en beneficios a largo plazo. Esta tendencia constituye una posibilidad interesante para los pacientes con FQ, para ayudar a incorporar el ejercicio diario a sus vidas, mejorando su salud y calidad de vida. La evidencia sugiere que actividad física habitual está asociada positivamente con la función pulmonar (VEF1).

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Se recomienda que los pacientes con fibrosis quística realicen entrenamiento físico aeróbico, anaeróbico y/o entrenamiento en resistencia y fuerza muscular, por cuanto es beneficioso a corto plazo en el VEF1* y en la calidad de vida.	Baja	Fuerte a favor de la intervención

28. ¿De las intervenciones psicosociales en pacientes con FQ y sus familiares, cuál ha demostrado mayor beneficio?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con FQ y familiares	Intervenciones psicosociales	Intervenciones psicosociales	Beneficio

Introducción a la pregunta:
Vivir con FQ establece un desafío físico y emocional para el paciente y su familia; como enfermedad crónica, afecta múltiples órganos y sistemas, con manifestaciones variadas, que requieren múltiples intervenciones, consultas médicas y hospitalizaciones (392). Todo lo anterior constituye una circunstancia estresante que impone grandes retos adaptativos, cambios en el estilo de vida y procesos de ajuste para toda la vida (393),

En la atención integral de la FQ es bien reconocido el tema del cuidado psicosocial que debe proporcionarse a estos pacientes, quienes pueden enfrentar dificultades del orden psicológico como ansiedad, temor, depresión, regresiones, alteraciones del apetito, cambios en el estado de ánimo y en el sueño que llevan a falta de adherencia a los tratamientos o alteraciones físicas como retardo en la velocidad de crecimiento, deformidades de la caja torácica y de los dedos, y talla baja entre otras, y problemas sociales como alteraciones en la dinámica de la relación familiar, dificultades escolares y aislamiento social) (392, 394). Estos problemas no son ajenos a las familias y a los médicos tratantes como quiera que ellos viven los cambios de los ciclos vitales del niño y la evolución de la enfermedad (392). Todos los miembros del equipo deben adquirir algunas habilidades para el manejo inicial de estas dificultades.

Son diversos los momentos en los que la intervención psicológica es indispensable, tanto para la familia como para el niño con FQ, entre los que se encuentran (392, 395):

1. Momento en el que se informa el diagnóstico a la familia
2. Ayudar a los padres a administrar el tratamiento
3. Momento en el que se hospitaliza el paciente

4. Adaptación social y escolaridad (Comunicando a la familia y a los amigos sobre la condición médica)
5. Momento de la adolescencia.
6. Momentos de transición: inicio al colegio, transición del cuidado de los padres al autocuidado, paso del servicio pediátrico a los de adulto, nuevo trabajo)
7. Momento de enfermedad grave (fase terminal)
8. Momento del trasplante
9. Manejo del duelo para la familia.

Son responsabilidades del psicólogo la pesquisa, valoración e intervención en las dificultades psicológicas comportamentales y emocionales, el uso de tratamientos basados en la evidencia cuando estén indicados y refiriendo cuando sea apropiado. Al ir creciendo con la FQ hay una serie de factores que impactan el estado emocional del paciente. Al llegar a la adultez las tareas se van volviendo más complejas, se requiere tomar decisiones difíciles, se debe afrontar el deterioro de la salud, la pérdida de la movilidad y la independencia, la baja autoestima y las dificultades en las relaciones, todo lo cual aumenta los niveles de ansiedad y depresión, razón por la cual la intervención psicológica es una necesidad.

Cuando hablamos de los aspectos psicológicos del paciente con FQ, también nos debemos referir al cumplimiento terapéutico, que se define como un proceso de cuidado activo y responsable en el que el paciente trabaja para mantener su salud en estrecha colaboración con el personal sanitario (396-398). Entre un buen tratamiento y los efectos buscados está el comportamiento; lo que la persona interesada hace o deja de hacer tendrá efectos directos sobre la efectividad del tratamiento, su salud y calidad de vida (396, 399, 400). Se necesita que el paciente acepte formar parte de un plan de tratamiento, poner en práctica las indicaciones y evitar los comportamientos de riesgo (401). La medida en que las personas cumplen los tratamientos parece depender del conocimiento que tengan de los aspectos más relevantes del tratamiento y de la enfermedad (396, 398, 402, 403).

El cumplimiento al tratamiento y a las prescripciones médicas en una enfermedad crónica, en general, está bien documentado, con informes de cumplimiento de los pacientes que rara vez superan el 80% y más a menudo comprendido entre 30% y 70% (404-406). La adherencia es particularmente pobre en enfermedades pulmonares, como la FQ debido a la intensidad y la complejidad del tratamiento. Las tasas de cumplimiento para los niños con FQ están entre 40% y 47% (14). En un enfoque cuantitativo los pacientes se clasifican como adherente, parcialmente adherente o no adherente, sin embargo en FQ las personas pueden ser adherentes a algunos componentes del tratamiento y a otros no (407).

Es probable que el reconocimiento de la dificultad para lograr que el tratamiento sea un hábito de vida no resulte suficiente para hallar los medios que aseguren el cumplimiento diario de las acciones terapéuticas. Los afectados, sus familias, los seres más próximos y el equipo de salud tratante, son todos protagonistas. También participan los distintos ámbitos institucionales en

los que habitualmente transcurre la vida, tales como la escuela, las instituciones de salud y de seguridad social, los lugares de esparcimiento y recreación y los grupos de pares, o sea la sociedad en general (403).

Los padres deben mantenerse educados sobre todos los aspectos a los que se van enfrentando durante el crecimiento de los hijos FQ, y se les debe ofrecer soporte para lograr tener un balance entre manejar una condición de salud compleja y crecer con buena autoestima. Las familias deben estar esperanzadas para que su hijo entre a la adultez teniendo una buena calidad de vida con logros similares a sus pares sin FQ.

Intervenciones psicosociales que pueden considerarse

Las intervenciones psicosociales que pueden considerarse incluyen: las intervenciones cognitivo-conductuales para mejorar la adherencia a la nutrición, y la adaptación psicosocial, las intervenciones cognitivas para mejorar la adherencia a los tratamientos o para la toma de decisiones sobre los trasplantes, las intervenciones de apoyo basado en la comunidad y otras intervenciones, como la auto-hipnosis y la retroalimentación. Otras intervenciones menos específicas son la terapia de música, danza y terapia de movimiento y una intervención de telemedicina para apoyar a los pacientes en espera de trasplante. Estas intervenciones para las familias y los pacientes son requeridas en especial en los siguientes momentos: cuando se informa el diagnóstico a la familia, durante la hospitalización del paciente, en la adolescencia, durante la etapa escolar para mejorar la adaptación social y cuando se detectan dificultades en la adherencia terapéutica.

Resumen de la evidencia:

Se realizó una búsqueda inicial de guías que pudieran responder esta pregunta sin obtener resultado. Posteriormente se realizó la búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura, identificando una revisión reciente. Al evaluar la calidad de la misma, aplicando la plantilla de lectura crítica de SIGN, concluimos que es de alta calidad metodológica y por tanto apta para basar las recomendaciones.

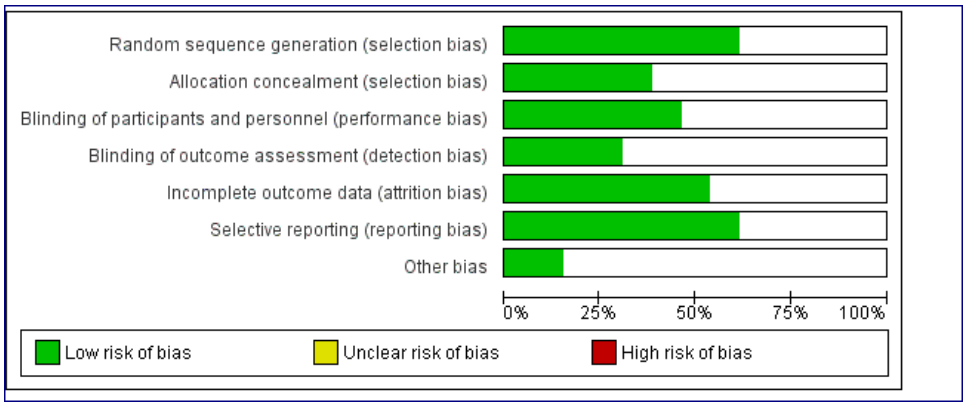
La revisión sistemática de Glasscoe 2008 (408), si bien incluía 13 estudios con más de 500 familias participantes. Finalmente reporta desenlaces en al área conductual basado en 3 estudios que incluyen 66 pacientes. Los otros estudios exploran desenlaces no considerados por el grupo desarrollador de la guía. La calidad de los estudios se pudiera considerar como adecuada (ver figura gráfica de sesgos).

El primero de ellos es Delk 1994 el cual evaluó en 24 pacientes "Biofeedback assisted breathing re-training (BRT) versus biofeedback assisted relaxation training (RLXT)" encontrando una mejoría significativa en el VEF1 (1,32 vs 0,78) favoreciendo al grupo que recibió BRT.

Grasso en el 2000 evaluó en 20 pacientes la musicoterapia como intervención familiar durante las sesiones de fisioterapia encontrando una satisfacción emocional mayor en los padres y los niños cuando la fisioterapia se acompañaba de musicoterapia.

Por último Hernadez-Reif 1999, realizó un estudio en 20 grupos de familiares y pacientes en los que comparó el efecto de la realización de un masaje vs una lectura diaria por 30 días y su efecto en mejorar la función pulmonar. Los resultados mostraron una mejoría significativa en la ansiedad de los padres, niños y del perfil madre-hijo con el uso de los masajes.

Gráfica de riesgo de sesgos



Analysis 4.1. Comparison 4 Music therapy versus familiar music and no audiotape control, Outcome 1 Emotional.

Review: Psychological interventions for people with cystic fibrosis and their families

Comparison: 4 Music therapy versus familiar music and no audiotape control

Outcome: 1 Emotional

Study or subgroup	Music Therapy N	Mean(SD)	Control N	Mean(SD)	Mean Difference IV,Fixed,95% CI	Mean Difference IV,Fixed,95% CI
1 Parent enjoyment						
Grasso 2000	10	1.3 (1.3)	10	0.1 (0.9)		1.20 [0.22, 2.18]
2 Child enjoyment						
Grasso 2000	10	1.35 (1.9)	10	-0.7 (1.6)		2.05 [0.51, 3.59]

Analysis 3.1. Comparison 3 Massage therapy versus bedtime reading control, Outcome 1 Emotional.

Review: Psychological interventions for people with cystic fibrosis and their families

Comparison: 3 Massage therapy versus bedtime reading control

Outcome: 1 Emotional

Study or subgroup	Massage Therapy N	Mean(SD)	Control N	Mean(SD)	Mean Difference IV,Fixed,95% CI	Mean Difference IV,Fixed,95% CI
1 Parent Anxiety - State Trait Anxiety Inventory (STAI)						
Hernandez-Reif 1999	10	30.9 (9.3)	10	40 (10.6)		-9.10 [-17.84, -0.36]
2 Child Anxiety - State Trait Anxiety Inventory for Children (STAIC)						
Hernandez-Reif 1999	10	24.7 (3.2)	10	32.9 (5.9)		-8.20 [-12.36, -4.04]
3 Child Mood - Profile of Mood States (POMS)						
Hernandez-Reif 1999	10	1.7 (2.7)	10	7.2 (4.6)		-5.50 [-8.81, -2.19]

De la evidencia a la recomendación:
El GDG considera que, aun cuando la evidencia es de calidad baja por la heterogeneidad de las intervenciones y la dificultad en su medición, la recomendación es fuerte a favor de las intervenciones psicosociales atendiendo a la mejoría en la adherencia al tratamiento, los bajos costos, la fácil implementación y al bienestar que generan, de manera particular, en los afectados por enfermedades crónicas y progresivas. Estas intervenciones deben estar orientadas por las preferencias de los pacientes, iniciarse de manera temprana y mantenerse a largo plazo.

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
Tanto en los pacientes con fibrosis quística como en sus familias se recomienda la implementación de diferentes intervenciones psicosociales, como parte del manejo integral, con el propósito de mejorar su calidad de vida.	Moderada	Fuerte a favor de la intervención

30. En los pacientes con FQ sin infección por *Pseudomonas aeruginosa*, la medición periódica de anticuerpos contra *Pseudomonas aeruginosa* comparado con la pesquisa de *Pseudomonas aeruginosa* en cultivos de hisopado faríngeo periódicos o de esputo, logra identificar de manera más temprana la colonización por *Pseudomonas aeruginosa*?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con FQ	Anticuerpos periódicos anti *P. aeruginosa*	Hisopado faríngeo o cultivo de esputo periódicos	Diagnóstico precoz de colonización por *P. aeruginosa*

Introducción a la pregunta:
El espesamiento de las secreciones en la FQ, obstruye progresivamente los canalículos excretores hasta ocasionar una disfunción de las glándulas y del órgano afectado. Se presenta una susceptibilidad a la colonización endobronquial crónica por un grupo especial de bacterias, como *Pseudomonas aeruginosa, H. influenzae, S. aureus* y *Burkholderia cepacia,* siendo esta última de difícil manejo e incluso fatal (125, 409-411). No obstante, la *P. aeruginosa* es considerada como el patógeno más importante en pacientes con la enfermedad. Se trata de un bacilo gram negativo no fermentador, que aparece en edades tempranas y representa un marcador de sobrevida (276, 412-414). Este microorganismo genera cada vez más atención por sus mecanismos de resistencia que lo hacen una "super bacteria". Entre estos mecanismos se encuentran: el cambio de blanco de acción del medicamento, la producción de betalactamasas, la generación de bombas de eflujo o expulsión (MexAB, OprM, OprD, MexEF – OprN, MexXY – OprM) y la impermeabilidad por la modificación de estructuras. Especificamente, la *Pseudomonas* genera alteraciones morfológicas importantes como son la pérdida del antígeno O, la producción de exoproductos, la formación de pequeñas colonias, la sobreproducción de alginato que favorece la formación de biofilm y la transición a *P. aeruginosa* mucoide que lleva a estados de colonización crónica (415).

La colonización crónica por *Pseudomonas* en la FQ se ha asociado a una alta morbimortalidad (416), por lo que su pronta detección, por medio de cultivos de esputo, frotis de orofaringe y ,en algunas ocasiones, en lavado broncoalveolar, deben realizarce en cada visita médica. Desafortunadamente los cultivos para este germen no siempre son confiables debido a una inadecuada recolección de la muestra en los pacientes que no expectoran, presencia de *Pseudomonas aeruginosa mucoide* o falta de la experticia necesaria para aislarla. Se han propuesto otras pruebas para detección de la bacteria, específicamente técnicas moleculares, que podrían tener utilidad por su alta sensibilidad (416).

Aunque en la historia natural de la FQ, la *Pseudomonas* aparece de manera tardía, el estudio de Burns y col además de mostrar su aparición a los 3 años de edad, en promedio, se identificó, mediante anticuerpos anti *pseudomonas,* que la edad promedio de detección de la *Pseudomonas aeruginosa* fue de 15 meses, mientras que el cultivo de esputo se tornó positivo entre los 21 los 23 meses en promedio (417).

Por otra parte, un estudio multicéntrico realizado en Dinamarca, Noruega, Republica Checa, Alemania y Suecia, en 791 pacientes, buscó determinar la efectividad de dos métodos ELISA de

medición serológica de anticuerpos para *Pseudomonas*: Exotoxina A (ExoA) y CF – IgG – ELISA (CF-IgG) e Inmunoelectroforesis cruzada (CIE). Se realizaron mediciones en pacientes libres del germen, colonizados e infectados de forma intermitente. A mayor valor de anticuerpos, mayor riesgo de colonización y deterioro de la función respiratoria. No se encontraron diferencias significativas entre las pruebas, las cuales mostraron ser igualmente sensibles para determinar riesgo de colonización. Esta investigación discutió que la oportunidad para erradicar la *Pseudomonas* tiene una "ventana" y sugiere que ésta podría ser definida por la presencia de anticuerpos anti *pseudomonas aeruginosa* anterior a su cultivos en esputo (418).

El estudio de Dolce y Campana, efectuado durante 4 años (2007 a 2010), en el grupo de pacientes de FQ de Florencia (Italia), con un total de 393 pacientes, presentado en la 34 conferencia europea de FQ en Alemania, midiendo lipopolisacarido (LPS) IgG anti P*. aeruginosa*, encontró valores diferentes de IgG en pacientes con infección intermitente por *Pseudomonas* versus colonización, sugiriendo su utilidad como marcador rápido de infección intermitente (419). De otro lado, Pressler en su trabajo en Dinamarca del año 2005, resaltó la importancia de efectuar determinaciones de anticuerpos anti *Pseudomonas* en todos los pacientes con diagnóstico de FQ, al menos una vez por año, dado que puede ser un método fácil y ágil para el diagnóstico oportuno de la aparición del microorganismo (420).

Según las observaciones anteriores es indispensable la intervención temprana sobre este patógeno, que afecta decisivamente la evolución pulmonar, el pronóstico y la sobrevida del paciente con FQ, se hace necesario revisar y analizar la mejor evidencia disponible para establecer las estrategias de identificación microbiológica que permitan la detección precoz de la *Pseudomonas aeruginosa* y, de igual manera, comparar la medición periódica de anticuerpos contra *P. aeruginosa* versus la pesquisa de *P. aeruginosa* en cultivos de hisopado faríngeo o de esputo para lograr diferenciar cuál método identifica la colonización de forma más temprana.

Resumen de la evidencia:

En la búsqueda inicial se encontraron 5 estudios (Kappler, Aanaes, Scheltraete, Deschaght y Goeminne)(67, 421-424) que evaluaron la medición de anticuerpos anti pseudomona. Adicionalmente, durante la evaluación crítica de la literatura se identificó a través de un metabuscador una revisión sistemática reciente (Mauch 2014) (425), cuyo documento aparece en impresión, y evalúa los anticuerpos antipseudomona como herramienta diagnóstica en fibrosis quística. Por su momento de publicación, se aclara que el documento se revisó en su versión digital lo que implica limitaciones de acceso a algunas tablas de datos y dificultad para contactar al autor para solicitar aclaraciones. A continuación se mencionan los principales artículos revisados para referenciar los principales estudios de la búsqueda, pero ninguno de ellos responde satisfactoriamente la pregunta (o por la metodología o diseño de estudio, por bajo tamaño de muestra o porque no evaluaba detección temprano sino estadios crónicos).

Kappler (2006) (67) publicó un estudio *cross-sectional* realizado durante 2 años, comparando los resultados de medición rutinaria de anticuerpos con las evaluaciones disponibles de cultivos

en 181 pacientes en un centro pediátrico de atención en Munich, con edades entre 15 y 24 años. Se evaluaron tres grupos dependiendo de los resultados de los cultivos (obtenidos principalmente de orofaringe o esputo inducido): a. Libre de infección, b. Infección intermitente y, c. Colonización crónica. En el grupo de los pacientes clasificados como libres de infección, se calcularon valores predictivos de los Ac (ELISA), obteniendo VPP 33,3 (IC 95% 0,8 a 90,6) y VPN 77,8 (IC 95% 76,5 a 94,4). Se concluyó que aunque sus resultados eran significativos respecto a VPN, podrían estar relacionados con la alta prevalencia de infección por p. aeruginosa, por lo que las conclusiones subrayan los autores, no es aplicable para otras poblaciones de pacientes con FQ.

Aanaes (2013)(421) Hizo estudio *cross-sectional* evaluando anticuerpos (Ig A e IgG) contra pseudomona, para probar la hipótesis que en pacientes que tienen aislamiento de pseudomona en secreción nasal (sinusitis) este puede ser el foco para desarrollar infección pulmonar crónica pulmonar (definida como más de 6 aislamientos mensuales consecutivos en secreción de tracto respiratorio bajo). Indican además que no hay parámetros estandarizados que orienten la detección de colonización por pseudomona en vía aérea alta. Schelstraete (2010) realiza un estudio longitudinal para realizar una evaluación basada en genotipos de Pseudomona aislada después de tratamiento de erradicación. Hacen seguimiento de pacientes con FQ después de su primer aislamiento con cultivo de esputo en 41 pacientes. No responde a la pregunta propuesta. Deschaght (2009) (423) Evaluó diferentes técnicas de detección de pseudomona en esputo (tres técnicas de cultivo y 4 técnicas en PCR en tiempo real) y su sensibilidad, y concluye que no hubo diferencias entre ellos. El estudio se fundamentó en la comparación del desempeño de pruebas en 8 muestras de esputo, y no brinda descripción de las características clínicas de los pacientes. Goeminne (2012) (424) Evaluó un modelo de predicción para pseudomona en esputo en FQ. Se tomó esputo de 28 pacientes con bronquiectasias, se realizó cultivo y análisis de componentes volátiles por cromatografía gaseosa. Demostró potencial beneficio en detección de pseudomona en pacientes crónicamente infectados con análisis de gases volátiles en esputo. No responde a la pregunta de utilidad en la detección temprana (no estadío crónico de la enfermedad).

Respecto a la revisión de Mauch (2014) (425), el objetivo de esta revisión fue analizar estudios publicados en los últimos 40 años dirigidos a evaluar la utilidad de la detección de los anticuerpos séricos contra *P. aeruginosa* en FQ. Mauch, identificó 25 artículos (con variedad de diseños, métodos de cuantificación de anticuerpos y antígenos, con variedad de edades y espectros de enfermedad), encontrando inicialmente que desde los años ochenta la evaluación de ELISA tomó gran significancia para evaluar anticuerpos contra pseudomona y fue la más usada entre los estudios evaluados. Específicamente respecto a la detección temprana de infección por pseudomona aeruginosa, se mencionan 9 estudios (Brett 1987, Kronborg 1988, Moss 2001, West 2002, Pressler 2006 y 2009, Tramper-Standers 2006, Hayes 2010 y Anstead 2012). En la discusión los autores resaltan la gran variedad de resultados en los estudios analizados, debido a la diferencia en metodología, casuística, tiempos de seguimiento y antígenos usados. Algunos de los estudios resaltan la gran importancia del potencial

diagnóstico de la medición de Ac para la detección temprana de *P. aeruginosa* (antes del cultivo microbiológico), en períodos que varían de 5 a 30 meses. La emergencia de la respuesta inmune difiere según los antígenos empleados. Al parecer la proteína TTSS aparece tempranamente en la infección aguda y disminuye según la cronicidad del cuadro. La respuesta a antígenos comercializados (ExoA, ELA y AP-M15 y St-Ag:1-17) mostró buena sensibilidad y especificidad. La respuesta a St-Ag: 1-17 ocurrió varios meses antes del primer aislamiento microbiológico; y la respuesta a ExoA, ELA y AP ocurrió algunos meses después de la respuesta a St-Ag: 1-17. La conclusión principal es que aun cuando encontraron resultados consistentes, especialmente en los estudios que evaluaron Ac contra St-Ag: 1-17 y su correlación con cultivos. Además, aunque la técnica de ELISA se considera sencilla y se encuentra comercialmente disponible, su utilidad sigue siendo controversial, por la diversidad de antígenos, puntos de corte y casuísticas empleadas, al parecer con buena correlación evaluando erradicación y colonización crónica, y con potencial utilidad para alertar al clínico a buscar otras evidencias de colonización o infección por *P. aeruginosa* de manera temprana. Respecto a la evaluación de calidad, en el documento disponible no se encontró información suficiente que permitiera identificar claramente características de la población, desenlaces, características operativas de las pruebas diagnósticas evaluadas. No se encontraron resultados de desenlaces meta analizados.

De la evidencia a la recomendación:

El GDG considera que, aun cuando la calidad de la evidencia es débil por la gran variedad de los resultados, las diferencias metodológicas, la casuística, los tiempos de seguimiento y los antígenos utilizados en los estudios analizados, esta prueba podría ser útil como un recurso diagnóstico complementario, dada la enorme importancia que reviste la detección temprana de la *P. aeruginosa* en los pacientes con fibrosis quística. Sin embargo, existe la posibilidad de no detección debido a la cobertura antigénica insuficiente. Por otro lado la estandarización de la técnica, la frecuencia de utilización, la forma de obtención de la muestra, los costos y las preferencias de los pacientes podrían afectar su implementación.

Recomendación	Calidad de la evidencia	Fuerza de la recomendación
No se sugiere usar la medición de anticuerpos séricos para la detección temprana de *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con Fibrosis Quística. La medición de anticuerpos periódicos contra *Pseudomonas aeruginosa* no ha mostrado ser superior a la pesquisa de *Pseudomonas aeruginosa,* en cultivos periódicos de hisopado faríngeo, para identificar de manera más temprana la colonización por *Pseudomonas aeruginosa.*	Baja	Débil en contra de la intervención

6.2 RESPUESTA A LA PREGUNTA

La descripción y evaluación de la calidad del conjunto de la evidencia que apunta a responder cada una de las preguntas planteadas por el GDG en la presente guía, se muestra en la sección 4.1 mediante el informe detallado del proceso de interpretación de la evidencia que llevó al GDG a la formulación de las recomendaciones ("de la evidencia a las recomendaciones").

Para evaluar la evidencia de las recomendaciones generadas en esta GPC, el GDG siguió las directrices descritas en la guía metodológica y el sistema recomendado por el grupo de estudio GRADE, siendo éste un método riguroso de clasificación de la calidad de la evidencia para balancear los beneficios y los riesgos de una intervención médica, permitiendo así un reconocimiento explícito de los valores y preferencias que representan las recomendaciones (para los pacientes y para los médicos), teniendo en cuenta además los recursos del sistema de salud.

El producto de la revisión de las evidencia se usó para formular recomendaciones específicas por un panel de expertos, luego de evaluar la calidad de los estudios de forma preliminar con el método SIGN, y de definir los datos a extraer, se aplicó la evaluación de la calidad con base en el sistema GRADE, según cada desenlace importante.

Esta evaluación permitió detectar de todos los desenlaces posibles aquellos más importantes, con base en la clasificación recomendada por el sistema Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation GRADE, especificada en la Guía Metodológica (1), según el cual los desenlaces pueden ser críticos (aquellos que son claves para la toma de decisiones), importantes no críticos (aquellos que son de importancia en varios aspectos pero no son críticos en la toma de decisiones) y aquellos no importantes (no son importantes, y por ello, se recomienda no incluirlo en la toma de decisiones).

La evaluación de la calidad según SIGN, solo se llevó a cabo para la clasificación inicial de los artículos que se analizarían para su evaluación final. La calidad de la evidencia según GRADE fue el pilar para definir la calidad final, según los desenlaces considerados en cada pregunta.

En el **ANEXO 16** se presentan los informes GRADE y la plantilla de lectura crítica SIGN de cada una de la preguntas formuladas en la presente guía.

7 COMPONENTE ECONÓMICO

Priorización de las evaluaciones económicas para la guía de práctica clínica en FQ

Teniendo en cuenta el amplio número de intervenciones y procedimientos que han sido considerados en el marco de la guía de práctica clínica en Fibrosis Quistica, la priorización de las preguntas de evaluación económica constituye un ejercicio fundamental que tiene como objetivo la demarcación cuidadosa y detallada de las tecnologías que por sus características específicas, requieren el desarrollo de dicho análisis.

De esta manera, y atendiendo a la recomendación descrita en la *Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Atención Integral*[3] como documento base en la realización de la presente Guía, se llevó a cabo un proceso de priorización del que se obtuvo como resultado, el número de preguntas clínicas que serán objeto de evaluación económica para la Guía de práctica clínica en FQ.

Primera fase

La primera fase del proceso de priorización fue desarrollada de manera independiente por el Grupo desarrollador (GD) quien según los criterios establecidos por la *Guía metodológica*, dio una calificación cualitativa al grado de prioridad en la realización de una evaluación económica respecto a cada una de las preguntas clínicas definidas previamente. (*Paso 6: Formulación de las preguntas* y *Paso 7 Definición de los desenlaces).*

Criterios de priorización:

Los criterios para no realizar evaluaciones económicas fueron:

- Ésta ya ha sido realizada y publicada en la literatura en el contexto colombiano y con una buena calidad metodológica.
- No hay diferencias apreciables en los costos actuales o esperados de las alternativas consideradas, dado que estas tienen efectividad similar.
- Según un estudio local la opción más efectiva cuesta menos.

Los criterios para realizar evaluaciones económicas fueron:

- Hay mucha variabilidad en la práctica clínica actual.
- Hay incertidumbre sobre la relación de costo efectividad de la alternativa clínica en cuestión.
- El cambio en la práctica clínica podría traer grandes beneficios en términos de salud.

[3] SGSSS. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Atención Integral. 2010. p. 334.

- El cambio en la práctica clínica podría tener un impacto grande en costos y en el presupuesto del sistema de salud.

Cada una de las preguntas fue calificada como de alta, moderada, baja prioridad o no relevante según los criterios establecidos en la guía metodológica:

A: Alta prioridad: efectividad y eficacia con significancia clínica y alta calidad de evidencia. Ej.: Efectividad demostrada por meta análisis y ensayos clínicos de alta calidad.

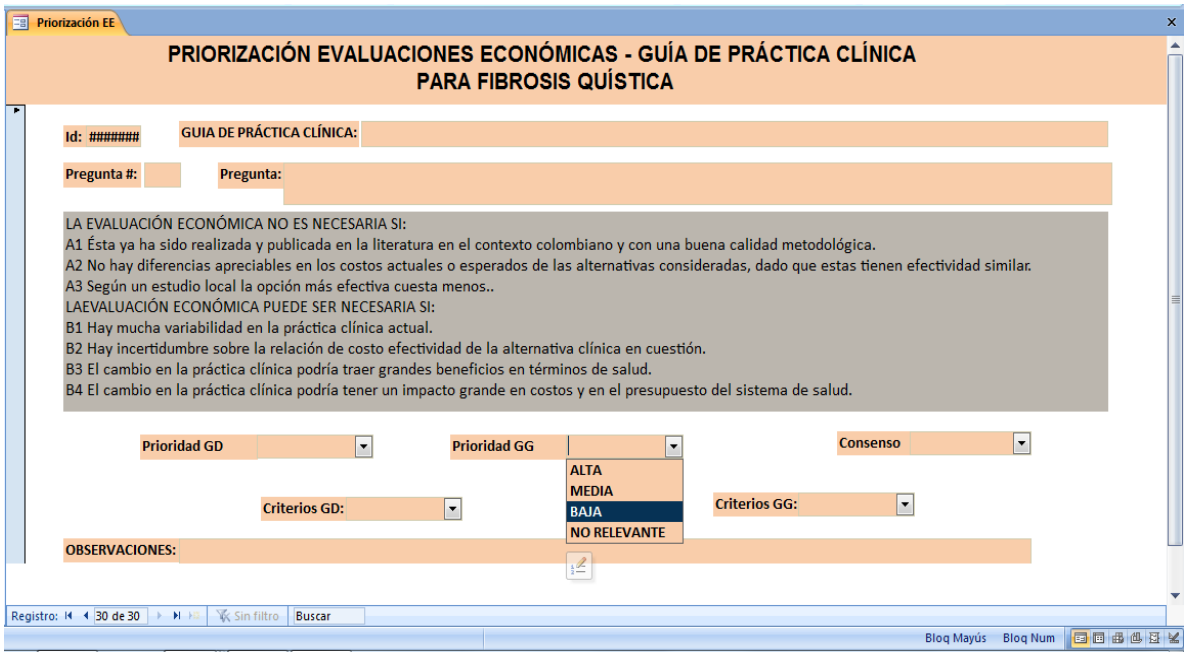
M: Moderada prioridad: evidencia y eficacia con significancia clínica discutible y con nivel de evidencia alta o moderada.

B: Baja prioridad: ausencia de efectividad y eficacia con a efectividad con evidencia de muy baja calidad.

NR: No relevante: No constituye una pregunta de importancia para el desarrollo de una evaluación económica.

Para dar cumplimiento a los objetivos de dicha actividad, se diseñó un formulario electrónico en Acces 2007, basado en las herramientas 20 (Matriz para el GDG) propuesta por la *Guía Metodológica*, en donde se encuentran reunidas cada una de las preguntas clínicas, de manera que una vez examinados los criterios propios de priorización, se estableciera una recomendación cualitativa a cerca de la realización de una evaluación económica para cada una de las alternativas propuestas.

Figura 3 Formulario electrónico. Matriz para el GDG: priorización de recomendaciones para evaluaciones económicas.



Fuente: Formulario electrónico realizada por el GD basada en la Herramienta de la Guía metodológica

Posteriormente, se llevaron a cabo dos sesiones de trabajo, entre el grupo de evaluaciones económicas, expertos clínicos, asesores metodológicos de la guía, y el acompañamiento del Instituto de evaluación tecnológica en salud (IETS) en las que se examinaron los resultados y se discutieron los las discrepancias, generando una única herramienta que reúne la impresión unificada de todo el grupo.

La herramienta incluyó 29 formularios en total que representan el número de preguntas clínicas que fueron generadas. Los formularios cuentan con un consecutivo para dar seguimiento a cada registro, seguido de la identificación de la GPC en la cual se realizó el proceso de priorización. El siguiente ítem del formulario describe la pregunta clínica y el número que le haya sido asignado en la formulación previamente establecida por el grupo desarrollador (Cada formulario corresponde a una pregunta). Dentro de un recuadro se resaltan los criterios de priorización seguidos de una lista desplegable para seleccionar el nivel de prioridad de cada pregunta y el criterio al que se debe la prioridad asignada. Por último se dispone de un espacio final para observaciones.

Cada formulario diligenciado, representa un registro individual que hace parte de una gran base de datos en donde se guarda la información reunida a través de todo el proceso de priorización por cada una de las herramientas diligenciadas.

A continuación se presentan cada una de las preguntas de interés clínico generadas previamente durante la fase de *Formulación de las preguntas* y *Definición de los desenlaces*, con la calificación llevada a cabo por el GD y las observaciones que justificaron la prioridad asignada a cada una de ellas.

Tabla 18 Priorización GD

Pregunta	Prioridad	Criterios GD	Observaciones
1. ¿Realizar estudios moleculares y asesoramiento genético a los familiares directos de un paciente con Fibrosis Quística (FQ) confirmada, se asocia con una disminución de la incidencia de la enfermedad?	BAJA	B1	El desenlace no es fácilmente medible, por lo tanto esta pregunta es de prioridad baja.
2. ¿En pacientes con FQ con colonización inicial por *Pseudomonas aeruginosa*, cual es el esquema antibiótico más efectivo para su erradicación, y que logre mayor tiempo libre de nueva colonización	BAJA	B1	Según la revisión sistemática de la literatura, el uso de antibiótico sin discriminar entre esquemas es recomendado, garantizando similar efectividad entre

por este germen?			esquemas.
3. ¿En niños menores de 2 años con diagnóstico FQ, es más efectiva la profilaxis antibiótica prolongada anti *Staphylococcus aureus* que el manejo de la colonización/infección por *S. aureus* para prevenir las exacerbaciones pulmonares?	BAJA	B2	No hay diferencias en costos
4. Entre TACAR (tomografía de alta resolución) de tórax y pruebas de función pulmonar, ¿Cuál es la mejor prueba para la clasificación y seguimiento de los pacientes con FQ?	BAJA	B1	No relevante (pregunta de contexto)
5. ¿Cuál es la efectividad de tamización neonatal de FQ vs. diagnóstico relacionado con la clínica para disminuir los desenlaces clínicos?	ALTA	B3, B4	Impacto alto en resultados en salud
6. ¿Cuál es la efectividad de los estudios moleculares en pacientes con sospecha o confirmación de FQ por electrolitos en sudor?	BAJA	B1	Sin observaciones
7. ¿Cuáles son las mejores pruebas para diagnosticar insuficiencia pancreática en un paciente con FQ?	BAJA	B3	No relevante
8. ¿Cuáles son las mejores pruebas paraclínicas y pruebas imagenológicas para alteraciones hepatobiliares en un paciente con FQ?	BAJA	B2	Sin observaciones
9. ¿Cuál es el esquema antimicrobiano ideal de acuerdo al agente infeccioso: *Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Stenotrophomonas maltophilia, Burkholderia cepacia* y mycobacterias para las exacerbaciones pulmonares en pacientes con FQ?	BAJA	B2	Sin observaciones
10. ¿Cuál es la efectividad (mejora el control de la infección, reduce los días de estancia hospitalaria y aumenta los	BAJA	B2	Sin observaciones

días libres de exacerbación) de la administración de esteroides orales en pacientes con FQ y exacerbación pulmonar?			
11. ¿Cuáles son los indicadores clínicos y paraclínicos para evaluar la respuesta al tratamiento de los pacientes con FQ y exacerbación pulmonar?	BAJA	B2	Sin observaciones
12. ¿Cuál es el valor de las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana en cultivos de esputo en pacientes con FQ?	BAJA	B2	Sin observaciones
13. ¿Cuál es la efectividad de la profilaxis antibiótica endovenosa periódica comparada con el tratamiento antibiótico a necesidad para reducir el impacto de la exacerbación pulmonar en pacientes con FQ?	BAJA	B2, B3, B4	El comparador tiene un bajo costo y la evidencia clínica no muestra diferencias significativas en la efectividad de los tratamientos.
14. ¿Cuál es la efectividad del antibiótico inhalado vs. nebulizado a largo plazo en pacientes con FQ e infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa* para mejorar el VEF1 y disminuir exacerbaciones?	ALTA	B2	Incertidumbre
15. ¿Cuál es la efectividad de la profilaxis a largo plazo (mayor a 3 meses) con macrólidos, vs. no profilaxis para mejorar el VEF1 y disminuir las exacerbaciones en pacientes con FQ?	BAJA	B1	Sin observaciones
16. ¿En pacientes con FQ, los esteroides inhalados comparados con no usarlos mejoran la función pulmonar o disminuyen las exacerbaciones?	BAJA	B2	Sin observaciones
17. ¿En pacientes con FQ, la administración de ibuprofeno a largo plazo (más de 3 meses) vs no usarlo mejora la función pulmonar (VEF1),	BAJA	B1	Sin observaciones

disminuye el número de exacerbaciones o mejora la calidad de vida?			
18. ¿En pacientes con FQ, la administración de Dornasa alfa comparado con no usarlo, mejora la función pulmonar (VEF1), o disminuye la frecuencia de exacerbaciones?	ALTA	B1	Dado el alto costo de la Dornasa se prioriza para evaluación económica. incertiumbre
19. ¿En pacientes con FQ, la administración de hidratantes (manitol, solución salina hipertónica comparado con no usarlos mejora la función pulmonar (VEF1), disminuye las exacerbaciones?	BAJA	B1	Sin observaciones
20. ¿En pacientes con FQ, la terapia respiratoria clásica comparada con otras terapias es más efectiva en relación a mayor eliminación de esputo, mejoría en las pruebas de función pulmonar (VEF1), mejoría en la saturación de oxígeno y/o menos exacerbaciones?	BAJA	B4	Sin observaciones
21. ¿En pacientes con FQ el uso de inhibidores de la secreción de ácido gástrico en conjunto con remplazo enzimático, comparado con no usarlos se asocia con un incremento de la absorción de grasas y una mejoría del estado nutricional?	BAJA	B2	Sin observaciones
22. ¿En pacientes con FQ y con insuficiencia pancreática, el uso de reemplazo enzimático se asocia con una disminución de la morbilidad y es seguro?	BAJA	B2	Sin observaciones
23. ¿En pacientes con FQ el uso del ácido ursodeoxicólico se asocia con una disminución de las alteraciones hepatobiliares?	BAJA	B2	Sin observaciones
24. ¿En los pacientes con FQ cuáles son los requerimientos de vitaminas liposolubles, vitaminas hidrosolubles,	BAJA	B2	Sin observaciones

minerales (calcio, cloruro de sodio, hierro y zinc), ácidos grasos esenciales (poli-insaturados omega-3), proteínas y calorías que se asocian con un desarrollo nutricional adecuado?			
25. ¿En qué pacientes con FQ está indicada la nutrición enteral (NE) para mejorar el estado nutricional?	BAJA	B2	Sin observaciones
26. ¿Cuál es la mejor prueba para el diagnóstico precoz de diabetes relacionada con FQ en pacientes con FQ mayores de 10 años?	BAJA	B2	Sin observaciones
27. ¿Los pacientes con FQ que realizan entrenamiento físico tienen mejores desenlaces en comparación con los que los que no entrenan, en relación a menor número de infecciones, mejoría en las pruebas de función pulmonar (VEF1), mejoría en la saturación de oxígeno, menos exacerbaciones y/o mejoría en calidad de vida?	BAJA	B2	Sin observaciones
28. ¿Cuál es la mejor intervención psicosocial en pacientes con FQ y familiares?	BAJA	B2	Sin observaciones
29. ¿En pacientes con FQ, sin infección por *Pseudomonas aeruginosa*, la medición de anticuerpos periódicos contra *Pseudomonas aeruginosa* vs la pesquisa *de Pseudomonas aeruginosa* en cultivos de hisopado faríngeo periódicos logra identificar de manera más temprana la colonización por *Pseudomonas aeruginosa*?	BAJA	B4	Sin observaciones

De acuerdo a las reuniones llevadas a cabo y el trabajo desarrollado entre especialistas clínicos, metodólogos, el grupo de evaluaciones económicas de la guía y el acompañamiento y asesoría por parte del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) se evaluaron 29 preguntas otorgando un nivel de prioridad bajo para 26 de ellas. Los criterios de evaluación fueron sometidos a debate y seleccionados en consenso. Tres preguntas fueron calificadas con alta prioridad desde el punto de vista económico.

Preguntas priorizadas para la realización de evaluación económica.

Tabla 19 Primera pregunta priorizada

Pregunta Clínica General	¿En los recién nacidos, la realización de la tamización neonatal para diagnóstico temprano de la FQ ha demostrado efectos positivos en los desenlaces clínicos del paciente con FQ comparados con los pacientes a quienes se hace el diagnóstico cuando empieza la clínica?
Pregunta Económica	¿Cuál es la costo-efectividad de la tamización neonatal para FQ comparada con el diagnóstico clínico de la enfermedad?
Población	Recién nacidos
Intervención	Tamización neonatal
Comparador	Diagnóstico clínico
Resultado en salud	Años de vida ganados
Recursos	Costo estrategia de tamización, costo tratamiento de la enfermedad

Tabla 20 Segunda pregunta priorizada

Pregunta Clínica General # 14	¿En los pacientes con FQ e infección crónica por Pseudomonas aeruginosa la administración de antibióticos nebulizados o inhalados a largo plazo mejora el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) y disminuye el número de exacerbaciones?
Pregunta Económica	¿Cuál es la costo-efectividad de los antibióticos inhalados y/o nebulizados en pacientes con FQ y colonización crónica por *P.aeruginosa*?
Población	Paciente con FQ y colonización crónica por *P. aeruginosa*
Intervención	Tobramicina , Colistimetato de sodio
Comparador	No tratamiento
Resultado en salud	Años de vida ganados
Recursos	Costos tratamientos en evaluación, costo tratamiento de la enfermedad, costo tratamiento exacerbaciones

Tabla 21 Tercera pregunta priorizada

Pregunta Clínica General #18	¿En los pacientes con FQ la administración de Dornasa alfa comparado con no usarla, mejora la función pulmonar (VEF1), o disminuye la frecuencia de exacerbaciones?
Pregunta Económica	¿Cuál es la costo-efectividad de la dornasa alfa vs no usarla en el tratamiento de pacientes con FQ?
Población	Paciente con FQ mayores a 5 años o VEF <75%
Intervención	Dornasa alfa
Comparador	No tratamiento
Resultado en salud	Años de vida ganados
Recursos	Costo tratamiento en evaluación, costo tratamiento de la enfermedad, costo tratamiento exacerbaciones

Segunda fase

Con el objetivo de dar por terminado el proceso de priorización, se realizó una reunión con el Grupo Gestor (GG) de las GPC en desarrollo, en la cual, se socializó el trabajo y se discutieron cada una de las preguntas priorizadas de manera que finalmente y por consenso entre ambas

partes, se definieran las preguntas definitivas en las cuales se realizó una evaluación económica completa para la GPC de Fibrosis Quística. Como resultado de dicha reunión, se aprobó la realización de las evaluaciones propuestas por el grupo desarrollador descritas previamente.

Al final de este documento se incluye lo referente a esta segunda fase (sección de evaluaciones económicas de las preguntas seleccionadas).

8 ELEMENTOS PARA LA IMPLEMENTACIÓN DE LA GPC

En este apartado se describen las recomendaciones generales para el proceso de implementación de la GPC para la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de la fibrosis quística en Colombia, el cual requiere la articulación con el SGSS.

Tal como lo expresa la Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Atención Integral en el SGSSS Colombiano, es importante la implementación de las recomendaciones basadas en evidencia teniendo en cuenta que el objetivo de una GPC consiste en "asistir al personal de salud y al paciente en la toma de decisiones acerca del cuidado de la salud en circunstancias especiales". Esta implementación hace necesario el desarrollo de estrategias que faciliten la aplicabilidad local y una estructura fácil de entender.

A continuación se precisarán algunos conceptos con respecto a barreras internas y externas y condiciones facilitadoras para la implementación de las GPC y el diseño del plan de implementación, incluídos en la Guía Metodológica (426).

8.1 CONCEPTOS BÁSICOS DE BARRERAS Y FACILITADORES PARA LA IMPLEMENTACIÓN

Para la implementación de la GPC existen barreras internas y externas así como condiciones facilitadoras.

Las barreras internas están dadas por los impedimentos propios al desarrollo y la diseminación de la guía:

- *La claridad y credibilidad del proceso:* ligada directamente a la participación activa de todos los sectores relacionados con el tópico de la guía, la transparencia en el proceso de elaboración y la credibilidad de los autores o de la institución que la produce.

- *El rigor metodológico con el que se realiza la guía*.

-*La presentación del documento:* dada por la complejidad, la extensión y por la existencia o no de una versión de la guía individualizada para cada uno de los usuarios (tomadores de decisiones, profesionales de la salud, pacientes) de acuerdo con los intereses y capacidades particulares de cada grupo.

-*La divulgación:* determinada por la estrategia y por los medios de comunicación empleados para informar sobre el desarrollo y los resultados del proceso, así como la difusión gratuita de las recomendaciones generadas.

Específicamente, para valorar los aspectos intrínsecos, se utiliza un instrumento conocido como The Guideline Implemetability Appraisal (GLIA 2.0). La herramienta GLIA contiene 31 preguntas que representan los dominios sobre la calidad de las recomendaciones de la GPC; será utilizada para evaluar la calidad de aquellas recomendaciones consideradas relevantes por el GDG.

Las barreras externas hacen referencia a las dificultades relacionadas con el ambiente y específicamente con las circunstancias locales. Dentro de las potenciales barreras externas se incluyen:

-*Los factores estructurales:* incentivos financieros negativos, la sensación de injerencias políticas en la práctica médica, la oportunidad en la atención, entre otros.

-*Los factores de la organización:* como por ejemplo los ligados a la limitación de tiempo para la atención, la presión asistencial y la percepción de incremento en la carga de trabajo por el uso de la guía, falta de equipos o infraestructura.

-*Las prácticas clínicas usuales:* entre las cuales se encuentran las relacionadas con los estándares locales de cuidado en salud y la calidad de la atención que no están acordes con la práctica deseable.

-*Los factores individuales*: dados, entre otros, por la falta de conocimientos y habilidades, o por la presencia de actitudes particulares de los profesionales de la salud quienes deben aplicar las recomendaciones.

-*La relación médico-paciente:* problemas en el proceso de información médica y ausencia de participación del paciente en la toma de decisiones.

Las condiciones facilitadoras son aquellas circunstancias que pueden afectar favorablemente el proceso y propiciar los cambios necesarios. Se relacionan con situaciones o características propias de los pacientes, de la economía, de la educación, de la comunidad, de los profesionales de la salud, del sistema de salud y de las políticas de salud.

De acuerdo con la literatura disponible, desde la perspectiva de los profesionales de la salud, las barreras más importantes son: el tiempo limitado en el ejercicio médico, la carencia de aplicabilidad de la recomendación debido a las características de los pacientes, la falta de aplicabilidad de la recomendación debido a las situaciones clínicas particulares, las preferencias de los pacientes y el desacuerdo sobre consultar al paciente acerca de sus preferencias.

De igual forma, las principales condiciones *favorecedoras* son: la motivación de los profesionales de la salud y el reconocimiento por parte de los mismos de la importancia que tiene la toma de decisiones en salud de manera compartida con el paciente para el proceso clínico.

8.2 DISEÑO DEL PLAN DE IMPLEMENTACIÓN PROPIAMENTE DICHO

Este diseño no es responsabilidad del GDG. En general, el plan contempla las estrategias necesarias para que las recomendaciones de la guía se apliquen a la población o a los pacientes en forma adecuada. El usuario de la GPC debe tener en cuenta elementos adicionales para aplicar las recomendaciones como: el análisis del contexto local o regional, la carga de la enfermedad, la viabilidad de la puesta en práctica de las recomendaciones, la factibilidad económica para el sistema de salud de la aplicación de las recomendaciones y los recursos disponibles para el plan de implementación.

Este plan debe contener al menos tres aspectos, considerando cada uno de los posibles usuarios (profesionales de la salud, pacientes, tomadores de decisiones):

1. Definición de políticas con respecto a los roles y las responsabilidades de cada uno de los actores durante el proceso de implementación.

2. La definición de las intervenciones asistenciales, educativas, administrativas, económicas, organizacionales, regulatorias que necesitan ser realizadas tanto para superar las barreras internas y externas, como para reforzar las condiciones favorecedoras.

3. La selección de las estrategias apropiadas y necesarias para influenciar los cambios en la práctica clínica, teniendo en consideración que cada una de las estrategias es eficaz bajo ciertas circunstancias y que por lo tanto cada una de ellas se debe emplear de acuerdo a las circunstancias que se han definido previamente.

Por otra parte, frente a la efectividad de las distintas estrategias de implementación, es posible encontrar algunas más efectivas que otras. No obstante, tener en cuenta una única estrategia no permite efectuar un proceso de implementación exitosa; de ahí la necesidad de la aplicación de un enfoque combinado con el fin de aumentar la probabilidad de alcanzar la meta de

implementación propuesta. La Tabla 22 resume la efectividad de las estrategias de implementación de una GPC.

Tabla 22 Efectividad de las estrategias de implementación de una GPC

Estrategia de Implementación	Efectividad de la Estrategia			
	Efectividad desconocida	**Poco o no efectiva**	**Efectividad variable**	**Efectividad demostrada**
Auditoria y retroalimentación				X
Diseminación de materiales educativos		X		
Disponibilidad on-line del material	X			
Educación a grupos por medio de conferencias de expertos			X	
Encuentros educacionales didácticos		X		
Encuentros educacionales interactivos				X
Incentivos financieros	X			
Intervenciones administrativas	X			
Intervenciones mediadas por pacientes			X	
Intervenciones multi- estratégicas				X
Intervenciones por medios masivos				X
Líderes de opinión local			X	
Materiales escritos en revistas médicas o en publicaciones locales			X	
Sistema de calidad continuada	X			
Sistemas de recordación computarizada y otros mecanismos de recordación				X
Visitas educacionales individuales				X

Fuente: Traducido por los autores de Grimshaw J y colaboradores 2006.

Para la implementación de la presente guía, el GDG sugiere la combinación de las diferentes intervenciones aquí mencionadas, de modo que este enfoque contribuya a superar las principales barreras para la aplicación de Guías de Práctica Clínica ya identificadas en el país: aplicabilidad reducida, falta de flexibilidad en el escenario clínico, reconocimiento de la experiencia personal como más importante que una GPC, limitaciones en su disponibilidad en nuestro medio, falta de cultura para utilizarlas y falta del componente multidisciplinario en los grupos encargados de la elaboración.

8.3 ESTRATEGIAS PARA LA IMPLEMENTACIÓN DE LA GPC

Aunque el proceso de implementación de las recomendaciones de la GPC es asumido por el organismo gestor y está por fuera del alcance del GDG, se proponen las siguientes estrategias y/o productos para facilitar la implementación de la misma.

1. Productos de la GPC válidos y de calidad

2. Priorización de recomendaciones y evaluación de barreras de implementación y facilitadores.

3. Estrategias y soporte al proceso de implementación por parte del GDG

7.3.1 Productos de la GPC de calidad

La presente guía tiene en cuenta las condiciones metodológicas propuestas en el manual de elaboración de la GPC, siendo concordante además con los criterios del instrumento AGREE II. También, genera los productos con criterios de calidad que pueden servir de insumo para el proceso de implementación:

- Calidad metodológica general de la GPC y sus productos: Versión completa, guía para los usuarios y guía informativa para pacientes.

- Recomendaciones formuladas de acuerdo a los lineamientos propuestos en la metodología.

Dada la relevancia de aumentar la posibilidad de uso de la guía, se considera de gran interés la adopción de los dominios de implementabilidad que dan soporte a los diferentes tipos y procesos de toma de decisiones. A continuación se listan en la Tabla 23, tales dimensiones, con los ejemplos específicos que incluye esta guía.

Tabla 23 Dominios de implementabilidad de la GPC

Dominio	Elemento	Ejemplo
Adaptabilidad	Versiones alternas	Versión para pacientes, versión corta para profesionales, publicaciones en revistas.
Posibilidad de uso	Navegación	Tabla de contenidos
	Formato de evidencia	Narrativa y/o tabulada
	Formato de recomendaciones	Narrativa y/o gráfica (Algoritmos y mapa conceptual), resumen de recomendaciones
Validez	Número de referencias	154 referencias diferentes que soportan las recomendaciones
	Graduación del nivel de evidencia	Graduación sistemática de la calidad de la evidencia que soporta las recomendaciones (GRADE)

	Número de recomendaciones	35 recomendaciones
Aplicabilidad	Individualización	La información clínica que facilita la aplicación de las recomendaciones es explícita como usos prácticos, diagramas de flujo, tablas, y se relaciona con las recomendaciones
Facilidad de comunicación	Educación o inclusión de pacientes	Recursos de educación e información a pacientes, (guía para padres), información de contacto
Consideraciones de uso	Objetivo	Objetivo explícito de la GPC (Decisiones clínicas, educación, política, mejoría de la calidad)
	Usuarios	Estudiantes de pre y postgrado, médicos generales, pediatras, infectólogos, endocrinólogos, genetistas, internistas, neumólogos, gastroenterólogos, nutriólogos, psicólogos, trabajadores sociales, nutricionistas, terapeutas físicas y respiratorias, bacteriólogas, microbiólogos, enfermeras y a todos aquellos quienes en su práctica clínica puedan colaborar en la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación del paciente con FQ. Esta guía va dirigida también a pacientes, padres y cuidadores.
	Valores y necesidades de usuarios	Identificación de los grupos de interés (pacientes, padre y cuidadores) con sus perspectivas, intereses y valores.
	Técnicas	Equipos y tecnología necesarios (equipo para iontoforesis, laboratorio clínico y de función pulmonar, equipo de rehabilitación pulmonar, estudio genético), organización interdisciplinaria de los servicios para aplicar las recomendaciones.
	Elementos regulatorios	Estándares para equipos y/o tecnología.
	Recurso humano	Profesionales de las diferentes áreas de la salud necesarios para cumplir con el servicio recomendado.
	Profesional	Educación, entrenamiento y competencias necesarias por el clínico y/o equipo humano para aplicar las recomendaciones.
	Impacto	Cambios previstos en los procesos de atención durante y después de la adopción de las recomendaciones.
	Costos	Costos directos como resultado de la adquisición de recursos o entrenamiento para implementar recomendaciones.

Implementación	Barreras/ Facilitadores	Individuales, organizacionales o del sistema asociadas a la adopción de las recomendaciones.
	Herramientas	Instrucciones o herramientas para ajustar la GPC o recomendaciones al contexto local, lista de órdenes y evaluación clínica para el sitio de atención.
	Estrategias	1. Productos de la GPC válidos y de calidad 2. Priorización de recomendaciones y evaluación de barreras de implementación y facilitadores. 3. Estrategias y soporte al proceso de implementación por parte del GDG
Evaluación	Monitoreo	Sugerencias para la evaluación del cumplimiento con la organización, aplicación de recomendaciones o desenlaces, evaluación de programas mediante herramientas de auditoría e indicadores de calidad.

Modelo de tabla traducido por los autores de Gagliardi AR 2011 contextualizado a la GPC

A continuación se describe la priorización de recomendaciones y evaluación de barreras de implementación y facilitadores:

7.3.2 Priorización de recomendaciones

El GDG por consenso no formal, realizó un ejercicio de priorización de las recomendaciones para enfocar el proceso de implementación, teniendo en cuenta la matriz de priorización de recomendaciones (herramienta 13 de la Guía metodológica).

Se priorizaron las recomendaciones que cumplieron al menos uno de los siguientes criterios:

- Tener alto impacto en desenlaces relevantes para el paciente
- Tener alto impacto en la disminución de la variabilidad en la práctica clínica
- Que se asocien a mayor eficiencia en el uso de los recursos
- Que tengan requerimientos claves en infraestructura o clínicos
- Que incluyen acciones medibles
- Que promuevan la equidad y reflejen la perspectiva de los pacientes

De las 35 recomendaciones, se priorizaron 5, y a éstas se les aplicó el instrumento GLIA. Dos miembros del GDG realizaron la evaluación de las recomendaciones mediante GLIA versión 2.0, de forma independiente, obteniéndose uniformidad en las respuestas. Esta herramienta permite revisar una parte de la GPC para mejorar la posibilidad de implementación de la misma de manera que tenga impacto en el sistema de salud.

Posteriormente se realizó un análisis general de barreras de implementación y facilitadores de la GPC y luego para cada una de las recomendaciones priorizadas se aplicó la matriz para la identificación de barreras y facilitadores (herramienta 14).

A continuación se presenta la Tabla 24 que comprende la matriz de priorización de las recomendaciones, la tabla 23 con las recomendaciones priorizadas.

Tabla 24 Herramienta 13. Matriz de priorización de recomendaciones

Recomendaciones										
Dimensión de Priorización	1.	2.	3.	4 a.	4b.	5.	6 a.	6 b.	7.	8 a.
Impacto potencial										
Alto impacto en desenlaces relevantes al paciente	N	S	N	S	N	S	S	S	N	S
Alto impacto en la disminución de la variabilidad	N	S	N	s	N	N	N	N	N	S
Se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos	N	S	S	S	N	S	N	S	S	S
Promueve la equidad y elección de los pacientes	N	S	N	S	N	S	S	N	N	S
Beneficio del soporte por parte del GDG durante el proceso de implementación										
La intervención no hace parte de la atención estándar	S	N	S	N	S	S	N	S	N	N
Implica cambios en la oferta de servicios	S	S	N	S	N	S	S	S	S	N
Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias	N	S	N	S	S	S	N	N	S	N
Implica un cambio en la práctica	S	S	S	S	S	S	N	S	N	N
Implica la implementación de cambios en múltiples agencias	N	S	N	S	N	S	S	N	N	N
Se prevén dificultades específicas en el proceso de implementación	S	N	N	N	S	S	S	S	S	N
Priorizada?	N	S	N	S	N	N	N	N	N	N
Se aplicará GLIA 2.0	N	S	N	S	N	N	N	N	N	N
Recomendaciones										

Dimensión de Priorización	9.	10.	11.	12.	13.	14.	15a.	15b.	16.	17.
Impacto potencial										
Alto impacto en desenlaces relevantes al paciente	S	N	S	S	N	S	S	S	N	N
Alto impacto en la disminución de la variabilidad	S	S	S	N	N	S	S	S	N	N
Se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos	S	S	S	N	S	S	S	S	S	S
Promueve la equidad y elección de los pacientes	S	N	S	S	N	S	N	N	N	N
Beneficio del soporte por parte del GDG durante el proceso de implementación										
La intervención no hace parte de la atención estándar	N	S	N	N	S	N	N	S	S	S
Implica cambios en la oferta de servicios	N	N	N	N	N	S	N	N	N	N
Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias	S	N	N	N	N	S	N	N	N	N
Implica un cambio en la práctica	S	S	S	S	S	S	S	S	S	N
Implica la implementación de cambios en múltiples agencias	N	N	N	N	N	S	N	N	N	N
Se prevén dificultades específicas en el proceso de implementación	S	N	N	S	N	S	N	N	N	N
Priorizada?	N	N	N	N	N	S	N	N	N	N
Se aplicará GLIA 2.0	N	N	N	N	N	S	N	N	N	N

Recomendaciones										
Dimensión de Priorización	18a.	18b.	18c.	19a.	19b.	20.	21.	22.	23.	24.
Impacto potencial										
Alto impacto en desenlaces relevantes al paciente	S	S	S	S	S	S	N	S	N	S
Alto impacto en la disminución de la variabilidad	S	S	S	S	N	N	S	N	S	S
Se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos	S	S	S	S	N	S	S	S	S	S
Promueve la equidad y elección de los pacientes	N	N	N	N	N	S	N	S	N	S
Beneficio del soporte por parte del GDG durante el proceso de implementación										
La intervención no hace parte de la atención estándar	N	N	N	N	S	N	S	N	S	N
Implica cambios en la oferta de servicios	N	N	N	N	S	N	N	N	N	N
Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias	N	N	N	N	S	S	N	N	N	N
Implica un cambio en la práctica	N	N	N	S	S	S	S	N	S	S
Implica la implementación de cambios en múltiples agencias	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Se prevén dificultades específicas en el proceso de implementación	N	N	N	N	S	N	N	N	N	N
Priorizada?	N	N	N	N	N	S	N	N	N	N
Se aplicará GLIA 2.0	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N

Recomendaciones										
Dimensión de Priorización	25.	26.	27.	28.	29.					
Impacto potencial										
Alto impacto en esenlaces relevantes al paciente	S	S	S	S	N					
Alto impacto en la disminución de la variabilidad	S	S	S	N	N					
Se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos	S	S	S	N	N					
Promueve la equidad y elección de los pacientes	S	S	S	S	N					
Beneficio del soporte por parte del GDG durante el proceso de implementación										
La intervención no hace parte de la atención estándar	N	N	N	N	S					
Implica cambios en la oferta de servicios	N	S	N	N	N					
Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias	S	S	N	N	N					
Implica un cambio en la práctica	N	S	S	S	N					
Implica la implementación de cambios en múltiples agencias	N	S	N	N	N					
Se prevén dificultades específicas en el proceso de implementación	N	S	N	S	S					
Priorizada?	N	S	N	N	N					
Se aplicará GLIA 2.0	N	S	N	N	N					

Fuentes: adaptado del manual de National Institute for Health and Clinical Excellence (January 2009) The guidelines manual. London: National Institute for Health and Clinical Excellence. Available from: www.nice.org.uk (19), y Handbook for the Preparation of Explicit Evidence-Based Clinical Practice Guidelines 2001. New Zealand Guidelines Group. www.nzgg.org.nz.

Aunque algunas recomendaciones tienenpuntuación representativa al aplicar la herramienta 13, no se tendrán en cuenta para la aplicación del instrumento GLIA de acuerdo a consideraciones del GDG.

Tabla 25 Recomendaciones priorizadas

R	Contenido de la Recomendación	Comentario
2	En pacientes con FQ e infección crónica por *Pseudomonasaeruginosa* se recomienda administrar antibiótico nebulizado (tobramicina o Colistina) o inhalado (tobramicina) a largo plazo por cuanto mejora el VEF1 y disminuye las hospitalizaciones por exacerbaciones.	Se aplicará GLIA
4a	En pacientes con fibrosis quística mayores de 5 años se recomienda evaluar la función pulmonar mediante la curva flujo-volumen (VEF1) para clasificar y monitorizar el deterioro pulmonar	Se aplicará GLIA
5	Se recomienda la tamización neonatal para el diagnóstico temprano de fibrosis quística, para mejorar el estado nutricional, el crecimiento, los niveles de vitaminas A, D y E, la función pulmonar y la sobrevida.	Esta recomendación trazadora no será objeto de aplicación de GLIA teniendo en cuenta que esta tamización no está disponible actualmente en el país y su implementación requiere un análisis integrado que incluya aspectos clínicos, económicos y la situación del país.
9	En pacientes con fibrosis quística y exacerbación pulmonar, el GDG recomienda seguir las indicaciones sobre antibióticos que se muestran en el anexo 8. antibioticoterapia, las cuales se basan en estudios de farmacodinamia/farmacocinética de los principales antibióticos empleados en esta patología, dado que no se encuentra evidencia en estudios aleatorizados que avalen las diferentes dosis de antibióticos orales y ndovenosas para el manejo empírico de los gérmenes mencionados; Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Stenotrophomonas maltophilia, Burkholderia cepacia complex y micobacterias. No obstante lo anterior, el peso de la experiencia clínica ha confirmado que los pacientes con infección crónica por Pseudomonas aeruginosa y exacerbación, mejoran con antibióticos recomendados.	Esta recomendación trazadora no se considerará para aplicación de GLIA debido a que hace parte de la atención estándar y no cambia la oferta de servicios.
14	En pacientes con FQ e infección crónica por *Pseudomonasaeruginosa* se recomienda administrar antibiótico nebulizado (tobramicina o Colistina)	Se aplicará GLIA

	o inhalado (tobramicina)a largo plazo por cuanto mejora el VEF1 y disminuye las hospitalizaciones por exacerbaciones.	
19b	En pacientes con fibrosis quística, mayores de 18 años con VEF1 > 40% se sugiere la administración de manitol considerando su impacto positivo en la disminución de las exacerbaciones y su beneficio a corto plazo en la función pulmonar (mejoría del VEF1).	Esta recomendación trazadora no será tenida en cuenta para la aplicación de GLIA, ya que este tratamiento no está disponible en el país y requiere un estudio detallado para incluirla ya que cobija apenas una población específica con FQ.
20	En pacientes con fibrosis quística todas las técnicas de higiene bronquial son igualmente efectivas, por lo cual se recomienda el uso de cualquiera de ellas para mejorar el trasporte de moco a corto plazo, teniendo en cuenta las preferencias del paciente y/o del cuidador.	Se aplicará GLIA
26	Se recomienda que en los pacientes con fibrosis quística mayores de 10 años se realice anualmente una prueba de tolerancia oral a la glucosa para tamización y diagnóstico temprano de la DRFQ*. Se considera positivo un resultado ≥ 200mg/dl a las 2h. Si el paciente es sintomático no requiere confirmación del diagnóstico. En el paciente asintomático se recomienda una segunda prueba para confirmar el diagnóstico.	Se aplicará GLIA

Como se mencionó anteriormente, el GDG aplicó el instrumento GLIA a algunas de las recomendaciones priorizadas. En la Tabla 26 se presentan los dominios del instrumento GLIA aplicados a las recomendaciones trazadoras.

Tabla 26 Dominios del instrumento GLIA

Dominio	Contenido
Generales	Preguntas acerca de la credibilidad de los autores, la definición de la población objeto de la GPC, si se prevén estrategias para la implementación y la diseminación, si cuenta la GPC con herramientas de diseminación como guía de referencia, herramientas educativas, etc. si hay diferencia jerárquica en las recomendaciones de la guía?, si esto se refleja en la estructura?, si se aclara el orden de aplicación de las recomendaciones?, si hay consistencia interna?.
Decidability"	Define bajo qué circunstancias hacer algo.
Ejecutabilidad	Define qué hacer exactamente bajo las circunstancias definidas.
Efecto en el proceso de atención	Grado de impacto que la recomendación tiene sobre el curso normal de un proceso de atención.
Presentación y formato	Grado en el que la recomendación es reconocible y sucinta.
Desenlaces medibles	Grado en el cual la guía identifica desenlaces finales para evaluar el efecto de la implementación de la recomendación.

OPCIONES DE RESPUESTA	
S	La recomendación responde a este criterio plenamente.
N	La recomendación NO se ajusta a este criterio.
?	El evaluador no está en condiciones de abordar esta pregunta debido a insuficiente conocimiento o experticia en el tema.
N/A	El criterio no se aplica a esta recomendación.

En la Tabla 27 se muestran los resultados de la aplicación de GLIA a las recomendaciones trazadoras.

Tabla 27 Instrumento GLIA para recomendaciones trazadoras

GLOBAL CONSIDERATIONS						
		R2	**R4a**	**R14**	**R20**	**R26**
1	Does the guideline clearly define the target patient population?	S	S	S	S	S
2	Does the guideline clearly define its intended audience (i.e., types of providers)?	S	S	S	S	S
3	Are the settings in which the guideline is to be used clearly described?	S	S	S	S	S
4	Do the organization(s) and author(s) who developed the guideline have credibility with the intended audience of the guideline?	S	S	S	S	S

5	Does the guideline suggest strategies for implementation or tools for application e.g., a summary document, a quick reference guide, educational tools, patients' leaflets, online resources or computer software?	S	S	S	S	S
6	Is it clear in what sequence the recommendations should be applied?	S	S	S	S	S
7	Is the guideline internally consistent, i.e., without contradictions between recommendations or between text recommendations and flowcharts, summaries, patient education materials, etc.?	S	S	S	S	S
8	Are all recommendations easily identifiable, e.g., summarized in a box, bold text, underlined, etc.?	S	S	S	S	S
9	Are all recommendations (and their discussions) concise?	S	S	S	S	S

EXECUTABILITY– (exactly what to do)						
		R2	**R4a**	**R14**	**R20**	**R26**
10	Is the recommended action (what to do) stated specifically and unambiguously? That is, would the intended audience execute the action in a consistent way?	S	S	S	S	S
11	Is sufficient detail provided or referenced (about how to do it) to allow the intended audience to perform the recommended action.	S	S	S	S	S

DECIDABILITY – (precisely under what conditions (e.g., age, gender, clinical findings, laboratory results) to do something)						
		R2	**R4a**	**R14**	**R20**	**R26**
12	Would the guideline's intended audience consistently determine whether each condition in the recommendation has been satisfied? That is, is each and every condition described clearly enough so that reasonable practitioners would agree when the recommendation should be applied?	S	S	S	S	S
13	Are all reasonable combinations of conditions addressed?	S	S	S	S	S
14	If this recommendation contains more than one condition, is the logical relationship (ANDs and ORs) between conditions clear?	NA	S	NA	NA	NA

VALIDITY – (the degree to which the recommendation reflects the intent of the developer and the quality of evidence)						
		R2	**R4a**	**R14**	**R20**	**R26**
15	Is the justification for the recommendation stated explicitly?	S	S	S	S	S
16	Is the quality of evidence that supports each recommendation stated explicitly?	S	S	S	S	S

FLEXIBILITY – (the degree to which a recommendation permits interpretation and allows for alternatives in its execution)						
		R2	**R4a**	**R14**	**R20**	**R26**
17	¿Is the strength of each recommendation stated explicitly? Note: Strength of recommendation reflects anticipated level of adherence and is different from quality of evidence (question 16). Potential statements to satisfy this criterion might include "Strong recommendation", "Standard", Clinical option", etc.	S	S	S	S	S
18	Does the recommendation specify patient characteristics (such as coincident drug therapy and common co-morbid conditions) that require or permit individualization?	N	S	S	S	S
19	Does the recommendation specify practice characteristics (such as location and availability of support services) that require or permit modification?	N	N	N	S	S

EFFECT ON PROCESS OF CARE – (the degree to which the recommendation impacts upon the usual workflow of a care setting)						
		R2	**R4a**	**R14**	**R20**	**R26**
2	Can the recommendation be carried out without substantial disruption in current workflow?	S	S	S	S	S
21	Can the recommendation be pilot tested without substantial resource commitment? For example, buying and installing expensive equipment to comply with a recommendation is not easily reversible.	N	N	N	S	N

MEASURABILITY – (the degree to which markers or endpoints can be identified to track the effects of implementation of this recommendation)						
		R2	**R4a**	**R14**	**R20**	**R26**
22	Can adherence to this recommendation be measured? Measurement of adherence requires attention to both the actions performed and the circumstances under which the	S	S	S	S	S
23	Can outcomes of this recommendation be measured? Outcomes include such things as changes in health status, mortality, costs, and satisfaction.	S	S	S	S	S

NOVELTY/INNOVATION – (the degree to which the recommendation proposes actions considered unconventional by clinicians or patients)						
		R2	**R4a**	**R14**	**R20**	**R26**
24	Can the recommendation be performed by the guideline's intended users without acquisition of new knowledge or skills?	N	N	N	N	N
25	Is the recommendation consistent with existing attitudes and beliefs of the guideline's intended audience?	S	S	S	S	S
26	Is the recommendation consistent with patient expectations? In general, patients expect their concerns to be taken seriously, benefits of interventions to exceed risks, and adverse outcomes to fall within an acceptable range.	S	S	S	S	S

COMPUTABILITY (only applicable when an electronic implementation is planned for a particular setting) the ease with which a recommendation can be operationalized in an electronic information system						
		R2	**R4a**	**R14**	**R20**	**R26**
27	Are all patient data needed for this recommendation available electronically in the system in which it is to be implemented?	S	S	S	S	S
28	Is each condition of the recommendation defined at a level of specificity suitable for electronic implementation?	N	S	S	S	S
29	Is each recommended action defined at a level of specificity suitable for electronic implementation?	S	S	S	S	S

30	Is it clear by what means a recommended action can be executed in an electronic setting, e.g., creating a prescription, medical order, or referral, creating an electronic mail notification, or displaying a dialog box?	S	S	S	S	S

Fuente: GuideLine Implementability Appraisal v. 2.0 Nitu Kashyap, MD, Jane Dixon, PhD, George Michel, MS, Cynthia Brandt, MD, MPH, Richard N. Shiffman, MD, MCIS Yale Center for Medical Informatics, New Haven, CT. 2005-2011

7.3.3 Identificación de barreras y facilitadores de las recomendaciones priorizadas

Dentro de Guía metodológica se mencionan como posibles barreras para la implementación las siguientes:

- GPC muy larga y compleja
- GPC con formato poco amistoso con el usuario
- GPC que no tengan aplicabilidad local
- GPC que recomiendan el uso de equipos o terapias no accesibles.
- GPC que no incluyen el contexto social de aplicación que incluye la respuesta de los pacientes, trabajadores de la salud, organizaciones etc.
- Las barreras se pueden relacionar con la estructura de las organizaciones, actitudes hacia el cambio, cultura de trabajo, visión de los responsables de la política entre otras.

El GDG consideró la realización de lluvia de ideas para determinar las posibles barreas y facilitadores de las recomendaciones priorizadas, basándose en la clasificación de los tipos de barreras que se expone a continuación en la Tabla 28, taxonomía de las barreras de implementación.

Tabla 28 Tabla Taxonomía de las barreras de implementación

Niveles de actuación de barreras	Tipo de barreras	Ejemplos
Innovación	Factibilidad Credibilidad Accesibilidad Atracción	GPC concebidas como inconvenientes o difíciles, recomendaciones que implican cambios en la práctica o en el comportamiento.
Individual profesional	Concientización Conocimiento Actitud Motivación de cambio Rutinas de comportamiento	Los clínicos no están de acuerdo con las recomendaciones o los desenlaces. No hay incentivos.
Pacientes	Conocimiento Habilidades Actitud Adherencia	Creencias que contradicen la recomendación, el paciente puede esperar ciertos servicios.
Contexto social	Opinión de colegas Cultura de red Colaboración Liderazgo	Opinión local de líderes puede aumentar el uso de intervenciones poco efectivas. La GPC no cuenta con el apoyo delas asociaciones científicas.
Contexto organizacional	Procesos de cuidado Personal Capacidades Recursos Estructuras	Estructura organización al de cada institución.

Contexto político y económico	Acuerdos financieros Regulaciones Políticas	La asignación de recursos no contempla ciertas recomendaciones.
Proceso de implementación	Plan de implementación y evaluación	Método inadecuado de implementación o empleo de una sola estrategia.
Calidad de la guía	Calidad del reporte No inclusión de una versión simplificada	Guía compleja, con defectos en la metodología, sin versiones simples de acuerdo al usuario.

Modificado parcialmente de: grupo de métodos para el desarrollo de Guías de Práctica Clínica. Grupo de evaluación de tecnologías y políticas en salud (GETS), Instituto de Investigaciones Clínicas, Universidad Nacional de Colombia. Manual para el desarrollo de Guías de Práctica Clínica basadas en la evidencia 2010.

Una vez se han identificado las posibles barreras, el GDG propuso estrategias para superar las barreras y además los facilitadores de las mismas. Estos facilitadores corresponden a personas, organizaciones o áreas que pueden eliminar o reducir las barreras, teniendo en cuenta el contexto local.

A continuación se exponen: generalidades sobre barreras y facilitadores de la GPC, la Tabla 29 Herramienta 14. Matriz para la identificación de barreras y facilitadores para cada recomendación priorizada.

Generalidades sobre barreras y facilitadores de la GPC en FQ

Se ha desarrollado una GPC para la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de la FQ en donde se han reunido expertos clínicos y metodológicos para hacer las mejores recomendaciones acordes a la realidad del país.

Esta guía se ha realizado bajo rigurosos requisitos metodológicos, fortaleza que garantiza el Ministerio de Salud y Protección Social como ente gestor de la guía y ente rector de la salud en Colombia, lo que confiere importancia y confiabilidad a la guía.

Sin embargo, es posible encontrar dificultades para la implementación de esta guía, que pueden ser en parte la razón por la cual el pronóstico de vida de nuestros pacientes aún no alcanza lo logrado en otros países desarrollados.

Las inequidades que ocurren en países en desarrollo debido a las disparidades socioeconómicas no pueden ser una barrera para la óptima atención en salud de estos pacientes y todos los esfuerzos deben enfocarse hacia mantener los mejores estándares de atención. Independiente del sistema de salud que se tenga, se debe propender por lograr tener el modelo de atención de la FQ de acuerdo a los mejores estándares recomendados internacionalmente.

No todas las recomendaciones de una GPC podrán llevarse a la práctica en todos los servicios. Las condiciones y las dinámicas institucionales, el contexto institucional y social, la presencia de barreras y facilitadores, la viabilidad de la puesta en marcha de las recomendaciones, la factibilidad económica

y los recursos disponibles, entre otros muchos aspectos, pueden dificultar o favorecer la implementación (41).

En el contexto de implementación de GPC, las barreras hacen referencia a aquellos factores que pueden impedir, limitar o dificultar el que las recomendaciones planteadas puedan llevarse a la práctica y que tanto los profesionales de la salud como los pacientes se adhieran a ellas, mientras que los facilitadores se refieren a aquellos factores que propician o favorecen los cambios (41).

Es de gran relevancia que el GDG priorice las recomendaciones para la implementación e identifique barreras, estrategias de cambio y facilitadores, como un método de análisis de los principales problemas y factores que pueden influir en el proceso de implementación de una GPC, buscando conseguir la utilización sistemática de la mejor evidencia científica disponible.

Cada organización debe identificar las barreras más relevantes, orientado a seleccionar las intervenciones más adecuadas en el proceso de implementación de la guía, para asegurar que será aceptada e implementada por los profesionales a quienes va dirigida.

Es por esta razón que a continuación se describirán las barreras generales identificadas durante la realización de la guía en las áreas de prevención, diagnóstico y tratamiento y los facilitadores propuestos para casa una de ellas.

Prevención y diagnóstico

1. Una de las principales barreras para el diagnóstico y la prevención de la FQ es la dificultad de contar con paneles de mutaciones específicos para nuestra población, lo que hace que el costo de la realización de la secuenciación completa del gen CFTR se incremente. Hay pocos laboratorios en Colombia que realicen estudios moleculares de manera confiable. Una vez se confirmen las mutaciones que porta el paciente, puede haber dificultades para que el paciente acceda a una adecuada y confiable consejería genética. Esto se supera cuando el paciente es remitido a los centros de atención especializados donde idealmente se debe contar con genetista clínico o consejero.

2. Otro factor importante en la precisión diagnóstica del paciente con FQ radica en la diversidad de métodos para realizar las pruebas de electrolitos en sudor, muchas veces sin la calidad requerida y el desconocimiento de los profesionales para la interpretación de éstas. Es necesario igualmente que se pueda tener mejor acceso a estas pruebas, ya que en algunas regiones no se cuenta con ellas. Implementar técnicas confirmatorias en sitios de referencia mejora la calidad de estas pruebas.

3. Es ampliamente aceptado que los desenlaces para los pacientes que están al cuidado de equipos multi e interdisciplinarios o centros especializados de FQ son mejores que los que no lo tienen. Muchas de las recomendaciones emitidas en esta guía se podrán cumplir con mayor facilidad si se

cuenta con los centros de atención especializada multidisciplinaria para mejorar los desenlaces en salud de este grupo de pacientes, así como la estandarización de técnicas de laboratorio y procedimientos requeridos. En este momento se cuenta con muy pocos centros de atención en FQ en Colombia o equipos interdisciplinarios, que podría ser una barrera para atender estos pacientes y para aplicar las recomendaciones sugeridas. Es necesario fortalecer este proceso y facilitar en el marco de nuestro sistema de salud la conformación y la gestión de dichos grupos. Es posible que cumplir todos los requisitos inicialmente no sea tarea fácil, pero debe haber un compromiso de realizar planes de mejoramiento progresivos una vez iniciado el centro de atención especializada. Si bien esta guía no incluyó alguna recomendación específica sobre tales centros, las recomendaciones deben articularse con la necesidad de un enfoque y una atención interdisciplinaria para los pacientes con FQ.

4. Aunque esta guía no se enfocó en recomendaciones para lactantes diagnosticados por tamización neonatal, esperamos que cada vez más los pacientes sean diagnosticados antes del año. De acuerdo a la recomendación de los estudios de costo efectividad el ideal sería poder implementar las técnicas que mejor le convengan al país para hacer detección temprana de los casos. Se ha demostrado que esto impacta positivamente varios desenlaces clínicos en estos pacientes.

5. Como se ha mencionado, una barrera para el cumplimiento adecuado de las recomendaciones propuestas en la guía es la dificultad para difundir ésta a todos los profesionales que atienden población infantil, pues en ellos recae la responsabilidad de detectar el mayor número de casos de manera temprana. Es por esta razón que es fundamental tener un plan de difusión de la información para que todos los profesionales de la salud tengan acceso a ella.

Tratamiento

1. La limitación de camas hospitalarias en especial en las épocas de pico epidemiológico respiratorio, afectaría la posibilidad de tratar de manera temprana y agresiva las exacerbaciones pulmonares, en especial por *Pseudomonas aeruginosa,* cuando se requieran ciclos de antibióticos endovenosos. Como alternativa se propone fortalecer una red de atención domiciliaria igualmente especializada que permita atender de manera similar a la hospitalización al paciente, pero en su domicilio.

2. Algunos antibióticos necesarios para manejar ciertos gérmenes presentes en las exacerbaciones pulmonares de los pacientes con FQ como por ejemplo la tobramicina endovenosa, o la ticarcilina - clavulonato no están disponibles en nuestro país, requiriéndose en determinados casos para el manejo de las infecciones.

3. La medición de niveles séricos de aminoglucósidos es de mucha importancia para quienes reciben múltiples ciclos de antibióticos de esta familia, pero en nuestro país no se ha implementado su medición como parte del protocolo de manejo de los pacientes con FQ, convirtiéndose en una

barrera más en el seguimiento de estos pacientes. Es importante contar con químicos de farmacia clínicos que apoyen los grupos en centros especializados y garantizar que se realice un seguimiento integral.

4. Los costos de la enfermedad (medicamentos, hospitalizaciones), son una limitación para el adecuado cumplimiento de los estándares de atención. También los múltiples requisitos para acceder a medicamentos que están fuera del plan obligatorio de salud (POS), requiriendo que los pacientes tengan que recurrir a acciones judiciales para su entrega.

5. Una barrera identificada para la adecuada adherencia a la terapia respiratoria es la pobre oferta de dispositivos apropiados para realizar técnicas de aclaramiento de la vía aérea autoadministrada.

6. Existen otros factores limitantes en los desenlaces de la enfermedad que deben ser abordados y tenidos en cuenta para garantizar un manejo integral; dentro de estos se encuentran: el estrato socioeconómico de los pacientes y sus posibles limitaciones económicas, el alto costo de la enfermedad, los diferentes desplazamientos que deben realizar para su atención, los copagos exigidos, y el entorno al que están expuestos: hacinamiento, cigarrillo, drogas, malnutrición, pobreza.

Una vez se han identificado las posibles barreras, el GDG propuso estrategias para superar las barreras y además los facilitadores de las mismas. Estos facilitadores corresponden a personas, organizaciones o áreas que pueden eliminar o reducir las barreras, teniendo en cuenta el contexto local.

Tabla 29 Herramienta 14. Matriz para la identificación de barreras y facilitadores

Recomendación 2 En pacientes con fibrosis quística que presentan colonización inicial por *Pseudomonasaeruginosa*, los diferentes esquemas de administración de antibióticos nebulizados (tobramicina o Colistina) han mostrado ser igualmente efectivos para su erradicación y tiempo libre de nueva colonización por este germen.	
Barreras potenciales	Estrategias de solución y facilitadores
- Los antibióticos nebulizados en mención requieren diligenciamiento de formato no POS, al igual que los equipos o dispositivos necesarios para su administración. Además implican copagos. - Tobramicina debe nebulizarse mediante equipo y dispositivo específicos (compresor y nebulizador). - Colisitina debe diluirse en agua destilada o solución salina normal y nebulizarse mediante equipo y máscara. - Los equipos y dispositivos para el uso de los antibióticos en cuestión requieren mantenimiento, cambios periódicos (compresor cada cinco años, nebulizador 2 veces al año) y medidas estrictas de higiene - Los medicamentos tienen alto costo. - El tiempo de nebulización de los medicamentos puede variar cuando las condiciones de mantenimiento del equipo de nebulización no son óptimas. - El entorno sociocultural puede influenciar la preferencia de los pacientes. - La centralización de los medicamentos en las ciudades principales puede dificultar el acceso oportuno a los mismos. Además, la dificultad del paciente para el desplazamiento limita el acceso. - Falta de profesionales especializados en áreas geográficas distantes.	- Los antibióticos nebulizados tienen registro INVIMA. - Los antibióticos nebulizados tienen precio regulado por el MSPS. - Disponibilidad de equipos o dispositivos necesarios para la administración en el país. - La educación sobre el uso, la higiene y el cuidado de los dispositivos y equipos necesarios para la administración favorece la optimización del tratamiento. - Contar con un sistema descentralizado o una red de apoyo para la adquisición de medicamentos facilita su disponibilidad oportuna. - La educación del paciente sobre el manejo de la colonización inicial por *Pseudomonas aeruginosa* y en general de la enfermedad respiratoria contribuye a la adherencia y cumplimiento de la terapia. -La GPC cuenta con el apoyo de varias Asociaciones Científicas, especialmente la ACNP, para adecuada difusión. - Puntos de buena práctica que especifican las condiciones que definen la colonización inicial por *P.aeruginosa* y la erradicación. - Educación a profesionales de la salud sobre indicación y esquema antibiótico. - Contar con red de apoyo especializada interdisiciplinaria e interregional para apoyar el tratamiento.

Recomendación 14 En pacientes con FQ e infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa* se recomienda administrar antibiótico nebulizado (tobramicina o Colistina) o inhalado (tobramicina) a largo plazo por cuanto mejora el VEF1 y disminuye las hospitalizaciones por exacerbaciones.	
Barreras potenciales	Estrategias de solución y facilitadores
- Los antibióticos nebulizados en mención requieren diligenciamiento de formato no POS, al igual que los equipos o dispositivos necesarios para su administración. Además implican copagos. - Los equipos y dispositivos para el uso de los antibióticos en cuestión requieren mantenimiento, cambios periódicos (compresor cada cinco años, nebulizador 2 veces al año) y medidas estrictas de higiene. - El antibiótico en polvo seco requiere diligenciamiento de formato no POS, una técnica inhalatoria adecuada y se usa en pacientes mayores de 6 años. - Tobramicina debe nebulizarse mediante equipo y dispositivo específicos (compresor y nebulizador). - Colisitina debe diluirse en agua destilada o solución salina normal y nebulizarse mediante equipo y nebulizador. - Los medicamentos tienen alto costo. - El tiempo de nebulización de los medicamentos puede variar cuando las condiciones de mantenimiento del equipo de nebulización no son óptimas. - El entorno sociocultural puede influenciar la preferencia de los pacientes. - La centralización de los medicamentos en las ciudades principales puede dificultar el acceso oportuno a los mismos. Adicionalmente, la dificultad del paciente para el desplazamiento limita el acceso. -Desconocimiento médico de las indicaciones y esquemas de tratamiento. - Falta de profesionales especializados en áreas geográficas distantes.	- Los antibióticos nebulizados y en polvo seco tienen registro INVIMA. - Los antibióticos nebulizados y en polvo seco tienen precio regulado por el MSPS. - Disponibilidad de antibiótico nebulizado o inhalado para pacientes mayores de 6 años. - Disponibilidad de equipos o dispositivos necesarios para la administración en el país - La educación sobre el uso y el cuidado de los dispositivos y equipos necesarios para la administración favorece la optimización del tratamiento. - Contar con un sistema descentralizado o red de apoyo para la adquisición de medicamentos facilita su disponibilidad oportuna. - Contar con autorización de medicamentos por período prolongado. - La educación del paciente sobre el manejo de la infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa*, la técnica de administración de los medicamentos, la higiene y el cuidado de los equipos y dispositivos utilizados para su administración, y en general de la enfermedad respiratoria, contribuye a la adherencia y cumplimiento de la terapia. -La GPC cuenta con el apoyo de varias Asociaciones Científicas, especialmente la ACNP, para adecuada difusión. - Puntos de buena práctica que especifican las condiciones que definen la infección crónica por *Pseudomonasaeruginosa*. -La educación a profesionales de la salud mejora la indicación y el esquema del tratamiento. - Contar con red de apoyo especializada interdisiciplinaria e interregional para orientar el tratamiento.

Recomendación 4a En pacientes con fibrosis quísticamayores de 5 años se recomienda evaluar la función pulmonar mediante la curva flujo-volumen (VEF1) para clasificar y monitorizar el deterioro pulmonar.	
Barreras potenciales	Estrategias de solución y facilitadores
- En algunos pacientes pequeños, aún cuando sean mayores de 5 años, puede ser difícil la realización de la curva flujo volumen ya que requiere maniobras de espiración forzada. - Algunos profesionales desconocen la indicación o la interpretación adecuada de la prueba. - En algunas áreas del país no se dispone de la prueba en mención debido a centralización del servicio. - Dificultades del paciente para el desplazamiento a la prueba por localización geográfica. - Algunas instituciones o profesionales quienes realizan la prueba, tienen dificultades en la implementación o la técnica adecuadas.	- La educación a profesionales de la salud (médicos generales y especialistas) sobre la importancia de la evaluación funcional, los criterios de solicitud y la interpretación adecuada de la curva flujo volumen, fomenta la solicitud oportuna, la clasificación y monitorización apropiadas del deterioro pulmonar de los pacientes. - La educación a profesionales (terapeutas y médicos) sobre la técnica de la curva flujo volumen facilita la realización adecuada. - Examen incluido dentro del POS -Mejorar el acceso a la prueba, posibilitando la descentralización del servicio o contar con una red de apoyo. -Vigilancia o monitoreo de la implementación de la técnica de la prueba, la cual debe seguir los estándares definidos internacionalmente para su apropiada realización. -Puntos de buena práctica sobre la periodicidad e indicación de la prueba. - Ofrecer la prueba dentro de un paquete de atención para los pacientes con esta patología. - Examen de bajo costo.

Recomendación 20 En pacientes con fibrosis quística todas las técnicas de higiene bronquial son igualmente efectivas, por lo cual se recomienda el uso de cualquiera de ellas para mejorar el trasporte de moco a corto plazo, teniendo en cuenta las preferencias del paciente y/o del cuidador.	
Barreras potenciales	Estrategias de solución y facilitadores
- Algunos profesionales de la salud desconocen las técnicas de higiene bronquial y la forma de realizarlas. - Entrenamiento inadecuado de los pacientes. - Algunos pacientes (especialmente los adolescentes) o cuidadores no aceptan la realización de las técnicas de higiene bronquial por desconocimiento o falta de organización del tiempo para efectuarlas. - Algunas técnicas de higiene bronquial se operativizan con ayuda de dispositivos respiratorios que no están incluidos en el POS, sin embargo su uso optimiza los desenlaces clínicos respiratorios. - Falta de medidas adecuadas de higiene de los dispositivos respiratorios. - Falta de comunicación adecuada con el paciente para motivar el uso de las técnicas y tener en cuenta las preferencias del mismo.	- La educación a profesionales de la salud (no solo terapeutas respiratorias sino médicos) sobre la importancia de la terapia respiratoria, la posibilidad de usar diversas técnicas de higiene bronquial y las características de las mismas, mejora la indicación a los pacientes y la adherencia. - La educación a pacientes, padres o cuidadores favorece la adquisición de competencias para la realización de la higiene bronquial de manera ambulatoria y permanente con y sin ayuda de dispositivos. Además es importante la capacitación sobre medidas de higiene de dispositivos y prevención de infección. - Posibilitar el acceso a dispositivos respiratorios mediante ajustes en la regulación para su adquisición. - Desinstitucionalización del servicio de terapia respiratoria, permitiendo mayor atención a nivel ambulatorio. - Esta guía contiene un anexo específico sobre técnicas de terapia respiratoria que fortalece el componente educativo. - La guía para padres facilita la adquisición de conocimientos sobre la relevancia y las claves de la terapia respiratoria. -Inclusión dentro del paquete de atención de los pacientes los dispositivos (acapella, flutter, entre otros).

Recomendación 26	
Se recomienda que en los pacientes con fibrosis quística mayores de 10 años se realice anualmente una prueba de tolerancia oral a la glucosa para tamización y diagnóstico temprano de la DRFQ*. Se considera positivo un resultado ≥ 200mg/dl a las 2h. Si el paciente es sintomático no requiere confirmación del diagnóstico. En el paciente asintomático se recomienda una segunda prueba para confirmar el diagnóstico.	
Barreras potenciales	Estrategias de solución y facilitadores
- Dificultades en la implementación técnica de la prueba (dosificación de la carga de glucosa, precisión en la medida de la misma) en los laboratorios clínicos. - Desconocimiento o variabilidad en la interpretación de la prueba por parte de los profesionales de la salud. - Eventual falta de colaboración del paciente para la realización de la prueba por incluir más de una medición. - Cultura del paciente frente a la toma de paraclínicos. - Dificultades del paciente para el desplazamiento a la prueba por localización geográfica.	- Educación al personal de la salud (laboratorio clínico) sobre las precisiones técnicas. - Educación a los profesionales de la salud sobre la importancia y la interpretación adecuada de la prueba. - Puntos de buena práctica que detallan criterios diagnósticos de DRFQ. - Se incluye anexo con las características de la prueba. - Regulación de la prueba en el POS o inclusión en un paquete de atención integral para los pacientes. - Educación al paciente acerca de la importancia y los pasos de la prueba. - Vigilancia de la implementación de la prueba en los laboratorios.

Recomendación 2 Se recomienda la tamización neonatal para el diagnóstico temprano de fibrosis quística, para mejorar el estado nutricional, el crecimiento, los niveles de vitaminas A, D y E, la función pulmonar y la sobrevida.	
Barreras potenciales	Estrategias de solución y facilitadores
- No existe estrategia de tamización neonatal en Colombia. - No disponibilidad de panel especifico de mutaciones para la población colombiana para la aplicación de la estrategia TIR/ADN. - La estrategia TIR/TIR no demostró costo-efectividad en la evaluación económica sin embargo no fue comparada con otras estrategias por no disponer del panel especifico de mutaciones.	- Implementar y regular la estrategia de tamización neonatal que se ajuste a la situación actual de Colombia. - Establecer las mutaciones de los pacientes con FQ en Colombia, mediante estudio molecular con el fin de identificar las mutaciones más frecuentes y definir el panel de mutaciones. - Evidencia clínica que soporta la importancia de la tamización neonatal en termino de desenlaces clínicos - Educación a los profesionales de la salud sobre interpretación de la tamización una vez este disponible.

Recomendación 9	
En pacientes con fibrosis quística y exacerbación pulmonar, el GDG recomienda seguir las indicaciones sobre antibióticos que se muestran en el anexo 8. antibioticoterapia, las cuales se basan en estudios de farmacodinamia/farmacocinética de los principales antibióticos empleados en esta patología, dado que no se encuentra evidencia en estudios aleatorizados que avalen las diferentes dosis de antibióticos orales y endovenosas para el manejo empírico de los gérmenes mencionados; *Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Stenotrophomonas maltophilia, Burkholderia cepacia complex y micobacterias*. No obstante lo anterior, el peso de la experiencia clínica ha confirmado que los pacientes con infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa* y exacerbación, mejoran con antibióticos recomendados.	
Barreras potenciales	Estrategias de solución y facilitadores
- Medicamentos de alto costo. - Varios medicamentos con formulación no POS. - Exacerbaciones que requieren manejo hospitalario con antibióticos de alto costo. - Desconocimiento de los profesionales de salud sobre el tratamiento rápido y agresivo de la exacerbación pulmonar. - Desconocimiento de tipos y dosis adecuada de antibióticos de acuerdo al germen que causa la exacerbación. - Entorno sociocultural que influencia al paciente para la adherencia al tratamiento (ambulatorio y en ocasiones hospitalario). - Dificultad para el desplazamiento de los pacientes para adquirir los medicamentos. - Algunos medicamentos endovenosos requieren medición de niveles séricos (aminoglucósidos y vancomicina).	- Regulación de precios de los medicamentos - Inclusión de medicamentos dentro del POS - Capacitación a profesionales de la salud sobre manejo adecuado de las exacerbaciones en FQ, elección del medicamento adecuado de acuerdo a cada germen y dosis e intervalos de administración apropiada. - Mejoramiento de la implementación de los planes de hospitalización domiciliara o de hospitalización día para tratamiento antibiótico endovenoso. - Educación a pacientes sobre medidas de prevención de infección cruzada e higiene bronquial, identificación temprana de exacerbación pulmonar y la importancia del manejo para optimizar adherencia. - Red de apoyo para el despacho de los medicamentos. - La guía contiene anexo sobre: medicaciones para tratamiento de las infecciones de acuerdo al germen causal con dosis, intervalos de administración y precauciones o cuidados.

Recomendación 19b En pacientes con fibrosis quística, mayores de 18 años con VEF1 > 40% se sugiere la administración de manitol considerando su impacto positivo en la disminución de las exacerbaciones y su beneficio a corto plazo en la función pulmonar (mejoría del VEF1).	
Barreras potenciales	Estrategias de solución y facilitadores
- Medicamento no disponible en el país. - Beneficia a una población específica de pacientes con FQ. - Posibilidad de alto costo. - Generaría un proceso de evaluación extenso para su posible inclusión dentro de la terapia estándar del paciente con FQ.	- Comparación en términos de costo-efectividad con otras estrategias equivalentes. - Articulación de un equipo interdisciplinario para evaluar la pertinencia de su inclusión dentro del tratamiento estándar de pacientes con FQ en Colombia. - Educación a profesionales de la salud y pacientes sobre el manejo respiratorio con manitol.

8.4 ESTRATEGIAS Y SOPORTE A LA IMPLEMENTACIÓN POR PARTE DEL GDG

7.4.1 Herramientas de soporte para implementación

Como GDG se sugiere la construcción de herramientas especiales como sets de diapositivas, lista de chequeo, escenarios clínicos para aplicar a las recomendaciones prioritarias.

7.4.2 Desarrollo de las herramientas de implementación

El GDG puede contribuir al desarrollo de las herramientas especiales con el fin de facilitar el proceso de implementación en articulación con el Ministerio de la Protección Social, de manera que los contenidos que se socialicen a través de estas herramientas respondan a preguntas útiles, involucrando un formato de presentación adecuada.

7.4.3 Estrategias para la implementación

El GDG plantea las siguientes estrategias como principales estrategias de apoyo a la implementación de la GPC:

- Capacitación a profesionales de la salud involucrados en prevención, el diagnóstico, e tratamiento y la rehabilitación de los pacientes con FQ: Con esta estrategia se busca adquisición de competencias para el abordaje integral de la enfermedad, enfatizando en los aspectos que contiene la guía de acuerdo con el área de desempeño del profesional de la salud.

- Remisión a especialista: Con esta estrategia se pretende lograr una remisión oportuna y eficiente del paciente con FQ para la atención multidisciplinaria y especializada que requiere. Para su desarrollo es necesario el entrenamiento de médicos generales, estudiantes de posgrado en pediatría y medicina interna, entre otros, con respecto a los criterios de remisión.

9 INDICADORES DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

Con el propósito de apoyar los procesos de implementación, evaluación de adherencia a recomendaciones y medición de impacto de la presente guía, el GDG consideró la formulación de varios indicadores, teniendo en cuenta una correlación con las recomendaciones priorizadas. Es de señalar que el GDG mediante consenso construyó los indicadores dado que estos no se encontraron en las GPC consultadas, a las cuales se les aplicó previamente el instrumento AGREE II.

Para la elaboración de los indicadores se tuvieron en cuenta los conceptos expuestos en la Guía metodológica.

Definición de indicador

Un indicador es una variable cuantitativa de resumen que busca describir, en pocos números, el mayor detalle posible de un sistema con el objetivo de medir la calidad de la atención y los servicios. Esta medición se puede hacer creando indicadores de calidad que describan el cumplimiento de los desenlaces relacionados con pacientes o enfermedades específicas, siendo uno de los propósitos de esta guía estructurar indicadores de calidad en salud que permitan medir, comparar y mejorar la atención de los pacientes con FQ.

Categorías de indicadores

Los indicadores se pueden clasificar en tres categorías:

1. De estructura: En general este tipo de indicadores no se relacionarán con las GPC, pero podrían existir algunas recomendaciones en la GPC que se asocien con esta dimensión de indicadores.

2. De proceso: aquellos que describen el proceso de implementación de las recomendaciones de las GPC, miden la adherencia a procesos o recomendaciones dadas por una GPC y que están asociados a resultados en salud. Por ejemplo: proporción de pacientes que reciben antibiótico profiláctico en la hora previa a la incisión en un reemplazo total de rodilla, proporción de pacientes con depresión que son remitidos a intervención psicoterapéutica, entre otros. Describen como los procesos de atención se desarrollan y esto permite evaluar si estos son correctos, porque están de acuerdo con las recomendaciones de una GPC.

3. De resultado: aquellos que describen las consecuencias o desenlaces en salud de la implementación de las recomendaciones de la GPC. Estos indicadores reflejan el efecto del proceso de atención en la salud y bienestar de los pacientes. Los indicadores de desenlace pueden ser intermedios cuando reflejan cambios en variables biológicas que están asociadas con desenlaces finales en salud. En general se prefieren estos últimos pero los indicadores intermedios se presentan usualmente en forma más temprana por esto también son relevantes.

Anatomía de un indicador

El indicador tiene dos elementos principales:

1. La estructura: que corresponde al título, la lógica conceptual, la información para construirlo.
2. Los datos: representan la información que se incluye para calcular el resultado del indicador.

9.1 INDICADORES DEFINIDOS POR EL GDG

A continuación se presenta la tabla 29 que resume las categorías de indicadores de la guía, las tablas 30, 31, 32, 33 y 34 que comprende la anatomía de los 4 indicadores construidos por el GDG y la ficha técnica de los indicadores de seguimiento para la GPC de FQ.

Los indicadores a tener en cuenta pertenecieron a tres categorías tal como se muestra en la Tabla 30

Tabla 30 Categorías de indicadores: estructura, proceso o resultado

Indicadores de proceso
- Medición de la función pulmonar (Curva flujo volumen en mayores de 5 años) - Medición del estado microbiológico (Cultivos de secreción respiratoria: esputo, hisopado faríngeo) - Realización de técnicas de higiene bronquial en pacientes con fibrosis quística - Tamización de Diabetes Relacionada con FQ (Prueba de tolerancia a la glucosa en mayores de 10 años) - Utilización de antibiótico nebulizado o inhalado (tobramicina o colistimetato de sodio) en pacientes con fibrosis quística con colonización inicial por *Pseudomonas aeruginosa*

Las siguientes tablas resumen los indicadores seleccionados por el GDG.

Tabla 31 Estructura y componentes del indicador 1

Características de la estructura	Respuestas
1. Nombre del indicador	Realización de técnicas de higiene bronquial en pacientes con Fibrosis Quística (Código CIE -10, E849)
2. Definición del indicador	Proporción de pacientes con Fibrosis Quística (Código CIE -10, E849)quienes realizan técnicas de higiene bronquial
3. ¿Qué se mide?	La realización de técnicas de higiene bronquial. Se busca medir el cumplimiento de un tratamiento estandarizado en fibrosis quística.
4. ¿Por qué se mide? (Relevancia) justificación	Es necesario que los pacientes con FQ realicen la terapia respiratoria que promueva el aclaramiento mucociliar, reduciendo el impacto del círculo vicioso característico de la enfermedad pulmonar progresiva: inflamación, obstrucción e infección. Es fundamental involucrar al paciente en su propio cuidado mediante técnicas de terapia respiratoria aplicadas de manera adecuada, oportuna y permanente y que respondan también a sus preferencias.
5. ¿Cómo se define el indicador?	De las historias clínicas en el componente de anamnesis: tratamientos que recibe el paciente.
6. ¿A quién se le mide? Población	Pacientes con diagnóstico de fibrosis quística
7. ¿Cuándo se mide?	Anual
8. ¿Se mide en números absolutos o proporciones? Fórmula	Proporción de pacientes con FQ que realizan técnicas de higiene bronquial/por cada 100 pacientes con diagnóstico de FQ
9. ¿De dónde proviene la información? Fuente de los datos	De las historias clínicas manuales o electrónicas, a partir del ítem tratamientos que recibe el paciente
10. ¿Qué tan completos y confiables son los datos?	Sesgos de selección por datos atípicos; sesgos por captura de pacientes por inadecuada clasificación diagnóstica en el CIE-10, especialmente cuando no hay claridad o precisión diagnóstica; en las historias clínicas manuales no siempre se detallan las técnicas utilizadas; las historias clínicas electrónicas generalmente no tienen

	un registro detallado de las técnicas que se utilizan.
11. ¿Existen alertas/ problemas/ limitaciones?	Falta de inclusión del uso de técnicas de higiene bronquial en la historia clínica o falta de claridad en los datos registrados en la historia clínica. Falta de comunicación adecuada con el paciente que afecta la información que él brinda al médico y el respectivo registro de datos. La aplicación de este indicador requerirá el diligenciamiento diario, por parte del paciente, del uso de técnicas de higiene bronquial en un formato diseñado para tal fin.
12. ¿Se anticipa el uso de pruebas especiales como estandarización, pruebas de significancia, procesos estadísticos para el significado de los resultados y la variabilidad?	No aplica
Otras consideraciones	
13. ¿Otras razones para incluir este indicador?	Control de calidad de la atención del paciente con FQ
14. ¿Relevancia en políticas de atención?	Ministerio de Salud y de la Protección Social
15. ¿Significado de un valor alto/ bajo del indicador?	Impacto en los desenlaces finales de los pacientes. El uso de técnicas de higiene bronquial se asocia con mejor trasporte de moco de la vía aérea. El no uso favorece la estasis de secreciones respiratorias y las consecuencias mencionadas. Un valor alto indica adherencia a una medida importante de cuidado respiratorio. Un valor bajo se opone a lo anterior.

Tabla 32 Estructura y componentes del indicador 2

Características de la estructura	Respuestas
1. Nombre del indicador	Medición de la función pulmonar a través de curva flujo volumen (VEF1)
2. Definición del indicador	Proporción de pacientes con fibrosis quística (código CIE-10, E849) mayores de 6 años con 2 curva flujo volumen/ año
3. ¿Qué se mide?	Porcentaje de pacientes con fibrosis quística (código CIE-10, E849) mayores de 6 años con 2 curva flujo volumen/año. Se busca medir el cumplimiento en la solicitud, en la realización y en la interpretación de un estudio estandarizado para la clasificación de la severidad de la enfermedad pulmonar del paciente con FQ y su seguimiento. Con este indicador se mide principalmente la realización del examen.
4. ¿Por qué se mide? (Relevancia)	Los pacientes con FQ mayores de 6 años requieren evaluación de la función pulmonar de manera periódica, con el fin de monitorizar la progresión de la enfermedad pulmonar. La medición espirométrica del VEF 1 es un indicador utilizado con frecuencia en la práctica clínica para evaluar incluso la presencia de una exacerbación pulmonar y la respuesta obtenida con el tratamiento.
5. ¿Cómo se define el indicador?	De las historias clínicas manuales o electrónicas a partir del ítem tratamientos que recibe el paciente.
6. ¿A quién se le mide?	Todos los pacientes con FQ mayores de 6 años
7. ¿Cuándo se mide?	Anual
8. ¿Se mide en números absolutos o proporciones? Fórmula	Proporción de pacientes mayores de 6 años con 2 curva flujo volumen/año por cada 100 pacientes con FQ mayores de 6 años
9. ¿De dónde proviene la información?	De los RIPS archivo AP (seleccionar paraclínicos)
10. ¿Qué tan completos y confiables son los datos?	Cambios en códigos y subregistro de las pruebas realizadas. Diagnóstico no confiable. No codificación del diagnóstico.
11. ¿Existen alertas/ problemas/ limitaciones?	Falta de registro de la prueba por el

	prestador. Falta de inclusión del diagnóstico específico según código CIE-10.
12. ¿Se anticipa el uso de pruebas especiales como estandarización, pruebas de significancia, procesos estadísticos para el significado de los resultados y la variabilidad?	No aplica
Otras consideraciones	
13. ¿Otras razones para incluir este indicador?	Control de la calidad de la atención del paciente con FQ
14. ¿Relevancia en políticas de atención?	Ministerio de Salud y de la Protección Social
15. ¿Significado de un valor alto bajo del indicador?	Impacto en los desenlaces pulmonares finales de los pacientes: Un VEF1 alto se asocia con mejor función pulmonar. Un VEF1 bajo con disminución de la función y deterioro pulmonar.

Tabla 33 Estructura y componentes del indicador 3

Características de la estructura	Respuestas y ejemplos
1. Nombre del indicador	Estado microbiológico de los pacientes con fibrosis quística (4 cultivos de esputo/ año)
2. Definición del indicador	Proporción de pacientes con fibrosis quística (código CIE-10, E849) con 4 cultivos de esputo/ año
3. ¿Qué se mide?	Estado microbiológico de los pacientes con fibrosis quística (código CIE-10, E849) mediante cultivos de esputo. Se busca medir el cumplimiento en la solicitud, en la realización y en la interpretación de un estudio estandarizado para la identificación y seguimiento de la colonización inicial por *P. aeruginosa* y la definición de infección crónica por este germen. Con este indicador se mide principalmente realización e interpretación del examen.
4. ¿Por qué se mide? (Relevancia)	Los pacientes con FQ requieren estudio microbiológico temprano y periódico para identificación de gérmenes usuales y especiales causantes de deterioro pulmonar, así como tratamiento agresivo, temprano y oportuno una vez sean identificados. La

	presencia de infección se asocia con mayor deterioro clínico, su detección y manejo rápidos mejoran la evolución de los pacientes
5. ¿Cómo se define el indicador?	De las historias clínicas de los pacientes: componente resultados de paraclínicos.
6. ¿A quién se le mide?	Todos los pacientes con diagnóstico de FQ
7. ¿Cuándo se mide?	Anual
8. ¿Se mide en números absolutos o proporciones?	Proporción de pacientes con 4 cultivos de esputo o hisopado orofaríngeo en el año por cada 100 pacientes diagnosticados con FQ
9. ¿De dónde proviene la información?	De las historias clínicas electrónicas o manuales, de la sección resultados de paraclínicos.
10. ¿Qué tan completos y confiables son los datos?	Sesgos por captura de pacientes por inadecuada clasificación diagnóstica en el CIE-10, especialmente cuando no hay claridad o precisión diagnóstica; en las historias clínicas manuales no siempre se detallan los resultados de los paraclínicos; las historias clínicas electrónicas tienen un ítem para registro de los paraclínicos, sin embargo si no es un campo obligatorio no siempre se diligencia, o en ocasiones ese campo es registrado como sin resultados nuevos.
11. ¿Existen alertas/ problemas/ limitaciones?	Falta de inclusión del resultado del cultivo de esputo en la historia clínica o falta de claridad en los datos registrados en la historia clínica. Para la evaluación de este indicador requeriría el fomento de la inclusión de los paraclínicos como campo de registro obligatorio en la historia clínica.
12. ¿Se anticipa el uso de pruebas especiales como estandarización, pruebas de significancia, procesos estadísticos para el significado de los resultados y la variabilidad?	No aplica
Otras consideraciones	
13. ¿Otras razones para incluir este indicador?	Control de calidad de la atención del paciente con FQ
14. ¿ Relevancia en políticas de atención?	Ministerio de Salud y de la Protección Social

15. ¿Significado de un valor alto bajo del indicador?	Impacto en los desenlaces finales de los pacientes. El uso de la prueba mejora la detección de gérmenes que causan infección en pacientes con FQ. El no uso reduce la posibilidad de detección. Un valor alto se asocia con mayor adherencia a la GPC y a la conducta de identificación microbiológica temprana estandarizada. Un valor bajo a menor adherencia a éstas.

Tabla 34 Estructura y componentes del indicador 4

Características de la estructura	Respuestas y ejemplos
1. Nombre del indicador	Tamización de diabetes relacionada con fibrosis quística (prueba de tolerancia a la glucosa) en pacientes con FQ mayores de 10 años
2. Definición del indicador	Proporción de pacientes con fibrosis quística (código CIE-10, E849) mayores de 10 años con tamización de DRFQ (Código CIE -10 Familia E10, E11, E13 y E14).
3. ¿Qué se mide?	Porcentaje de pacientes con fibrosis quística (código CIE-10, E849) mayores de 10 años con tamización de DRFQ mediante prueba de tolerancia a la glucosa. Este indicador mide el cumplimiento de la solicitud, la realización y la interpretación de la prueba, especialmente su realización.
4. ¿Por qué se mide? (Relevancia)	Con la tamización se hace seguimiento al paciente, prevención y diagnóstico temprano u oportuno de la DRFQ, lo cual favorece la adopción de medidas de cuidado o la optimización de las intervenciones que eviten la progresión o las complicaciones relacionadas con esta patología.
5. ¿Cómo se define el indicador?	De las historias clínicas manuales o electrónicas a partir del ítem paraclínicos realizados al paciente.
6. ¿A quién se le mide?	Todos los pacientes con FQ mayores de 10 años
7. ¿Cuándo se mide?	Anual
8. ¿Se mide en números absolutos o	Proporción de pacientes con FQ mayores de

proporciones?	10 años con prueba de tolerancia a la glucosapor cada 100 pacientes mayores de 10 años que están diagnosticados con FQ
9. ¿De dónde proviene la información?	De los RIPS del archivo AP (seleccionar paraclínicos)
10. ¿Qué tan completos y confiables son los datos?	Cambios en códigos y subregistro de las pruebas realizadas. Diagnóstico no confiable. No codificación del diagnóstico.
11. ¿Existen alertas/ problemas/ limitaciones?	Falta de registro de la prueba por el prestador. Falta de inclusión del diagnóstico específico según código CIE-10.
12. ¿Se anticipa el uso de pruebas especiales como estandarización, pruebas de significancia, procesos estadísticos para el significado de los resultados y la variabilidad?	No aplica
Otras consideraciones	
13. ¿Otras razones para incluir este indicador?	Control de calidad de la atención del paciente con FQ
14. ¿Relevancia en políticas de atención?	Ministerio de Salud y de la Protección Social
15. ¿Significado de un valor alto bajo del indicador?	Impacto en los desenlaces finales de los pacientes. El uso de la tamizaciónaumenta la posibilidad de detección temprana de la DRFQ. El no uso indica unamenor posibilidad de detección. Un valor alto indica mejor adherencia a la GPC, mayor tamización de la DRFQ. Un valor bajo se relaciona con pobre adherencia y baja implementación de la estrategia.

Tabla 35 Estructura y componentes del indicador 5

Características de la estructura	Respuestas y ejemplos
1. Nombre del indicador	Utilización de antibiótico nebulizado o inhalado en pacientes con fibrosis quística con colonización inicial por *Pseudomonas aeruginosa.*
2. Definición del indicador	Proporción de pacientes con fibrosis quística (código CIE-10, E849) con colonización inicial por *Pseudomonas aeruginosa*, que recibieron tratamiento antibiótico nebulizado o inhalado específico (tobramicina o

	colistimetato de sodio).
3. ¿Qué se mide?	Porcentaje de pacientes con fibrosis quística (código CIE-10, E849) con colonización inicial por *Pseudomonas aeruginosa* que recibieron tratamiento antibiótico nebulizado o inhalado. Este indicador mide el cumplimiento de la prescripción del tratamiento antibiótico estandarizado.
4. ¿Por qué se mide? (Relevancia)	El tratamiento antibiótico específico contra *Pseudomonas aeruginosa* en la colonización inicial favorece la erradicación del germen, el cual está asociado con una alta tasa de morbilidad respiratoria y compromiso de la función pulmonar.
5. ¿Cómo se define el indicador?	De las historias clínicas, teniendo en cuenta el ítem tratamientos recibidos por el paciente.
6. ¿A quién se le mide?	Todos los pacientes con FQ con colonización inicial por *Pseudomonas aeruginosa*
7. ¿Cuándo se mide?	Anual
8. ¿Se mide en números absolutos o proporciones?	Proporción de pacientes con FQ con colonización inicial por *Pseudomonas aeruginosa* que recibieron tratamiento nebulizado o inhalado (tobramicina o colistimetato de sodio) por cada 100 pacientes con FQ con colonización inicial por *Pseudomonas aeruginosa.*
9. ¿De dónde proviene la información?	De las historias clínicas, del ítem tratamientos recibidos por el paciente.
10. ¿Qué tan completos y confiables son los datos?	Sesgos por captura de pacientes por inadecuada clasificación diagnóstica en el CIE-10; diagnóstico no confiable. En las historias clínicas manuales no siempre se detallan los tratamientos que recibe el paciente; las historias clínicas electrónicas tienen un ítem para registro de los tratamientos, sin embargo si no es un campo obligatorio no siempre se diligencia. Sesgos de selección por datos atípicos o no concluyentes con respecto al uso del tratamiento.
11. ¿Existen alertas/ problemas/ limitaciones?	Falta de inclusión del tratamiento que recibe el paciente para la colonización inicial por *P.* aeruginosa en la historia clínica. Falta de

	claridad en los datos registrados en la historia clínica. Podría ser necesario realizar un formato de registro del uso de la medicación que el paciente diligenciaría diariamente (durante el tiempo de tratamiento) y que lo presentaría en la consulta.
12. ¿Se anticipa el uso de pruebas especiales como estandarización, pruebas de significancia, procesos estadísticos para el significado de los resultados y la variabilidad?	No aplica
Otras consideraciones	
13. ¿Otras razones para incluir este indicador?	Control de calidad de la atención del paciente con FQ
14. ¿Relevancia en políticas de atención?	Ministerio de Salud y de la Protección Social
15. ¿Significado de un valor alto bajo del indicador?	Impacto en los desenlaces finales de los pacientes. Un valor alto indica adherencia a la GPC y mayor posibilidad de erradicación de la *P. aeruginosa,* con beneficios clínicos y funcionales para el paciente. Un valor bajo se asocia con poca adherencia e imposibilidad para erradicar el germen.

Una vez seleccionados los indicadores, el GDG aplicó las siguientes preguntas en forma progresiva de acuerdo con el NHS para evaluar la calidad del indicador, encontrando cumplimiento del indicador.

Tabla 36 Criterios de Calidad de los indicadores 1 , 2 , 3, 4 y 5

Sección	Preguntas	Cumple
A. Importancia y relevancia	A1. ¿El indicador mide los desenlaces relevantes?	Si
	A2. ¿Si se ha diseñado un set de indicadores, están estos balanceados y reflejan el espectro de desenlaces?	Si
	A3. ¿Podría el set de indicadores elegido ayudar a producir consenso alrededor de los procesos de atención?	Si
B. Validez ¿Mide el indicador realmente lo que dice medir? Podría requerir procesos de validación	B1. ¿Mide el indicador realmente el hecho?	Si

Debe cumplir con A y B para poder continuar.		
C. Viabilidad ¿Es posible acceder a los datos para calcular el indicador?	C1. ¿Existe información válida, accesible y con comparadores adecuados?	Si
	C2. ¿Si no existe información, se justifica el costo y esfuerzo adicional para conseguirla?	Si
D. Significado ¿Qué información refleja el indicador y cuál es su precisión?	D1. ¿Tiene la sensibilidad suficiente para detectar la variación suficiente que requiera mayor investigación?	Si
	D2. ¿Es fácil de interpretar cuando hay valores altos o bajos? ¿Ésta información soporta investigación adicional o una conducta?	Si
	D3. ¿Se puede entender el origen de sus resultados?	Si
	D4. ¿Los resultados del indicador pueden ser entendidos y utilizados por la audiencia específica que se desea?	Si
E. Implicaciones ¿Cuál es la acción ante el resultado?	E1. ¿Hay conocimiento suficiente del proceso que soporte cómo actuar ante los resultados del indicador?	Si
	E2. ¿El resultado del indicador induce incentivos perversos y consecuencias no intencionales?	No
	E3. ¿La frecuencia de medición del indicador asegura que se actúe en forma oportuna?	Si

En la siguiente tabla se incluye la ficha técnica de los indicadores de la GPC.

Tabla 37 Ficha técnica de los indicadores de la GPC

Tipo del indicador	Nombre del indicador	Operacionalización	Periodicidad	Fuente primaria	Meta
Proceso	Pacientes con Fibrosis Quística (Código CIE -10, E849) quienes realizan técnicas de higiene bronquial	Proporción de pacientes con FQ que realizan técnicas de higiene bronquial/por cada 100 pacientes con diagnóstico de FQ	Anual	De las historias clínicas de los pacientes , ítem tratamientos que recibe	A 1año: 30% A 3 años:70%
	Medición de la función pulmonar a través de curva flujo volumen (VEF1)	Proporción de pacientes con FQ mayores de 6 años con 2 curva flujo volumen/año por cada 100 pacientes con FQ mayores de 6 años	Anual	De los RIPS del archivo AP (seleccionar paraclínicos)	A 1 año: 20% A 3 años:60%
	Estado microbiológico de los pacientes con fibrosis quística (4 cultivos de esputo/ año)	Proporción de pacientes con FQ con 4 cultivos de esputo o hisopado orofaríngeo en el año por cada 100 pacientes diagnosticados con FQ	Anual	De las historias clínicas de los pacientes, ítem resultados de paraclínicos	A 1 año: 20% A 3 años:60%
	Tamización de diabetes relacionada con fibrosis quística (prueba de tolerancia a la glucosa) en pacientes con FQ mayores de 10 años	Proporción de pacientes con FQ mayores de 10 años con prueba de tolerancia a la glucosa por cada 100 pacientes mayores de 10 años que están diagnosticados con FQ	Anual	De los RIPS del archivo AP (seleccionar paraclínicos)	A 1 año: 20% A 3 años:60%

	Utilización de antibiótico nebulizado o inhalado en pacientes con fibrosis quística con colonización inicial por *Pseudomonas aeruginosa.*	Proporción de pacientes con FQ con colonización inicial por *Pseudomonas aeruginosa* que recibieron tratamiento nebulizado o inhalado (tobramicina o colistimetato de sodio) por cada 100 pacientes con FQ con colonización inicial por *Pseudomonas aeruginosa.*	Anual	De las historias clínicas de los pacientes, ítem tratamientos que recibe	A 1 año: 20% A 3 años:60%

10 PLAN DE ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA

El GDG recomienda que las entidades financiadoras realicen procesos de revisión y actualización de la presente GPC según sea requerido, dependiendo de la evidencia o información que base sus recomendaciones. El tiempo que debe transcurrir para la actualización de una GPC, no está bien definido, sin embargo se recomienda que los contenidos de las guías sean revisados, para verificar su vigencia o necesidad de actualización pasado un periodo de dos años a partir de la fecha de publicación del presente documento. Como temas especiales para revisar se encuentran el desarrollo permanente de intervenciones farmacológicas como por ejemplo el desarrollo de nuevos antibióticos nebulizados e inhalados y nuevos esquemas para combatir la infección crónica por los diferentes gérmenes que deterioran la función pulmonar, además del rápido desarrollo de medicamentos que corrigen y potencian el funcionamiento de la proteína CFTR y que han mostrado una eficacia significativa en determinadas mutaciones. Se sugiere que para la actualización de este documento se estructure una pregunta relacionada con nuevos medicamentos desarrollados y se profundice en preguntas con relación al manejo de pacientes con diagnóstico neonatal, en especial si se implementa esta intervención en nuestra población.

Se propone que trascurridos estos dos años se realice una nueva conformación del GDG, con el objetivo de evaluar la evidencia reciente hasta ese momento, mediante una revisión sistemática de la literatura y decidir los puntos de actualización y la metodología requerida para este fin.

Por ser tan amplios y complejos los aspectos que aborda la FQ, temas que no fueron contemplados en la presente guía, se propone el desarrollo de nuevas guías que aborden temas específicos como: complicaciones en la FQ, trasplante pulmonar, embarazo, diabetes relacionada con FQ y la implementación de programas de atención integral de FQ.

RECOMENDACIÓN PARA LA INVESTIGACIÓN

Tener evidencia en enfermedades crónicas, complejas y poco frecuentes no es fácil. A lo largo de la guía nos encontramos con muchos vacíos de conocimiento. Faltan en muchas áreas ensayos clínicos aleatorizados de buena calidad y de mayor duración para varias de las intervenciones y métodos diagnósticos. En algunos casos durante mucho tiempo se manejó la enfermedad de manera empírica sin tener estudios de alta calidad como es el caso de las enzimas pancreáticas, y fue necesario que la FDA se endureciera para exigir dichos estudios. Más recientemente el desarrollo de nuevos medicamentos están mejor soportados por evidencia de buena calidad. Resaltamos en esta sección algunas recomendaciones para investigaciones futuras:

-Desarrollar paneles de mutación específicos para la población colombiana que logren detectar un 80% de los afectados. Esto reduciría el costo de la confirmación genética no solo para los pacientes diagnosticados por clínica sino para los pacientes con diagnóstico a través de tamización neonatal.

-Estudios que comparen de manera directa cada uno de los antibióticos nebulizados o inhalados entre sí y en subpoblaciones específicas. Es clara la evidencia de su utilidad, pero al querer escoger entre las diferentes opciones nos encontramos con muy pocos estudios que se basen comparaciones entre ellos. Esta es una de las áreas con mayor desarrollo y cada vez más nos encontramos con nuevas opciones terapéuticas para el manejo a largo plazo de las infecciones crónicas por *P. aeruginosa,* el gérmen que causa la principal morbilidad y mortalidad en los pacientes con FQ. En la práctica clínica se observa que los pacientes decaen en su función pulmonar y en síntomas cuando se encuentran en el mes en que no reciben el antibiótico nebulizado, al seguir las pautas actualmente recomendadas de ciclos on-off de 28 dias, lo que también se ha documentado en los estudios. Por esta razón estudios que evalúen la antibioticoterapia administrada en esquemas continuos, posiblemente combinando 2 antibióticos diferentes puedan aportar a la mejoría de estos pacientes. En este caso, el seguimiento a más largo plazo sería importante para determinar la aparición y significancia del desarrollo de microorganismos resistentes a lo largo del tratamiento.

-Se requieren estudios a más largo plazo para evaluar los beneficios, efectos adversos y patrones de resistencia en pacientes con FQ sin *P. aeruginosa* en tratamiento con Azitromicina, y se propone administrar en esquemas intermitentes (ON-OFF), similar a los antibióticos nebulizados.

11 REFERENCIAS COMPONENTE CLÍNICO

1. Guía metodológica para la elaboración de Guías de atención integral en el Sistema General de Seguridad Social en salud Colombiano. Available from: http://www.minproteccionsocial.gov.co/salud/Paginas/Guias-de-Atencion-Integral.aspx
2. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nash ML, Ramsey BW, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. The New England journal of medicine. 1994;331(10):637-42. Epub 1994/09/08.
3. Succurro E, Marini M, Arturi F, Grembiale A, Lugara M, Andreozzi F, et al. Elevated one-hour post-load plasma glucose levels identifies subjects with normal glucose tolerance but early carotid atherosclerosis. Atherosclerosis. 2009;207(1):245-9.
4. Foundation CF. Patient Registry 2005 Annual Report. Bethesda, Maryland: Cystic Fibrosis Foundation, 2006.
5. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. The New England journal of medicine. 2005;352(19):1992-2001. Epub 2005/05/13.
6. Olveira G, Olveira C. [Nutrition, cystic fibrosis and the digestive tract]. Nutr Hosp. 2008;23 Suppl 2:71-86. Epub 2008/09/25. Nutricion, fibrosis quistica y aparato digestivo.
7. Jaramillo M, Vera-Chamorro J, Briceño G, al. e. Fibrosis Quística: aspectos gastrointestinales y nutricionales. Bogotá, Colombia: Ed. Distribuna 2006. p. 209-62.
8. Aristizabal R, Aristizabal G, Calle M, Carvajal M, Cadavid M. Protocolo Nacional de Fibrosis Quística. Comité Colombiano de Fibrosis Quística. Bogotá, Colombia: Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica, Asociación Colombiana de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica; 1998.
9. Reyes M, Aristizabal G, Leal F. Neumología pediátrica. Infección, alergia y enfermedad respiratoria en el niño. 4 ed. Bogotá, Colombia: Ed. Panamericana; 2006.
10. Flume PA, Stenbit A. Making the diagnosis of cystic fibrosis. Am J Med Sci. 2008;335(1):51-4.
11. Andersen D. Cystic fibrosis of the pandrease and its relation to celiac disease: a clinical and pathological study. Am J Dis Child. 1938(56):344-99.
12. Di Sant'Agnese P. Experiences of a pioneer researcher: discovery of the sweat electrolyte defect and the early medical history of cystic fibrosis. In: C D, editor. Cystic fibrosis in the 20th century People, events, and progress. AM, Cleveland, OH2001.
13. Gibson L, Cooke R. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. Pediatrics. 1959;23(3):545-9.
14. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. J Pediatr. 1998;132(4):589-95. Epub 1998/05/15.
15. Voter KZ, Ren CL. Diagnosis of cystic fibrosis. Clin Rev Allergy Immunol. 2008;35(3):100-6.
16. ; Available from: http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/StatisticsPage.html).
17. Bobadilla JL, Macek M, Fine JP, Farrell PM. Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations--correlation with incidence data and application to screening. Hum Mutat. 2002;19(6):575-606.
18. Macri CN, de Gentile AS, Manterola A, Tomezzoli S, Reis FC, Largo Garcia I, et al. Epidemiology of cystic fibrosis in Latin America: preliminary communication. Pediatr Pulmonol. 1991;10(4):249-53.
19. Pérez MM, Luna MC, Pivetta OH, Keyeux G. CFTR gene analysis in Latin American CF patients: heterogeneous origin and distribution of mutations across the continent. J Cyst Fibros. 2007;6(3):194-208.

20. Restrepo CM, Pineda L, Rojas-Martínez A, Gutiérrez CA, Morales A, Gómez Y, et al. CFTR mutations in three Latin American countries. Am J Med Genet. 2000;91(4):277-9.
21. Mateus H. Identificación de mutaciones y correlación Genotipo-fenotipo en pacientes colombianos afectados pro fibrosis quística. Bogotá, Colombia: Nacional de Colombia; 2005.
22. Frossard PM, Dawson KP, Das SJ, Alexander PC, Girodon E, Goossens M. Identification of cystic fibrosis mutations in Oman. Clin Genet. 2000;57(3):235-6. Epub 2000/04/27.
23. Alonso MJ, Heine-Suner D, Calvo M, Rosell J, Gimenez J, Ramos MD, et al. Spectrum of mutations in the CFTR gene in cystic fibrosis patients of Spanish ancestry. Ann Hum Genet. 2007;71(Pt 2):194-201. Epub 2007/03/03.
24. Macek M, Hamosh A, Kiesewetter S, McIntosh I, Rosenstein BJ, Cutting GR. Identification of a novel nonsense mutation (L88X) in exon 3 of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene in a native Korean cystic fibrosis chromosome. Hum Mutat. 1992;1(6):501-2.
25. Imaizumi Y. Incidence and mortality rates of cystic fibrosis in Japan, 1969-1992. Am J Med Genet. 1995;58(2):161-8.
26. Chavez-Saldana M, Yokoyama E, Lezana JL, Carnevale A, Macias M, Vigueras RM, et al. CFTR allelic heterogeneity in Mexican patients with cystic fibrosis: implications for molecular screening. Rev Invest Clin. 2010;62(6):546-52. Epub 2011/03/22.
27. Orozco L, Velázquez R, Zielenski J, Tsui LC, Chávez M, Lezana JL, et al. Spectrum of CFTR mutations in Mexican cystic fibrosis patients: identification of five novel mutations (W1098C, 846delT, P750L, 4160insGGGG and 297-1G-->A). Hum Genet. 2000;106(3):360-5.
28. Collazo T, Magarino C, Chavez R, Suardiaz B, Gispert S, Gomez M, et al. Frequency of delta-F508 mutation and XV2C/KM19 haplotypes in Cuban cystic fibrosis families. Hum Hered. 1995;45(1):55-7. Epub 1995/01/01.
29. Visich A, Zielenski J, Castaños C, Diez G, Grenoville M, Segal E, et al. Complete screening of the CFTR gene in Argentine cystic fibrosis patients. Clin Genet. 2002;61(3):207-13.
30. Cabello GM, Moreira AF, Horovitz D, Correia P, Santa Rosa A, Llerena J, et al. Cystic fibrosis: low frequency of DF508 mutation in 2 population samples from Rio de Janeiro, Brazil. Hum Biol. 1999;71(2):189-96.
31. Luzardo G, Aznarez I, Crispino B, Mimbacas A, Martínez L, Poggio R, et al. Cystic fibrosis in Uruguay. Genet Mol Res. 2002;1(1):32-8.
32. Rios J, Orellana O, Aspillaga M, Avendano I, Largo I, Riveros N. CFTR mutations in Chilean cystic fibrosis patients. Hum Genet. 1994;94(3):291-4.
33. Lay-Son G, Puga A, Astudillo P, Repetto GM, Program CGotCNCF. Cystic fibrosis in Chilean patients: Analysis of 36 common CFTR gene mutations. J Cyst Fibros. 2011;10(1):66-70.
34. Mateus H, Amado P. Tamizaje Neonatal para Fibrosis Quística en una muestra de la ciudad de Bogotá Bogotá, Colombia: Universidad del Rosario; 2011.
35. Durand J. Indice de intensidad migratoria 2010. Instituto Nacional de Migración/Centro de estudios migratorios, 2012.
36. Mateus H, Silva M. Identificación de portadores de la mutación p.F508del en la población colombiana. Bogotá, Colombia: Universidad del Rosario; 2007.
37. Keyeux G, Rodas C, Bienvenu T, Garavito P, Vidaud D, Sanchez D, et al. CFTR mutations in patients from Colombia: implications for local and regional molecular diagnosis programs. Hum Mutat. 2003;22(3):259.
38. Jay L, Mateus H, Fonseca D, Restrepo C, Keyeux G. PCR-heterodúplex por agrupamiento: Implementación de un método de identificación de portadores de la mutación más común causal de fibrosis quística en Colombia. Colombia Médica. 2006;37:176-82.

39. Vasquez C, Aristizabal R, Daza W. Registro nacional de la Fibrosis Quistica en Colombia. Primer informe. Asociación Colombiana de Neumología Pediatrica 2004. Revista Neumologia Pediatrica 2010;5(1):44-50.
40. Foundation CF. Patient Registry 2002 Annual Report. Bethesda, Maryland: Cystic Fibrosis Foundation, 2003.
41. Foundation CF. Patient Registry 2008 Annual Report. Bethesda, Maryland: Cystic Fibrosis Foundation, 2009.
42. Foundation CCF. 2008 Canadian Cystic Fibrosis Patient Data Registry Report. Toronto, Canada: Canadian Cystic Fibrosis Foundation, 2010.
43. Ouyang L, Grosse SD, Amendah DD, Schechter MS. Healthcare expenditures for privately insured people with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2009;44(10):989-96.
44. Quittner AL, Buu A, Messer MA, Modi AC, Watrous M. Development and validation of The Cystic Fibrosis Questionnaire in the United States: a health-related quality-of-life measure for cystic fibrosis. Chest. 2005;128(4):2347-54.
45. Registro americano de FQ , ECFS Patient Registry Annual Data Report 2010.
46. Bobadilla JL, Macek M, Fine JP, Farrell PM. Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutations--correlation with incidence data and application to screening. Hum Mutat. 2002;19(6):575-606.
47. Watson MS, Cutting GR, Desnick RJ, Driscoll DA, Klinger K, Mennuti M, et al. Cystic fibrosis population carrier screening: 2004 revision of American College of Medical Genetics mutation panel. Genet Med. 2004;6(5):387-91.
48. Maruotti GM, Sarno L, Simioli S, Castaldo G, Martinelli P. Prenatal screening and counseling for genetic disorders. J Matern Fetal Neonatal Med. 2013;26 Suppl 2:68-71.
49. Castellani C, Picci L, Tamanini A, Girardi P, Rizzotti P, Assael BM. Association between carrier screening and incidence of cystic fibrosis. JAMA. 2009;302(23):2573-9.
50. Mateus H, Fonseca D, Silva M. Fibrosis Quística en Colombia. Programa de Divulgación Científica Universidad del Rosario. 2008:8.
51. Mateus H, Fonseca D. Carrier frequency of F508del mutation of cystic fibrosis in medical students from Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia. Colombia Medica. 2007;38(4):5.
52. Dankert-Roelse JE, Mérelle ME. Review of outcomes of neonatal screening for cystic fibrosis versus non-screening in Europe. J Pediatr. 2005;147(3 Suppl):S15-20.
53. Ioannou L, Massie J, Lewis S, McClaren B, Collins V, Delatycki MB. 'No thanks'-reasons why pregnant women declined an offer of cystic fibrosis carrier screening. J Community Genet. 2013.
54. Grody WW, Thompson BH, Gregg AR, Bean LH, Monaghan KG, Schneider A, et al. ACMG position statement on prenatal/preconception expanded carrier screening. Genet Med. 2013;15(6):482-3.
55. Scotet V, Assael BM, Duguépéroux I, Tamanini A, Audrézet MP, Férec C, et al. Time trends in birth incidence of cystic fibrosis in two European areas: data from newborn screening programs. J Pediatr. 2008;152(1):25-32.
56. Scotet V, Dugueperoux I, Saliou P, Rault G, Roussey M, Audrezet MP, et al. Evidence for decline in the incidence of cystic fibrosis: a 35-year observational study in Brittany, France. Orphanet journal of rare diseases. 2012;7:14. Epub 2012/03/03.
57. Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, Ramsey B, Gibson RL. Pseudomonas aeruginosa and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. Pediatric pulmonology. 2002;34(2):91-100.
58. Kosorok MR, Zeng L, West SE, Rock MJ, Splaingard ML, Laxova A, et al. Acceleration of lung disease in children with cystic fibrosis after Pseudomonas aeruginosa acquisition. Pediatric pulmonology. 2001;32(4):277-87. Epub 2001/09/25.

59. Rajan S, Saiman L. Pulmonary infections in patients with cystic fibrosis. Seminars in respiratory infections. 2002;17(1):47-56. Epub 2002/03/14.
60. Rosenfeld M, Cohen M, Pharm B, Ramsey B. Aerosolized antibiotics for bacterial lower airway infections: principles, efficacy, and pitfalls. Clinical Pulmonary Medicine. 1997;4(2):101-12.
61. Touw DJ, Brimicombe RW, Hodson ME, Heijerman HG, Bakker W. Inhalation of antibiotics in cystic fibrosis. The European respiratory journal. 1995;8(9):1594-604. Epub 1995/09/01.
62. Doring G, Conway SP, Heijerman HG, Hodson ME, Hoiby N, Smyth A, et al. Antibiotic therapy against Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis: a European consensus. The European respiratory journal. 2000;16(4):749-67. Epub 2000/12/06.
63. Doring G, Flume P, Heijerman H, Elborn JS. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: current and future strategies. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2012;11(6):461-79. Epub 2012/11/10.
64. Armstrong DS, Grimwood K, Carlin JB, Carzino R, Olinsky A, Phelan PD. Bronchoalveolar lavage or oropharyngeal cultures to identify lower respiratory pathogens in infants with cystic fibrosis. Pediatric pulmonology. 1996;21(5):267-75. Epub 1996/05/01.
65. Rosenfeld M, Emerson J, Accurso F, Armstrong D, Castile R, Grimwood K, et al. Diagnostic accuracy of oropharyngeal cultures in infants and young children with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 1999;28(5):321-8. Epub 1999/10/27.
66. Jain K, Wainwright C, Smyth AR. Bronchoscopy-guided antimicrobial therapy for cystic fibrosis. The Cochrane database of systematic reviews. 2013;12:CD009530. Epub 2013/12/24.
67. Kappler M, Kraxner A, Reinhardt D, Ganster B, Griese M, Lang T. Diagnostic and prognostic value of serum antibodies against Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis. Thorax. 2006;61(8):684-8. Epub 2006/02/02.
68. Langton Hewer SC, Smyth AR. Antibiotic strategies for eradicating Pseudomonas aeruginosa in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2009;4.
69. Proesmans M, Vermeulen F, Boulanger L, Verhaegen J, De Boeck K. Comparison of two treatment regimens for eradication of< i> Pseudomonas aeruginosa</i> infection in children with cystic fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis. 2013;12(1):29-34.
70. Taccetti G, Bianchini E, Cariani L, Buzzetti R, Costantini D, Trevisan F, et al. Early antibiotic treatment for Pseudomonas aeruginosa eradication in patients with cystic fibrosis: a randomised multicentre study comparing two different protocols. Thorax. 2012;67(10):853-9.
71. Treggiari MM, Retsch-Bogart G, Mayer-Hamblett N, Khan U, Kulich M, Kronmal R, et al. Comparative efficacy and safety of 4 randomized regimens to treat early Pseudomonas aeruginosa infection in children with cystic fibrosis. Archives of pediatrics & adolescent medicine. 2011;165(9):847-56.
72. Ratjen F, Munck A, Kho P, Angyalosi G. Treatment of early Pseudomonas aeruginosa infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. Thorax. 2010;65(4):286-91.
73. Loening-Baucke VA, Mischler E, Myers MG. A placebo-controlled trial of cephalexin therapy in the ambulatory management of patients with cystic fibrosis. J Pediatr. 1979;95(4):630-7. Epub 1979/10/01.
74. Nolan G, Moivor P, Levison H, Fleming PC, Corey M, Gold R. Antibiotic prophylaxis in cystic fibrosis: inhaled cephaloridine as an adjunct to oral cloxacillin. J Pediatr. 1982;101(4):626-30. Epub 1982/10/01.
75. Beardsmore CS, Thompson JR, Williams A, McArdle EK, Gregory GA, Weaver LT, et al. Pulmonary function in infants with cystic fibrosis: the effect of antibiotic treatment. Arch Dis Child. 1994;71(2):133-7. Epub 1994/08/01.

76. Stutman HR, Lieberman JM, Nussbaum E, Marks MI. Antibiotic prophylaxis in infants and young children with cystic fibrosis: a randomized controlled trial. J Pediatr. 2002;140(3):299-305. Epub 2002/04/16.
77. Weaver LT, Green MR, Nicholson K, Mills J, Heeley ME, Kuzemko JA, et al. Prognosis in cystic fibrosis treated with continuous flucloxacillin from the neonatal period. Arch Dis Child. 1994;70(2):84-9. Epub 1994/02/01.
78. Smyth AR, Walters S. Prophylactic anti-staphylococcal antibiotics for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2012;12:CD001912. Epub 2012/12/14.
79. Stick SM, Brennan S, Murray C, Douglas T, von Ungern-Sternberg BS, Garratt LW, et al. Bronchiectasis in infants and preschool children diagnosed with cystic fibrosis after newborn screening. J Pediatr. 2009;155(5):623-8. e1.
80. Wainwright CE, Vidmar S, Armstrong DS, Byrnes CA, Carlin JB, Cheney J, et al. Effect of Bronchoalveolar Lavage–directed therapy on Pseudomonas aeruginosa infection and structural lung injury in children with Cystic Fibrosis: A randomized trial. Jama. 2011;306(2):163-71.
81. Mott LS, Park J, Murray CP, Gangell CL, de Klerk NH, Robinson PJ, et al. Progression of early structural lung disease in young children with cystic fibrosis assessed using CT. Thorax. 2012;67(6):509-16.
82. Long FR, Williams RS, Castile RG. Structural airway abnormalities in infants and young children with cystic fibrosis. J Pediatr. 2004;144(2):154-61.
83. Loeve M, Hop WC, de Bruijne M, van Hal PT, Robinson P, Aitken ML, et al. Chest computed tomography scores are predictive of survival in patients with cystic fibrosis awaiting lung transplantation. American journal of respiratory and critical care medicine. 2012;185(10):1096-103.
84. Davis SD, Fordham LA, Brody AS, Noah TL, Retsch-Bogart GZ, Qaqish BF, et al. Computed tomography reflects lower airway inflammation and tracks changes in early cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2007;175(9):943-50. Epub 2007/02/17.
85. Amin R, Charron M, Grinblat L, Shammas A, Grasemann H, Graniel K, et al. Cystic fibrosis: detecting changes in airway inflammation with FDG PET/CT. Radiology. 2012;264(3):868-75. Epub 2012/07/26.
86. Loeve M, van Hal PT, Robinson P, de Jong PA, Lequin MH, Hop WC, et al. The spectrum of structural abnormalities on CT scans from patients with CF with severe advanced lung disease. Thorax. 2009;64(10):876-82. Epub 2009/06/23.
87. Brody AS, Sucharew H, Campbell JD, Millard SP, Molina PL, Klein JS, et al. Computed tomography correlates with pulmonary exacerbations in children with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2005;172(9):1128-32. Epub 2005/08/16.
88. Tepper LA, Utens EM, Caudri D, Bos AC, Gonzalez-Graniel K, Duivenvoorden HJ, et al. Impact of bronchiectasis and trapped air on quality of life and exacerbations in cystic fibrosis. The European respiratory journal. 2013;42(2):371-9. Epub 2013/01/15.
89. Bakker EM, Volpi S, Salonini E, van der Wiel-Kooij EC, Sintnicolaas CJ, Hop WC, et al. Improved treatment response to dornase alfa in cystic fibrosis patients using controlled inhalation. The European respiratory journal. 2011;38(6):1328-35. Epub 2011/07/09.
90. Robinson TE, Goris ML, Zhu HJ, Chen X, Bhise P, Sheikh F, et al. Dornase alfa reduces air trapping in children with mild cystic fibrosis lung disease: a quantitative analysis. Chest. 2005;128(4):2327-35. Epub 2005/10/21.
91. Jacobsen LE, Houston CS, Habbick BF, Genereux GP, Howie JL. Cystic fibrosis: a comparison of computed tomography and plain chest radiographs. Canadian Association of Radiologists journal = Journal l'Association canadienne des radiologistes. 1986;37(1):17-21. Epub 1986/03/01.

92. Hansell DM, Strickland B. High-resolution computed tomography in pulmonary cystic fibrosis. The British journal of radiology. 1989;62(733):1-5. Epub 1989/01/01.
93. Tiddens HA, Stick SM, Davis S. Multi-modality monitoring of cystic fibrosis lung disease: the role of chest computed tomography. Paediatr Respir Rev. 2014;15(1):92-7. Epub 2013/07/09.
94. Que C, Cullinan P, Geddes D. Improving rate of decline of FEV1 in young adults with cystic fibrosis. Thorax. 2006;61(2):155-7. Epub 2005/12/31.
95. McPhail GL, Acton JD, Fenchel MC, Amin RS, Seid M. Improvements in lung function outcomes in children with cystic fibrosis are associated with better nutrition, fewer chronic pseudomonas aeruginosa infections, and dornase alfa use. J Pediatr. 2008;153(6):752-7. Epub 2008/09/02.
96. Ranganathan S, Davis S, Rosenfeld M. Monitoring of Structure and Function in Early Cystic Fibrosis Lung Disease. Pediatr Allergy Immunology Pulmonology. 2011;24(3):133-7.
97. de Jong PA, Nakano Y, Lequin MH, Mayo JR, Woods R, Pare PD, et al. Progressive damage on high resolution computed tomography despite stable lung function in cystic fibrosis. The European respiratory journal. 2004;23(1):93-7. Epub 2004/01/24.
98. Tiddens HA. Chest computed tomography scans should be considered as a routine investigation in cystic fibrosis. Paediatr Respir Rev. 2006;7(3):202-8. Epub 2006/08/30.
99. Brody AS, Kosorok MR, Li Z, Broderick LS, Foster JL, Laxova A, et al. Reproducibility of a scoring system for computed tomography scanning in cystic fibrosis. Journal of thoracic imaging. 2006;21(1):14-21. Epub 2006/03/16.
100. Loeve M, Gerbrands K, Hop WC, Rosenfeld M, Hartmann IC, Tiddens HA. Bronchiectasis and pulmonary exacerbations in children and young adults with cystic fibrosis. Chest. 2011;140(1):178-85. Epub 2010/12/15.
101. Farrell PM, Collins J, Broderick LS, Rock MJ, Li Z, Kosorok MR, et al. Association between mucoid Pseudomonas infection and bronchiectasis in children with cystic fibrosis. Radiology. 2009;252(2):534-43. Epub 2009/08/26.
102. Nasr SZ, Gordon D, Sakmar E, Yu X, Christodoulou E, Eckhardt BP, et al. High resolution computerized tomography of the chest and pulmonary function testing in evaluating the effect of tobramycin solution for inhalation in cystic fibrosis patients. Pediatr Pulmonol. 2006;41(12):1129-37. Epub 2006/10/28.
103. Robinson TE, Leung AN, Northway WH, Blankenberg FG, Chan FP, Bloch DA, et al. Composite spirometric-computed tomography outcome measure in early cystic fibrosis lung disease. Am J Respir Crit Care Med. 2003;168(5):588-93. Epub 2003/05/15.
104. Sanders DB, Li Z, Brody AS, Farrell PM. Chest computed tomography scores of severity are associated with future lung disease progression in children with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2011;184(7):816-21. Epub 2011/07/09.
105. Demirkazik FB, Ariyurek OM, Ozcelik U, Gocmen A, Hassanabad HK, Kiper N. High resolution CT in children with cystic fibrosis: correlation with pulmonary functions and radiographic scores. European journal of radiology. 2001;37(1):54-9. Epub 2001/03/29.
106. Brody AS, Klein JS, Molina PL, Quan J, Bean JA, Wilmott RW. High-resolution computed tomography in young patients with cystic fibrosis: distribution of abnormalities and correlation with pulmonary function tests. J Pediatr. 2004;145(1):32-8. Epub 2004/07/09.
107. de Jong PA, Ottink MD, Robben SG, Lequin MH, Hop WC, Hendriks JJ, et al. Pulmonary disease assessment in cystic fibrosis: comparison of CT scoring systems and value of bronchial and arterial dimension measurements. Radiology. 2004;231(2):434-9. Epub 2004/04/06.
108. Chatfield S, Owen G, Ryley H, Williams J, Alfaham M, Goodchild M, et al. Neonatal screening for cystic fibrosis in Wales and the West Midlands: clinical assessment after five years of screening. Archives of disease in childhood. 1991;66(1 Spec No):29-33.

109. Crossle J, Elliot R, Smith P. Dried-blood spot screening for cystic fibrosis in the newborn. The Lancet. 1979;313(8114):472-4.
110. Crossley JR, Smith PA, Edgar BW, Gluckman PD, Elliott RB. Neonatal screening for cystic fibrosis, using immunoreactive trypsin assay in dried blood spots. Clinica Chimica Acta. 1981;113(2):111-21.
111. Tellería Orriols JJ, Alonso Ramos MJ, Garrote Adrados JA, Fernández Carvajal I, Blanco Quirós A. Cribado neonatal de fibrosis quística. Anales de Pediatría. 2002;57(1):60-5.
112. Paz VL. Cribado neonatal de la fibrosis quística. de Tecnologías Sanitarias, Informes de Evaluación.P.
113. Sahai I, Marsden D. Newborn screening. Critical reviews in clinical laboratory sciences. 2009;46(2):55-82. Epub 2009/03/04.
114. Rock MJ, Hoffman G, Laessig RH, Kopish GJ, Litsheim TJ, Farrell PM. Newborn screening for cystic fibrosis in Wisconsin: nine-year experience with routine trypsinogen/DNA testing. The Journal of pediatrics. 2005;147(3):S73-S7.
115. Comeau AM, Parad RB, Dorkin HL, Dovey M, Gerstle R, Haver K, et al. Population-based newborn screening for genetic disorders when multiple mutation DNA testing is incorporated: a cystic fibrosis newborn screening model demonstrating increased sensitivity but more carrier detections. Pediatrics. 2004;113(6):1573-81.
116. Dodge J. Why screen for cystic fibrosis? A clinician's view. Acta Paediatrica. 1999;88(s432):28-32.
117. Hermeren G. Neonatal screening: ethical aspects. Acta Paediatrica. 1999;88(s432):99-103.
118. Merelle ME, Schouten JP, Gerritsen J, Dankert-Roelse JE. Influence of neonatal screening and centralized treatment on long-term clinical outcome and survival of CF patients. The European respiratory journal. 2001;18(2):306-15. Epub 2001/09/01.
119. Southern KW, Mérelle MM, Dankert-Roelse JE, Nagelkerke A. Cochrane review: Newborn screening for cystic fibrosis. Evidence-Based Child Health: A Cochrane Review Journal. 2009;4(4):1740-73.
120. Waters DL, Wilcken B, Irwig L, Van Asperen P, Mellis C, Simpson JM, et al. Clinical outcomes of newborn screening for cystic fibrosis. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition. 1999;80(1):F1-F7.
121. Dijk FN, McKay K, Barzi F, Gaskin KJ, Fitzgerald DA. Improved survival in cystic fibrosis patients diagnosed by newborn screening compared to a historical cohort from the same centre. Arch Dis Child. 2011;96(12):1118-23. Epub 2011/10/14.
122. Southern KW, Munck A, Pollitt R, Travert G, Zanolla L, Dankert-Roelse J, et al. A survey of newborn screening for cystic fibrosis in Europe. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2007;6(1):57-65. Epub 2006/07/28.
123. Waters DL, Wilcken B, Irwing L, Van Asperen P, Mellis C, Simpson JM, et al. Clinical outcomes of newborn screening for cystic fibrosis. Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition. 1999;80(1):F1-7. Epub 1999/05/18.
124. Merelle ME, Nagelkerke AF, Lees CM, Dezateux C. Newborn screening for cystic fibrosis. The Cochrane database of systematic reviews. 2001(3):CD001402. Epub 2001/11/01.
125. Vásquez C, Aristizábal R, Daza W. Fibrosis quística en Colombia. Neumología pediátrica. 2010;5:44-50.
126. Sims EJ, Mugford M, Clark A, Aitken D, McCormick J, Mehta G, et al. Economic implications of newborn screening for cystic fibrosis: a cost of illness retrospective cohort study. Lancet. 2007;369(9568):1187-95. Epub 2007/04/10.

127. Scotet V, de Braekeleer M, Roussey M, Rault G, Parent P, Dagorne M, et al. Neonatal screening for cystic fibrosis in Brittany, France: assessment of 10 years' experience and impact on prenatal diagnosis. Lancet. 2000;356(9232):789-94. Epub 2000/10/07.
128. Chatfield S, Owen G, Ryley HC, Williams J, Alfaham M, Goodchild MC, et al. Neonatal screening for cystic fibrosis in Wales and the West Midlands: clinical assessment after five years of screening. Arch Dis Child. 1991;66(1 Spec No):29-33. Epub 1991/01/01.
129. Narzi L, Lucarelli M, Lelli A, Grandoni F, Lo Cicero S, Ferraro A, et al. Comparison of two different protocols of neonatal screening for cystic fibrosis. Clinical genetics. 2002;62(3):245-9. Epub 2002/09/11.
130. Perobelli S, Zanolla L, Tamanini A, Rizzotti P, Maurice Assael B, Castellani C. Inconclusive cystic fibrosis neonatal screening results: long-term psychosocial effects on parents. Acta Paediatr. 2009;98(12):1927-34. Epub 2009/08/20.
131. Petros M. Revisiting the Wilson-Jungner criteria: how can supplemental criteria guide public health in the era of genetic screening? Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics. 2012;14(1):129-34. Epub 2012/01/13.
132. Hermeren G. Neonatal screening: ethical aspects. Acta Paediatr Suppl. 1999;88(432):99-103. Epub 2000/01/08.
133. Comeau AM, Parad RB, Dorkin HL, Dovey M, Gerstle R, Haver K, et al. Population-based newborn screening for genetic disorders when multiple mutation DNA testing is incorporated: a cystic fibrosis newborn screening model demonstrating increased sensitivity but more carrier detections. Pediatrics. 2004;113(6):1573-81. Epub 2004/06/03.
134. Wagener JS, Zemanick ET, Sontag MK. Newborn screening for cystic fibrosis. Current opinion in pediatrics. 2012;24(3):329-35. Epub 2012/04/12.
135. Farrell PM. Is newborn screening for cystic fibrosis a basic human right? Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2008;7(3):262-5. Epub 2008/02/12.
136. Prach L, Koepke R, Kharrazi M, Keiles S, Salinas DB, Reyes MC, et al. Novel CFTR variants identified during the first 3 years of cystic fibrosis newborn screening in California. The Journal of molecular diagnostics : JMD. 2013;15(5):710-22. Epub 2013/07/03.
137. Farrell MH, Christopher SA, Tluczek A, Kennedy-Parker K, La Pean A, Eskra K, et al. Improving communication between doctors and parents after newborn screening. WMJ : official publication of the State Medical Society of Wisconsin. 2011;110(5):221-7. Epub 2011/12/15.
138. Grosse SD, Boyle CA, Botkin JR, Comeau AM, Kharrazi M, Rosenfeld M, et al. Newborn screening for cystic fibrosis: evaluation of benefits and risks and recommendations for state newborn screening programs. MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports / Centers for Disease Control. 2004;53(RR-13):1-36. Epub 2004/10/16.
139. Serra-Prat M. Neonatal screening for cystic fibrosis. Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) Produced by the Centre for Reviews and Dissemination Copyright © 2014 University of York [Internet]. 2014.
140. Vernooij-van Langen AM, Loeber JG, Elvers B, Triepels RH, Gille JJ, Van der Ploeg CP, et al. Novel strategies in newborn screening for cystic fibrosis: a prospective controlled study. Thorax. 2012;67(4):289-95. Epub 2012/01/25.
141. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. The Journal of pediatrics. 1998;132(4):589-95.
142. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. Science. 1989;245(4922):1073-80.

143. Orozco L, Chávez M, Saldaña Y, Velázquez R, Carnevale A, González-del Angel A, et al. [Cystic fibrosis: molecular update and clinical implications]. Rev Invest Clin. 2006;58(2):139-52.
144. Keyeux G, Rodas C, Bienvenu T, Garavito P, Vidaud D, Sanchez D, et al. CFTR mutations in patients from Colombia: implications for local and regional molecular diagnosis programs. Hum Mutat. 2003;22(3):259.
145. Pérez MM, Luna MC, Pivetta OH, Keyeux G. CFTR gene analysis in Latin American CF patients: heterogeneous origin and distribution of mutations across the continent. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2007;6(3):194-208.
146. GIBSON LE, COOKE RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. Pediatrics. 1959;23(3):545-9.
147. Castellani C, Macek M, Cassiman JJ, Duff A, Massie J, ten Kate LP, et al. Benchmarks for cystic fibrosis carrier screening: a European consensus document. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2010;9(3):165-78.
148. Castellani C, team C. CFTR2: How will it help care? Paediatr Respir Rev. 2013;14 Suppl 1:2-5.
149. Wilschanski M. Novel therapeutic approaches for cystic fibrosis. Discov Med. 2013;15(81):127-33.
150. Sermet-Gaudelus I. Ivacaftor treatment in patients with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation. Eur Respir Rev. 2013;22(127):66-71.
151. Earley MC, Laxova A, Farrell PM, Driscoll-Dunn R, Cordovado S, Mogayzel PJ, Jr., et al. Implementation of the first worldwide quality assurance program for cystic fibrosis multiple mutation detection in population-based screening. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry. 2011;412(15-16):1376-81. Epub 2011/04/26.
152. MacGregor G, Gray RD, Hilliard TN, Imrie M, Boyd AC, Alton EW, et al. Biomarkers for cystic fibrosis lung disease: application of SELDI-TOF mass spectrometry to BAL fluid. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2008;7(5):352-8. Epub 2008/02/05.
153. Nasis O, Thompson S, Hong T, Sherwood M, Radcliffe S, Jackson L, et al. Improvement in sensitivity of allele-specific PCR facilitates reliable noninvasive prenatal detection of cystic fibrosis. Clinical chemistry. 2004;50(4):694-701. Epub 2004/02/07.
154. Strom CM, Janeszco R, Quan F, Wang SB, Buller A, McGinniss M, et al. Technical validation of a TM Biosciences Luminex-based multiplex assay for detecting the American College of Medical Genetics recommended cystic fibrosis mutation panel. The Journal of molecular diagnostics : JMD. 2006;8(3):371-5. Epub 2006/07/11.
155. Paff T, van der Schee MP, Daniels JM, Pals G, Postmus PE, Sterk PJ, et al. Exhaled molecular profiles in the assessment of cystic fibrosis and primary ciliary dyskinesia. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2013;12(5):454-60. Epub 2013/01/31.
156. Wine JJ, Kuo E, Hurlock G, Moss RB. Comprehensive mutation screening in a cystic fibrosis center. Pediatrics. 2001;107(2):280-6. Epub 2001/02/07.
157. Ramirez AM, Ramos MD, Jimenez J, Ghio A, de Botelli MM, Rezzonico CA, et al. Mutational spectrum of cystic fibrosis patients from Cordoba province and its zone of influence: implications of molecular diagnosis in Argentina. Molecular genetics and metabolism. 2006;87(4):370-5. Epub 2006/01/21.
158. Seia M, Costantino L, Paracchini V, Porcaro L, Capasso P, Coviello D, et al. Borderline sweat test: Utility and limits of genetic analysis for the diagnosis of cystic fibrosis. Clinical biochemistry. 2009;42(7-8):611-6. Epub 2009/03/26.

159. Kerem E, Corey M, Kerem BS, Rommens J, Markiewicz D, Levison H, et al. The relation between genotype and phenotype in cystic fibrosis--analysis of the most common mutation (delta F508). The New England journal of medicine. 1990;323(22):1517-22. Epub 1990/11/29.
160. Garner L. Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia pancreática exocrina en el paciente con fibrosis quística. . Gastroenterología y Hepatología2005.
161. Wali PD, Loveridge-Lenza B, He Z, Horvath K. Comparison of fecal elastase-1 and pancreatic function testing in children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012;54(2):277-80. Epub 2012/01/24.
162. Tran M, Forget P, Van den Neucker A, van Kreel B. Improved steatocrit results obtained by acidification of fecal homogenates are due to improved fat extraction. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1996;22(2):157-60. Epub 1996/02/01.
163. Van den Neucker AM, Kerkvliet EM, Theunissen PM, Forget PP. Acid steatocrit: a reliable screening tool for steatorrhoea. Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992). 2001;90(8):873-5. Epub 2001/09/01.
164. Beharry S, Ellis L, Corey M, Marcon M, Durie P. How useful is fecal pancreatic elastase 1 as a marker of exocrine pancreatic disease? J Pediatr. 2002;141(1):84-90. Epub 2002/07/02.
165. Walkowiak J, Cichy WK, Herzig KH. Comparison of fecal elastase-1 determination with the secretin-cholecystokinin test in patients with cystic fibrosis. Scandinavian journal of gastroenterology. 1999;34(2):202-7. Epub 1999/04/07.
166. 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. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2009;48(3):306-10.
167. Walkowiak J, Lisowska A, Przyslawski J, Grzymislawski M, Krawczynski M, Herzig KH. Faecal elastase-1 test is superior to faecal lipase test in the assessment of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis. Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992). 2004;93(8):1042-5. Epub 2004/10/01.
168. Gullo. Comparison of Fecal Elastase-1 Determination with the Secretin-Cholecystokinin Test in Patients with Cystic Fibrosis. Eur J Pediatr 1997;156:770-2.
169. Walkowiak J, Nousia-Arvanitakis S, Cade A, Kashirskaya N, Piotrowski R, Strzykala K, et al. Fecal elastase-1 cut-off levels in the assessment of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis. Journal of Cystic Fibrosis. 2002;1(4):260-4.
170. Tardelli AC, Camargos PA, Penna FJ, Sarkis PF, Guimaraes EV. Comparison of diagnostic methods for pancreatic insufficiency in infants with cystic fibrosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2013;56(2):178-81. Epub 2012/08/28.
171. Jaramillo LA, Vera-Chamorro JF, Briceño JD, Suárez MA, Barón O. Guías de Gastrohepatología y Nutrición Pediátrica basadas en la evidencia. Vera-Chamorro JF, Suárez MA, Briceño GD, Editores 2006:209-62.
172. Vera JF. Afectación gastrointestinal y nutricional en pacientes con fibrosis quística. En: Posada A, Parra W, Editores. Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica Guía de práctica clínica en el tratamiento del niño con fibrosis quística

2010:104-44.
173. Leeuwen L, Fitzgerald DA, Gaskin KJ. Liver Disease in Cystic Fibrosis. Paediatric respiratory reviews. 2013.
174. Castell DO, O'Brien KD, Muench H, Chalmers TC. Eastimation of liver size by percussion in normal individuals. Annals of internal medicine. 1969;70(6):1183-9. Epub 1969/06/01.
175. Lawson EE, Grand RJ, Neff RK, Cohen LF. Clinical estimation of liver span in infants and children. American journal of diseases of children (1960). 1978;132(5):474-6. Epub 1978/05/01.

176. Sokol RJ, Durie PR. Recommendations for management of liver and biliary tract disease in cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Foundation Hepatobiliary Disease Consensus Group. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1999;28 Suppl 1:S1-13. Epub 1999/02/06.
177. Strandvik B, Hjelte L, Gabrielsson N, Glaumann H. Sclerosing cholangitis in cystic fibrosis. Scandinavian journal of gastroenterology Supplement. 1988;143:121-4. Epub 1988/01/01.
178. Ovchinsky N, Moreira RK, Lefkowitch JH, Lavine JE. Liver biopsy in modern clinical practice: a pediatric point-of-view. Advances in anatomic pathology. 2012;19(4):250-62. Epub 2012/06/14.
179. Potter CJ, Fishbein M, Hammond S, McCoy K, Qualman S. Can the histologic changes of cystic fibrosis-associated hepatobiliary disease be predicted by clinical criteria? J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1997;25(1):32-6. Epub 1997/07/01.
180. 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. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2009;8(6):392-9. Epub 2009/09/08.
181. Menten R, Leonard A, Clapuyt P, Vincke P, Nicolae AC, Lebecque P. Transient elastography in patients with cystic fibrosis. Pediatric radiology. 2010;40(7):1231-5. Epub 2010/02/06.
182. Fagundes ED, Silva RA, Roquete ML, Penna FJ, Reis FJ, Goulart EM, et al. [Validation of the Williams ultrasound scoring system for the diagnosis of liver disease in cystic fibrosis]. Jornal de pediatria. 2004;80(5):380-6. Epub 2004/10/27. Validacao do escore ultra-sonografico de Williams para o diagnostico da hepatopatia da fibrose cistica.
183. Mueller-Abt PR, Frawley KJ, Greer RM, Lewindon PJ. Comparison of ultrasound and biopsy findings in children with cystic fibrosis related liver disease. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2008;7(3):215-21. Epub 2007/10/02.
184. Karlas T, Neuschulz M, Oltmanns A, Guttler A, Petroff D, Wirtz H, et al. Non-invasive evaluation of cystic fibrosis related liver disease in adults with ARFI, transient elastography and different fibrosis scores. PloS one. 2012;7(7):e42139. Epub 2012/08/01.
185. Friedrich-Rust M, Schlueter N, Smaczny C, Eickmeier O, Rosewich M, Feifel K, et al. Non-invasive measurement of liver and pancreas fibrosis in patients with cystic fibrosis. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2013;12(5):431-9. Epub 2013/01/31.
186. Kitson MT, Kemp WW, Iser DM, Paul E, Wilson JW, Roberts SK. Utility of transient elastography in the non-invasive evaluation of cystic fibrosis liver disease. Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver. 2013;33(5):698-705. Epub 2013/02/26.
187. Rogers GB, Hoffman LR, Doring G. Novel concepts in evaluating antimicrobial therapy for bacterial lung infections in patients with cystic fibrosis. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2011;10(6):387-400. Epub 2011/07/22.
188. Stressmann FA, Rogers GB, Klem ER, Lilley AK, Donaldson SH, Daniels TW, et al. Analysis of the bacterial communities present in lungs of patients with cystic fibrosis from American and British centers. Journal of clinical microbiology. 2011;49(1):281-91. Epub 2010/11/12.
189. Razvi S, Quittell L, Sewall A, Quinton H, Marshall B, Saiman L. Respiratory microbiology of patients with cystic fibrosis in the United States, 1995 to 2005. Chest. 2009;136(6):1554-60. Epub 2009/06/10.
190. Schelstraete P, Haerynck F, Van daele S, Deseyne S, De Baets F. Eradication therapy for Pseudomonas aeruginosa colonization episodes in cystic fibrosis patients not chronically colonized by P. aeruginosa. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2013;12(1):1-8. Epub 2012/09/04.

191. Dasenbrook EC, Checkley W, Merlo CA, Konstan MW, Lechtzin N, Boyle MP. Association between respiratory tract methicillin-resistant Staphylococcus aureus and survival in cystic fibrosis. JAMA. 2010;303(23):2386-92. Epub 2010/06/17.
192. Ramsay KA, Butler CA, Paynter S, Ware RS, Kidd TJ, Wainwright CE, et al. Factors influencing acquisition of Burkholderia cepacia complex organisms in patients with cystic fibrosis. Journal of clinical microbiology. 2013;51(12):3975-80. Epub 2013/09/21.
193. Lobo J, Rojas-Balcazar JM, Noone PG. Recent advances in cystic fibrosis. Clinics in chest medicine. 2012;33(2):307-28. Epub 2012/05/30.
194. Touw DJ. Clinical pharmacokinetics of antimicrobial drugs in cystic fibrosis. Pharmacy world & science : PWS. 1998;20(4):149-60. Epub 1998/10/08.
195. Horsley A, Jones AM. Antibiotic treatment for Burkholderia cepacia complex in people with cystic fibrosis experiencing a pulmonary exacerbation. Cochrane Database Syst Rev. 2012;10:CD009529. Epub 2012/10/19.
196. Waters V, Ratjen F. Antibiotic treatment for nontuberculous mycobacteria lung infection in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2012;12:CD010004. Epub 2012/12/14.
197. Lo DK, Hurley MN, Muhlebach MS, Smyth AR. Interventions for the eradication of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2013;2:CD009650. Epub 2013/03/02.
198. Amin R, Waters V. Antibiotic treatment for Stenotrophomonas maltophilia in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2014;4:CD009249. Epub 2014/04/04.
199. Remmington T, Jahnke N, Harkensee C. Oral anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2007(3):CD005405. Epub 2007/07/20.
200. Konstan MW, Berger M. Infection and inflammation of the lung in cystic fibrosis. Cystic Fibrosis New York: Marcel Dekker Inc. 1993.
201. Konstan MW, Berger M. Current understanding of the inflammatory process in cystic fibrosis: onset and etiology [abstract]. Proceedings of the 12th International Cystic Fibrosis Conference. 1996 16-21.
202. Sly PD, Gangell CL, Chen L, Ware RS, Ranganathan S, Mott LS, et al. Risk factors for bronchiectasis in children with cystic fibrosis. New England Journal of Medicine. 2013;368(21):1963-70.
203. Konstan MW, Hilliard KA, Norvell TM, Berger M. Bronchoalveolar lavage findings in cystic fibrosis patients with stable, clinically mild lung disease suggest ongoing infection and inflammation. American journal of respiratory and critical care medicine. 1994;150(2):448-54.
204. Auerbach H, Kirkpatrick J, Williams M, Colten H. Alternate-day prednisone reduces morbidity and improves pulmonary function in cystic fibrosis. The Lancet. 1985;326(8457):686-8.
205. Eigen H, Rosenstein BJ, FitzSimmons S, Schidlow DV. A multicenter study of alternate-day prednisone therapy in patients with cystic fibrosis. J Pediatr. 1995;126(4):515-23.
206. Greally P, Hussain M, Vergani D, Price J. Interleukin-1 alpha, soluble interleukin-2 receptor, and IgG concentrations in cystic fibrosis treated with prednisolone. Archives of disease in childhood. 1994;71(1):35-9.
207. Cheng K, Ashby D, Smyth RL. Oral steroids for long-term use in cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2011(10):CD000407. Epub 2011/10/07.
208. Dovey M, Aitken ML, Emerson J, McNamara S, Waltz DA, Gibson RL. Oral corticosteroid therapy in cystic fibrosis patients hospitalized for pulmonary exacerbation: a pilot study. Chest. 2007;132(4):1212-8. Epub 2007/07/25.
209. Tepper RS, Eigen H, Stevens J, Angelicchio C, Kisling J, Ambrosius W, et al. Lower respiratory illness in infants and young children with cystic fibrosis: evaluation of treatment with intravenous hydrocortisone. Pediatr Pulmonol. 1997;24(1):48-51. Epub 1997/07/01.

210. Waters V, Stanojevic S, Atenafu EG, Lu A, Yau Y, Tullis E, et al. Effect of pulmonary exacerbations on long-term lung function decline in cystic fibrosis. European Respiratory Journal. 2012;40(1):61-6.
211. Goss CH, Burns JL. Exacerbations in cystic fibrosis · 1: Epidemiology and pathogenesis. Thorax. 2007;62(4):360-7.
212. Bilton D, Canny G, Conway S, Dumcius S, Hjelte L, Proesmans M, et al. Pulmonary exacerbation: Towards a definition for use in clinical trials. Report from the EuroCareCF Working Group on outcome parameters in clinical trials. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2011;10:S79-S81.
213. Sanders DB, Bittner RCL, Rosenfeld M, Redding GJ, Goss CH. Pulmonary exacerbations are associated with subsequent FEV1 decline in both adults and children with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2011;46(4):393-400.
214. Sanders DB, Bittner RCL, Rosenfeld M, Hoffman LR, Redding GJ, Goss CH. Failure to Recover to Baseline Pulmonary Function after Cystic Fibrosis Pulmonary Exacerbation. American journal of respiratory and critical care medicine. 2010;182(5):627-32.
215. Bell SC, Robinson PJ. Exacerbations in cystic fibrosis: 2 · Prevention. Thorax. 2007;62(8):723-32.
216. Flume PA, Mogayzel PJ, Robinson KA, Goss CH, Rosenblatt RL, Kuhn RJ, et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines. American journal of respiratory and critical care medicine. 2009;180(9):802-8.
217. Clinical Practice Guidelines for Cystic Fibrosis. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation. 1997.
218. Lezana J. Fibrosis Quística. Guías clínicas para el diagnóstico y tratamiento. México. 2008.
219. Dakin C, Henry RL, Field P, Morton J. Defining an exacerbation of pulmonary disease in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2001;31(6):436-42. Epub 2001/06/05.
220. Ferkol T, Rosenfeld M, Milla CE. Cystic fibrosis pulmonary exacerbations. J Pediatr. 2006;148(2):259-64. Epub 2006/02/24.
221. Rosenfeld M, Emerson J, Williams-Warren J, Pepe M, Smith A, Montgomery AB, et al. Defining a pulmonary exacerbation in cystic fibrosis. The Journal of pediatrics. 2001;139(3):359-65. Epub 2001/09/20.
222. Rabin HR, Butler SM, Wohl ME, Geller DE, Colin AA, Schidlow DV, et al. Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2004;37(5):400-6. Epub 2004/04/20.
223. Cantin AM, Bilodeau G, Larivee P, Richter MV. Plasma biomarkers and cystic fibrosis lung disease. Clinical and investigative medicine Medecine clinique et experimentale. 2012;35(4):E173-81. Epub 2012/08/07.
224. Horsley AR, Davies JC, Gray RD, Macleod KA, Donovan J, Aziz ZA, et al. Changes in physiological, functional and structural markers of cystic fibrosis lung disease with treatment of a pulmonary exacerbation. Thorax. 2013;68(6):532-9. Epub 2013/02/12.
225. Gifford AH, Moulton LA, Dorman DB, Olbina G, Westerman M, Parker HW, et al. Iron homeostasis during cystic fibrosis pulmonary exacerbation. Clinical and translational science. 2012;5(4):368-73. Epub 2012/08/14.
226. Jones AM, Martin L, Bright-Thomas RJ, Dodd ME, McDowell A, Moffitt KL, et al. Inflammatory markers in cystic fibrosis patients with transmissible Pseudomonas aeruginosa. The European respiratory journal. 2003;22(3):503-6. Epub 2003/10/01.
227. Levy H, Kalish LA, Huntington I, Weller N, Gerard C, Silverman EK, et al. Inflammatory markers of lung disease in adult patients with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2007;42(3):256-62. Epub 2007/01/25.

228. Ordonez CL, Henig NR, Mayer-Hamblett N, Accurso FJ, Burns JL, Chmiel JF, et al. Inflammatory and microbiologic markers in induced sputum after intravenous antibiotics in cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2003;168(12):1471-5. Epub 2003/09/13.
229. Reeves EP, Bergin DA, Fitzgerald S, Hayes E, Keenan J, Henry M, et al. A novel neutrophil derived inflammatory biomarker of pulmonary exacerbation in cystic fibrosis. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2012;11(2):100-7. Epub 2011/11/01.
230. Louw JJ, Toelen J, Proesmans M, Vermeulen F, Billen J, de Boeck K. Serum procalcitonin is not an early marker of pulmonary exacerbation in children with cystic fibrosis. European journal of pediatrics. 2012;171(1):139-42. Epub 2011/06/02.
231. Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, Davis SD, Sabadosa KA, Spear SL, et al. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. J Pediatr. 2009;155(6 Suppl):S73-93. Epub 2010/02/06.
232. Jorgensen JH, Ferraro MJ. Antimicrobial susceptibility testing: a review of general principles and contemporary practices. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2009;49(11):1749-55. Epub 2009/10/28.
233. Macgowan AP. Clinical implications of antimicrobial resistance for therapy. The Journal of antimicrobial chemotherapy. 2008;62 Suppl 2:ii105-14. Epub 2008/10/10.
234. Foweraker JE, Laughton CR, Brown DF, Bilton D. Phenotypic variability of Pseudomonas aeruginosa in sputa from patients with acute infective exacerbation of cystic fibrosis and its impact on the validity of antimicrobial susceptibility testing. The Journal of antimicrobial chemotherapy. 2005;55(6):921-7. Epub 2005/05/11.
235. Bittar F, Richet H, Dubus JC, Reynaud-Gaubert M, Stremler N, Sarles J, et al. Molecular detection of multiple emerging pathogens in sputa from cystic fibrosis patients. PloS one. 2008;3(8):e2908. Epub 2008/08/07.
236. Serisier DJ, Tuck A, Matley D, Carroll MP, Jones G. Antimicrobial susceptibility and synergy studies of cystic fibrosis sputum by direct sputum sensitivity testing. European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology. 2012;31(11):3211-6. Epub 2012/07/14.
237. Ahmed B, Bush A, Davies JC. How to use: bacterial cultures in diagnosing lower respiratory tract infections in cystic fibrosis. Archives of disease in childhood Education and practice edition. 2013. Epub 2013/12/18.
238. Smith AL, Fiel SB, Mayer-Hamblett N, Ramsey B, Burns JL. Susceptibility testing of Pseudomonas aeruginosa isolates and clinical response to parenteral antibiotic administration: lack of association in cystic fibrosis. Chest. 2003;123(5):1495-502. Epub 2003/05/13.
239. Waters V, Ratjen F. Standard versus biofilm antimicrobial susceptibility testing to guide antibiotic therapy in cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2012;11:CD009528. Epub 2012/11/16.
240. Moskowitz SM, Emerson JC, McNamara S, Shell RD, Orenstein DM, Rosenbluth D, et al. Randomized trial of biofilm testing to select antibiotics for cystic fibrosis airway infection. Pediatr Pulmonol. 2011;46(2):184-92. Epub 2010/10/22.
241. Aaron SD, Vandemheen KL, Ferris W, Fergusson D, Tullis E, Haase D, et al. Combination antibiotic susceptibility testing to treat exacerbations of cystic fibrosis associated with multiresistant bacteria: a randomised, double-blind, controlled clinical trial. Lancet. 2005;366(9484):463-71. Epub 2005/08/09.
242. Hart CA, Winstanley C. Persistent and aggressive bacteria in the lungs of cystic fibrosis children. British medical bulletin. 2002;61:81-96. Epub 2002/05/09.

243. Foweraker J. Recent advances in the microbiology of respiratory tract infection in cystic fibrosis. British medical bulletin. 2009;89(1):93-110.
244. VanDevanter D, O'Riordan M, Blumer J, Konstan M. Assessing time to pulmonary function benefit following antibiotic treatment of acute cystic fibrosis exacerbations. Respiratory Research. 2010;11(1):137.
245. Breen L, Aswani N. Elective versus symptomatic intravenous antibiotic therapy for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2012;7:CD002767. Epub 2012/07/13.
246. CFF Patient Regystry, 2012, Anual Data report Bethesda, Maryland.
247. Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, Ramsey B, Gibson RL. Pseudomonas aeruginosa and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. Pediatric pulmonology. 2002;34(2):91-100. Epub 2002/07/12.
248. Nixon GM, Armstrong DS, Carzino R, Carlin JB, Olinsky A, Robertson CF, et al. Clinical outcome after early Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis. The Journal of pediatrics. 2001;138(5):699-704. Epub 2001/05/09.
249. Ballmann M, Rabsch P, von der Hardt H. Long-term follow up of changes in FEV1 and treatment intensity during Pseudomonas aeruginosa colonisation in patients with cystic fibrosis. Thorax. 1998;53(9):732-7. Epub 1999/05/13.
250. Griese M, Muller I, Reinhardt D. Eradication of initial Pseudomonas aeruginosa colonization in patients with cystic fibrosis. European journal of medical research. 2002;7(2):79-80. Epub 2002/03/14.
251. Govan JR, Deretic V. Microbial pathogenesis in cystic fibrosis: mucoid Pseudomonas aeruginosa and Burkholderia cepacia. Microbiological reviews. 1996;60(3):539-74. Epub 1996/09/01.
252. Pressler T, Bohmova C, Conway S, Dumcius S, Hjelte L, Hoiby N, et al. Chronic Pseudomonas aeruginosa infection definition: EuroCareCF Working Group report. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2011;10 Suppl 2:S75-8. Epub 2011/06/17.
253. Lee TW, Brownlee KG, Conway SP, Denton M, Littlewood JM. Evaluation of a new definition for chronic Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis patients. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2003;2(1):29-34. Epub 2004/10/07.
254. Sawicki GS, Signorovitch JE, Zhang J, Latremouille-Viau D, von Wartburg M, Wu EQ, et al. Reduced mortality in cystic fibrosis patients treated with tobramycin inhalation solution. Pediatric pulmonology. 2012;47(1):44-52. Epub 2011/08/05.
255. Ryan G, Singh M, Dwan K. Inhaled antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2011(3):CD001021. Epub 2011/03/18.
256. Littlewood KJ, Higashi K, Jansen JP, Capkun-Niggli G, Balp MM, Doering G, et al. A network meta-analysis of the efficacy of inhaled antibiotics for chronic Pseudomonas infections in cystic fibrosis. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2012;11(5):419-26. Epub 2012/06/22.
257. Maiz L, Giron RM, Olveira C, Quintana E, Lamas A, Pastor D, et al. Inhaled antibiotics for the treatment of chronic bronchopulmonary Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis: systematic review of randomised controlled trials. Expert opinion on pharmacotherapy. 2013;14(9):1135-49. Epub 2013/04/17.
258. McCoy K, Quittner AL, Oerman M, Gibson RL, Retsch-Bogart GZ, Montgomery AB. Inhaled Aztreonam Lysine for Chronic Airway pseudomonas aeruginosa in Cystic Fibrosis American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2008;Vol. 178, No. 9 921-8

259. Konstan MW, Geller DE, Minic P, Brockhaus F, Zhang J, Angyalosi G. Tobramycin inhalation powder for P. aeruginosa infection in cystic fibrosis: the EVOLVE trial. Pediatric pulmonology. 2011;46(3):230-8. Epub 2010/10/22.
260. Geller DE, Flume PA, Staab D, Fischer R, Loutit JS, Conrad DJ. Levofloxacin inhalation solution (MP-376) in patients with cystic fibrosis with Pseudomonas aeruginosa. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183(11):1510-6. Epub 2011/04/08.
261. Labro MT. Immunological effects of macrolides. Current opinion in infectious diseases. 1998;11(6):681-8. Epub 2006/10/13.
262. Yanagihara K, Tomono K, Sawai T, Sasaki E, Kakeya H, Yamamoto Y, et al. [Efficacy of erythromycin inhalation in chronic respiratory infection caused by Pseudomonas aeruginosa]. Kansenshogaku zasshi The Journal of the Japanese Association for Infectious Diseases. 1997;71(4):337-41. Epub 1997/04/01.
263. Ichimiya T, Takeoka K, Hiramatsu K, Hirai K, Yamasaki T, Nasu M. The influence of azithromycin on the biofilm formation of Pseudomonas aeruginosa in vitro. Chemotherapy. 1996;42(3):186-91. Epub 1996/05/01.
264. Mizukane R, Hirakata Y, Kaku M, Ishii Y, Furuya N, Ishida K, et al. Comparative in vitro exoenzyme-suppressing activities of azithromycin and other macrolide antibiotics against Pseudomonas aeruginosa. Antimicrobial agents and chemotherapy. 1994;38(3):528-33. Epub 1994/03/01.
265. Molinari G, Guzman CA, Pesce A, Schito GC. Inhibition of Pseudomonas aeruginosa virulence factors by subinhibitory concentrations of azithromycin and other macrolide antibiotics. The Journal of antimicrobial chemotherapy. 1993;31(5):681-8. Epub 1993/05/01.
266. Retsema J, Girard A, Schelkly W, Manousos M, Anderson M, Bright G, et al. Spectrum and mode of action of azithromycin (CP-62,993), a new 15-membered-ring macrolide with improved potency against gram-negative organisms. Antimicrobial agents and chemotherapy. 1987;31(12):1939-47. Epub 1987/12/01.
267. Southern KW, Barker PM, Solis-Moya A, Patel L. Macrolide antibiotics for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2012;11:CD002203. Epub 2012/11/16.
268. Ross KR, Chmiel JF, Konstan MW. The role of inhaled corticosteroids in the management of cystic fibrosis. Paediatric drugs. 2009;11(2):101-13. Epub 2009/03/24.
269. Balfour-Lynn IM, Lees B, Hall P, Phillips G, Khan M, Flather M, et al. Multicenter randomized controlled trial of withdrawal of inhaled corticosteroids in cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2006;173(12):1356-62. Epub 2006/03/25.
270. De Boeck K, Vermeulen F, Wanyama S, Thomas M. Inhaled corticosteroids and lower lung function decline in young children with cystic fibrosis. The European respiratory journal. 2011;37(5):1091-5. Epub 2010/11/13.
271. Sly PD. Early detection of lung disease in CF: do we have the necessary techniques? Paediatr Respir Rev. 2008;9(3):149-50. Epub 2008/08/13.
272. Balfour-Lynn IM, Welch K. Inhaled corticosteroids for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2012;11:CD001915. Epub 2012/11/16.
273. Lands LC, Stanojevic S. Oral non-steroidal anti-inflammatory drug therapy for lung disease in cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013;6.
274. Konstan MW, Berger M. Current Understanding of the Inflammatory Process in. Pediatric pulmonology. 1997;24:137-42.
275. Chmiel JF, Berger M, Konstan MW. The role of inflammation in the pathophysiology of CF lung disease. Clinical reviews in allergy & immunology. 2002;23(1):5-27.

276. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. American journal of respiratory and critical care medicine. 2003;168(8):918-51.
277. Konstan MW, Krenicky JE, Finney MR, Kirchner HL, Hilliard KA, Hilliard JB, et al. Effect of ibuprofen on neutrophil migration in vivo in cystic fibrosis and healthy subjects. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 2003;306(3):1086-91.
278. Konstan MW, Schluchter MD, Xue W, Davis PB. Clinical use of Ibuprofen is associated with slower FEV1 decline in children with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2007;176(11):1084-9. Epub 2007/09/18.
279. Konstan MW, Ratjen F. Effect of dornase alfa on inflammation and lung function: potential role in the early treatment of cystic fibrosis. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2012;11(2):78-83. Epub 2011/11/19.
280. Konstan MW, Berger M. Current understanding of the inflammatory process in cystic fibrosis: onset and etiology. Pediatr Pulmonol. 1997;24(2):137-42; discussion 59-61. Epub 1997/08/01.
281. Ratjen F. What's new in CF airway inflammation: an update. Paediatr Respir Rev. 2006;7 Suppl 1:S70-2. Epub 2006/06/27.
282. Ratjen F, Doring G. Cystic fibrosis. Lancet. 2003;361(9358):681-9. Epub 2003/02/28.
283. Khan TZ, Wagener JS, Bost T, Martinez J, Accurso FJ, Riches DW. Early pulmonary inflammation in infants with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 1995;151(4):1075-82. Epub 1995/04/01.
284. Konstan MW, Hilliard KA, Norvell TM, Berger M. Bronchoalveolar lavage findings in cystic fibrosis patients with stable, clinically mild lung disease suggest ongoing infection and inflammation. Am J Respir Crit Care Med. 1994;150(2):448-54. Epub 1994/08/01.
285. Ratjen F, Hartog CM, Paul K, Wermelt J, Braun J. Matrix metalloproteases in BAL fluid of patients with cystic fibrosis and their modulation by treatment with dornase alpha. Thorax. 2002;57(11):930-4. Epub 2002/10/31.
286. Kirchner KK, Wagener JS, Khan TZ, Copenhaver SC, Accurso FJ. Increased DNA levels in bronchoalveolar lavage fluid obtained from infants with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 1996;154(5):1426-9. Epub 1996/11/01.
287. Shak S, Capon DJ, Hellmiss R, Marsters SA, Baker CL. Recombinant human DNase I reduces the viscosity of cystic fibrosis sputum. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 1990;87(23):9188-92. Epub 1990/12/01.
288. Jones AP, Wallis C. Dornase alfa for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2010;3.
289. Tarran R, Donaldson S, Boucher RC, editors. Rationale for hypertonic saline therapy for cystic fibrosis lung disease. Seminars in respiratory and critical care medicine; 2007: Copyright© 2007 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA.
290. Fahy JV, Dickey BF. Airway mucus function and dysfunction. New England Journal of Medicine. 2010;363(23):2233-47.
291. Wark P, McDonald VM, Jones AP. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2009;2.
292. Ziment I. Respiratory pharmacology and therapeutics: Saunders; 1978.
293. Robinson M, Hemming AL, Regnis JA, Wong AG, Bailey DL, Bautovich GJ, et al. Effect of increasing doses of hypertonic saline on mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis. Thorax. 1997;52(10):900-3. Epub 1997/12/24.
294. Bilton D, Robinson P, Cooper P, Gallagher CG, Kolbe J, Fox H, et al. Inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an efficacy and safety study. The European respiratory journal. 2011;38(5):1071-80. Epub 2011/04/12.

295. Daviskas E, Anderson SD, Brannan JD, Chan HK, Eberl S, Bautovich G. Inhalation of dry-powder mannitol increases mucociliary clearance. The European respiratory journal. 1997;10(11):2449-54. Epub 1998/01/13.
296. Robinson M, Daviskas E, Eberl S, Baker J, Chan HK, Anderson SD, et al. The effect of inhaled mannitol on bronchial mucus clearance in cystic fibrosis patients: a pilot study. The European respiratory journal. 1999;14(3):678-85. Epub 1999/10/30.
297. Rosenfeld M, Ratjen F, Brumback L, Daniel S, Rowbotham R, McNamara S, et al. Inhaled hypertonic saline in infants and children younger than 6 years with cystic fibrosis: the ISIS randomized controlled trial. JAMA. 2012;307(21):2269-77. Epub 2012/05/23.
298. Suri R, Metcalfe C, Lees B, Grieve R, Flather M, Normand C, et al. Comparison of hypertonic saline and alternate-day or daily recombinant human deoxyribonuclease in children with cystic fibrosis: a randomised trial. The Lancet. 2001;358(9290):1316-21.
299. Ballmann M, von der Hardt H. Hypertonic saline and recombinant human DNase: a randomised cross-over pilot study in patients with cystic fibrosis. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2002;1(1):35-7. Epub 2004/10/07.
300. Jaques A, Daviskas E, Turton JA, McKay K, Cooper P, Stirling RG, et al. Inhaled mannitol improves lung function in cystic fibrosis. Chest. 2008;133(6):1388-96. Epub 2008/03/15.
301. Aitken ML, Bellon G, De Boeck K, Flume PA, Fox HG, Geller DE, et al. Long-term inhaled dry powder mannitol in cystic fibrosis: an international randomized study. Am J Respir Crit Care Med. 2012;185(6):645-52. Epub 2011/12/27.
302. Bilton D, Bellon G, Charlton B, Cooper P, De Boeck K, Flume PA, et al. Pooled analysis of two large randomised phase III inhaled mannitol studies in cystic fibrosis. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2013;12(4):367-76. Epub 2012/12/14.
303. van der Schans C, Prasad A, Main E. Chest physiotherapy compared to no chest physiotherapy for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2000(2):CD001401. Epub 2000/05/05.
304. C. VdS, A. P, E. M. Fisioterapia torácica comparada con ausencia de fisioterapia torácica para la fibrosis quística Cochrane Plus. 2008;4.
305. Lester MK, Flume PA. Airway-clearance therapy guidelines and implementation. Respiratory care. 2009;54(6):733-53.
306. Elkins M, Jones A, Vander Schans C. Positive expiratory pressure physiotherapy for airway clearance in people with cystic fibrosis (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews. 2009.
307. Van der Schans C, Main E. Fisioterapia torácica comparada con ausencia de fisioterapia torácica para la fibrosis quística (Revisión Cochrane). Biblioteca Cochrane Plus. 2008;4.
308. Main E, Prasad A, Schans C. Conventional chest physiotherapy compared to other airway clearance techniques for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2005(1):CD002011. Epub 2005/01/28.
309. Osman LP, Roughton M, Hodson ME, Pryor JA. Short-term comparative study of high frequency chest wall oscillation and European airway clearance techniques in patients with cystic fibrosis. Thorax. 2010;65(3):196-200. Epub 2009/08/26.
310. McIlwaine MP, Alarie N, Davidson GF, Lands LC, Ratjen F, Milner R, et al. Long-term multicentre randomised controlled study of high frequency chest wall oscillation versus positive expiratory pressure mask in cystic fibrosis. Thorax. 2013;68(8):746-51. Epub 2013/02/15.
311. Jaramillo M, Vera-Chamorro JF, Briceño G, Suárez M, Barón O. Fibrosis quística: aspectos gastrointestinales y nutricionales Vera-Chamorro JF, Suárez MA, Briceño GD, Editores.; 2006.
312. Ng SM, Francini AJ. Drug therapies for reducing gastric acidity in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2012;4:CD003424. Epub 2012/04/20.

313. Pauwels A, Verleden S, Farre R, Vanaudenaerde BM, Van Raemdonck D, Verleden G, et al. The effect of gastric juice on interleukin-8 production by cystic fibrosis primary bronchial epithelial cells. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2013;12(6):700-5. Epub 2013/04/25.
314. Com G, Cetin N, O'Brien CE. Complicated Clostridium difficile colitis in children with cystic fibrosis: association with gastric acid suppression? Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2014;13(1):37-42. Epub 2013/09/03.
315. Sze May N. Drug therapies for reducing gastric acidity in people with cystic fibrosis. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2012(4).
316. Beker LT, Fink RJ, Shamsa FH, Chaney HR, Kluft J, Evans E, et al. Comparison of weight-based dosages of enteric-coated microtablet enzyme preparations in patients with cystic fibrosis. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 1994;19(2):191-7.
317. DiMagno EP, Go VL, Summerskill W. Relations between pancreatic enzyme outputs and malabsorption in severe pancreatic insufficiency. New England Journal of Medicine. 1973;288(16):813-5.
318. Meyer JH, Elashoff J, Porter-Fink V, Dressman J, Amidon GL. Human postprandial gastric emptying of 1-3-millimeter spheres. Gastroenterology. 1988;94(6):1315-25. Epub 1988/06/01.
319. Chazalette J. A double-blind placebo-controlled trial of a pancreatic enzyme formulation (Panzytrat® 25 000) in the treatment of impaired lipid digestion in patients with cystic fibrosis. . Drug Invest. 1993;5:274-80.
320. Wooldridge JL, Heubi JE, Amaro-Galvez R, Boas SR, Blake KV, Nasr SZ, et al. EUR-1008 pancreatic enzyme replacement is safe and effective in patients with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2009;8(6):405-17. Epub 2009/08/18.
321. Trapnell BC, Strausbaugh SD, Woo MS, Tong SY, Silber SA, Mulberg AE, et al. Efficacy and safety of PANCREAZE(R) for treatment of exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2011;10(5):350-6. Epub 2011/06/03.
322. Konstan MW, Liou TG, Strausbaugh SD, Ahrens R, Kanga JF, Graff GR, et al. Efficacy and Safety of a New Formulation of Pancrelipase (Ultrase MT20) in the Treatment of Malabsorption in Exocrine Pancreatic Insufficiency in Cystic Fibrosis. Gastroenterology research and practice. 2010;2010:898193. Epub 2011/01/05.
323. Graff GR, Maguiness K, McNamara J, Morton R, Boyd D, Beckmann K, et al. Efficacy and tolerability of a new formulation of pancrelipase delayed-release capsules in children aged 7 to 11 years with exocrine pancreatic insufficiency and cystic fibrosis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, two-period crossover, superiority study. Clinical therapeutics. 2010;32(1):89-103. Epub 2010/02/23.
324. Trapnell BC, Maguiness K, Graff GR, Boyd D, Beckmann K, Caras S. Efficacy and safety of Creon 24,000 in subjects with exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2009;8(6):370-7. Epub 2009/10/10.
325. Borowitz D, Stevens C, Brettman LR, Campion M, Chatfield B, Cipolli M. International phase III trial of liprotamase efficacy and safety in pancreatic-insufficient cystic fibrosis patients. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2011;10(6):443-52. Epub 2011/08/13.
326. Borowitz D, Stevens C, Brettman LR, Campion M, Wilschanski M, Thompson H. Liprotamase long-term safety and support of nutritional status in pancreatic-insufficient cystic fibrosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012;54(2):248-57. Epub 2012/01/24.

327. Botla R, Spivey JR, Aguilar H, Bronk SF, Gores GJ. Ursodeoxycholate (UDCA) inhibits the mitochondrial membrane permeability transition induced by glycochenodeoxycholate: a mechanism of UDCA cytoprotection. The Journal of pharmacology and experimental therapeutics. 1995;272(2):930-8. Epub 1995/02/01.
328. Paumgartner G, Beuers U. Mechanisms of action and therapeutic efficacy of ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease. Clinics in liver disease. 2004;8(1):67-81, vi. Epub 2004/04/06.
329. Kappler M, Espach C, Schweiger-Kabesch A, Lang T, Hartl D, Hector A, et al. Ursodeoxycholic acid therapy in cystic fibrosis liver disease--a retrospective long-term follow-up case-control study. Alimentary pharmacology & therapeutics. 2012;36(3):266-73. Epub 2012/06/08.
330. Colombo C, Battezzati PM, Podda M, Bettinardi N, Giunta A. Ursodeoxycholic acid for liver disease associated with cystic fibrosis: a double-blind multicenter trial. The Italian Group for the Study of Ursodeoxycholic Acid in Cystic Fibrosis. Hepatology (Baltimore, Md). 1996;23(6):1484-90. Epub 1996/06/01.
331. Lindblad A, Glaumann H, Strandvik B. A two-year prospective study of the effect of ursodeoxycholic acid on urinary bile acid excretion and liver morphology in cystic fibrosis-associated liver disease. Hepatology (Baltimore, Md). 1998;27(1):166-74. Epub 1998/01/13.
332. Cheng K, Ashby D, Smyth RL. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. Cochrane Database Syst Rev. 2012;10:CD000222. Epub 2012/10/19.
333. Desmond CP, Wilson J, Bailey M, Clark D, Roberts SK. The benign course of liver disease in adults with cystic fibrosis and the effect of ursodeoxycholic acid. Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver. 2007;27(10):1402-8. Epub 2007/11/27.
334. Brei C, Simon A, Krawinkel MB, Naehrlich L. Individualized vitamin A supplementation for patients with cystic fibrosis. Clinical nutrition. 2013;32(5):805-10.
335. Littlewood JM, Wolfe SP, Conway SP. Diagnosis and treatment of intestinal malabsorption in cystic fibrosis. Pediatric pulmonology. 2006;41(1):35-49. Epub 2005/11/17.
336. Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2002;35(3):246-59.
337. Steinkamp G, Wiedemann B. Relationship between nutritional status and lung function in cystic fibrosis: cross sectional and longitudinal analyses from the German CF quality assurance (CFQA) project. Thorax. 2002;57(7):596-601. Epub 2002/07/04.
338. Peterson ML, Jacobs DR, Jr., Milla CE. Longitudinal changes in growth parameters are correlated with changes in pulmonary function in children with cystic fibrosis. Pediatrics. 2003;112(3 Pt 1):588-92. Epub 2003/09/02.
339. Milla CE, Warwick WJ. Risk of death in cystic fibrosis patients with severely compromised lung function. Chest. 1998;113(5):1230-4. Epub 1998/05/22.
340. Matel JL. Nutritional management of cystic fibrosis. JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition. 2012;36(1 Suppl):60S-7S.
341. Ferguson JH, Chang AB. Vitamin D supplementation for cystic fibrosis. The Cochrane database of systematic reviews. 2012;4:CD007298.
342. Jagannath VA, Fedorowicz Z, Thaker V, Chang AB. Vitamin K supplementation for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2013;4:CD008482.
343. Grey V, Atkinson S, Drury D, Casey L, Ferland G, Gundberg C, et al. Prevalence of low bone mass and deficiencies of vitamins D and K in pediatric patients with cystic fibrosis from 3 Canadian centers. Pediatrics. 2008;122(5):1014-20.

344. Sojo A BC. La fibrosis quistica en la actualidad (II): aspectos nutricionales. Acta Pediatr Esp. 2011;69(1):31-7.
345. Reid DW, Withers NJ, Francis L, Wilson JW, Kotsimbos TC. Iron deficiency in cystic fibrosis: relationship to lung disease severity and chronic Pseudomonas aeruginosa infection. Chest. 2002;121(1):48-54.
346. Cystic Fibrosis F, Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, Davis SD, Sabadosa KA, et al. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. J Pediatr. 2009;155(6 Suppl):S73-93.
347. Rogiers V, Dab I, Crokaert R, Vis HL. Long chain non-esterified fatty acid pattern in plasma of cystic fibrosis patients and their parents. Pediatric research. 1980;14(9):1088-91.
348. Farrell PM, Mischler EH, Engle MJ, Brown DJ, Lau SM. Fatty acid abnormalities in cystic fibrosis. Pediatric research. 1985;19(1):104-9.
349. Bonifant CM, Shevill E, Chang AB. Vitamin A supplementation for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2012;8:CD006751. Epub 2012/08/17.
350. Rust P, Eichler I, Renner S, Elmadfa I. Long-term oral beta-carotene supplementation in patients with cystic fibrosis - effects on antioxidative status and pulmonary function. Annals of nutrition & metabolism. 2000;44(1):30-7. Epub 2000/06/06.
351. Sagel SD, Sontag MK, Anthony MM, Emmett P, Papas KA. Effect of an antioxidant-rich multivitamin supplement in cystic fibrosis. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2011;10(1):31-6. Epub 2010/10/22.
352. Dougherty KA, Schall JI, Stallings VA. Suboptimal vitamin K status despite supplementation in children and young adults with cystic fibrosis. The American journal of clinical nutrition. 2010;92(3):660-7. Epub 2010/06/18.
353. Wilson DC, Rashid M, Durie PR, Tsang A, Kalnins D, Andrew M, et al. Treatment of vitamin K deficiency in cystic fibrosis: Effectiveness of a daily fat-soluble vitamin combination. J Pediatr. 2001;138(6):851-5. Epub 2001/06/08.
354. Hurley MN, Forrester DL, Smyth AR. Antibiotic adjuvant therapy for pulmonary infection in cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2013;6:CD008037. Epub 2013/06/06.
355. Oliver C, Watson H. Omega-3 fatty acids for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2013;11:CD002201. Epub 2013/11/28.
356. Alicandro G, Faelli N, Gagliardini R, Santini B, Magazzu G, Biffi A, et al. A randomized placebo-controlled study on high-dose oral algal docosahexaenoic acid supplementation in children with cystic fibrosis. Prostaglandins, leukotrienes, and essential fatty acids. 2013;88(2):163-9. Epub 2012/12/26.
357. Smyth RL, Walters S. Oral calorie supplements for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2012;10:CD000406. Epub 2012/10/19.
358. Poustie VJ, Smyth RL, Watling RM. Oral protein calorie supplementation for children with chronic disease. Cochrane Database Syst Rev. 2000(3):CD001914. Epub 2000/07/25.
359. Conway S, Morton A, Wolfe S. Enteral tube feeding for cystic fibrosis. The Cochrane database of systematic reviews. 2012;12:CD001198.
360. S. PEM. Supporting Nutrition Understanding tubefeeding. In: Hospital CM, editor. 2005.
361. Conway S. Enteral tube feeding for cystic fibrosis. . Cochrane Database Syst Rev 2012.
362. Woestenenk JW, Castelijns SJ, van der Ent CK, Houwen RH. Nutritional intervention in patients with Cystic Fibrosis: A systematic review. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2012. Epub 2012/12/13.
363. White H, Morton AM, Conway SP, Peckham DG. Enteral tube feeding in adults with cystic fibrosis; patient choice and impact on long term outcomes. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2013;12(6):616-22. Epub 2013/06/19.

364. Lanng S, Hansen A, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Glucose tolerance in patients with cystic fibrosis: five year prospective study. Bmj. 1995;311(7006):655-9.
365. Moran A, Doherty L, Wang X, Thomas W. Abnormal glucose metabolism in cystic fibrosis. The Journal of pediatrics. 1998;133(1):10-7.
366. Group TUCFTDW. Management of cystic fibrosis related diabetes mellitus. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Diabetes Working. June 2004.
367. Schwarzenberg S, Thomas W. Microvascular complications in cystic fibrosis – related diabetes. Diabetes Care. 2007;30:1056-1.
368. Kelly A, Moran A. Up date on cystic fibrosis related diabetes. Journal of Cystic fibrosis 2013:318-31.
369. Moran A, Diem P, Klein DJ, Levitt MD, Robertson RP. Pancreatic endocrine function in cystic fibrosis. The Journal of pediatrics. 1991;118(5):715-23.
370. Costa M, Potvin S, Berthiaume Y, Gauthier L, Jeanneret A, Lavoie A, et al. Diabetes: a major co-morbidity of cystic fibrosis. Diabetes & metabolism. 2005;31(3):221-32.
371. Gavin J, Alberti K, Davidson M, DeFronzo R, Drash A, Gabbe S, et al. Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2000;23:S4-S19.
372. Hameed S, Morton JR, Jaffé A, Field PI, Belessis Y, Yoong T, et al. Early glucose abnormalities in cystic fibrosis are preceded by poor weight gain. Diabetes Care. 2010;33(2):221-6.
373. Dobson L, Hattersley A, Tiley S, Elworthy S, Oades P, Sheldon C. Clinical improvement in cystic fibrosis with early insulin treatment. Archives of disease in childhood. 2002;87(5):430-1.
374. Lek N, Acerini CL. Cystic fibrosis related diabetes mellitus-diagnostic and management challenges. Current diabetes reviews. 2010;6(1):9-16.
375. Lombardo F, De Luca F, Rosano M, Sferlazzas C, Lucanto C, Arrigo T, et al. Natural history of glucose tolerance, beta-cell function and peripheral insulin sensitivity in cystic fibrosis patients with fasting euglycemia. European journal of endocrinology. 2003;149(1):53-9.
376. Moreau F, Weiller M, Rosner V, Weiss L, Hasselmann M, Pinget M, et al. Continuous glucose monitoring in cystic fibrosis patients according to the glucose tolerance. Hormone and metabolic research. 2008;40(07):502-6.
377. Milla CE, Warwick WJ, Moran A. Trends in pulmonary function in patients with cystic fibrosis correlate with the degree of glucose intolerance at baseline. American journal of respiratory and critical care medicine. 2000;162(3):891-5.
378. Moran A, Pekow P, Grover P, Zorn M, Slovis B, Pilewski J, et al. Insulin therapy to improve BMI in cystic fibrosis-related diabetes without fasting hyperglycemia: results of the cystic fibrosis related diabetes therapy trial. Diabetes Care. 2009;32(10):1783-8. Epub 2009/07/14.
379. Brodsky J, Dougherty S, Makani R, Rubenstein RC, Kelly A. Elevation of 1-hour plasma glucose during oral glucose tolerance testing is associated with worse pulmonary function in cystic fibrosis. Diabetes Care. 2011;34(2):292-5. Epub 2011/01/14.
380. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, Katz M, Marshall BC, Onady G, et al. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. Diabetes Care. 2010;33(12):2697-708. Epub 2010/12/01.
381. Corey M. Modelling survival in cystic fibrosis. Thorax. 2001;56(10):743. Epub 2001/09/20.
382. Wilkes DL, Schneiderman JE, Nguyen T, Heale L, Moola F, Ratjen F, et al. Exercise and physical activity in children with cystic fibrosis. Paediatr Respir Rev. 2009;10(3):105-9. Epub 2009/08/05.
383. Boas SR. Exercise recommendations for individuals with cystic fibrosis. Sports medicine (Auckland, NZ). 1997;24(1):17-37. Epub 1997/07/01.

384. Lamhonwah AM, Bear CE, Huan LJ, Kim Chiaw P, Ackerley CA, Tein I. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in human muscle: Dysfunction causes abnormal metabolic recovery in exercise. Annals of neurology. 2010;67(6):802-8. Epub 2010/06/03.
385. Schneiderman-Walker J, Wilkes DL, Strug L, Lands LC, Pollock SL, Selvadurai HC, et al. Sex differences in habitual physical activity and lung function decline in children with cystic fibrosis. J Pediatr. 2005;147(3):321-6. Epub 2005/09/27.
386. Wilkes DL, Schneiderman JE, Bravo M. Correlates of Lung Function and Physiological Parameters in Children with Cystic Fibrosis (CF). North American Cystic Fibrosis Conference Abstract and podium presentation. MinnesotaOctober 2009.
387. Bradley JM, Moran FM, Elborn JS. Evidence for physical therapies (airway clearance and physical training) in cystic fibrosis: an overview of five Cochrane systematic reviews. Respiratory medicine. 2006;100(2):191-201. Epub 2006/01/18.
388. Sosa ES, Groenveld I, Gonzalez L, Lopez J, Villa-Asensi JR, Barrio M, et al. Intrahospital Weight and Aerobic Training in Children With Cystic Fibrosis: A Randomized Controlled Trial.
389. Kriemler S, Kieser S, Junge S, Ballmann M, Hebestreit A, Schindler C, et al. Effect of supervised training on FEV1 in cystic fibrosis: a randomised controlled trial. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2013;12(6):714-20. Epub 2013/04/17.
390. Cox NS, Alison JA, Holland AE. Interventions for promoting physical activity in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2013;12:CD009448. Epub 2013/12/18.
391. Gruber W, Orenstein DM, Braumann KM, Beneke R. Interval exercise training in cystic fibrosis -- effects on exercise capacity in severely affected adults. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2014;13(1):86-91. Epub 2013/07/19.
392. Gómez M, Martínez L. Aspectos psicológicos. EN: Segal E., Fernández A., Rentería F. Fibrosis Quística. Journal E, editor. Argentina2004. 475-84.

p.
393. Avendaño Monje MJ, Barra Almagiá E. Autoeficacia, apoyo social y calidad de vida en adolescentes con enfermedades crónicas. Terapia psicológica. 2008;26(2):165-72.
394. Lung W. Case Report Chronic Disease Management in Children Based on the Five Domains of Health. Case reports in pediatrics. 2013:1-5.
395. Nobili RM, Duff AJ, Ullrich G, Smrekar U, Havermans T, Bryon M, et al. Guiding principles on how to manage relevant psychological aspects within a CF team: interdisciplinary approaches. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2011;10 Suppl 2:S45-52. Epub 2011/06/17.
396. Jiménez Ávila B. Los tres pilares del tratamiento en fibrosis quística: antibioterapia, fisioterapia, nutrición/Federación Española contra la Fibrosis Quística (ed.): Reseña bibliográfica. 2011.
397. Hentinen M, Kyngas H. Diabetic adolescents' compliance with health regimens and associated factors. International journal of nursing studies. 1996;33(3):325-37. Epub 1996/06/01.
398. Moise JR, Drotar D, Doershuk CF, Stern RC. Correlates of psychosocial adjustment among young adults with cystic fibrosis. Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP. 1987;8(3):141-8. Epub 1987/06/01.
399. Martín Alfonso L. Acerca del concepto de adherencia terapéutica. Revista Cubana de Salud Pública. 2004;30(4):0-.
400. Ferrer V. Adherencia o cumplimiento de las prescripciones terapéuticas. Conceptos y factores implicados. Revista de Psicología de la Salud 1995;7:35-61.

401. Abbott J, Dodd M, Webb AK. Health perceptions and treatment adherence in adults with cystic fibrosis. Thorax. 1996;51(12):1233-8. Epub 1996/12/01.
402. Modi AC, Lim CS, Yu N, Geller D, Wagner MH, Quittner AL. A multi-method assessment of treatment adherence for children with cystic fibrosis. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2006;5(3):177-85. Epub 2006/05/09.
403. HdPSM L. Quística CPdF.; Available from: http://wwwfibrosisquisticaorgar.
404. Maqbool A, Stallings VA. Update on fat-soluble vitamins in cystic fibrosis. Current opinion in pulmonary medicine. 2008;14(6):574-81. Epub 2008/09/25.
405. Conway SP, Pond MN, Hamnett T, Watson A. Compliance with treatment in adult patients with cystic fibrosis. Thorax. 1996;51(1):29-33. Epub 1996/01/01.
406. Meichenbaum D, Turk D. Treatment adherence: terminology, incidence and conceptualization. Facilitating treatment adherence. . 1987:19-39.
407. Kettler LJ, Sawyer SM, Winefield HR, Greville HW. Determinants of adherence in adults with cystic fibrosis. Thorax. 2002;57(5):459-64. Epub 2002/04/30.
408. Glasscoe CA, Quittner AL. Psychological interventions for people with cystic fibrosis and their families. Cochrane Database Syst Rev. 2008(3):CD003148. Epub 2008/07/23.
409. Salcedo A, Giron RM, Beltran B, Martinez A, Maiz L, Suarez L. [Consensus conference: home intravenous antibiotic treatment for cystic fibrosis. The Sira Carrasco Foundation. 26 April 2002]. Archivos de bronconeumologia. 2003;39(10):469-75. Epub 2003/10/10. Conferencia de consendo. Tratamiento antibiotico intravenoso domiciliario en la fibroisis quistica.
410. Chernish RN, Aaron SD. Approach to resistant gram-negative bacterial pulmonary infections in patients with cystic fibrosis. Current opinion in pulmonary medicine. 2003;9(6):509-15. Epub 2003/10/10.
411. Alonso Franch M. Recomendaciones Nutricionales en la Fibrosis Quística:Consenso 2005. Fundación "Sira Carrasco" para ayuda a la Fibrosis Quística España. 2005.
412. Döring G, Conway S, Heijerman H, Hodson M, Hoiby N, Smyth A, et al. For the Consensus Committee: Antibiotic therapy against Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis: a European consensus. European Respiry Journal. 2000;16:749-67.
413. Acuña J, Acuña T. Conseso de Fibrosis Quística Argentino. Archivo Argentino de Pediatria. 2006:191-3.
414. Trust. CF. Standards of care. Clinical standards and Accreditations Group. Standards for the clinical care of children and adults with cystic fibrosis in the United Kingdom. London: Cystic Fibrosis Trust, May 2001; Available from: www.cftrust.org.uk
415. Breidenstein EB, de la Fuente-Nunez C, Hancock RE. Pseudomonas aeruginosa: all roads lead to resistance. Trends in microbiology. 2011;19(8):419-26. Epub 2011/06/15.
416. Tamper – Standers G, Van der Ent C, Wolfs T. Detection of Pseudomonas aeruginosa in patients with cystic fibrosis. . Journal of Cystic fibrosis 2005;4:37 – 43.
417. Burns JL, Gibson RL, McNamara S, Yim D, Emerson J, Rosenfeld M, et al. Longitudinal assessment of Pseudomonas aeruginosa in young children with cystic fibrosis. The Journal of infectious diseases. 2001;183(3):444-52. Epub 2001/01/03.
418. Pressler T, Karpati F, Granstrom M, Knudsen PK, Lindblad A, Hjelte L, et al. Diagnostic significance of measurements of specific IgG antibodies to Pseudomonas aeruginosa by three different serological methods. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2009;8(1):37-42. Epub 2008/10/07.
419. Dolce D, Campana S. Evaluation of antibodiy against Pseudomonas aeruginosa in intermittently infected cystic fibrosis patients. Journal of Cystic Fibrosis Abstracts of the 34th European Cystic Fibrosis Conference 2011;10: S42.

420. Pressler T, Frederiksen B. Early rise of anti – Pseudomonas antibodies and a mucoid phenotypeof Pseudomonas aeruginosa are risk factors for development of chronic lung infection – A case control study. . Journal of Cystic Fibrosis 2006;5:9-15.
421. Aanaes K, Johansen HK, Poulsen SS, Pressler T, Buchwald C, Hoiby N. Secretory IgA as a diagnostic tool for Pseudomonas aeruginosa respiratory colonization. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2013;12(1):81-7. Epub 2012/07/24.
422. Schelstraete P, Deschaght P, Van Simaey L, Van Daele S, Haerynck F, Vaneechoutte M, et al. Genotype based evaluation of Pseudomonas aeruginosa eradication treatment success in cystic fibrosis patients. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2010;9(2):99-103. Epub 2009/12/17.
423. Deschaght P, De Baere T, Van Simaey L, Van Daele S, De Baets F, De Vos D, et al. Comparison of the sensitivity of culture, PCR and quantitative real-time PCR for the detection of Pseudomonas aeruginosa in sputum of cystic fibrosis patients. BMC microbiology. 2009;9:244. Epub 2009/12/01.
424. Goeminne PC, Vandendriessche T, Van Eldere J, Nicolai BM, Hertog ML, Dupont LJ. Detection of Pseudomonas aeruginosa in sputum headspace through volatile organic compound analysis. Respiratory research. 2012;13:87. Epub 2012/10/04.
425. Mauch RM, Levy CE. Serum antibodies to Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis as a diagnostic tool: A systematic review. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2014. Epub 2014/02/14.
426. Guía Metodológica para la elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. 2013.
427. Borowitz D, Gelfond D, Maguiness K, Heubi JE, Ramsey B. Maximal daily dose of pancreatic enzyme replacement therapy in infants with cystic fibrosis: a reconsideration. Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2013;12(6):784-5. Epub 2013/07/03.
428. Matarese L GM. Nutrición clínica práctica. 2ed ed. España: Elsevier; 2004. 805 p.
429. M. A. Recomendaciones Nutricionales en la Fibrosis Quistica In: Carrasco FS, editor. Madrid2005.

12 ANEXOS COMPONENTE CLÍNICO

ANEXO 1. DECLARACÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS DEL GDG 329
ANEXO 2. LISTA DE DESENLACES PRINCIPALES EN FQ Y DEFINICIÓN DE PREGUNTAS CON ESTRUCTURA PICO 337
ANEXO 3. REGISTRO DE DESCARGAS DE GCP 350
ANEXO 4. PROTOCOLOS Y RESULTADOS DE BÚSQUEDA DE NOVO DE LA LITERATURA 353
ANEXO 5. CRONOGRAMA DE REUNIONES Y ACTIVIDADES GDG 411
ANEXO 6. PUNTAJES CLÍNICOS Y RADIOLÓGICOS 414
ANEXO 7. ALGORITMO PARA EL DIAGNÓSTICO DE FIBROSIS QUÍSTICA A PARTIR DE LA SOSPECHA CLÍNICA 418
ANEXO 8. ANTIBIOTICOTERAPIA 419
ANEXO 9. PREVENCIÓN Y CONTROL DE INFECCIÓN 431
ANEXO 10. DIAGRAMA DE FLUJO PARA LA INVESTIGACIÓN Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA ASOCIADA A FQ 435
ANEXO 11. TÉCNICAS DE TERAPIA RESPIRATORIA 436
ANEXO 12. TRATAMIENTO CON ENZIMAS PANCREÁTICAS 438
ANEXO 13. GUÍA DE NUTRICIÓN PARA PACIENTES CON FQ 441
ANEXO 14. ALGORITMO PARA PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA CON PÉRDIDA DE PESO O PESO ESTACIONARIO 451
ANEXO 15. ALTERNATIVAS PARA LA ADMINISTRACIÓN DE NUTRICIÓN ENTERAL 452
ANEXO 16. TABLAS DE EVIDENCIA GRADE Y PLANTILLAS DE LECTURA CRÍTICA SIGN 453

ANEXO 1. DECLARACÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS DEL GDG

Nombre	Presencia de interés(es)		Tipo de interés(es) declarados Especifique	Decisión sobre participación en el desarrollo de la guía							
	No	Si		Participa	Limitación parcial	Exclusión	Acuerdo entre el GDG sobre la decisión		Presentación a Comité independiente		
							Si	No	Si	No	
Alejandro Colmenares		X	Congreso SPR 2012 – 2013	X							
Amador de Jesús Ovalle		X	Ponencia sobre manejo respiratorio en paciente con FQ en adulto	X							
Ana Milena Gil		X	Revisión sistemática NGAL – Abbott Revisión sistemática tozilizuma biopaleh actamia Evaluación sanitaria tozilizuma biopaleh	X							
Angélica Mayerly Pachón		X	Congreso de Neumología y cirugía de tórax 2013 Congreso de Neumologia pediátrica Taller de terapia respiratoria para pacientes con FQ	X							
Bertha Inés Agudelo		X	Congreso europeo de FQ Charlas de sensibilización de FQ a Médicos	X							
Carlos Gamboa		X	Hermano ha realizado	X							

			actividades de consultoría en las siguientes evaluaciones artritis vacuna UPH tocilizumab Hermano recibió apoyo de Roche para el estudio de UPH en Ecuador								
Catalina Vásquez		X	Patrocinio Congresos Nacionales e Internacionales 2011 2012 Conferencias sobre Asma y FQ sin incluir productos de la Industria 2011 2012	X							
Clara Griasalez		X	Congreso de neumología y alma pediátrica 2012 Conferencista actualización FQ para residentes de pediatría y pediatras de Cali	X							
Danitza Stella Madero		X	Asistencia congreso: Americano de FQ , europeo de FQ Latinoamericano de neumo PED 2011 2012 2013 Conferencista de: Estrategias que aumentan supervivencia en FQ		X						Se excluye de participar en las discusiones y recomendaciones sobre antibióticos inhalados y nebulizados para el

			Taller diagnostico fisiopatología y tratamiento de FQ dirigido a pediatras Taller diagnostico fisiopatología y tratamiento de FQ. dirigido a visitadores Abordaje de infección por Psedudomona y papel de La colistina inhalada Manejo racional de infecciones respiratorias Asesoría medica en producto colistina polvo estéril para inhalación y administración endovenosa (Asesoría científica en búsqueda de literatura entrenamiento en fuerza de ventas) 2012 – 2013 Financiación para entrenamiento en manejo de infecciones respiratorias con extracto de Pelargomium Psidoides.								tratamiento de la FQ
Fernando Sarmiento	X	X	Inscripción Congreso mundial de gastroenterología – Tecnoquímicas Conferencia sobre	X							

			inmunidad y microbiota – Anone Presidente y representante legal del colegio colombiano de gastroenterología 2012								
Heidy Eliana Mateus		X	Reunión de Polineuropatía Amiloide familiar Reunión Niemann Pick tipo C Preceptor Esclerosis Múltiple Pacientes con Enfermedad de Gaucher Enfermedad de Pompe Registro Esclerosis Tuberosa Diagnóstico Molecular de Polineuropatía Hereditaria Familiar Presidente de la Asociación colombiana de Genética Humana Congreso Nacional de genética Reuniones	X							
Ivan Guillermo Stand		X	Congresos ERS, ATS 2011 – 2012	X							

			Honorarios por conferencias sobre asma 2011-2012								
Jenny Libeth Jurado		X	Congreso Solanep 2012 Congreso americano FQ 2012 -2011 Congreso neumo pediatría 2012 Simposio inter. Neumo y alergias ped. 2012 Respiratory masterclass 2012 Congreso de Neumología y cirugía de tórax 2011 Congreso de pediatría 2011 Conferencista: La FQ existe 2013 Manejo de FQ 2012 Asma una realidad 2013	X							
José Fernando Vera		X	Conferencia alergia alimentaria. Investigación de embarazadas y lactantes - danone	X							
Leidy Yuliana Nieto		X		X							
Liliana Eloisa Herrera	X		Ninguno	X							
Maria Victoria Urueña		X	Congreso latinoamericano de	X							

			endocrinología 2012								
Martha Álvarez		X	Congreso IDSA 2011 Congreso ICAAC 2012 Conferencista en: taller expertos pertusis meningococo 2011 1er reumaforo: infecciones en pacientes ped reumatológicos 2013 Investigador en 2 estudios clínicos controlados Co investigador estudio de vigilancia LA de resistencia bacteriana en Gram negativo, sin relación con GPC de FQ Investigador en estudio de pertusis en menores de 1 año sin relación con GPC de FQ Miembro de la SCP, comité nacional de prácticas de inmunizaciones del MinSalud Miembro de Junta D de la asociación de infectología 2011-2013	X							
Merideidy Plazas	X		Ninguno	X							
Nenna Jovita Lung		X	Taller de trastorno de comportamiento alimentario 2012	X							

			Conferencista de desnutrición oculta taller de terapia de nutrición total en pediatría Taller de alergia a la proteína de leche de vaca								
Olga Lucía Morales		X	Congreso europeo de FQ 2011 2012 Conferencista Dx temprano de FQ	X							
Oscar Andres Gamboa		X	Evaluación económica de estrategias de tamización en cáncer de cuello uterino Apoyo para investigación: Estudio de costo efectividad vacuna VPH Contrato con IECAS para las evaluaciones de: tecnología sanitaria de Biopach tecnología sanitaria de Toulizumab	X							
Oscar Uriel Barón		X	Congreso FQ, ERS, ATS 2012 Honorarios como ponente 2012 Asesor externo Takeda 2013	X							
Ricardo Aristizábal	X	X		X							

Sonia María Restrepo		X	Congreso europeo FQ 2012 Congreso ERS 2012	X							
Adriana Amaya		x	Curso Infed Congreso Aspen (Finesse Arizona) Coordinadora TNT pediátrico año 2012 Socia Accionista Distribuidora de productos y medicamentos Anestesicos Ltda. Seranest Phrma Ltda								
Nelly Moreno	X		Ninguno	X							
Alejandra Rincón	X			X							

ANEXO 2. LISTA DE DESENLACES PRINCIPALES EN FQ Y DEFINICIÓN DE PREGUNTAS CON ESTRUCTURA PICO

ANEXO 2. 1 DESENLACES PRINCIPALES

A continuación se presenta la tabla con la lista de los desenlaces principales en FQ a la cual cada integrante del GDG asignó a cada uno de los desenlaces un valor de uno a nueve (1-9), de acuerdo a la relevancia, dando un mayor valor a los desenlaces más importantes y un menor valor a los desenlaces menos importantes. Se recomendó dar prioridad a los desenlaces finales relevantes para los pacientes.

Desenlace	Crítico (7-9)	Importante no crítico (4-6)	No importante (1-3)
Número de exacerbaciones de FQ			
Severidad de las exacerbaciones de FQ			
Progresión de la severidad de la exacerbación			
Número de días de hospitalización por exacerbación			
Tiempo entre las exacerbaciones de FQ (Número de días libres de exacerbación)			
Falla terapéutica en exacerbación			
Diagnóstico precoz de colonización por *Pseudomonas aeruginosa*			
Colonización por *Pseudomonas aeruginosa*			
Erradicación de *Pseudomonas aeruginosa*			
Tiempo libre de nueva colonización			
Número de infecciones			
Número de ciclos de antibiótico			
Control de infección			
Respuesta a antibiótico			
Necesidad de ventilación mecánica por FQ			
Eliminación de esputo			
Saturación de oxígeno			
Limitación para la actividad física			
Severidad de la FQ			
Severidad de la FQ (por compromiso radiológico)			
Severidad de la FQ (por compromiso funcional)			
Indice de masa corporal (IMC)			
Estado nutricional			
Cambio en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1)			
Diagnóstico temprano de FQ			
Incidencia de la FQ			
Diagnóstico de insuficiencia pancreática			
Diagnóstico de alteraciones hepatobiliares			
Diagnóstico temprano de diabetes			

relacionada con fibrosis quística (DRFQ)			
Absorción de grasas			
Supresión de tratamientos por efectos adversos			
Efectos adversos de los tratamientos a) Antibióticos aminoglucósidos: Ototoxicidad Nefrotoxicidad b) Colistina: Nefrotoxicidad c) Betalactámicos: Hipersensibilidad			
Sobrevida			
Muerte			
Calidad de vida de los pacientes			
Calidad de vida de los cuidadores			
Puntuación del estado emocional			
Beneficios de la intervención psicosocial			
Satisfacción del paciente con la atención			
Adherencia al tratamiento			
Costos directos			
Costos indirectos			
Marcadores de inflamación (Ejm:IL 10, IL 8, ICAM 1, elastasa y neutrófilos en LBA, índice de aclaramiento pulmonar)			
Biomarcadores de infección (Ejm:neutrofilia sérica)			
Aislamiento microbiológico en cultivos de secreción orofaríngea, esputo, lavado broncoalveolar (LBA)			
Gérmenes multirresistentes			
Sensibilidad in vitro de *Pseudomonas aeruginosa*			
Función proteína reguladora de conductancia transmembrana (CFTR)			
Centros de atención interdisciplinaria en FQ			
Remisión a trasplante pulmonar			
Otros:			

ANEXO 2. 2 RESULTADO D ELA GRADUACIÓN DE DESENLACES

El resultado de la graduación de desenlaces, teniendo en cuenta aquellos desenlaces considerados como críticos, fue el siguiente:

Desenlace	Puntuación consenso de desenlaces
Calidad de vida de los pacientes*	8,5
Sobrevida*	8,2
Diagnóstico temprano de FQ*	8,2
Adherencia al tratamiento*	8,2
Erradicación de *Pseudomonas aeruginosa**	8,1
Diagnóstico precoz de colonización por *Pseudomonas aeruginosa*	7,8
Indice de masa corporal (IMC) o estado nutricional	7,8
Número de exacerbaciones de FQ	7,7
Deterioro del VEF1*	7,6
Control de infección (respuesta al antibiótico)*	7,6
Severidad de las exacerbaciones de FQ	7,5
Diagnóstico temprano de DRFQ	7,6
Severidad de la FQ (por compromiso función pulmonar)*	7,3
Diagnóstico de insuficiencia pancreática	7,2
Diagnóstico de alteraciones hepatobiliares	7,0
Saturación de oxígeno	7,0

*Desenlaces considerados relevantes por la representante de los pacientes con FQ.

ANEXO 2. 3 DEFINICIÓN DE PREGUNTAS CON ESTRUCTUR PICO

PREVENCION PRIMARIA

1. **¿Realizar estudios moleculares y asesoramiento genético a los familiares directos de un paciente con FQ confirmada, se asocia con una disminución de la incidencia de la enfermedad?**

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Familiares directos de pacientes con FQ	Consejería genética	No evaluación	Incidencia de FQ
	Estudios moleculares		

PREVENCIÓN SECUNDARIA

2. **En los pacientes con FQ con colonización inicial por *Pseudomonas aeruginosa*, ¿cuál es el esquema antibiótico más efectivo para su erradicación, y que logre mayor tiempo libre de nueva colonización por este germen?**

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Paciente con FQ y colonización inicial por *P. aeruginosa*	Antibióticos anti *P. aeruginosa*	No usarlos	Erradicación
		otros antibióticos anti *P. aeruginosa*	Tiempo libre de nueva colonización

3. **¿En lactantes y niños con FQ, menores de 2 años, la administración prolongada profiláctica de antibióticos anti *Staphylococcus aureus* comparado con la administración de antibióticos a necesidad puede disminuir las exacerbaciones pulmonares y la colonización por *Staphylococcus aureus*?**

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Niños menores de 2 años	Profilaxis antibiótica prolongada anti *S. aureus*	Antibiótico anti *S. aureus* a necesidad	Exacerbaciones pulmonares
			Colonización

DIAGNÓSTICO

4. **Entre TACAR (tomografía de alta resolución) de tórax y pruebas de función pulmonar, ¿Cuál es la mejor prueba para la clasificación y seguimiento de los pacientes con FQ?**

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con FQ	TACAR	Otro	Clasificación
	Pruebas de función pulmonar (VEF_1)		Seguimiento

5. ¿En los recién nacidos, la realización de la tamización neonatal para diagnóstico temprano de la FQ ha demostrado efectos positivos en los desenlaces clínicos del paciente con FQ comparados con los pacientes a quienes se hace el diagnóstico cuando empieza la clínica?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Recién nacidos	Tamización neonatal	Diagnóstico posterior por clínica	Desenlaces clínicos

5.1 **¿Cuál es la costo-efectividad de la tamización neonatal en FQ?**

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Recién nacidos	Tamización neonatal	No tamización neonatal	Casos detectados tempranamente Años de vida ganados

6. ¿Cuáles de los pacientes con sospecha o confirmación de FQ por electrolitos en sudor, se benefician de un estudio molecular?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Paciente con sospecha o diagnóstico de FQ	Estudio molecular	No estudio molecular	Número de pacientes diagnosticados

7. ¿Cuáles son las mejores pruebas para diagnosticar insuficiencia pancreática en un paciente con FQ?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con FQ	- Coeficiente de absorción de grasa - Esteatocrito acido - Elastasa-1 fecal - Sudan III	- Coeficiente de absorción de grasa - Esteatocrito acido - Elastasa-1 fecal - Sudan III	Diagnóstico de insuficiencia pancreática

8. **¿Cuáles son las mejores pruebas paraclínicas e imagenológicas para alteraciones hepatobiliares en los pacientes con FQ?**

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con FQ	Pruebas paraclínicas	Pruebas paraclínicas	Diagnóstico de alteraciones hepatobiliares
	Pruebas imagenológicas	Pruebas imagenológicas	

EXACERBACIONES

9. **¿Cuál es el esquema antimicrobiano ideal de acuerdo al agente infeccioso: *Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Stenotrophomonas maltophilia, Burkholderia cepacia complex y Mycobacterias* para las exacerbaciones pulmonares en pacientes con FQ?**

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con FQ y exacerbación por *P. aeruginosa*	Esquema antibiótico	Esquema antibiótico	Mejoría Clínica VEF1
Pacientes con FQ y exacerbación por *S. aureus*	Esquema antibiótico	Esquema antibiótico	
Pacientes con FQ y exacerbación por *S. maltophilia*	Esquema antibiótico	Esquema antibiótico	
Pacientes con FQ y exacerbación por *B. cepacia*	Esquema antibiótico	Esquema antibiótico	
Pacientes con FQ y exacerbación por *Mycobacterias*	Esquema antibiótico	Esquema antibiótico	

10. ¿En los pacientes con FQ y exacerbación pulmonar, la administración de esteroides orales en ciclos cortos (3 a 5 días) mejora el control de la infección, reduce los días de estancia hospitalaria y aumenta los días libres de exacerbación?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con FQ y exacerbación pulmonar	Esteroides orales	No esteroides orales	Control de infección
			Días de estancia hospitalaria
			Días libres de exacerbación

11. ¿Cuáles son los indicadores clínicos y paraclínicos para monitorizar la respuesta al tratamiento de los pacientes con FQ y exacerbación pulmonar?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con FQ y exacerbación pulmonar	Indicadores clínicos	Indicadores clínicos	Respuesta a antibióticos
	Indicadores para-clínicos	Indicadores para-clínicos	

12. ¿Cuál es la capacidad predictiva de las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana en cultivos de esputo en pacientes con FQ?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con FQ	Pruebas de susceptibilidad antimicrobiana en esputo	Pruebas de susceptibilidad antimicrobiana en esputo	Sensibilidad in vitro vs. respuesta clínica

TRATAMIENTO RESPIRATORIO

13. ¿El tratamiento antibiótico endovenoso periódico comparado con el tratamiento antibiótico ante una exacerbación pulmonar mejora la evolución clínica o la sobrevida del paciente con FQ?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con FQ	Ciclos de antibiótico endovenoso programados	Tratamiento antibiótico a necesidad	Sobrevida
			Evolución clínica
			Función pulmonar (VEF_1)

14. ¿En los pacientes con FQ e infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa* la administración de antibióticos nebulizados o inhalados a largo plazo mejora el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) y disminuye el número de exacerbaciones?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con FQ e infección crónica por P. aeruginosa	Antibiótico inhalado y/o nebulizado a largo plazo	Antibiótico inhalado y/o nebulizado a largo plazo No usarlo	VEF1
			Exacerbaciones pulmonares

15. ¿En los pacientes con FQ la administración a largo plazo (mayor a 3 meses) de macrólidos comparada con no usarlos mejora la función pulmonar (VEF1), y disminuye las exacerbaciones?

Pacientes	Intervenciones	*Comparación*	Desenlaces
Pacientes con FQ	Macrólidos por más de 3 meses	*No usarlos*	VEF1
			Exacerbaciones pulmonares

16. **¿En los pacientes con FQ los esteroides inhalados a largo plazo comparados con no usarlos mejoran la función pulmonar o disminuyen las exacerbaciones?**

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con FQ	Esteroides inhalados	No esteroides inhalados	Exacerbaciones pulmonares
			VEF1

17. **¿En los pacientes con FQ la administración de ibuprofeno a largo plazo (más de 3 meses) comparado con placebo mejora la función pulmonar (VEF1), disminuye el número de exacerbaciones o mejora la calidad de vida?**

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con FQ	Ibuprofeno a largo plazo (mayor a tres meses)	No administrar	VEF1
			Exacerbaciones pulmonares
			Calidad de vida

18. **¿En los pacientes con FQ la administración de Dornasa alfa comparado con no usarla, mejora la función pulmonar (VEF1), o disminuye la frecuencia de exacerbaciones?**

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con FQ	Dornasa alfa	No administrar	VEF1
			Exacerbaciones pulmonares

19. ¿En los pacientes con FQ la administración de hidratantes: manitol o Solución salina hipertónica, comparado con placebo mejora la función pulmonar (VEF1) y/o disminuye las exacerbaciones?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con FQ	Hidratantes (manitol, solución salina hipertónica)	No administrar	VEF1
			Exacerbaciones pulmonares

20. ¿En los pacientes con FQ la terapia respiratoria clásica o convencional, comparada con otras terapias, es más efectiva en relación con mayor eliminación de esputo, mejoría en las pruebas de función pulmonar (VEF1), mejoría en la saturación de oxígeno y/o menos exacerbaciones?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con FQ	Terapia respiratoria clásica o convencional	Otros terapias (técnicas higiene bronquial)	Eliminación de esputo
			VEF1
			Saturación de oxígeno
			Exacerbaciones pulmonares

21. ¿En los pacientes con FQ con insuficiencia pancreática el uso de inhibidores de la secreción de ácido gástrico comparado con no usarlos se asocia con un incremento de la absorción de grasas y una mejoría del estado nutricional?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con FQ con insuficiencia pancreática	Inhibidores de secreción del ácido gástrico + remplazo enzimático	Remplazo enzimático solo	Absorción de grasas
			Estado nutricional

22. ¿En los pacientes con FQ y con insuficiencia pancreática, el uso de reemplazo enzimático se asocia con una disminución de la morbilidad y es seguro?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con FQ e insuficiencia pancreática	Remplazos enzimáticos	No administrar Otras enzimas pancreáticas	Seguridad
			Eficacia

23. ¿En los pacientes con FQ el uso del ácido ursodeoxicólico se asocia con una disminución de las alteraciones hepatobiliares?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con FQ	Ácido ursodeoxicólico	No administrar	Alteraciones hepáticas

24. ¿En los pacientes con FQ cuáles son los requerimientos calóricos, de macronutrientes, vitaminas liposolubles (A, D, E y K), minerales (calcio, cloruro de sodio, hierro y zinc), ácidos grasos esenciales (poli-insaturados omega-3) que se asocian con un desarrollo nutricional adecuado?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con FQ	Calorías	SIN SUPLEMENTACIÓN	Desarrollo nutricional
	proteínas	SIN SUPLEMENTACIÓN	
	Vitaminas liposolubles (A, D, E y K)	SIN SUPLEMENTACIÓN	
	Minerales (calcio, cloruro de sodio, hierro y zinc)	SIN SUPLEMENTACIÓN	
	Ácidos grasos esenciales (poliinsaturados omega-3)	SIN SUPLEMENTACIÓN	

25. ¿En qué pacientes con FQ está indicada la nutrición enteral (NE) para mejorar el estado nutricional?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con FQ	Nutrición enteral	No nutrición enteral	Estado nutricional

26. ¿En los pacientes con FQ mayores de 10 años, cuál es la prueba con mayor sensibilidad y especificidad para hacer el diagnóstico precoz de diabetes relacionada con FQ (DRFQ)?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con FQ mayores de 10 años	Pruebas para tamización de DRFQ	Pruebas para tamización de DRFQ	Diagnóstico precoz de DRFQ

REHABILITACIÓN

27. ¿Los pacientes con FQ que realizan entrenamiento físico tienen mejores desenlaces en comparación con los que los que no entrenan, en relación a menor número de infecciones, mejoría en las pruebas de función pulmonar (VEF1), mejoría en la saturación de oxígeno, menos exacerbaciones y/o mejoría en calidad de vida?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con FQ	Entrenamiento físico	No entrenamiento físico	Infecciones
			VEF1
			Saturación de oxígeno
			Exacerbaciones pulmonares
			Calidad de vida

28. ¿De las intervenciones psicosociales en pacientes con FQ y sus familiares, cuál ha demostrado mayor beneficio?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con FQ y familiares	Intervenciones psicosociales	Intervenciones psicosociales	Beneficio

29. En los pacientes con FQ sin infección por *Pseudomonas aeruginosa*, la medición periódica de anticuerpos contra *Pseudomonas aeruginosa* comparado con la pesquisa de *Pseudomonas aeruginosa* en cultivos de hisopado faríngeo periódicos o de esputo, logra identificar de manera más temprana la colonización por *Pseudomonas aeruginosa*?

Pacientes	Intervenciones	Comparación	Desenlaces
Pacientes con FQ	Anticuerpos periódicos anti *P. aeruginosa*	Hisopado faríngeo o cultivo de esputo periódicos	Diagnóstico precoz de colonización por *P. aeruginosa*

ANEXO 3. REGISTRO DE DESCARGAS DE GCP

Nombre	año	País	Institución	fuente
Fibrosis quística - Guía de Práctica Clínica (GPC) y Manual de Procedimientos.	2013	Ecuador	Ministerio de Salud Pública	http://instituciones.msp.gob.ec/documentos/Guias/fibrosis.pdf
Guía Clínica Fibrosis Quística.	2007	Chile	Ministerio de Salud	http://www.fibrosisquisticachile.cl/PDF/GuiaGES51FibrosisQuistica.pdf
Molecular testing for cystic fibrosis carrier status practice guidelines: recommendations of the National Society of Genetic Counselors.	2014	NA	National Society of Genetic Counselors	http://www.guideline.gov/content.aspx?id=47400
Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health.	2013	USA	Mogayzel PJ Jr, Naureckas ET, Robinson KA, Mueller G, Hadjiliadis D, Hoag JB, Lubsch L, Hazle L, Sabadosa K, Marshall B; Pulmonary Clinical Practice Guidelines Committee.	http://www.guideline.gov/content.aspx?id=45307
Colistimethate sodium and tobramycin dry powders for inhalation for treating pseudomonas lung infection in cystic fibrosis.	2013	UK	NICE	http://www.guideline.gov/content.aspx?id=44058
Mannitol dry powder for inhalation for treating cystic fibrosis.	2012	UK	NICE	http://www.guideline.gov/content.aspx?id=39221
Genetic counselling and testing. In: Guidelines for preventive activities in general practice, 8th edition.	2012	UK	NICE	http://www.guideline.gov/content.aspx?id=43848

Cystic fibrosis pulmonary guidelines: pulmonary complications: hemoptysis and pneumothorax.	2010	NA	Flume PA, Mogayzel PJ Jr, Robinson KA, Rosenblatt RL, Quittell L, Marshall BC, Clinical Practice Guidelines for Pulmonary Therapies Committee, Cystic Fibrosis Foundation Pulmonary Therapies Committee	http://www.guideline.gov/content.aspx?id=36775
Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis.	2009	NA	Cystic Fibrosis Foundation, Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, Davis SD, Sabadosa KA, Spear SL, Michel SH, Parad RB, White TB, Farrell PM, Marshall BC, Accurso FJ.	http://www.guideline.gov/content.aspx?id=43789
Best evidence statement (BESt). Cystic fibrosis - effects of massage therapy on quality of life.	2009	NA	Cincinnati Children's Hospital Medical Center	http://www.guideline.gov/content.aspx?id=14578
Standards of medical care in diabetes. VIII. Diabetes care in specific populations.	2012	NA	Standards of medical care in diabetes	http://www.guideline.gov/content.aspx?id=45156

Management of spontaneous pneumothorax: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010.	2010	UK	MacDuff A, Arnold A, Harvey J, BTS Pleural Disease Guideline Group.	http://www.guideline.gov/content.aspx?id=37611
Colistimethate sodium and tobramycin dry powders for inhalation for treating pseudomonas lung infection in cystic fibrosis.	2013	UK	NICE	http://publications.nice.org.uk/colistimethate-sodium-and-tobramycin-dry-powders-for-inhalation-for-treating-pseudomonas-lung-ta276
Mannitol dry powder for inhalation for treating cystic fibrosis.	2012	UK	NICE	http://publications.nice.org.uk/mannitol-dry-powder-for-inhalation-for-treating-cystic-fibrosis-ta266
Lungenerkrankung bei Mukoviszidose. S3-LL (DGKJ, DGHM, DGP).	2013	Alemania	Association of Scientific Medical Societies	http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/026-022.html
Best evidence statement (BESt). Infection control in cystic fibrosis (CF). Cincinnati Children's Hospital Medical Center. NGC:007168.	2008	USA	Agency for Healthcare Research and Quality	https://www.guidelinecentral.com/guideline-library/summaries/best-evidence-statement-best-infection-contr
Best evidence statement (BESt). Airway clearance technique with patients with cystic fibrosis. Cincinnati Children's Hospital Medical Center. NGC:007167	2009	USA	Agency for Healthcare Research and Quality	http://www.cincinnatichildrens.org/WorkArea/DownloadAsset.aspx?id=49429
Management of infants with cystic fibrosis: a summary of the evidence for the cystic fibrosis foundation working group on care of infants with cystic fibrosis.	2009	NA	Robinson KA, Saldanha IJ, McKoy NA.	19914446
Guía de Fibrosis Quística.	2010	Colombia	Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica	http://issuu.com/acnp/docs/fibrosis_quistica?mode=window&viewMode=doublePage

ANEXO 4. PROTOCOLOS Y RESULTADOS DE BÚSQUEDA DE NOVO DE LA LITERATURA

PREVENCION PRIMARIA

1. ¿Realizar estudios moleculares y asesoramiento genético a los familiares directos de un paciente con FQ confirmada, se asocia con una disminución de la incidencia de la enfermedad?

Pregunta 1					
Fecha de búsqueda: 08-01-2014					
Motor de búsqueda	**Cochrane Library**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
'cystic fibrosis'	No se considera	70	1	0	0
Criterios de selección					
Horizonte temporal	No se considera				
Idioma	No se considera				
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura				
Exclusiones	No se considera				

Motor de búsqueda	**MEDLINE**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
((“genetic 353ehavior353n”[All Fields] OR “genetic counseling”[MeSH Terms] OR (“genetic”[All Fields] AND “counseling”[All Fields]) OR “genetic counseling”[All Fields]) OR ((“carrier state”[MeSH Terms] OR (“carrier”[All Fields] AND “state”[All Fields]) OR “carrier state”[All Fields] OR “carrier”[All Fields]) AND (“diagnosis”[Subheading] OR “diagnosis”[All Fields] OR “screening”[All Fields] OR “mass screening”[MeSH Terms] OR	10 años	254	10	8	

(“mass”[All Fields] AND “screening”[All Fields]) OR “mass screening”[All Fields] OR “screening”[All Fields] OR “early detection of cancer”[MeSH Terms] OR (“early”[All Fields] AND “detection”[All Fields] AND “cancer”[All Fields]) OR “early detection of cancer”[All Fields])) OR (“neonatal screening”[MeSH Terms] OR (“neonatal”[All Fields] AND “screening”[All Fields]) OR “neonatal screening”[All Fields] OR (“newborn”[All Fields] AND “screening”[All Fields]) OR “newborn screening”[All Fields])) AND ((“epidemiology”[Subheading] OR “epidemiology”[All Fields] OR “incidence”[All Fields] OR “incidence”[MeSH Terms]) OR (“epidemiology”[Subheading] OR “epidemiology”[All Fields] OR “prevalence”[All Fields] OR “prevalence”[MeSH Terms])) AND (“cystic fibrosis”[MeSH Terms] OR (“cystic”[All Fields] AND “fibrosis”[All Fields]) OR “cystic fibrosis”[All Fields]) AND (“2004/01/04”[Pdat] : “2013/12/31”[Pdat])					
((“genetic 354ehavior354n”[All Fields] OR “genetic counseling”[MeSH Terms] OR (“genetic”[All Fields] AND “counseling”[All Fields]) OR “genetic counseling”[All Fields]) OR ((“carrier state”[MeSH Terms] OR (“carrier”[All Fields] AND “state”[All Fields]) OR “carrier state”[All Fields] OR “carrier”[All Fields]) AND (“diagnosis”[Subheading] OR “diagnosis”[All Fields] OR “screening”[All Fields] OR “mass screening”[MeSH Terms] OR (“mass”[All Fields] AND “screening”[All Fields]) OR “mass screening”[All Fields] OR “screening”[All Fields] OR “early detection of cancer”[MeSH Terms] OR (“early”[All Fields] AND “detection”[All Fields] AND “cancer”[All Fields]) OR “early detection of cancer”[All Fields])) OR (“neonatal screening”[MeSH Terms] OR (“neonatal”[All Fields] AND “screening”[All Fields]) OR “neonatal screening”[All Fields] OR (“newborn”[All Fields] AND “screening”[All Fields]) OR “newborn screening”[All Fields])) AND ((“epidemiology”[Subheading] OR “epidemiology”[All Fields] OR “incidence”[All Fields] OR “incidence”[MeSH Terms]) OR (“epidemiology”[Subheading] OR “epidemiology”[All Fields] OR “prevalence”[All Fields] OR “prevalence”[MeSH Terms])) AND (“cystic fibrosis”[MeSH Terms] OR (“cystic”[All Fields] AND “fibrosis”[All Fields]) OR “cystic fibrosis”[All Fields]) AND (“1990/01/04”[Pdat] : “2003/12/31”[Pdat])	1990 en adelante	236	4	3	3

Criterios de selección	
Horizonte temporal	1990
Idioma	No se considera
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura, estudios observacionales de base poblacional

Motor de búsqueda	**EMBASE**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
‘cystic fibrosis’/exp OR ‘cystic fibrosis’ AND (genetic AND (‘counselling’/exp OR 355ehavior355n) OR ‘newborn screening’/exp OR ‘newborn screening’) AND (‘incidence’/exp OR incidence OR ‘prevalence’/exp OR prevalence)	No se considera	352	5	5	3

Criterios de selección	
Horizonte temporal	No se considera
Idioma	No se considera
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura
Exclusiones	No se considera

PREVENCIÓN SECUNDARIA

2. En los pacientes con FQ con colonización inicial por *Pseudomonas aeruginosa*, ¿cuál es el esquema antibiótico más efectivo para su erradicación, y que logre mayor tiempo libre de nueva colonización por este germen?

Pregunta 2					
Fecha de búsqueda: 21-09-2013					
Motor de búsqueda	**Cochrane Library**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
'cystic fibrosis'	No se considera	70	2	2	2
Criterios de selección					
Horizonte temporal	No se considera				
Idioma	No se considera				
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura				
Exclusiones	No se considera				

"Las revisiones sitemáticas encontradas están actualizadas y responden a la pregunta correspondiente por lo cual se decide no actualizar la búsqueda realizada".

3. ¿En lactantes y niños con FQ menores de 2 años, la administración prolongada profiláctica de antibiótico anti *Staphylococcus aureus* comparado con la administración de antibióticos a necesidad puede disminuir las exacerbaciones pulmonares y la colonización por *Staphylococcus aureus?*

Pregunta 3					
Fecha de búsqueda: 21-09-2013					
Motor de búsqueda	**Cochrane Library**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
'cystic fibrosis'	No se considera	70	2	2	2

Criterios de selección	
Horizonte temporal	No se considera
Idioma	No se considera
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura
Exclusiones	No se considera

"Las revisiones sitemáticas encontradas están actualizadas y responden a la pregunta correspondiente por lo cual se decide no actualizar la búsqueda realizada".

DIAGNÓSTICO

4. Entre TACAR (tomografía de alta resolución) de tórax y pruebas de función pulmonar, ¿Cuál es la mejor prueba para la clasificación y seguimiento de los pacientes con FQ?

Pregunta 4					
Fecha de búsqueda: 30-01-2014					
Motor de búsqueda	**Cochrane Library**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
'cystic fibrosis'	No se considera	70	0	0	
Criterios de selección					
Horizonte temporal	No se considera				
Idioma	No se considera				
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura				
Motor de búsqueda	**MEDLINE**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
((((high[All Fields] AND resolution[All Fields] AND ("tomography, x-ray computed"[MeSH Terms] OR ("tomography"[All Fields] AND "x-ray"[All Fields] AND "computed"[All Fields]) OR "x-ray computed tomography"[All Fields] OR	No se considera	52	15	11	

(“computed”[All Fields] AND “tomography”[All Fields]) OR “computed tomography”[All Fields])) OR (“tomography, x-ray computed”[MeSH Terms] OR (“tomography”[All Fields] AND “x-ray”[All Fields] AND “computed”[All Fields]) OR “x-ray computed tomography”[All Fields] OR “tomography”[All Fields] OR “tomography”[MeSH Terms])) AND ((“respiratory physiological phenomena”[MeSH Terms] OR (“respiratory”[All Fields] AND “physiological”[All Fields] AND “phenomena”[All Fields]) OR “respiratory physiological phenomena”[All Fields] OR (“lung”[All Fields] AND “function”[All Fields]) OR “lung function”[All Fields]) OR (“spirometry”[MeSH Terms] OR “spirometry”[All Fields]) OR (“forced expiratory flow rates”[MeSH Terms] OR (“forced”[All Fields] AND “expiratory”[All Fields] AND “flow”[All Fields] AND “rates”[All Fields]) OR “forced expiratory flow rates”[All Fields] OR (“forced”[All Fields] AND “expiratory”[All Fields] AND “flow”[All Fields] AND “rate”[All Fields]) OR “forced expiratory flow rate”[All Fields]))) 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]) OR (“classification”[Subheading] OR “classification”[All Fields] OR “classification”[MeSH Terms]))) AND (“cystic fibrosis”[MeSH Terms] OR (“cystic”[All Fields] AND “fibrosis”[All Fields]) OR “cystic fibrosis”[All Fields])					
((high[All Fields] AND resolution[All Fields] AND (“tomography, x-ray computed”[MeSH Terms] OR (“tomography”[All Fields] AND “x-ray”[All Fields] AND “computed”[All Fields]) OR “x-ray computed tomography”[All Fields] OR (“computerized”[All Fields] AND “tomography”[All Fields]) OR “computerized tomography”[All Fields])) OR ((“lung”[MeSH Terms] OR “lung”[All Fields] OR “pulmonary”[All Fields]) AND (“physiology”[Subheading] OR “physiology”[All Fields] OR “function”[All Fields] OR “physiology”[MeSH Terms] OR “function”[All Fields]))) AND (“cystic fibrosis”[MeSH Terms] OR (“cystic”[All Fields] AND “fibrosis”[All Fields]) OR “cystic fibrosis”[All Fields]) AND (“2009/03/16”[Pdat] : “2014/03/14”[Pdat])	5 años, actualizado a 14-03-2014	2687	22	9	5
Criterios de selección					
Horizonte temporal	No se considera				

Idioma	No se considera				
Tipo de estudio	Estudios de prueba diagnóstica				
Exclusiones	Reportes de caso, estudios sin grupo control				
Motor de búsqueda	**EMBASE**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
('cystic fibrosis'/exp or 'cystic fibrosis') and ('high resolution computed tomography' and ('lung function test'/exp or 'lung function test'))	No se considera	59	0	0	0
Criterios de selección					
Horizonte temporal	No se considera				
Idioma	No se considera				
Tipo de estudio	Estudios de prueba diagnóstica				
Exclusiones	Reportes de caso, estudios sin grupo control				

5. ¿En los recién nacidos, la realización de la tamización neonatal para diagnóstico temprano de la FQ ha demostrado efectos positivos en los desenlaces clínicos del paciente con FQ comparados con los pacientes a quienes se hace el diagnóstico cuando empieza la clínica?

Pregunta 5					
Fecha de búsqueda: 08-01-2014					
Motor de búsqueda	**Cochrane Library**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
'cystic fibrosis'	No se considera	70	0	0	0
Criterios de selección					
Horizonte temporal	No se considera				
Idioma	No se considera				
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura				

Motor de búsqueda	**MEDLINE**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
(“neonatal screening”[MeSH Terms] OR (“neonatal”[All Fields] AND “screening”[All Fields]) OR “neonatal screening”[All Fields]) AND (“cystic fibrosis”[MeSH Terms] OR (“cystic”[All Fields] AND “fibrosis”[All Fields]) OR “cystic fibrosis”[All Fields])	10 años	384	0	0	0
(“neonatal screening”[MeSH Terms] OR (“neonatal”[All Fields] AND “screening”[All Fields]) OR “neonatal screening”[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 “survival”[All Fields] OR “survival”[MeSH Terms]) OR (“cost-benefit analysis”[MeSH Terms] OR (“cost-benefit”[All Fields] AND “analysis”[All Fields]) OR “cost-benefit analysis”[All Fields] OR (“cost”[All Fields] AND “effectiveness”[All Fields]) OR “cost effectiveness”[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 (early[All Fields] AND (“therapy”[Subheading] OR “therapy”[All Fields] OR “treatment”[All Fields] OR “therapeutics”[MeSH Terms] OR “therapeutics”[All Fields])))	10 años	142	0	0	0
(“neonatal screening”[MeSH Terms] OR (“neonatal”[All Fields] AND “screening”[All Fields]) OR “neonatal screening”[All Fields]) AND (“cystic fibrosis”[MeSH Terms] OR (“cystic”[All Fields] AND “fibrosis”[All Fields]) OR “cystic fibrosis”[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]))	10 años	182	76	32	
(“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	No se considera	337	67	24	4

“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])))					
Criterios de selección					
Horizonte temporal	No se considera				
Idioma	No se considera				
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura, ensayos clínicos aleatorizados y controlados, estudios de cohorte prospectiva o registros				

6. ¿Cuáles de los pacientes con sospecha o confirmación de FQ por electrolitos en sudor, se benefician de un estudio molecular?

Pregunta 6					
Fecha de búsqueda: 08-01-2014					
Motor de búsqueda	**Cochrane Library**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
'cystic fibrosis'	No se considera	70	0	0	
Criterios de selección					
Horizonte temporal	No se considera				
Idioma	No se considera				
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura				
Motor de búsqueda	**MEDLINE**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
molecular[All Fields] AND ((“diagnosis”[Subheading] OR “diagnosis”[All Fields] OR “diagnosis”[MeSH Terms]) OR typing[All Fields]) AND (“cystic fibrosis”[MeSH Terms] OR (“cystic”[All Fields] AND “fibrosis”[All Fields]) OR “cystic fibrosis”[All Fields]) 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 (“2004/01/04”[Pdat] : “2013/12/31”[Pdat])	10 años	150	21	8	8
molecular[All Fields] AND ((“diagnosis”[Subheading] OR “diagnosis”[All Fields] OR “diagnosis”[MeSH Terms]) OR typing[All Fields]) AND (“cystic fibrosis”[MeSH Terms] OR (“cystic”[All Fields] AND “fibrosis”[All Fields]) OR “cystic fibrosis”[All Fields]) 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])	1990 en adelante	125	11	2	

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 (“1990/01/04”[Pdat] : “2003/12/31”[Pdat])					
Criterios de selección					
Horizonte temporal	No se considera				
Idioma	No se considera				
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura, ensayos clínicos aleatorizados y controlados, estudios de prueba diagnóstica				
	Estudios de rendimiento operativo de prueba diagnóstica en humanos				

7. ¿Cuáles son las mejores pruebas para diagnosticar insuficiencia pancreática en un paciente con FQ?

Pregunta 7					
Fecha de búsqueda: 15-01-2014					
Motor de búsqueda	**Cochrane Library**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
‘cystic fibrosis’	No se considera	70	0	0	0
Criterios de selección					
Horizonte temporal	No se considera				
Idioma	No se considera				
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura				
Motor de búsqueda	**MEDLINE**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
((“exocrine pancreatic insufficiency”[MeSH Terms] OR (“exocrine”[All Fields] AND “pancreatic”[All Fields] AND “insufficiency”[All Fields]) OR “exocrine pancreatic insufficiency”[All Fields]) AND (“diagnosis”[Subheading] OR	No se considera	376	36	24	6

“diagnosis”[All Fields] OR “diagnosis”[MeSH Terms])) AND (“cystic fibrosis”[MeSH Terms] OR (“cystic”[All Fields] AND “fibrosis”[All Fields]) OR “cystic fibrosis”[All Fields])					
Criterios de selección					
Horizonte temporal	No se considera				
Idioma	No se considera				
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura, ensayos clínicos aleatorizados controlados, estudios de cohorte prospectiva				
Motor de búsqueda	**EMBASE**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
“cystic fibrosis’/exp OR ‘cystic fibrosis’ AND (‘pancreas insufficiency’/exp OR ‘pancreas insufficiency’) AND (‘diagnosis’/exp OR diagnosis) AND (sensitivity OR specificity)	No se considera	72	0	0	0
Criterios de selección					
Horizonte temporal	No se considera				
Idioma	No se considera				
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura, ensayos clínicos aleatorizados controlados, estudios de cohorte prospectiva				

8. ¿Cuáles son las mejores pruebas paraclínicas e imagenológicas para detectar alteraciones hepatobiliares en los pacientes con FQ?

Pregunta 8					
Fecha de búsqueda: 15-01-2014					
Motor de búsqueda	**Cochrane Library**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
'cystic fibrosis'	No se considera	70	0	0	0
Criterios de selección					
Horizonte temporal	No se considera				
Idioma	No se considera				
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura				
Motor de búsqueda	**MEDLINE**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
((("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 ("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "diagnosis"[MeSH Terms])) AND ("cystic fibrosis"[MeSH Terms] OR ("cystic"[All Fields] AND "fibrosis"[All Fields]) OR "cystic fibrosis"[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	No se considera	55	9	8	

Fields]) OR (predictive[All Fields] AND value[All Fields]))					
(“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]) AND (“diagnosis”[Subheading] OR “diagnosis”[All Fields] OR “diagnosis”[MeSH Terms]) AND (“cystic fibrosis”[MeSH Terms] OR (“cystic”[All Fields] AND “fibrosis”[All Fields]) OR “cystic fibrosis”[All Fields]) AND (“2009/03/19”[Pdat] : “2014/03/17”[Pdat])	5 años (actualizado a 17/03/214)	174	13	9	7
hepatobiliary[All Fields] AND (“diagnosis”[Subheading] OR “diagnosis”[All Fields] OR “diagnosis”[MeSH Terms]) AND (“cystic fibrosis”[MeSH Terms] OR (“cystic”[All Fields] AND “fibrosis”[All Fields]) OR “cystic fibrosis”[All Fields]) AND (“2009/03/19”[Pdat] : “2014/03/17”[Pdat])	5 años (actualizado a 17/03/214)	17	0	0	

Criterios de selección	
Horizonte temporal	No se considera
Idioma	No se considera
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura, ensayos clínicos aleatorizados controlados, estudios de cohorte prospectiva

Motor de búsqueda	**EMBASE**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
‘‘cystic fibrosis’/exp OR ‘cystic fibrosis’ AND (‘diagnosis’/exp OR diagnosis) AND (‘liver disease’/exp OR ‘liver disease’ OR ‘biliary tract disease’/exp OR ‘biliary tract disease’) AND (sensitivity OR specificity)	No se considera	132	14	10	

Criterios de selección	
Horizonte temporal	No se considera
Idioma	No se considera
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura, ensayos clínicos aleatorizados controlados, estudios de cohorte prospectiva

EXACERBACIONES

9. ¿Cuál es el esquema antimicrobiano ideal de acuerdo al agente infeccioso: *Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Stenotrophomonas maltophilia, Burkholderia cepacia complex y Mycobacterias* para las exacerbaciones pulmonares en pacientes con FQ?

Pregunta 9- P. aeruginosa					
Fecha de búsqueda: 20-01-2014					
Motor de búsqueda	**Cochrane Library**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
'cystic fibrosis'	No se considera	70	0	0	0
Criterios de selección					
Horizonte temporal	No se considera				
Idioma	No se considera				
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura				
Motor de búsqueda	**MEDLINE**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
((“pseudomonas aeruginosa”[MeSH Terms] OR (“pseudomonas”[All Fields] AND “aeruginosa”[All Fields]) OR “pseudomonas aeruginosa”[All Fields]) AND ((“lung”[MeSH Terms] OR “lung”[All Fields] OR “pulmonary”[All Fields]) AND exacerbation[All Fields])) AND (“cystic fibrosis”[MeSH Terms] OR (“cystic”[All Fields] AND “fibrosis”[All Fields]) OR “cystic fibrosis”[All Fields])	No se considera	178	8	5	5
((((“pseudomonas aeruginosa”[MeSH Terms] OR (“pseudomonas”[All Fields] AND “aeruginosa”[All Fields]) OR “pseudomonas aeruginosa”[All Fields]) AND (“anti-bacterial agents”[Pharmacological Action] OR “anti-bacterial agents”[MeSH	No se considera	126	12	5	

Terms] OR (“anti-bacterial”[All Fields] AND “agents”[All Fields]) OR “anti-bacterial agents”[All Fields] OR “antibiotic”[All Fields])) AND (((“lung”[MeSH Terms] OR “lung”[All Fields] OR “pulmonary”[All Fields]) AND exacerbation[All Fields])) AND (“cystic fibrosis”[MeSH Terms] OR (“cystic”[All Fields] AND “fibrosis”[All Fields]) OR “cystic fibrosis”[All Fields])					
Criterios de selección					
Horizonte temporal	No se considera				
Idioma	No se considera				
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura, ensayos clínicos aleatorizados controlados, estudios de cohorte prospectiva				
Exclusiones	Reportes de caso, estudios sin grupo control				

Pregunta 9-S. aureus					
Fecha de búsqueda: 20-01-2014					
Motor de búsqueda	**Cochrane Library**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
‘cystic fibrosis’	No se considera	70	0	0	0
Criterios de selección					
Horizonte temporal	No se considera				
Idioma	No se considera				
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura				
Motor de búsqueda	**MEDLINE**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
((((“staphylococcus aureus”[MeSH Terms] OR (“staphylococcus”[All	No se	24	0	0	0

Fields] AND “aureus”[All Fields]) OR “staphylococcus aureus”[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 “antibiotic”[All Fields])) AND ((“lung”[MeSH Terms] OR “lung”[All Fields] OR “pulmonary”[All Fields]) AND exacerbation[All Fields])) AND (“cystic fibrosis”[MeSH Terms] OR (“cystic”[All Fields] AND “fibrosis”[All Fields]) OR “cystic fibrosis”[All Fields])	considera				
((“staphylococcus aureus”[MeSH Terms] OR (“staphylococcus”[All Fields] AND “aureus”[All Fields]) OR “staphylococcus aureus”[All Fields]) AND ((“lung”[MeSH Terms] OR “lung”[All Fields] OR “pulmonary”[All Fields]) AND exacerbation[All Fields])) AND (“cystic fibrosis”[MeSH Terms] OR (“cystic”[All Fields] AND “fibrosis”[All Fields]) OR “cystic fibrosis”[All Fields])	No se considera	126	0	0	0
(“staphylococcus aureus”[MeSH Terms] OR (“staphylococcus”[All Fields] AND “aureus”[All Fields]) OR “staphylococcus aureus”[All Fields]) AND (“cystic fibrosis”[MeSH Terms] OR (“cystic”[All Fields] AND “fibrosis”[All Fields]) OR “cystic fibrosis”[All Fields])	No se considera	778	17	5	
(“staphylococcus”[MeSH Terms] OR “staphylococcus”[All Fields]) AND (“cystic fibrosis”[MeSH Terms] OR (“cystic”[All Fields] AND “fibrosis”[All Fields]) OR “cystic fibrosis”[All Fields]) AND (“2009/03/19”[Pdat] : “2014/03/17”[Pdat])	5 años, actualizado a 17-03-2014	260	5	5	

Criterios de selección	
Horizonte temporal	No se considera
Idioma	No se considera
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura, ensayos clínicos aleatorizados controlados, estudios de cohorte prospectiva
Exclusiones	Reportes de caso, estudios sin grupo control

Pregunta 9-Mycobacterias					
Fecha de búsqueda: 20-01-2014					
Motor de búsqueda	**Cochrane Library**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
'cystic fibrosis'	No se considera	70	0	0	0
Criterios de selección					
Horizonte temporal	No se considera				
Idioma	No se considera				
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura				
Motor de búsqueda	**MEDLINE**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
((("mycobacterium"[MeSH Terms] OR "mycobacterium"[All Fields] OR "mycobacteria"[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 "antibiotic"[All Fields])) AND (("lung"[MeSH Terms] OR "lung"[All Fields] OR "pulmonary"[All Fields]) AND exacerbation[All Fields])) AND ("cystic fibrosis"[MeSH Terms] OR ("cystic"[All Fields] AND "fibrosis"[All Fields]) OR "cystic fibrosis"[All Fields])	No se considera	6	0	0	0
(("mycobacterium"[MeSH Terms] OR "mycobacterium"[All Fields] OR "mycobacteria"[All Fields]) AND (("lung"[MeSH Terms] OR "lung"[All Fields] OR "pulmonary"[All Fields]) AND exacerbation[All Fields])) AND ("cystic fibrosis"[MeSH Terms] OR ("cystic"[All Fields] AND "fibrosis"[All Fields]) OR "cystic fibrosis"[All Fields])	No se considera	12	0	0	0
("mycobacterium"[MeSH Terms] OR "mycobacterium"[All Fields]	No se	268	5	1	

OR “mycobacteria”[All Fields]) AND (“cystic fibrosis”[MeSH Terms] OR (“cystic”[All Fields] AND “fibrosis”[All Fields]) OR “cystic fibrosis”[All Fields])	considera				
Criterios de selección					
Horizonte temporal	No se considera				
Idioma	No se considera				
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura, ensayos clínicos aleatorizados controlados, estudios de cohorte prospectiva				
Exclusiones	Reportes de caso, estudios sin grupo control				

Pregunta 9-S. maltophila					
Fecha de búsqueda: 20-01-2014					
Motor de búsqueda	**Cochrane Library**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
‘cystic fibrosis’	No se considera	70	1	1	1
Criterios de selección					
Horizonte temporal	No se considera				
Idioma	No se considera				
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura				
Motor de búsqueda	**MEDLINE**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
((((“371ehavior371n371a371nas maltophilia”[MeSH Terms] OR (“371ehavior371n371a371nas”[All Fields] AND “maltophilia”[All Fields]) OR “371ehavior371n371a371nas maltophilia”[All Fields]) AND (“anti-bacterial agents”[Pharmacological Action] OR “anti-bacterial agents”[MeSH Terms] OR (“anti-bacterial”[All Fields] AND	No se considera	6	2	2	

“agents”[All Fields]) OR “anti-bacterial agents”[All Fields] OR “antibiotic”[All Fields])) AND ((“lung”[MeSH Terms] OR “lung”[All Fields] OR “pulmonary”[All Fields]) AND exacerbation[All Fields])) AND (“cystic fibrosis”[MeSH Terms] OR (“cystic”[All Fields] AND “fibrosis”[All Fields]) OR “cystic fibrosis”[All Fields])					
((“372ehavior372n372a372nas maltophilia”[MeSH Terms] OR (“372ehavior372n372a372nas”[All Fields] AND “maltophilia”[All Fields]) OR “372ehavior372n372a372nas maltophilia”[All Fields]) AND ((“lung”[MeSH Terms] OR “lung”[All Fields] OR “pulmonary”[All Fields]) AND exacerbation[All Fields])) AND (“cystic fibrosis”[MeSH Terms] OR (“cystic”[All Fields] AND “fibrosis”[All Fields]) OR “cystic fibrosis”[All Fields])	No se considera	7	0	0	0
((“372ehavior372n372a372nas”[MeSH Terms] OR “372ehavior372n372a372nas”[All Fields]) AND (“cystic fibrosis”[MeSH Terms] OR (“cystic”[All Fields] AND “fibrosis”[All Fields]) OR “cystic fibrosis”[All Fields])) AND (“2009/03/19”[Pdat] : “2014/03/17”[Pdat])	5 años, actualizado a 17-03-2014	74	2	0	0

Criterios de selección	
Horizonte temporal	2012, considerando la revisión sistemática previa
Idioma	No se considera
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura, ensayos clínicos aleatorizados controlados, estudios de cohorte prospectiva
Exclusiones	Reportes de caso, estudios sin grupo control

Pregunta 9-Smal					
Fecha de búsqueda: 20-01-2014					
Motor de búsqueda	**Cochrane Library**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
'cystic fibrosis'	No se considera	70	1	1	1
Criterios de selección					
Horizonte temporal	No se considera				
Idioma	No se considera				
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura				
Motor de búsqueda	**MEDLINE**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
((("373ehavior373n373a cepacia"[MeSH Terms] OR ("373ehavior373n373a"[All Fields] AND "cepacia"[All Fields]) OR "373ehavior373n373a cepacia"[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 "antibiotic"[All Fields])) AND (("lung"[MeSH Terms] OR "lung"[All Fields] OR "pulmonary"[All Fields]) AND exacerbation[All Fields])) AND ("cystic fibrosis"[MeSH Terms] OR ("cystic"[All Fields] AND "fibrosis"[All Fields]) OR "cystic fibrosis"[All Fields])	No se considera	16	0	0	0
(("373ehavior373n373a cepacia"[MeSH Terms] OR ("373ehavior373n373a"[All Fields] AND "cepacia"[All Fields]) OR "373ehavior373n373a cepacia"[All Fields]) AND (("lung"[MeSH Terms] OR "lung"[All Fields] OR "pulmonary"[All Fields]) AND exacerbation[All Fields])) AND ("cystic fibrosis"[MeSH Terms] OR ("cystic"[All Fields] AND "fibrosis"[All Fields]) OR "cystic fibrosis"[All Fields])	No se considera	27	0	0	0

(“374ehavior374n374a cepacia”[MeSH Terms] OR (“374ehavior374n374a”[All Fields] AND “cepacia”[All Fields]) OR “374ehavior374n374a cepacia”[All Fields]) AND (“cystic fibrosis”[MeSH Terms] OR (“cystic”[All Fields] AND “fibrosis”[All Fields]) OR “cystic fibrosis”[All Fields])	No se considera	967	0	0	0
(“374ehavior374n374a”[MeSH Terms] OR “374ehavior374n374a”[All Fields]) AND (“cystic fibrosis”[MeSH Terms] OR (“cystic”[All Fields] AND “fibrosis”[All Fields]) OR “cystic fibrosis”[All Fields]) AND (“2009/03/19”[Pdat] : “2014/03/17”[Pdat])	5 años, actualizado a 17-03-2014	354	3	1	
Criterios de selección					
Horizonte temporal	2012, considerando la revisión sistemática previa				
Idioma	No se considera				
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura, ensayos clínicos aleatorizados controlados, estudios de cohorte prospectiva				
Exclusiones	Reportes de caso, estudios sin grupo control				

10. ¿En los pacientes con FQ y exacerbación pulmonar, la administración de esteroides orales en ciclos cortos (3 a 5 días) mejora el control de la infección, reduce los días de estancia hospitalaria y aumenta los días libres de exacerbación?

Pregunta 10					
Fecha de búsqueda: 21-09-2013					
Motor de búsqueda	**Cochrane Library**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
‘cystic fibrosis’	No se considera	70	1	1	1
Criterios de selección					
Horizonte temporal	No se considera				

Idioma	No se considera
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura
Exclusiones	No se considera

11. ¿Cuáles son los indicadores clínicos y paraclínicos más sensibles para monitorizar la respuesta al tratamiento de los pacientes con FQ y exacerbación pulmonar?

Pregunta 11					
Fecha de búsqueda: 25-02-2014					
Motor de búsqueda	**Cochrane Library**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
'cystic fibrosis'	No se considera	70	0	0	0
Criterios de selección					
Horizonte temporal	No se considera				
Idioma	No se considera				
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura				
Motor de búsqueda	**MEDLINE**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
((clinical[All Fields] OR paraclinical[All Fields]) AND ("Markers"[Journal] OR "markers"[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 "antibiotic"[All Fields]) AND ("cystic fibrosis"[MeSH Terms] OR ("cystic"[All Fields] AND "fibrosis"[All Fields]) OR "cystic fibrosis"[All Fields])	No se considera	69	18	9	9
(("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR	5 años a	405	8	5	

“treatment”[All Fields] OR “therapeutics”[MeSH Terms] OR “therapeutics”[All Fields]) AND response[All Fields]) AND (“cystic fibrosis”[MeSH Terms] OR (“cystic”[All Fields] AND “fibrosis”[All Fields]) OR “cystic fibrosis”[All Fields]) AND (“2009/03/19”[Pdat] : “2014/03/17”[Pdat])	17/03/2014				
Criterios de selección					
Horizonte temporal	No se considera				
Idioma	No se considera				
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura, ensayos clínicos aleatorizados controlados, estudios de cohorte prospectiva				
Motor de búsqueda	**EMBASE**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
‘cystic fibrosis’ AND ‘marker’ AND (clinical OR paraclinical) AND antibiotic AND response	No se considera	181	11	7	
Criterios de selección					
Horizonte temporal	No se considera				
Idioma	No se considera				
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura, ensayos clínicos aleatorizados controlados, estudios de cohorte prospectiva				

12. ¿Cuál es la capacidad predictiva de las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana en cultivos de esputo en pacientes con FQ?

Pregunta 12					
Fecha de búsqueda: 20-01-2014					
Motor de búsqueda	**Cochrane Library**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
'cystic fibrosis'	No se considera	70	1	0	0
Criterios de selección					
Horizonte temporal	No se considera				
Idioma	No se considera				
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura				
Motor de búsqueda	**MEDLINE**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
((("sputum"[MeSH Terms] OR "sputum"[All Fields]) AND ("disease susceptibility"[MeSH Terms] OR ("disease"[All Fields] AND "susceptibility"[All Fields]) OR "disease susceptibility"[All Fields] OR "susceptibility"[All Fields])) AND (sensibility[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])	No se considera	6	0	0	3
(("sputum"[MeSH Terms] OR "sputum"[All Fields]) AND ("disease susceptibility"[MeSH Terms] OR ("disease"[All Fields] AND "susceptibility"[All Fields]) OR "disease susceptibility"[All Fields] OR "susceptibility"[All Fields])) AND ("cystic fibrosis"[MeSH Terms] OR ("cystic"[All Fields] AND "fibrosis"[All Fields]) OR "cystic fibrosis"[All Fields])	No se considera	156	16	12	
(("cystic fibrosis"[MeSH Terms] OR ("cystic"[All Fields] AND	5 años,	51	2	1	

“fibrosis”[All Fields]) OR “cystic fibrosis”[All Fields]) AND (“sputum”[MeSH Terms] OR “sputum”[All Fields])) AND (“disease susceptibility”[MeSH Terms] OR (“disease”[All Fields] AND “susceptibility”[All Fields]) OR “disease susceptibility”[All Fields] OR “susceptibility”[All Fields]) AND (“2009/03/19”[Pdat] : “2014/03/17”[Pdat])	actualizado a 17-03-2014				
Criterios de selección					
Horizonte temporal	2012, considerando la revisión sistemática previa				
Idioma	No se considera				
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura, ensayos clínicos aleatorizados controlados, estudios de cohorte prospectiva				
Exclusiones	Reportes de caso, estudios sin grupo control				

TRATAMIENTO RESPIRATORIO

13. ¿El tratamiento antibiótico endovenoso periódico comparado con el tratamiento antibiótico ante una exacerbación pulmonar mejora la evolución clínica o la sobrevida del paciente con FQ?

Pregunta 13					
Fecha de búsqueda: 20-01-2014					
Motor de búsqueda	**Cochrane Library**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
‘cystic fibrosis’	No se considera	70	2	2	1
Criterios de selección					
Horizonte temporal	No se considera				
Idioma	No se considera				

Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura				
Motor de búsqueda	**MEDLINE**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
(“antibiotic prophylaxis”[MeSH Terms] OR (“antibiotic”[All Fields] AND “prophylaxis”[All Fields]) OR “antibiotic prophylaxis”[All Fields]) AND (“cystic fibrosis”[MeSH Terms] OR (“cystic”[All Fields] AND “fibrosis”[All Fields]) OR “cystic fibrosis”[All Fields])	No se considera	80	1	0	0
(“prevention and control”[Subheading] OR (“prevention”[All Fields] AND “control”[All Fields]) OR “prevention and control”[All Fields] OR “prophylaxis”[All Fields]) AND (“cystic fibrosis”[MeSH Terms] OR (“cystic”[All Fields] AND “fibrosis”[All Fields]) OR “cystic fibrosis”[All Fields])	No se considera	1499	0	0	0
((“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 “antibiotic”[All Fields]) AND intravenous[All Fields]) AND (“cystic fibrosis”[MeSH Terms] OR (“cystic”[All Fields] AND “fibrosis”[All Fields]) OR “cystic fibrosis”[All Fields])	No se considera	632	3	1	
(“antibiotic prophylaxis”[MeSH Terms] OR (“antibiotic”[All Fields] AND “prophylaxis”[All Fields]) OR “antibiotic prophylaxis”[All Fields]) AND (“cystic fibrosis”[MeSH Terms] OR (“cystic”[All Fields] AND “fibrosis”[All Fields]) OR “cystic fibrosis”[All Fields]) AND (“2009/03/19”[Pdat] : “2014/03/17”[Pdat])	5 años, actualizado a 17-03-2014	33	2	2	1
Criterios de selección					
Horizonte temporal	2012, considerando la revisión sistemática previa				
Idioma	No se considera				
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura, ensayos clínicos aleatorizados controlados, estudios de cohorte prospectiva				
Exclusiones	Reportes de caso, estudios sin grupo control				

14. ¿En los pacientes con GQ e infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa* la administración de antibióticos nebulizados o inhalados a largo plazo mejora el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) y disminuye el número de exacerbaciones?

Pregunta 14					
Fecha de búsqueda: 30-01-2014					
Motor de búsqueda	**Cochrane Library**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
'cystic fibrosis'	No se considera	70	3	3	1
Criterios de selección					
Horizonte temporal	No se considera				
Idioma	No se considera				
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura				
Motor de búsqueda	**MEDLINE**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
((((“inhalation”[MeSH Terms] OR “inhalation”[All Fields] OR “inhaled”[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 “antibiotic”[All Fields])) AND (nebulized[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 “antibiotic”[All Fields]))) AND (“pseudomonas aeruginosa”[MeSH Terms] OR (“pseudomonas”[All Fields] AND “aeruginosa”[All Fields]) OR “pseudomonas aeruginosa”[All Fields])) AND (“cystic fibrosis”[MeSH Terms] OR (“cystic”[All Fields] AND “fibrosis”[All Fields]) OR “cystic fibrosis”[All Fields])	No se considera	45	12	6	3
((“inhalation”[MeSH Terms] OR “inhalation”[All Fields] OR “inhaled”[All Fields]) AND (“anti-bacterial agents”[Pharmacological Action] OR “anti-bacterial	No se considera, actualizada a	342	23	15	3

agents”[MeSH Terms] OR (“anti-bacterial”[All Fields] AND “agents”[All Fields]) OR “anti-bacterial agents”[All Fields] OR “antibiotic”[All Fields])) AND (((“pseudomonas”[MeSH Terms] OR “pseudomonas”[All Fields]) AND (“cystic fibrosis”[MeSH Terms] OR (“cystic”[All Fields] AND “fibrosis”[All Fields]) OR “cystic fibrosis”[All Fields]))	17-03-2014				
“inhalation”[MeSH Terms] OR “inhalation”[All Fields] OR “inhaled”[All Fields]) AND (“pseudomonas”[MeSH Terms] OR “pseudomonas”[All Fields]) AND (“cystic fibrosis”[MeSH Terms] OR (“cystic”[All Fields] AND “fibrosis”[All Fields]) OR “cystic fibrosis”[All Fields])	No se considera, actualizada a 17-03-2014	423	11	3	
Detectados en otras búsquedas: 2					
Criterios de selección					
Horizonte temporal	2011, considerando la revisión sistemática previa				
Idioma	No se considera				
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura, ensayos clínicos aleatorizados controlados, estudios de cohorte prospectiva				
Exclusiones	Reportes de caso, estudios sin grupo control				
Motor de búsqueda	**EMBASE**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
‘cystic fibrosis’ AND ‘pseudomonas aeruginosa’ AND antibiotic AND nebulized AND inhaled	No se considera	39	0	0	0
Criterios de selección					
Horizonte temporal	No se considera				
Idioma	No se considera				
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura, ensayos clínicos aleatorizados controlados, estudios de cohorte prospectiva				
Exclusiones	Reportes de caso, estudios sin grupo control				

15. ¿En los pacientes con FQ la administración a largo plazo (mayor a 3 meses) de macrólidos comparada con no usarlos mejora la función pulmonar (VEF1), y disminuye las exacerbaciones ¿

Pregunta 15					
Fecha de búsqueda: 11-01-2014					
Motor de búsqueda	**Cochrane Library**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
'cystic fibrosis'	No se considera	70	1	1	1
Criterios de selección					
Horizonte temporal	No se considera				
Idioma	No se considera				
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura				
Motor de búsqueda	**MEDLINE**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
((“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])	No se considera	278	2	2	
(“macrolides”[MeSH Terms] OR “macrolides”[All Fields] OR “macrolide”[All Fields]) AND (“cystic fibrosis”[MeSH Terms] OR (“cystic”[All Fields] AND “fibrosis”[All Fields]) OR “cystic fibrosis”[All Fields]) AND (“2009/03/19”[Pdat] : “2014/03/17”[Pdat])	5 años, actualizado a 17-03-2014	158	2	0	
(“azithromycin”[MeSH Terms] OR “azithromycin”[All Fields]) AND (“cystic fibrosis”[MeSH Terms] OR (“cystic”[All Fields] AND “fibrosis”[All Fields]) OR “cystic fibrosis”[All Fields])	5 años, actualizado a 17-03-2014	209	2	0	

En otras búsquedas se encontró un artículo.					
Criterios de selección					
Horizonte temporal	Se seleccionaron los artículos posteriores a 2012, considerando la revisión sistemática previa				
Idioma	No se considera				
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura, ensayos clínicos aleatorizados controlados, estudios de cohorte prospectiva				
Motor de búsqueda	**EMBASE**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
'cystic AND ('fibrosis'/exp OR fibrosis) AND ('macrolide'/exp OR macrolide) AND ('prophylaxis'/exp OR prophylaxis)	No se considera	148	0	0	0
Criterios de selección					
Horizonte temporal	Se seleccionaron los artículos posteriores a 2012, considerando la revisión sistemática previa				
Idioma	No se considera				
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura, ensayos clínicos aleatorizados controlados, estudios de cohorte prospectiva				

16. ¿En los pacientes con FQ los esteroides inhalados a largo plazo comparados con no usarlos mejoran la función pulmonar o disminuyen las exacerbaciones?

Pregunta 16					
Fecha de búsqueda: 11-01-2014					
Motor de búsqueda	**Cochrane Library**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
'cystic fibrosis'	No se considera	70	1	1	1
Criterios de selección					
Horizonte temporal	No se considera				

Idioma	No se considera				
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura				
Motor de búsqueda	**MEDLINE**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
((“steroids”[MeSH Terms] OR “steroids”[All Fields]) AND (“inhalation”[MeSH Terms] OR “inhalation”[All Fields] OR “inhaled”[All Fields])) AND (“cystic fibrosis”[MeSH Terms] OR (“cystic”[All Fields] AND “fibrosis”[All Fields]) OR “cystic fibrosis”[All Fields])	No se considera	73	0	0	0
(“steroids”[MeSH Terms] OR “steroids”[All Fields]) AND (“cystic fibrosis”[MeSH Terms] OR (“cystic”[All Fields] AND “fibrosis”[All Fields]) OR “cystic fibrosis”[All Fields])	No se considera	1062	0	0	0
inhaled[All Fields] AND (cystic[All Fields] AND fibrosis[All Fields])	No se considera	808	1	1	
(“steroids”[MeSH Terms] OR “steroids”[All Fields]) AND (“cystic fibrosis”[MeSH Terms] OR (“cystic”[All Fields] AND “fibrosis”[All Fields]) OR “cystic fibrosis”[All Fields]) AND (“2009/03/19”[Pdat] : “2014/03/17”[Pdat])	5 años, actualizado a 17-03-2014	185	0	0	
((“inhalation”[MeSH Terms] OR “inhalation”[All Fields] OR “inhaled”[All Fields]) AND (“adrenal cortex hormones”[Pharmacological Action] OR “adrenal cortex hormones”[MeSH Terms] OR (“adrenal”[All Fields] AND “cortex”[All Fields] AND “hormones”[All Fields]) OR “adrenal cortex hormones”[All Fields] OR “corticosteroids”[All Fields])) AND (“cystic fibrosis”[MeSH Terms] OR (“cystic”[All Fields] AND “fibrosis”[All Fields]) OR “cystic fibrosis”[All Fields])	No se considera, actualizado a 17-03-2014	132	1	0	1
Criterios de selección					
Horizonte temporal	Se seleccionaron los artículos posteriores a 2012, considerando la revisión sistemática previa				
Idioma	No se considera				
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura, ensayos clínicos aleatorizados controlados, estudios de cohorte prospectiva				

Motor de búsqueda	**EMBASE**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
cystic AND (‘fibrosis’/exp OR fibrosis) AND (‘steroid’/exp OR steroid) AND (‘inhalation’/exp OR ‘inhalation’)	No se considera	162	0	0	0
Criterios de selección					
Horizonte temporal	Se seleccionaron los artículos posteriores a 2012, considerando la revisión sistemática previa				
Idioma	No se considera				
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura, ensayos clínicos aleatorizados controlados, estudios de cohorte prospectiva				
En otras búsquedas se encontró un artículo (PMID: 18760805)					

17. ¿En los pacientes con FQ la administración de ibuprofeno a largo plazo (más de 3 meses) comparado con no usarla, mejora la función pulmonar (VEF1), o disminuye la frecuencia de las exacerbaciones?

Pregunta 17					
Fecha de búsqueda: 11-01-2014					
Motor de búsqueda	**Cochrane Library**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
‘cystic fibrosis’	No se considera	70	1	1	0
Criterios de selección					
Horizonte temporal	No se considera				
Idioma	No se considera				
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura				

Motor de búsqueda	**MEDLINE**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
((“ibuprofen”[MeSH Terms] OR “ibuprofen”[All Fields]) OR (“anti-inflammatory agents”[Pharmacological Action] OR “anti-inflammatory agents”[MeSH Terms] OR (“anti-inflammatory”[All Fields] AND “agents”[All Fields]) OR “anti-inflammatory agents”[All Fields] OR (“anti”[All Fields] AND “inflammatory”[All Fields]) OR “anti inflammatory”[All Fields])) AND (“cystic fibrosis”[MeSH Terms] OR (“cystic”[All Fields] AND “fibrosis”[All Fields]) OR “cystic fibrosis”[All Fields]) AND (exacerbation[All Fields] OR (“respiratory physiological phenomena”[MeSH Terms] OR (“respiratory”[All Fields] AND “physiological”[All Fields] AND “phenomena”[All Fields]) OR “respiratory physiological phenomena”[All Fields] OR (“lung”[All Fields] AND “function”[All Fields]) OR “lung function”[All Fields]) OR (“quality of life”[MeSH Terms] OR (“quality”[All Fields] AND “life”[All Fields]) OR “quality of life”[All Fields]))	No se considera	314	7	6	
(“ibuprofen”[MeSH Terms] OR “ibuprofen”[All Fields]) AND (“cystic fibrosis”[MeSH Terms] OR (“cystic”[All Fields] AND “fibrosis”[All Fields]) OR “cystic fibrosis”[All Fields]) AND (“2009/03/19”[Pdat] : “2014/03/17”[Pdat])	5 años, actualizado a 17-03-2014	10	2	1	
(“ibuprofen”[MeSH Terms] OR “ibuprofen”[All Fields]) AND (“cystic fibrosis”[MeSH Terms] OR (“cystic”[All Fields] AND “fibrosis”[All Fields]) OR “cystic fibrosis”[All Fields])	No se considera, actualizado a 17-03-2014	86	5	2	2
Criterios de selección					
Horizonte temporal	No se considera				
Idioma	No se considera				
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura, ensayos clínicos aleatorizados controlados, estudios de cohorte prospectiva				

Motor de búsqueda	**EMBASE**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
‘cystic AND (‘fibrosis’/exp OR fibrosis) AND (‘ibuprofen’/exp OR ibuprofen) AND (exacerbation OR (‘lung’/exp OR lung AND function) OR (quality AND of AND (‘life’/exp OR life)))	No se considera	288	13	0	0
Criterios de selección					
Horizonte temporal	No se considera				
Idioma	No se considera				
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura, ensayos clínicos aleatorizados controlados, estudios de cohorte prospectiva				

18. ¿En los pacientes con FQ, la administración de Dornasa alfa comparado con no usarlo, mejora la función pulmonar (VEF1), o disminuye la frecuencia de exacerbaciones?

Pregunta 18					
Fecha de búsqueda: 05-02-2014					
Motor de búsqueda	**Cochrane Library**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
‘cystic fibrosis’	No se considera	70	1	1	1
Criterios de selección					
Horizonte temporal	No se considera				
Idioma	No se considera				
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura				
Motor de búsqueda	**MEDLINE**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos

(“dornase alfa”[Supplementary Concept] OR “dornase alfa”[All Fields]) AND (“cystic fibrosis”[MeSH Terms] OR (“cystic”[All Fields] AND “fibrosis”[All Fields]) OR “cystic fibrosis”[All Fields])	No se considera	110	8	3	
(dornase[All Fields] AND (“cystic fibrosis”[MeSH Terms] OR (“cystic”[All Fields] AND “fibrosis”[All Fields]) OR “cystic fibrosis”[All Fields])	No se considera (actualizado a 14-03-2014)	136	15	2	1

Criterios de selección	
Horizonte temporal	2010, considerando la revisión sistemática previa
Idioma	No se considera
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura, ensayos clínicos aleatorizados controlados, estudios de cohorte prospectiva
Exclusiones	Reportes de caso, estudios sin grupo control

Motor de búsqueda	**EMBASE**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
‘dornase alfa’/exp OR ‘dornase alfa’ AND ‘cystic fibrosis’	No se considera	881	8	7	

Criterios de selección	
Horizonte temporal	2010, considerando la revisión sistemática previa
Idioma	No se considera
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura, ensayos clínicos aleatorizados controlados, estudios de cohorte prospectiva
Exclusiones	Reportes de caso, estudios sin grupo control

19. ¿En los pacientes con FQ la administración de hidratantes: manitol o solución salina hipertónica, comparado con placebo mejora la función pulmonar (VEF1) y/o disminuye las exacerbaciones?

Pregunta 19					
Fecha de búsqueda: 05-02-2014					
Motor de búsqueda	**Cochrane Library**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
'cystic fibrosis'	No se considera	70	1	1	1
Criterios de selección					
Horizonte temporal	No se considera				
Idioma	2010, considerando la revisión sistemática previa				
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura				
Motor de búsqueda	**MEDLINE**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
((("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 ("mannitol"[MeSH Terms] OR "mannitol"[All Fields])) AND ("inhalation"[MeSH Terms] OR "inhalation"[All Fields] OR "inhaled"[All Fields])) AND ("cystic fibrosis"[MeSH Terms] OR ("cystic"[All Fields] AND "fibrosis"[All Fields]) OR "cystic fibrosis"[All Fields])	No se considera	134	29	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 ("mannitol"[MeSH Terms] OR "mannitol"[All Fields])) AND ("cystic fibrosis"[MeSH Terms] OR ("cystic"[All Fields] AND "fibrosis"[All Fields]) OR "cystic fibrosis"[All Fields])	No se considera (actualizado a 14-03-2014)	260	46	7	10

Criterios de selección						
Horizonte temporal	No se considera					
Idioma	No se considera					
Tipo de estudio	Estudios de prueba diagnóstica					
Exclusiones	Reportes de caso, estudios sin grupo control					
Motor de búsqueda	**EMBASE**					
Términos de búsqueda		Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
'cystic fibrosis' AND 'inhaled' AND ('hypertonic saline'/exp OR 'hypertonic saline' OR 'mannitol')		No se considera	259	8	4	
Criterios de selección						
Horizonte temporal	No se considera					
Idioma	No se considera					
Tipo de estudio	Estudios de prueba diagnóstica					
Exclusiones	Reportes de caso, estudios sin grupo control					

20. ¿En los pacientes con FQ la terapia respiratoria clásica o convencional, comparada con otras terapias, es más efectiva en relación con mayor eliminación de esputo, mejoría en las pruebas de función pulmonar (VEF1), mejoría en la saturación de oxígeno y/o menos exacerbaciones?

Pregunta 20					
Fecha de búsqueda: 05-02-2014					
Motor de búsqueda	**Cochrane Library**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
'cystic fibrosis'	No se considera	70	3	3	3
Criterios de selección					
Horizonte temporal	No se considera				

Idioma	No se considera
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura

Motor de búsqueda	**MEDLINE**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
((“thorax”[MeSH Terms] OR “thorax”[All Fields] OR “chest”[All Fields]) AND (“physical therapy modalities”[MeSH Terms] OR (“physical”[All Fields] AND “therapy”[All Fields] AND “modalities”[All Fields]) OR “physical therapy modalities”[All Fields] OR “physiotherapy”[All Fields])) AND (“cystic fibrosis”[MeSH Terms] OR (“cystic”[All Fields] AND “fibrosis”[All Fields]) OR “cystic fibrosis”[All Fields])	No se considera	277	0	0	0
(“respiratory therapy”[MeSH Terms] OR (“respiratory”[All Fields] AND “therapy”[All Fields]) OR “respiratory therapy”[All Fields]) AND (“cystic fibrosis”[MeSH Terms] OR (“cystic”[All Fields] AND “fibrosis”[All Fields]) OR “cystic fibrosis”[All Fields])	No se considera	3566	0	0	0
((“respiratory therapy”[MeSH Terms] OR (“respiratory”[All Fields] AND “therapy”[All Fields]) OR “respiratory therapy”[All Fields]) AND protocol[All Fields]) AND (“cystic fibrosis”[MeSH Terms] OR (“cystic”[All Fields] AND “fibrosis”[All Fields]) OR “cystic fibrosis”[All Fields]) AND (“2009/03/19”[Pdat] : “2014/03/17”[Pdat])	5 años (actualizado a 17-03-2014)	25	1	0	0

Criterios de selección	
Horizonte temporal	2013, considerando la revisión sistemática previa
Idioma	No se considera
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura, ensayos clínicos aleatorizados controlados, estudios de cohorte prospectiva
Exclusiones	Reportes de caso, estudios sin grupo control

Motor de búsqueda	**EMBASE**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
‘chest physiotherapy’/exp OR ‘chest physiotherapy’	No se considera	460	0	0	0

AND ‘cystic fibrosis’					
Criterios de selección					
Horizonte temporal	2013, considerando la revisión sistemática previa				
Idioma	No se considera				
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura, ensayos clínicos aleatorizados controlados, estudios de cohorte prospectiva				
Exclusiones	Reportes de caso, estudios sin grupo control				

21. ¿En los pacientes con FQ con insuficiencia pancreática el uso de inhibidores de la secreción de ácido gástrico comparado con no usarlos se asocia con un incremento de la absorción de grasas y una mejoría del estado nutricional?

Pregunta 21					
Fecha de búsqueda: 15-01-2014					
Motor de búsqueda	**Cochrane Library**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
‘cystic fibrosis’	No se considera	70	0	0	0
Criterios de selección					
Horizonte temporal	No se considera				
Idioma	No se considera				
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura				
Motor de búsqueda	**MEDLINE**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
((((“gastric juice”[MeSH Terms] OR (“gastric”[All Fields] AND “juice”[All Fields]) OR “gastric juice”[All Fields] OR (“gastric”[All Fields] AND “secretion”[All Fields]) OR “gastric secretion”[All Fields]) AND inhibitor[All Fields]) OR (“cimetidine”[MeSH Terms] OR	No se considera	119	26	18	

“cimetidine”[All Fields]) OR (“ranitidine”[MeSH Terms] OR “ranitidine”[All Fields]) OR (“ebrotidine”[Supplementary Concept] OR “ebrotidine”[All Fields]) OR (“omeprazole”[MeSH Terms] OR “omeprazole”[All Fields]) OR (“proton pump inhibitors”[Pharmacological Action] OR “proton pump inhibitors”[MeSH Terms] OR (“proton”[All Fields] AND “pump”[All Fields] AND “inhibitors”[All Fields]) OR “proton pump inhibitors”[All Fields] OR (“proton”[All Fields] AND “pump”[All Fields] AND “inhibitor”[All Fields]) OR “proton pump inhibitor”[All Fields]) OR (“lansoprazole”[MeSH Terms] OR “lansoprazole”[All Fields]) OR (“antacids”[Pharmacological Action] OR “antacids”[MeSH Terms] OR “antacids”[All Fields] OR “antacid”[All Fields])) AND (“cystic fibrosis”[MeSH Terms] OR (“cystic”[All Fields] AND “fibrosis”[All Fields]) OR “cystic fibrosis”[All Fields])					
((“gastric juice”[MeSH Terms] OR (“gastric”[All Fields] AND “juice”[All Fields]) OR “gastric juice”[All Fields] OR (“gastric”[All Fields] AND “secretion”[All Fields]) OR “gastric secretion”[All Fields]) OR (pump[All Fields] AND inhibitor[All Fields])) AND (“cystic fibrosis”[MeSH Terms] OR (“cystic”[All Fields] AND “fibrosis”[All Fields]) OR “cystic fibrosis”[All Fields]) AND (“2009/03/19”[Pdat] : “2014/03/17”[Pdat])	5 años (actualizado a 17-03-2014)	27	1	1	1

Criterios de selección	
Horizonte temporal	No se considera
Idioma	No se considera
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura, ensayos clínicos aleatorizados controlados, estudios de cohorte prospectiva

Motor de búsqueda	**EMBASE**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
“cystic fibrosis’/exp OR ‘cystic fibrosis’ AND (‘replacement therapy’/exp OR ‘replacement therapy’) AND (‘pancreas’/exp OR pancreas) AND (‘fat absorption’/exp OR ‘fat absorption’ OR ‘nutritional state’/exp OR ‘nutritional state’)	No se considera	176	0	0	0

Criterios de selección	
Horizonte temporal	No se considera
Idioma	No se considera
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura, ensayos clínicos aleatorizados controlados, estudios de cohorte prospectiva

22. ¿En los pacientes con FQ y con insuficiencia pancreática, el uso de reemplazo enzimático es eficaz y seguro?

Pregunta 22					
Fecha de búsqueda: 15-01-2014					
Motor de búsqueda	**Cochrane Library**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
'cystic fibrosis'	No se considera	70	0	0	0
Criterios de selección					
Horizonte temporal	No se considera				
Idioma	No se considera				
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura				
Motor de búsqueda	**MEDLINE**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
((“enzymes”[MeSH Terms] OR “enzymes”[All Fields] OR “enzyme”[All Fields]) AND (“replantation”[MeSH Terms] OR “replantation”[All Fields] OR “replacement”[All Fields])) AND (“cystic fibrosis”[MeSH Terms] OR (“cystic”[All Fields] AND “fibrosis”[All Fields]) OR “cystic fibrosis”[All Fields])	No se considera	236	22	12	8
((“pancreas”[MeSH Terms] OR “pancreas”[All Fields] OR “pancreatic”[All Fields]) AND (“replantation”[MeSH Terms] OR	No se considera	209	18	1	

“replantation”[All Fields] OR “replacement”[All Fields])) AND (“cystic fibrosis”[MeSH Terms] OR (“cystic”[All Fields] AND “fibrosis”[All Fields]) OR “cystic fibrosis”[All Fields])					
((“pancreas”[MeSH Terms] OR “pancreas”[All Fields] OR “pancreatic”[All Fields]) AND (“enzyme replacement therapy”[MeSH Terms] OR (“enzyme”[All Fields] AND “replacement”[All Fields] AND “therapy”[All Fields]) OR “enzyme replacement therapy”[All Fields])) AND (“2009/03/19”[Pdat] : “2014/03/17”[Pdat])	5 años, actualizado a 17-03-2014	107	5	3	

Criterios de selección	
Horizonte temporal	No se considera
Idioma	No se considera
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura, ensayos clínicos aleatorizados controlados, estudios de cohorte prospectiva

Motor de búsqueda	**EMBASE**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
“cystic fibrosis’/exp OR ‘cystic fibrosis’ AND (gastric AND (‘secretion’/exp OR secretion) AND inhibitor OR ‘proton pump inhibitor’/exp OR ‘proton pump inhibitor’ OR ‘antacid agent’/exp OR ‘antacid agent’) AND (efficacy OR ‘safety’/exp OR safety)	No se considera	176	0	0	8

Criterios de selección	
Horizonte temporal	Se seleccionaron los artículos posteriores a 2012, considerando la revisión sistemática previa
Idioma	No se considera
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura, ensayos clínicos aleatorizados controlados, estudios de cohorte prospectiva

23. ¿En los pacientes con FQ el uso del ácido ursodeoxicólico se asocia con una disminución de las alteraciones hepatobiliares?

Pregunta 23					
Fecha de búsqueda: 21-09-2013					
Motor de búsqueda		**Cochrane Library**			
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
'cystic fibrosis'	No se considera	70	1	1	1
Criterios de selección					
Horizonte temporal	No se considera				
Idioma	No se considera				
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura				
Exclusiones	No se considera				

24. ¿En los pacientes con FQ cuáles son los requerimientos calóricos, de macronutrientes, vitaminas liposolubles (A, D, E y K), minerales (calcio, cloruro de sodio, hierro y zinc), ácidos grasos esenciales (poli-insaturados omega-3) que se asocian con un desarrollo nutricional adecuado?

Pregunta 24 – Vitaminas hidrosolubles y liposolubles					
Fecha de búsqueda: 21-09-2013					
Motor de búsqueda		**Cochrane Library**			
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
'cystic fibrosis'	No se considera	70	3	3	3
Criterios de selección					
Horizonte temporal	No se considera				
Idioma	No se considera				
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura				
Exclusiones	No se considera				

Pregunta 24 – Ácidos grasos esenciales, proteínas, calorías					
Fecha de búsqueda: 21-09-2013					
Motor de búsqueda	**Cochrane Library**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
'cystic fibrosis'	No se considera	70	3	3	3
Criterios de selección					
Horizonte temporal	No se considera				
Idioma	No se considera				
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura				
Exclusiones	No se considera				

Pregunta 24 – Minerales					
Fecha de búsqueda: 07-12-2013					
Motor de búsqueda	**Cochrane Library**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
'cystic fibrosis'	No se considera	70	0	0	0
Criterios de selección					
Horizonte temporal	No se considera				
Idioma	No se considera				
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura				
Exclusiones	No se considera				
Motor de búsqueda	**MEDLINE**				

Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
((“Vitamins”[Mesh]) OR (“Vitamin B 12”[Mesh] OR “Ascorbic Acid”[Mesh] OR “Vitamin B Complex”[Mesh] OR “Vitamin B Complex” [Pharmacological Action] OR “Vitamin B 6”[Mesh])) AND “Cystic Fibrosis”[Mesh] AND “Respiratory Function Tests”[Mesh]	No se considera	13	7	7	12
((“Vitamins”[Mesh]) OR (“Vitamin B 12”[Mesh] OR “Ascorbic Acid”[Mesh] OR “Vitamin B Complex”[Mesh] OR “Vitamin B 6”[Mesh])) AND “Cystic Fibrosis”[Mesh]		152			
(“Iron Compounds”[Mesh] OR “Iron, Dietary”[Mesh] OR “Anemia, Iron-Deficiency”[Mesh] OR “Iron”[Mesh]) AND “Cystic Fibrosis”[Mesh]		105			
((“Minerals”[Mesh]) OR “Calcium”[Mesh]) AND “Cystic Fibrosis”[Mesh]		480			

Criterios de selección	
Horizonte temporal	No se considera
Idioma	No se considera
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura, ensayos clínicos aleatorizados controlados, estudios de cohorte prospectiva

Motor de búsqueda	**EMBASE**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
(‘cystic fibrosis’/exp or ‘cystic fibrosis’) and (‘iron’/exp or iron) and ((‘hemoglobine’/exp or 398ehavior398n) or (‘ferritins’/exp or ferritins))	No se considera	77	0	0	0

('cystic fibrosis'/exp or 'cystic fibrosis') and (('osteopenia'/exp or osteopenia) or ('densitometry'/exp or densitometry)) and (('minerals'/exp or minerals) or ('calcium'/exp or calcium))		106			
(('cystic fibrosis'/exp or 'cystic fibrosis') and ('lung function'/exp or 'lung function')) and (('vitamin'/exp or vitamin) or ('cobalamine'/exp or cobalamine))		200			
Criterios de selección					
Horizonte temporal	No se considera				
Idioma	No se considera				
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura, ensayos clínicos aleatorizados controlados, estudios de cohorte prospectiva				

25. ¿En qué pacientes con FQ está indicada la nutrición enteral (NE) para mejorar el estado nutricional?

Pregunta 25					
Fecha de búsqueda: 25-02-2014					
Motor de búsqueda	**Cochrane Library**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
'cystic fibrosis'	No se considera	70	1	1	1
Criterios de selección					
Horizonte temporal	No se considera				
Idioma	No se considera				
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura				
Motor de búsqueda	**MEDLINE**				

Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
(“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])	No se considera	154	2	1	3
(“enteral nutrition”[MeSH Terms] OR (“enteral”[All Fields] AND “nutrition”[All Fields]) OR “enteral nutrition”[All Fields]) AND (“cystic fibrosis”[MeSH Terms] OR (“cystic”[All Fields] AND “fibrosis”[All Fields]) OR “cystic fibrosis”[All Fields])	No se considera (actualizado 17-03-2014)	145	0	0	

Criterios de selección	
Horizonte temporal	Se seleccionaron los artículos posteriores a 2012, considerando la revisión sistemática previa
Idioma	No se considera
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura, ensayos clínicos aleatorizados controlados, estudios de cohorte prospectiva

Motor de búsqueda	**EMBASE**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
‘cystic fibrosis’ AND (‘enteral feeding’/exp OR’ enteral feeding’ OR ‘enteric feeding’)	No se considera	236	0	0	0

Criterios de selección	
Horizonte temporal	Se seleccionaron los artículos posteriores a 2012, considerando la revisión sistemática previa
Idioma	No se considera
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura, ensayos clínicos aleatorizados controlados, estudios de cohorte prospectiva

26. ¿En los pacientes con FQ mayores de 10 años, cuál es la prueba con mayor sensibilidad y especificidad para hacer diagnóstico precoz de diabetes relacionada con FQ (DRFQ)?

Pregunta 26					
Fecha de búsqueda: 30-01-2014					
Motor de búsqueda	**Cochrane Library**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
'cystic fibrosis'	No se considera	70	0	0	0
Criterios de selección					
Horizonte temporal	No se considera				
Idioma	No se considera				
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura				
Motor de búsqueda	**MEDLINE**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
((("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])	No se considera	66	1	1	1

NOTA: Se detecta una revisión sistemática de alta calidad, por lo que se reinició la búsqueda con límite de búsqueda en 2012.						
Criterios de selección						
Horizonte temporal	No se considera					
Idioma	No se considera					
Tipo de estudio	Estudios de prueba diagnóstica					
Exclusiones	Reportes de caso, estudios sin grupo control					
Motor de búsqueda	**MEDLINE**					
Términos de búsqueda		Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
((“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 (“cystic fibrosis”[MeSH Terms] OR (“cystic”[All Fields] AND “fibrosis”[All Fields]) OR “cystic fibrosis”[All Fields])		No se considera	687	5	3	
((“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 (“diagnosis”[Subheading] OR “diagnosis”[All Fields] OR “diagnosis”[MeSH Terms])) AND (“cystic fibrosis”[MeSH Terms] OR (“cystic”[All Fields] AND “fibrosis”[All Fields]) OR “cystic fibrosis”[All Fields])		No se considera	695	5	1	2
Criterios de selección						
Horizonte temporal	2012, considerando la revisión sistemática previa					
Idioma	No se considera					

Tipo de estudio	Estudios de prueba diagnóstica				
Exclusiones	Reportes de caso, estudios sin grupo control				
Motor de búsqueda	**EMBASE**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
'cystic fibrosis' AND 'diabetes' AND 'early diagnosis'	No se considera	68	0	0	0
Criterios de selección					
Horizonte temporal	2012, considerando la revisión sistemática previa				
Idioma	No se considera				
Tipo de estudio	Estudios de prueba diagnóstica				
Exclusiones	Reportes de caso, estudios sin grupo control				

REHABILITACIÓN

27. ¿Los pacientes con FQ que realizan entrenamiento físico tienen mejores desenlaces en comparación con los que los que no entrenan, en relación a menor número de infecciones, mejoría en las pruebas de función pulmonar (VEF1), mejoría en la saturación de oxígeno, menos exacerbaciones y/o mejoría en calidad de vida?

Pregunta 27					
Fecha de búsqueda: 30-01-2014					
Motor de búsqueda	**Cochrane Library**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
'cystic fibrosis'	No se considera	70	2	2	2
Criterios de selección					
Horizonte temporal	No se considera				

Idioma	No se considera
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura

Motor de búsqueda	**MEDLINE**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
((“physical examination”[MeSH Terms] OR (“physical”[All Fields] AND “examination”[All Fields]) OR “physical examination”[All Fields] OR “physical”[All Fields]) AND (“education”[Subheading] OR “education”[All Fields] OR “training”[All Fields] OR “education”[MeSH Terms] OR “training”[All Fields])) AND (“cystic fibrosis”[MeSH Terms] OR (“cystic”[All Fields] AND “fibrosis”[All Fields]) OR “cystic fibrosis”[All Fields])	No se considera	178	5	5	
(“physical examination”[MeSH Terms] OR (“physical”[All Fields] AND “examination”[All Fields]) OR “physical examination”[All Fields] OR “physical”[All Fields]) AND (“education”[Subheading] OR “education”[All Fields] OR “training”[All Fields] OR “education”[MeSH Terms] OR “training”[All Fields])) AND (“cystic fibrosis”[MeSH Terms] OR (“cystic”[All Fields] AND “fibrosis”[All Fields]) OR “cystic fibrosis”[All Fields])	No se considera, actualizado a 17-03-2014	179	0	0	5

Criterios de selección	
Horizonte temporal	2012, considerando la revisión sistemática previa
Idioma	No se considera
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura, ensayos clínicos aleatorizados controlados, estudios de cohorte prospectiva
Exclusiones	Reportes de caso, estudios sin grupo control

Motor de búsqueda	**EMBASE**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
‘training’ AND ‘cystic fibrosis’	No se considera	560	3	3	

Criterios de selección	
Horizonte temporal	2012, considerando la revisión sistemática previa
Idioma	No se considera
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura, ensayos clínicos aleatorizados controlados, estudios de cohorte prospectiva
Exclusiones	Reportes de caso, estudios sin grupo control

28. ¿De las intervenciones psicosociales en pacientes con FQ y sus familiares, cuál ha demostrado mayor bejeficio?

Pregunta 28					
Fecha de búsqueda: 08-01-2014					
Motor de búsqueda	**Cochrane Library**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
'cystic fibrosis'	No se considera	70	0	0	0
Criterios de selección					
Horizonte temporal	No se considera				
Idioma	No se considera				
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura				
Motor de búsqueda	**MEDLINE**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
((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]) AND (“2004/01/04”[Pdat] : “2013/12/31”[Pdat])	10 años	91	15	7	1
((“405ehavior”[All Fields] OR “behavior”[MeSH Terms] OR “behavior”[All	10 años	31	8	6	

Fields]) 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]) AND (“2004/01/04”[Pdat] : “2013/12/31”[Pdat])					
((“406ehavior”[All Fields] OR “behavior”[MeSH Terms] OR “behavior”[All Fields]) 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]) AND (“1990/01/04”[Pdat] : “2003/12/31”[Pdat])	1990 en adelante	34	9	6	

Criterios de selección	
Horizonte temporal	1990
Idioma	No se considera
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura, ensayos clínicos aleatorizados y controlados, estudios observacionales
Exclusiones	Reportes de caso, estudios sin grupo control

29. ¿En pacientes con FQ, sin infección por *Pseudomonas aeruginosa,* la medición de anticuerpos periódicos contra *Pseudomonas aeruginosa* vs la pesquisa de *Pseudomonas aeruginosa* en cultivos de hisopado faríngeo periódicos logra identificar de manera más temprana la colonización por *Pseudomonas aeruginosa*?

Pregunta 29					
Fecha de búsqueda: 11-01-2014					
Motor de búsqueda	**Cochrane Library**				
Términos de búsqueda	Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
‘cystic fibrosis’	No se considera	70	1	1	0

Criterios de selección						
Horizonte temporal	No se considera					
Idioma	No se considera					
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura					
Motor de búsqueda	**MEDLINE**					
Términos de búsqueda		Filtro	Resultados	Títulos	Resúmenes	Incluidos
((("pseudomonas aeruginosa"[MeSH Terms] OR ("pseudomonas"[All Fields] AND "aeruginosa"[All Fields]) OR "pseudomonas aeruginosa"[All Fields]) AND colonization[All Fields]) AND ("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "diagnosis"[MeSH Terms])) AND ("cystic fibrosis"[MeSH Terms] OR ("cystic"[All Fields] AND "fibrosis"[All Fields]) OR "cystic fibrosis"[All Fields])		No se considera	276	15	0	0
((((("pharynx"[MeSH Terms] OR "pharynx"[All Fields] OR "pharyngeal"[All Fields]) AND swab[All Fields]) OR ("immunoglobulins"[MeSH Terms] OR "immunoglobulins"[All Fields] OR "antibody"[All Fields] OR "antibodies"[MeSH Terms] OR "antibodies"[All Fields])) AND (("pseudomonas aeruginosa"[MeSH Terms] OR ("pseudomonas"[All Fields] AND "aeruginosa"[All Fields]) OR "pseudomonas aeruginosa"[All Fields]) AND colonization[All Fields])) AND ("cystic fibrosis"[MeSH Terms] OR ("cystic"[All Fields] AND "fibrosis"[All Fields]) OR "cystic fibrosis"[All Fields])		No se considera	105	1	7	
(("pseudomonas"[MeSH Terms] OR "pseudomonas"[All Fields]) AND ("immunoglobulins"[MeSH Terms] OR "immunoglobulins"[All Fields] OR "antibody"[All Fields] OR "antibodies"[MeSH Terms] OR "antibodies"[All Fields])) AND ("cystic fibrosis"[MeSH Terms] OR ("cystic"[All Fields] AND "fibrosis"[All Fields]) OR "cystic fibrosis"[All Fields]) AND ("2009/03/19"[Pdat] : "2014/03/17"[Pdat])		5 años, actualizado a 17-03-2014	74	5	2	6
Criterios de selección						
Horizonte temporal	No se considera					
Idioma	No se considera					
Tipo de estudio	Revisiones sistemáticas de la literatura, ensayos clínicos aleatorizados controlados, estudios de cohorte prospectiva					

NOTA: Los artículos fueron seleccionados y descargados a partir de la lectura de los resúmenes correspondientes. Los artículos fueron enviados al equipo metodológico encargado de la lectura y evaluación de la evidencia. Los siguientes artículos no pudieron ser descargados por limitaciones en el acceso a la descarga.

MEDLINE (Identificados por PMID):

Pregunta 1: 24243928, 20551198, 20403827, 18154893, 16182667, 20009057, 12007216

Pregunta 4: 18492894, 17068818, 21422040, 24150032, 24114359, 23355385, 21786163

Pregunta 5: 16202771, 16202775, 16202779, 16202781, 16202782, 16202783, 16202788, 16939748, 17924936, 19160197, 19208064, 19540513, 21637103, 22271776, 23076339, 11109941, 7683477, 16225405, 16202784, 12838188, 8523199, 2921680, 12120233, 19230003

Pregunta 6: 12116247, 9846205, 2363611, 7683477, 11388756, 7521710, 12007216, 7689902, 1523203

Pregunta 7: 15330510, 6206989, 6335090, 7658271, 305953, 10686036, 7301457, 12093988, 3951910

Pregunta 8: 14517517, 10835127, 23192669, 22986694, 22241510

Pregunta 9-Pae: 17636796, 2512129 823275, 2109558, 21893650, 14519709

Pregunta 11: 23783371, 19598271

Pregunta 13: 22888106

Pregunta 14: 23369499, 24476418, 24429083, 23802816, 23672633, 23586963, 22379071, 21471106

Pregunta 17: 17719932, 23532925, 2040934

Pregunta 19: 19880909, 22341380, 22374985, 21511313, 18828160, 17436328, 8882210, 23742699, 22755516, 17327291.

Pregunta 21: 2979269, 7380201, 6925576, 3042938, 6620052, 2126147, 6366719

Pregunta 22: 24560182, 21342076, 20171415

Pregunta 26: 24195626, 23821699

Pregunta 28: 20812240, 23094612, 18316655, 18646087, 9307900, 8708877, 7830215, 8051601, 2380876

Pregunta 29: 17722007, 8108178

EMBASE

Pregunta 8:

Establishment of a liver stiffness normal range using transient elastography in non-liver disease control children and the utility of transient elastography in the detection of liver disease in children with Cystic Fibrosis Lewindon P., Pereira T.N., Noble C., Puertolas-Lopez M., Ramm L., Ramm G. **Journal of Gastroenterology and Hepatology** 2012 **27** *SUPPL. 4* (84)

Elevated serum gamma-glutamyl transpeptidase predicts the future development of cirrhotic cystic fibrosis liver disease Bodewes F.A.J.A., Van Der Doef H.P.J., Houwen R.H.J., Verkade H.J. **Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition** 2010 **50** *SUPPL. 2* (E145-E146)

Validation of the Williams ultrasound scoring system for the diagnosis of liver disease in cystic fibrosis

Fagundes E.D.T., Silva R.A.P., Roquete M.L.V., Penna F.J., Reis F.J.C., Goulart E.M.A., Duque C.G. **Jornal de Pediatria** 2004 **80:5** (380-386)

Serum α-glutathione S-transferase as a sensitive marker of hepatocellular damage in patients with cystic fibrosis

Šídlová K., Skalická V., Kotaška K., Pechová M., Chada M., Bartošová J., Hříbal Z., Nevoral J., Vávrová V., Průša R. **Physiological Research** 2003 **52:3** (361-365)

Pregunta 19:

Tolerabilidad de la inhalación de dos soluciones salinas hipertónicas en pacientes con fibrosis quística. Máiz L. Medicina Crítica 2012;138(2):57-59

Inhaled mannitol improves lung function in patients with cystic fibrosis 2012; 97: 11(1003-1006)

Efficacy of inhaled hypertonic saline in reducing exacerbations of cystic fibrosis lung disease Dmello D. Chest 2009; 136:4.

ANEXO 5. CRONOGRAMA DE REUNIONES Y ACTIVIDADES GDG

Fecha	Asistentes	Tema	Contenido
Marzo 19 2013	Todo el grupo desarrollador de la GPC.	Presentación del proyecto al grupo y de la nueva Guía metodológica con sus cambios.	Conocimiento del contenido de la GPC escogida por Colciencias. Explicación de conflictos de interés
			FNC.
Marzo 27 2013	Catalina Vásquez y Liliana Eloísa Herrera (Representante de padres)	Detalle de cómo se podría iniciar el trabajo con los padres y pacientes.	Se propone en conjunto con otros padres realizar un grupo focal
			Casa.
Marzo - abril	Todo el GDG	Revisión de las preguntas, alcances y objetivos de la GPC Primera parte.	Se discute sobre los contenidos de los documentos de alcances y objetivos y se revisan las preguntas FSFB.
Abril de 2013	Todo el GDG	Revisión de las preguntas , alcances y objetivos de la GPC Primera parte.	Se completa la discusión y se toman decisiones.
			CM auditorios
Abril 19 2013	Convocatoria de la Fundaciones de padres y pacientes.	Se explica el por qué de una GPC y de la importancia de la participación de los padres.	Se decide iniciar el trabajo con los padres a través de grupos focales , en 3 ciudades del país Medellín, Cartagena y Bogotá
			Medellín.
Mayo de 2013	Reunión de los investigadores con el Ministerio de salud y protección social.	Presentación y discusión del documento de alcances y objetivos de la GPC y las preguntas escogidas y replanteadas por el GDG.	Ministerio de salud y protección social.
Agosto 6 de 2013	Convocatoria a todos los actores interesados en la GPC de FQ.	Se socializan los documentos de Alcances y objetivos y las preguntas genéricas de investigación.	Se escuchan los comentarios y son tenidos en cuenta para discusión dentro del grupo. CM Auditorios
Junio 24 de 2013	Líderes del GDG y equipo para las evaluaciones económicas.	Priorización de las preguntas económicas.	HIUSJ

Oct 3 de 2013	Grupo económico de la GPC y equipo técnico del IETS.	Se discuten nuevamente las intervenciones susceptibles de ser evaluadas sobre su costo efectividad.	IETS
Octubre 29 2013	GDG	Discusión de preguntas 1,2,3,9,y 10	FNC
Noviembre 12 2013	GDG	Emisión recomendaciones preguntas 2, 10, 10, planeación para revisar artículos de la pregunta 1.	HIUSJ – Salón de sociales
Nov 26 de 2013	GDG	Discusión de preguntas 24 y 25.	FSFB
Diciembre 10 2013	GDG	Discusión de preguntas 24 y 25.	HIUSJ
Diciembre 15 2013	Líderes	Organización de temas 1. Se revisan discuten y envían los desenlaces cuestionados a metodólogos.	
		2. Se distribuyen las preguntas para supervisión.	
		3. Pendiente enviar informe a todos.	
		4. Revisión de nuevas preguntas económicas.	
Dic 20 2013	Líder temático y grupo económico	Revisión de preguntas económicas para enviar acta al IETS.	Videoconferencia
		Diseño de investigación de costos en el HIUSJ	
Enero 10 2014	GDG	DISCUSIÓN DE PREGUNTAS 1,5,6,28	FNC
Enero 14 2014	GDG	DISCUSIÓN DE PREGUNTAS 15, 16, 17 y 29	HIUSJ
Enero 18 2014	Jenny Gonzales y Líder temática.	Organización guía de padres	
Enero 21 2014	GDG	DISCUSIÓN DE PREGUNTAS 7,8,21,22,23	FNC
Enero 28 2014	GDG	DISCUSIÓN DE PREGUNTAS 9, 11, 12 y 13	HIUSJ
Febrero 6 2014	GDG	DISCUSIÓN DE PREGUNTAS 14, 4, 27, 26	FNC
Febrero 13 2014	GDG	DISCUSIÓN DE PREGUNTAS 18, 19, 20	HIUSJ
Febrero 20 2014	GDG	Revisión final	HIUSJ
Febrero 27 2014	GDG	Avances y organización final	HIUSJ
Marzo 6 2014	GDG	REVISIÓN DE LA EVIDENCIA, EMISIÓN DE RECOMENDACIONES PREGUNTAS: 1-4-6-15-16-17-18-19	FNC

Marzo 13 2014	GDG	REVISIÓN DE LA EVIDENCIA, EMISION DE RECOMENDACIONES PREGUNTAS: 9-12-14-26-27-29	HIUSJ
Marzo 20 2014	GDG	REVISIÓN DE LA EVIDENCIA, EMISION DE RECOMENDACIONES PREGUNTAS: 7-8-21-22-23-24-25	FNC
Marzo 28 2014	GDG	REVISIÓN DE LA EVIDENCIA, EMISION DE RECOMENDACIONES PREGUNTAS: EXTERNOS 2-3-5-10-11-13-20-28	HIUSJ
Abril 11 2014	GDG	GASTRO 7,8,21,22,23	FSFB
Abril 12 2014	GDG	REVISIÓN DE LA EVIDENCIA, EMISIÓN DE RECOMENDACIONES, PREGUNTAS: 2, 6, 10, 11, 20, 29	FSFB
Mayo 12 2014	Líder temático y grupo económico	Evaluaciones económicas	FNC
Mayo 13 2014	Fundaciones y padres FQ	Revisión y validación de Guía de Padres	FNC
Mayo 27 2014	GDG	SOCIALIZACION DE RECOMENDACIONES AL PÚBLICO	CM Auditorios

ANEXO 6. PUNTAJES CLÍNICOS Y RADIOLÓGICOS

ANEXO 6. 1 PUNTAJE DE GRAVEDAD EN FIBROSIS QUÍSTICA SEGÚN LA TOMOGRAFÍA COMPUTADA DE TÓRAX: SCORE DE BRODY

CATEGORÍA	0	1	2	3
Severidad bronquiectasias	Ausente	Leve: diámetro lumen ligeramente mayor que el de los vasos adyacentes	Moderado: lumen 2 o 3 veces el de los vasos adyacentes	Grave: lumen más de 3 veces el de los vasos adyacentes
Severidad del engrosamiento de la pared bronquial	Ausente	Leve: grosor pared bronquial igual al diámetro de vasos adyacentes	Moderado: grosos pared bronquial mayor a y hasta 2 veces el diámetro de los vasos adyacentes	Grave: grosor pared bronquial más de 2 veces el diámetro de los vasos adyacentes
Extensión de las bronquiectasias (*)	Ausente	1-5	6-9	Más de 9
Extensión de los impactos mucosos (*)	Ausente	1-5	6-9	Más de 9
Extensión de las saculaciones o abscesos	Ausente	1-5	6-9	Más de 9
Generaciones bronquiales involucradas en bronquiectasias o en impactos mucosos	Ausente	Hasta la cuarta	Hasta la quinta	Hasta la sexta distal
Severidad e las bulas	Ausente	Unilateral, no mayor de 4	Bilateral, no mayor de 4	Mayor de 4
Severidad del enfisema (*)	Ausente	1-5	Más de 5	No aplicable
Severidad del mosaico de perfusión	Ausente	1-5	Más de 5	No aplicable
Severidad del colapso o consolidación	ausente	Subsegmentaria	Segmentaria o lobar	No aplicable

(*) Número de segmentos bronco pulmonares **Fuente:** Brody AS. J Pediatr. 2004; 145(1):32

ANEXO 6. 2 SCORE DE BRADSFIELD

Esta puntuación se utiliza como seguimiento longitudinal de radiografía de tórax. El Puntaje se obtiene restando de 25 los obtenidos en cada categoría.

Atrapamiento aéreo	Ej. Diafragmas aplanados	0 normal 1 2 3 4 5 severo
Imágenes lineares	Líneas paralelas, densidades redondeadas	0 normal 1 2 3 4 severo
Lesiones nodulares quísticas	0,5 cm o mayor	0 normal 1 2 3 4 severo
Lesiones grandes	Atelectasias o condensación lobares o segmentarias	0 normal 3 segmentario 4 múltiples
Severidad general	Impresión de severidad general	0 normal 1 2 3 4 5 severo con complicaciones (Ej. Neumotórax y cor pulmonale).

Fuentes: Brasfield D. Hicks G. Soong S. Tiller RE. The chest roentgenogram in cystic fibrosis: a new scoring system. **Pediatrics 1979,63:24-29.** Brasfield D. Hicks G. Soong S. Peters J. Tiller RE. Evaluation of scoring system of the chest radiograph in cystic fibrosis: a collaborative study. **Am J Roentgenol 1980,134:1195-1198.**

ANEXO 6. 3 PUNTAJE TOMOGRÁFICO DE BHALLA

Característica	Puntaje 0	Puntaje 1	Puntaje 2	Puntaje 3
Gravedad de las bronquiectasias (BQ)	Ausente	Leve	Moderada	Severa
Engrosamiento peribronquial (nº segmentos)	Ausente	Leve	Moderada	Severa
Extensión de bronquiectasias (nº segmentos)	Ausente	1-5	6-9	> 9
Extensión tapones mucosos (nº segmentos)	Ausente	1-5	6-9	> 9
Saculaciones o abscesos	Ausente	1-5	6-9	> 9
Generaciónes bronquiales afectadas	ausente	Hasta la 4ª	Hasta la 5ª	Hasta la 6ª y distal
Nº bulas	Ausente	Unilateral (no más de 4)	Bilateral > 4 (no más de 4)	> 4
Enfisema (nº segmentos)	Ausente	1-5	➢ 5	-
Colapso/consolidación	Ausente	Subsegmentaria	Segmentaria/lobular	-

Puntaje máximo 25 puntos

Tomado de Bhalla M, Turcios N, Aponte V et al. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. Radiology 1991; 179: 783–788.

ANEXO 6. 4 SCORE DE SHWACHMAN-KULCZYCKI

Es una puntuación general de severidad clínica, útil en evaluación anual. Cada área recibe puntuación, luego se clasifica el total en:

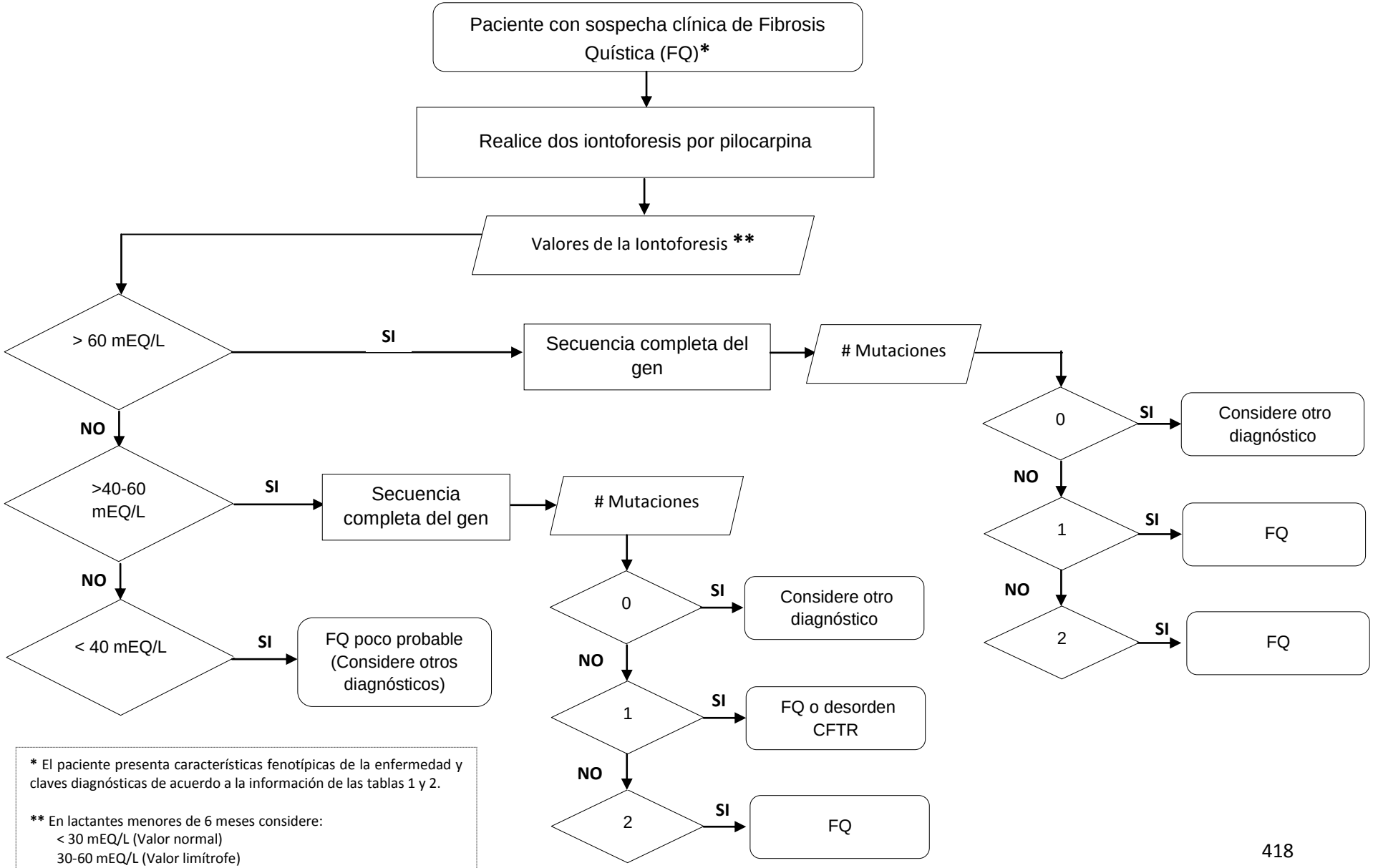
- Excelente estado clínico 86-100
- Buen estado clínico 85-71
- Compromiso Leve 70-56
- Compromiso Moderado 55-41
- Compromiso Severo menos de 40

puntaje	Actividad general	Ex. físico	Nutrición	Hallazgo Radiológico
25	Actividad normal completa. Asistencia escolar periódica Juega a la pelota	Sin tos, MP presente SRA, FC y FR normal buena postura	Peso y talla > 25. Deposiciones normales, buena masa muscular y tono	Normal, campos limpios
20	Falta tolerancia, cansado al final del día, buena asistencia escolar	Tos ocasional, FC normal, hiperinsuflación mínima, MP presente SRA, sin hipocratismo inicial	Peso y talla p 15 y 20, deposiciones levemente anormales, buena masa muscular y tono	Acentuación mínima de imágenes broncovascular, hiperinsuflación inicial
15	Descansa en forma voluntaria, se cansa fácilmente post-ejercicio, regular asistencia escolar	Tos ocasional y sibilancias, aumento FR, hiperinsuflación leve, hipocratismo inicial	Peso y talla > p 3, deposiciones frecuentemente anormales, abundantes y pastosas, distensión abdominal mínima, tono muscular y masa disminuida	Hiperinsuflación leve, aumento de imágenes broncovasculares, atelectasias aisladas
10	Enseñanza en domicilio, disnea posterior a caminata corta, descanso frecuente	Tos frecuente, generalmente productiva, hipocratismo moderado, hiperinsuflación moderada, sibilancias y crujidos, retracción	Peso talla < 3, deposiciones abundantes. Distensión abdominal leve a moderada. Masa muscular y tono francamente reducidos	Hiperinsuflación moderada, atelectasias difusas y áreas de infección. Bronquiectasias mínimas
5	Ortopneas, se mantiene en cama o sentado	Taquipnea, taquicardia, crisis tos severa, crujidos extensos. Cianosis, signos de insuficiencia cardiaca, hipocratismo severo	Malnutrición marcada, abdomen protuberante, prolapso rectal, deposiciones abundantes y esteatorreicas	Hiperinsuflación severa, atelectasia lobar y bronquiectasias, nódulos y quistes, neumo-tórax, cardiomegalia

FC: Frecuencia cardíaca. FR: Frecuencia respiratoria. MP: Murmullo pulmonar. SRA: Sin ruidos agregados.

Fuentes: **Shwachman H & Kulczyki LL.** Long-term study of one hundred five patients with cystic fibrosis; Studies made over a five- to fourteen-year period. Am J Dis Child 1958; 96(1): 6-15

ANEXO 7. ALGORITMO PARA EL DIAGNÓSTICO DE FIBROSIS QUÍSTICA A PARTIR DE LA SOSPECHA CLÍNICA



* El paciente presenta características fenotípicas de la enfermedad y claves diagnósticas de acuerdo a la información de las tablas 1 y 2.

** En lactantes menores de 6 meses considere:
< 30 mEQ/L (Valor normal)
30-60 mEQ/L (Valor limítrofe)
> 60 mEQ/L (valor elevado)

ANEXO 8. ANTIBIOTICOTERAPIA

ANEXO 8. 1 ANTIBIÓTICOS ANTI-PSEUDOMONALES

ANTIBIÓTICO	DOSIFICACIÓN	CONTRAINDICACIÓN / PRECAUCIONES	ADMINISTRACIÓN	PARÁMETROS DE VIGILANCIA
Ceftazidime	200-400 mg/kg/día, dividido cada 8 horas [Dosis intermitente] 100-200mg/kg/día [Dosis en infusión continua] Dosis máxima: 8-12 g/24 día	✓ Hipersensibilidad a las cefalosporinas u otro betalactámico ✓ Administrar con precaución en pacientes con alergia a la penicilina ✓ Ajustar la dosis en individuos con insuficiencia renal	✓ Bolo en 3 a 5 minutos a una concentración ≤ 180mg/mL. ✓ Infusión IV intermitente en 15 a 30 minutos a concentración ≤ 40 mg/mL.	✓ Vigilancia periódica de la función renal y hepática si Con administración prolongada ✓ Vigilar número y tipo de evacuaciones en búsqueda de diarrea.
Cefepima	150-200 mg/kg/día, dividido cada 6-8 horas Dosis máxima: 6-8 g/día	✓ Hipersensibilidad a las cefalosporinas u otro betalactámico. ✓ Administrar con precaución en pacientes con alergia a la penicilina ✓ Ajustar la dosis en individuos con insuficiencia renal.	✓ Bolo en 3 a 5 minutos a una concentración ≤ 100 mg/mL. ✓ Infusión IV intermitente en 15 a 30 minutos a concentración ≤ 40 mg/mL.	✓ Vigilar la función renal y hepática, hemograma completo en forma periódica si uso prolongado ✓ Vigilar número y características de evacuaciones/día en busca de diarrea.
Piperacilina/ Tazobactam	400 – 600 mg/kg/día, dividido cada 4-6 horas Dosis máxima 18-24 g/día	✓ Hipersensibilidad a Piperacilina/ Tazobactam, u otro betalactámico e inhibidores de Betalactamasas. ✓ Emplear con cautela en pacientes que requieren ingesta de sal restringida y en aquellos con disfunción renal o trastorno convulsivo preexistente ✓ Ajustar la dosis en presencia de insuficiencia renal.	✓ Infusión IV intermitente: durante 30 min con una concentración máxima de 200 mg/mL (componente Piperacilina); son preferibles las concentraciones ≤ 20 mg/mL en 3 a 4 horas. ✓ Espaciar la administración de Piperacilina/Tazobactam de aminoglicósido por lo menos 30 a 60 minutos	✓ Electrolitos séricos, tiempo de sangrado, en especial en pacientes con disfunción renal; pruebas periódicas de función renal, hepática y hematológica ✓ Vigilar cambios en la frecuencia de evacuación.

Ticarcilina-Acido Clavulánico [No disponible aún en el país; excelente opción]	300-600 mg/kg/día, basado en Ticarcilina, dividido cada 4-6 horas Máximo 24-30 gr/día	✓ Hipersensibilidad a betalactámicos e inhibidores de Betalactamasas. ✓ Emplear con cautela en pacientes que requieren ingesta de sal restringida y en aquellos con disfunción renal o hepático ✓ Ajustar la dosis en presencia de insuficiencia renal.	✓ Infusión intermitente en 30 minutos a concentración ≤ 100mg/mL, preferiblemente ≤ 50mg/mL ✓ Si recibe aminoglucósido, administrar con 1 hora de diferencia	✓ Vigilar la función renal y hepática, hemograma completo, electrolitos séricos en forma periódica si uso prolongado ✓ Vigilar características y número de evacuaciones en busca de diarrea. ✓ Vigilar si presenta cefalea, tromboflebitis, sangrados, cistitis hemorrágica ✓ Chequear por hipocalcemia, hipokalemia, hiperenatremia, ↑aminotransferasas, hematuria
Meropenem	120 mg/kg/día, dividido cada 8 horas Dosis máxima 6 g/24 horas	✓ Hipersensibilidad a Carbapenémicos, cualquier componente de la fórmula, o reacciones serias a betalactámicos. ✓ Usar con cautela en pacientes con antecedentes de convulsiones, enfermedad o infección de SNC, alteración de la función renal o ambas ✓ Ajustar la dosis en personas con disfunción renal	✓ Bolo: infundir en 3 a 5 minutos, con una concentración final no mayor de 50 mg/mL. ✓ Infusión IV intermitente: no debe durar más de 15 a 30 min, con una concentración que varíe entre 1 y 20 mg/mL, diluidos en glucosa al 5% o solución salina normal.	✓ Realizar función renal, hepática, hemogramas periódicos. ✓ Observar en busca de cambio de la frecuencia de evacuaciones.
Inmipenem	90 mg/kg/día, dividido cada 6 horas Dosis máxima 4 g/24	✓ Hipersensibilidad a Inmipenem u otro betalactámico, a Cilastina o cualquier otro componente de la	✓ Administrar por infusión intermitente; concentración no debe exceder 5 mg/mL;	✓ Pruebas periódicas de función renal, hepática y hematológica.

	horas	fórmula. ✓ Usar con cautela en pacientes con antecedente de convulsiones o predispuestos a ellas ✓ Usar con cautela y ajustar la dosis en sujetos con disfunción renal.	las dosis ≤ 500 mg pueden infundirse durante 15 a 30 min; > 500 mg debe infundirse durante 40 a 60 minutos	✓ Evitar USO si se detecta *Pseudomonas aeruginosa*
Doripenem	90 mg/kg/día, dividido cada 8 horas Dosis máxima 6 g/día	✓ Hipersensibilidad a betalactámicos o cualquier otro componente de la fórmula. ✓ NO UTILIZAR EN ≤18 AÑOS ✓ Ajustar dosis en sujetos con disfunción renal ✓ Vigilar reacciones en piel y avisar INMEDIATAMENTE por riesgo de Steven-Johns o necrólisis tóxica epidérmica ✓ Puede disminuir niveles de Ácido Valproico	✓ Administrar por infusión intermitente; concentración no debe exceder 5 mg/mL; las dosis ≤ 500 mg pueden infundirse durante 15 a 30 min; > 500 mg debe infundirse durante 40 a 60 minutos	✓ Realizar función renal, hepática, hemogramas periódicamente ✓ Observar en busca de cambio de la frecuencia de evacuaciones o dolor abdominal.
Aztreonam	150 – 200 mg/kg/día, dividido cada 8 horas Dosis máxima 8 g/24 día	✓ Hipersensibilidad al Aztreonam, otros betalactámicos o cualquier componente de la fórmula. ✓ Usar con cautela y reducir la dosis en pacientes con disfunción renal ✓ No requiere modificar dosificación en pacientes que reciben la formulación inhalada.	✓ Bolo: durante 3 a 5 minutos con una concentración máxima de 66 mg/mL. Infusión IV intermitente: en 20 a 60 minutos con una concentración no mayor de 20 mg/mL.	✓ Pruebas de función renal y hepática periódicas ✓ Vigilar el número de evacuaciones.
Ciprofloxacina	30 mg/kg/día, dividido cada 8 horas IV Dosis máxima 1.2 g/día 40 mg/kg/día, dividido cada 8 horas VO Dosis máxima 2 g/24 día	✓ Hipersensibilidad a Ciprofloxacina o cualquier componente de la fórmula. ✓ Ajustar dosis en disfunción renal ✓ No usar en Miastenia Gravis ✓ Vigilar cefalea o psicosis	✓ Infusión IV intermitente: en 60 minutos con una concentración ≤2 mg/mL. . ✓ Vía oral con o sin comida; no dar con antiácidos ni por sondas enterales	✓ Pruebas de función renal ✓ Vigilar síntomatología gastrointestinal ✓ Vigilar fotosensibilidad

ANTIBIÓTICO SINERGICO	DOSIFICACIÓN	CONTRAINDICACIÓN / PRECAUCIONES	ADMINISTRACIÓN	PARÁMETROS DE VIGILANCIA
Tobramicina	7.5 –10.5 mg/kg/día, dividido cada 8 horas	✓ Hipersensibilidad a Tobramicina, cualquier componente de la fórmula u otros aminoglucósidos. ✓ Si se puede, evitarla y utilizar otras alternativas	✓ Infusión IV intermitente: lenta durante 30 a 60 minutos ✓ Administrar otros antibióticos como mínimo 1 hora antes o después de Tobramicina	✓ Chequear uroanálisis, nitrogenados, hemograma completo con diferencial. ✓ Vigilar diuresis ✓ Realizar prueba de audición ✓ Realizar medición de niveles séricos valle para una dosis única de Tobramicina tomado después de 18 h de la dosis o antes de la próxima dosis debiendo estar por debajo de 1 mg/L.
Gentamicina	7.5 –10.5 mg/kg/día, dividido cada 8 horas	✓ Hipersensibilidad a Gentamicina, cualquier componente de la fórmula u otros aminoglucósido. ✓ Si se puede, evitarla y utilizar otras alternativas	✓ Infusión IV intermitente: lenta durante 30 a 60 minutos ✓ Administrar otros antibióticos como mínimo 1 hora antes o después de Gentamicina	✓ Chequear uroanálisis, nitrogenados, hemograma completo con diferencial. ✓ Vigilar diuresis ✓ Realizar prueba de audición
Amikacina	30 mg/kg/día, dividido cada 8 horas Dosis máx. 1.5 g/día	✓ Hipersensibilidad al sulfato de Amikacina, cualquier componente de la fórmula u otro aminoglucósido.	✓ Infusión IV intermitente: lenta durante 30 minuto ✓ Administrar otros antibióticos, como mínimo 1 hora antes o después de Amikacina	✓ Chequear uroanálisis, nitrogenados, hemograma completo con diferencial. ✓ Vigilar diuresis ✓ Realizar prueba de audición

ANTIBIÓTICO EN RESISTENCIA	DOSIFICACIÓN	CONTRAINDICACIÓN / PRECAUCIONES	ADMINISTRACIÓN	PARÁMETROS DE VIGILANCIA
Colestimato de sodio [Colistina] IV	5-8mg/kg/día, dividido cada 8 horas Máxima dosis 480mg/día	✓ Hipersensibilidad a Colestimato u otros componentes ✓ Precaución en pacientes con alteración de función renal, ajustar dosis ✓ Evitar uso concomitante con aminoglucósidos y relajantes musculares ✓ Evite uso con drogas nefrotóxicas ✓ Usar combinado en multiresistencia	✓ Infusión intermitente: 3-5 minutos ✓ Infusión continua: administrar la mitad de la dosis del día en 3-5 minutos y la dosis restante en 22-23 horas en una concentración conveniente con soluciones compatibles [Dextrosa en agua destilada, solución salina normal]	✓ Vigilar función renal ✓ Vigilar manifestaciones gastrointestinales, síntomas neurológicos transitorios [parestesias periorales, cosquilleo en lengua o extremidades]
Fosfomicina	mg/kg/día, dividido cada 8 horas	✓ Hipersensibilidad a Gentamicina, cualquier componente de la fórmula u otros aminoglucósido. ✓ Si se puede, evitarla y utilizar otras alternativas	✓ Infusión IV intermitente: lenta durante 30 a 60 minutos; administrar otros antibióticos como mínimo 1 hora antes o después.	✓ Chequear examen de orina, nitrogenados séricos, hemograma completo con diferencial ✓ Realizar prueba de audición ✓ Vigilar diuresis

ANEXO 8. 2 ANTIBIÓTICOS ANTI-ESTAFILOCÓCICOS

ANTIBIÓTICO IV	DOSIFICACIÓN	CONTRAINDICACIÓN / PRECAUCIONES	ADMINISTRACIÓN	PARÁMETROS DE VIGILANCIA
Oxacilina	250-300 mg/kg/día, dividido cada 4 a 6 horas Dosis máx. 12 g/24 horas	✓ Hipersensibilidad a Oxacilina, otro betalactámico o cualquier componente de la fórmula. ✓ Usar con cautela en pacientes con disfunción renal grave. ✓ Ajustar la dosis en individuos con insuficiencia renal.	✓ Bolo: administrar durante 10 minutos a una concentración máxima de 100mg/mL. ✓ Infusión IV intermitente: administrar durante 15 a 30 min a una concentración ≤ 40mg/mL.	✓ Determinaciones periódicas de biometría hemática completa con diferencial, análisis de orina, nitrógeno ureico en sangre, creatinina, AST y ALT séricos ✓ Vigilar número y tipo de evacuaciones/día en busca de diarrea.
Clindamicina	40 mg/kg/día, dividido cada 6 horas Dosis máxima 4.8 g/24 horas	✓ Hipersensibilidad a Clindamicina, Lincomicina o cualquier componente de la fórmula. ✓ Usar con cautela y modificar la dosis en pacientes con disfunción renal o hepáticas graves, o ambas ✓ Utilizar con precaución en pacientes con antecedente de colitis pseudo-membranosa, enteritis regional o colitis ulcerosa.	✓ Administrar la solución IV por infusión intermitente durante por lo menos 10 a 60 min, a una velocidad no mayor de 30mg/min; la concentración final no debe exceder 18 mg/mL.	✓ Observar el paciente en busca de cambios en la frecuencia de las evacuaciones o dolor abdominal ✓ Durante tratamiento prolongado, hemograma completo, pruebas periódicas de función hepática y renal.
Vancomicina	20 mg/kg/bolo inicial y luego 15mg/kg/dosis cada 6 horas [60mg/Kg/día]	✓ Hipersensibilidad a la Vancomicina o cualquier componente de la fórmula; evitar en pacientes con hipoacusia previa.	✓ Administrar por infusión IV intermitente en un lapso de 60 min a concentración no mayor de 5 mg/mL	✓ Pruebas periódicas de función renal, recuento leucocitario, equilibrio hídrico.

		✓ Usar con cautela en pacientes con disfunción renal o en quienes reciben otros medicamentos nefrotóxicos u ototóxicos ✓ Requiere modificar la dosificación en individuos con alteraciones en la función renal ✓ Si se dispone, medir niveles valle (30 minutos antes de la 4a dosis) para asegurar dosificación apropiada.	✓ Si aparece exantema papular en cara, cuello, tronco y extremidades superiores [Síndrome de hombre/niño rojo], reducir la velocidad de infusión para administrar la dosis en un lapso de 90 a 120 minutos e incrementar el volumen de dilución; la reacción puede disiparse en el transcurso de 30 a 60 minutos [no es reacción alérgica sino dependiente de velocidad de infusión].	✓ Niveles séricos valle (30 minutos antes de la cuarta dosis de Vancomicina) los cuales deben estar entre 15-20 mcgr/ml para asegurar dosis terapeúticas y evitar nefrotoxicidad*.
Linezolid	10 mg/kg/dosis, cada 8 horas en menores de 12 años; 600 mg cada 12 horas en mayores de 14 años.	✓ Hipersensibilidad al Linezolid o cualquier componente de la fórmula ✓ Evitar uso concomitante de inhibidores de la MAO (IMAO) o en el transcurso de 2 semanas de su uso, en pacientes con hipertensión arterial, feocromocitoma, tirotoxicosis o que utilizan simpaticomiméticos, vasopresores o dopaminérgicos, a menos que exista vigilancia estrecha para la detección del incremento de la presión arterial; pacientes con síndrome carcinoide o que reciben ISRS, ATC, agonistas de los receptores 5-HT 1B o 1D de serotonina, meperidina o buspirona, a menos que exista vigilancia. ✓ Usar con cautela en pacientes	✓ Infundir en 30 a 120 min.	✓ Hemograma completo (semanal), en especial en pacientes con mayor riesgo de hemorragia: trombocitopenia o mielosupresión preexistente ✓ Vigilar pacientes con > 2 semanas de manejo el recuento plaquetario ✓ Evaluar número y tipo de evacuaciones/día ✓ Chequear función visual en quienes requieren ≥ 3 meses de tratamiento o que refieren síntomas visuales nuevos.

		con disfunción renal o hepática grave o no tratada, mielosupresión preexistente, pacientes que reciben otros fármacos mielosupresivos o hipertiroidismo no tratado. ✓ Tener precaución la suspensión de Linezolid que contiene aspartame, el cual se metaboliza en fenilalanina y debe utilizarse con precaución en personas con fenilcetonuria.		
Trimetoprim - Sulfametoxazol	15-20 mg/kg/día; dividido cada 6-8 horas	✓ Hipersensibilidad a cualquier medicamento derivado de sulfas, Trimetoprim o cualquier componente de la fórmula ✓ Precauciones en pacientes con porfiria, anemia megaloblástica secundaria a deficiencia de folato; lactantes < 2 meses.	✓ Infusión IV: en 60 a 90 minutos; debe diluirse a 1:25 (5 mL del fármaco con 125 mL del diluyente.)	✓ Biometría hemática completa, pruebas de función renal, pruebas de función hepática, examen general de orina ✓ Observar en busca de cambios en la frecuencia de las evacuaciones.

ANTIBIÓTICO SINERGICO	DOSIFICACIÓN	CONTRAINDICACIÓN / PRECAUCIONES	ADMINISTRACIÓN	PARÁMETROS DE VIGILANCIA
Rifampicina	10-20 mg/kg/día, dividido cada 8 -12 horas Máxima dosis 600mg/día	✓ Hipersensibilidad a Rifampicina ✓ Usar con precaución con antiretrovirales inhibidores de proteasa ✓ NUNCA LO UTILICE COMO MONOTERAPIA por riesgo de inducción de resistencia ✓ No usar en porfiria ✓ Evitar uso en diabéticos ✓ Ajustar dosis en falla renal y hepática ✓ Riesgo de hepatoxicidad si se administra con otras drogas hepatotóxicas ✓ Puede disminuir concentraciones de corticoides, digoxina, buspirona, fentanil, bloqueadores de calcio, β bloqueadores, ciclosporina, tacrolinus, itraconazol, ketoconazol, voriconazol, anticoagulantes y barbitúricos	✓ Vía oral: 1 hora antes o 2 horas después de las comidas [se puede dar con compota o gelatina de manzana] ✓ Vía IV: administrar en infusión intermitente en media hora a 3 horas a concentración ≤ 6mg/mL	✓ Vigilar hemograma completo, función renal y hepática ✓ Vigilar síntomatología gastrointestinal ✓ Advertir coloración rojiza o naranjada de orina, saliva y lágrimas ✓ Vigilar por riesgo de flebitis en uso IV
Gentamicina	7.5 –10.5 mg/kg/día, dividido cada 8 horas	✓ Hipersensibilidad a Gentamicina, cualquier componente de la fórmula u otros aminoglucósido.	✓ Infusión IV intermitente: lenta durante 30 a 60 minutos; administrar otros antibióticos como mínimo 1 hora antes o después de Gentamicina.	✓ Chequear examen de orina, nitrogenados séricos, hemograma completo con diferencial ✓ Realizar prueba de audición ✓ Vigilar diuresis

ANTIBIÓTICO ORAL	DOSIFICACIÓN	CONTRAINDICACIÓN / PRECAUCIONES	ADMINISTRACIÓN	PARÁMETROS DE VIGILANCIA
Dicloxacilina	75-100 mg/kg/día, dividido cada 6-8 horas Máxima dosis: 2 g/día	✓ Hipersensibilidad a betalactámicos ✓ Puede disminuir niveles de anticonceptivos orales y warfarina	✓ Vía oral: administrar una hora antes o 2 horas después de las comidas	✓ Vigilar por síntomas gastrointestinales ✓ Vigilar reacciones cutáneas
Amoxacilina-Clavulanato	80-90 mg/kg/día, dividido cada 12 horas Máxima dosis:	✓ Hipersensibilidad a betalactámicos ✓ Uso con alopurinol aumenta riesgo de exantema	✓ Vía oral: con o sin comida, preferiblemente baja en grasa	✓ Vigilar por síntomas gastrointestinales ✓ Vigilar reacciones cutáneas
Cefalexina	100-150 mg/kg/día, dividido cada 8 horas	✓ Hipersensibilidad a betalactámicos	✓ Vía oral: con o sin comida	✓ Vigilar por síntomas gastrointestinales ✓ Vigilar reacciones cutáneas

Referencias para esta sección:

Horsley AR, Davies JC, Gray RD, Macleod KA, Donovan J, Aziz ZA, et al. Changes in physiological, functional and structural markers of cystic fibrosis lung disease with treatment of a pulmonary exacerbation. Thorax. 2013;68(6):532-9.

San Gabriel P, Zhou J, Tabibi S, et al. Antimicrobial susceptibility and synergy studies of Stenotrophomonas maltophilia isolates from patients with cystic fibrosis. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 168-71

Griffith DF, Aksamit T, Brown-Elliot BA, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med 2007; 175: 367-416.*

Brown SMN, Balfour-Lynn IM. Duration of intravenous antibiotic treatment for respiratory exacerbations in children with cystic fibrosis. Arch Dis Child 2010; 95: 568.

Fernández BN, Plummer A, Wilman M. Duration of intravenous antibiotic therapy in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2008; 16: CD006682

Smyth AR, Bhatt J. Once-daily versus multiple-daily dosing with intravenous aminoglycosides for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2010; Issue I, CD002009.*

Ribak M, Lomaestro B, Rotschafer JC, et al. Therapeutic monitoring of Vancomicina in adult patients: A consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, Infectious Diseases of America, and the Infectious Diseases of Pharmacists. *Am J Health-Syst Pharm 2009; 66: 82-98*
[Asensio O, Bosque M, Marco T, et al. Home intravenous antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev 2000;* Issue 4. Art. No: CD001917]
Young DC, Zobell JT, Stockmann C, Waters CD, Ampofo K, Sherwin CM, Spigarelli MG. Optimization of anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis pulmonary exacerbations: V. Aminoglycosides. Pediatr Pulmonol. 2013 Nov;48(11):1047-61.
doi: 10.1002/ppul.22813. Epub 2013 Sep 2. Review. PubMed PMID: 24000183.
Zobell JT, Young DC, Waters CD, Ampofo K, Stockmann C, Sherwin CM, Spigarelli MG. Optimization of anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis pulmonary exacerbations: VI. Executive summary. Pediatr Pulmonol. 2013 Jun;48(6):525-37.
doi: 10.1002/ppul.22757. Epub 2013 Jan 28. Review. PubMed PMID: 23359557.
Zobell JT, Waters CD, Young DC, Stockmann C, Ampofo K, Sherwin CM, Spigarelli MG. Optimization of anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis pulmonary exacerbations: II. cephalosporins and penicillins. Pediatr Pulmonol. 2013
Feb;48(2):107-22. doi: 10.1002/ppul.22669. Epub 2012 Sep 4. Review. PubMed PMID: 22949297.
Stockmann C, Sherwin CM, Zobell JT, Young DC, Waters CD, Spigarelli MG, Ampofo K. Optimization of anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis pulmonary exacerbations: III. fluoroquinolones. Pediatr Pulmonol. 2013 Mar;48(3):211-20.
doi: 10.1002/ppul.22667. Epub 2012 Sep 4. Review. PubMed PMID: 22949224.
Young DC, Zobell JT, Waters CD, Ampofo K, Stockmann C, Sherwin CM, Spigarelli MG. Optimization of anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis pulmonary exacerbations: IV. colistimethate sodium. Pediatr Pulmonol. 2013 Jan;48(1):1-7.
doi: 10.1002/ppul.22664. Epub 2012 Sep 4. PubMed PMID: 22949160.
Zobell JT, Young DC, Waters CD, Stockmann C, Ampofo K, Sherwin CM, Spigarelli MG. Optimization of anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis pulmonary exacerbations: I. aztreonam and carbapenems. Pediatr Pulmonol. 2012
Dec;47(12):1147-58. doi: 10.1002/ppul.22655. Epub 2012 Aug 21. Review. PubMed PMID: 22911974

ANEXO 8. 3 ANTIBIÓTICOS ANTI-*STENOTROPHOMONAS MALTOPHILIA*

Para el tratamiento de *Stenotrophomonas maltophilia* el medicamento de elección es el trimetoprim-sulfametoxazol a menos que este contraindicado por resistencia e intolerancia. Las alternativas incluyen tetraciclinas como minociclina, no para menores de 12 años, ticarcilina-clavulanato y tigeciclina**. La suceptibilidad In-vitro es variable.

ANEXO 8. 4 ANTIBIÓTICOS ANTI *BRUKHOLDERIA CEPACIA COMPLEX*

Los agentes que aparecen activos in vitro son ceftazidime, piperacillin-tazobactam, meropenem, imipenem, ciprofloxacina, trimetoprim-sulfametoxazol y tetraciclinas. El tratamiento antimicrobiano debe ser dirigido por la sensibilidad in vitro cuando esté disponible. Se debe usar combinación de antibióticos para las exacerbaciones por Bcc y el "síndrome cepaceo" **. Es importante extremar las precauciones de contacto y de gota para evitar la trasmisión cruzada a otros.

ANEXO 8. 5 ANTIBIÓTICOS ANTI- *MYCOBACTERIUM ABSCESSUS*

Si bien estos microorganismos son considerados ambientales, su aislamiento resulta preocupante por cuanto el ***Mycobacterium abscessus*** se ha asociado a enfermedad significativa y el ***Mycobacterium avium*** se aísla con frecuencia. El diagnóstico debe basarse en el aislamiento de 2 cultivos con una tinción positiva, o 3 cultivos positivos. Es importante su búsqueda con tinción para bacilos ácido-alcohol resistentes [BAAR]**. El tratamiento debe ser combinado, dependerá de la *Mycobacteria* aislada y la condición clínica, asegurándose de que durante los 12 a 18 meses posteriores al mismo los cultivos sean negativos.

No hay evidencia de que los pacientes con *Mycobacteri*as atípicas deban ser tratados de manera diferente a como se tratan los que no tienen FQ.

**** UK, CF Trust Antibiotic Working Group. Antibiotic Treatment for Cystic Fibrosis. 2009**

ANEXO 9. PREVENCIÓN Y CONTROL DE INFECCIÓN

El control y prevención de las infecciones en la población pediátrica requiere el conocimiento de los factores del huésped, las fuentes de infección, las rutas de transmisión, los hábitos de cuidado, los patógenos y sus factores de virulencia, los tratamientos y las medidas preventivas.

Principios del control de infección en pacientes con FQ

- Asumir que todos los pacientes con FQ pueden tener patógenos potencialmente transmisibles a nivel pulmonar y en senos paranasales
- Practicar la higiene respiratoria
- Practicar la higiene de manos
- Disminuir la contaminación del ambiente hospitalario
- Apropiada limpieza y desinfección de los nebulizadores en el hogar

Control de infección durante Hospitalización

Existen dos tipos de precauciones para los pacientes en un ámbito hospitalario, las estándar y las basadas en la forma de transmisión. La principal diferencia entre estas radica en que las precauciones estándar aplican para todos los pacientes hospitalizados sin importar su diagnóstico microbiológico, mientras que las precauciones basadas en transmisión aplican solamente para pacientes que portan determinados patógenos que pueden ser diseminados a otros en ausencia de medidas preventivas especiales.

Precaución	Recomendación		Patógenos potenciales
Estándar	Higiene de manos	Antes y después del contacto Después de tocar sangre, líquidos corporales, secreciones, excreciones, y objetos contaminados Inmediatamente después de remover los guantes	• Aplicable a todos los pacientes con FQ, incluyendo aquellos infectados con: • NTM • P aeruginosa (no multi-resistente) • *S aureus* Meticilino-sensible [SAMS]
	Guantes	Para tocar sangre, líquidos corporales, secreciones y excreciones Para tocar membranas mucosas y piel intacta Para tocar objetos o equipo contaminado	
	Bata, mascarilla, protección ocular, careta	Durante procedimientos y actividades del cuidado de paciente con probabilidad de generar salpicaduras de sangre, líquidos corporales, secreciones o excreciones	
Contacto Minimizar el contacto directo o indirecto con microorganismos	✓ Cuarto privado ✓ Guantes desde el ingreso a la habitación ✓ Lavado de manos inmediato ✓ Bata si se anticipa el contacto con el		• Organismos multiresistentes • Virus (VSR y Parainfluenza)

de importancia epidemiológica.	paciente o superficies potencialmente contaminados ✓ Limitar el transporte del paciente fuera de la habitación. Se deben mantener las precauciones durante el transporte para minimizar la contaminación del ambiente externo ✓ Dedicar equipo no crítico a un solo paciente. Si son de uso común, estos deben ser limpiados y desinfectados apropiadamente.	
Gota	✓ Cuarto privado ✓ Uso de mascarilla cuando se trabaje a 3 pies (1 metro) de distancia del paciente. ✓ Si el paciente tiene necesidad de ser trasportado fuera de su habitación, requiere el uso de mascarilla permanente. ✓ Bata y guantes	• Virus (Influenza y adenovirus)
Respiratorio	✓ Habitación con presión negativa; 6 intercambios/ hora ✓ Mascara especial ✓ El transporte debe ser minimizado, en caso de ser necesario el paciente debe usar la mascara especial	• *M tuberculosis*

Medidas de control ambiental

Medidas generales de desinfección/esterilización y cuidado del equipo:

- Limpiar los equipos y dispositivos de residuos orgánicos visibles (sangre, secreciones del tracto respiratorio o tejidos) con detergente o limpiador enzimático y agua antes de la desinfección/esterilización de alto nivel.
- Continuar desinfección de alto nivel usados en el tracto respiratorio, con uno de los siguientes métodos: agua seguido por alcohol isopropílico o etílico al 70-90% con secado al aire, o agua estéril, o agua filtrada.
- Desinfectar las superficies del medio ambiente que han sido contaminadas con secreciones del tracto respiratorio

Equipo/Dispositivos	
No crítico	Desinfección de bajo nivel
Semi-críticos (Contacto con membranas mucosas como el equipo de terapia respiratoria y broncoscopio o piel no intacta)	Desinfección de alto nivel
Críticos (Entran normalmente a tejido estéril o al sistema vascular)	Esterilización

Recomendaciones sobre tipo de Habitaciones

- Todos los pacientes colonizados o infectados con complejo *B cepacia*, *S aureus* Meticilino Resistente [SAMR] o enterococo resistente a Vancomicina se deben hospitalizar en una habitación unipersonal
- Admitir pacientes con Fibrosis quística que no están colonizados o infectados con *complejo B cepacia*, SAMR o enterococo resistente a Vancomicina en lo posible en habitación individual o en una habitación compartida con pacientes sin FQ y bajo riesgo de infección.
- Pacientes con FQ quienes duermen en la misma habitación en el hogar, también la pueden compartir en el hospital.
- Todos los pacientes receptores de trasplante pulmonar, corazón-pulmón o hepático en habitación individual según las políticas institucionales. No se requiere presión positiva ni filtro HEPA (***H****igh* ***E****fficiency* ***P****article* ***A****rresting*).

Control de infección durante manejo Ambulatorio

- Se recomienda que los miembros de la paciente y los pacientes con FQ sean instruidos sobre las medidas apropiadas de higiene de manos y manejo de secreciones respiratorias, en especial cuando se encuentran en un medio hospitalario, si otros pacientes con FQ están presentes y en la escuela.

- Minimizar el contacto directo o indirecto entre diferentes pacientes con FQ (segregación); si se encuentran al mismo tiempo en determinada área deben mantener una distancia de separación de 6 pies (1 metro) y así minimizar el riesgo de infección cruzada por diseminación de gotas ("Regla de los 3 pies" se cambia a "regla de los 6 pies").

  - ✓ No se debe compartir utensilios de cuidado personal entre pacientes con FQ. En caso de requerir fisioterapia, esta debe ser realizada en diferentes espacios y momentos, con sólo un paciente durante tratamiento.
  - ✓ Se debe evitar el saludo de manos, y mantener una distancia de mínimo 6 pies entre pacientes con FQ que no vivan juntos.
  - ✓ En lo posible, si a la escuela asisten dos pacientes con FQ, estos no deben ser puestos en el mismo salón y siempre deben mantener distancia entre ellos según la "regla de los 6 pies".

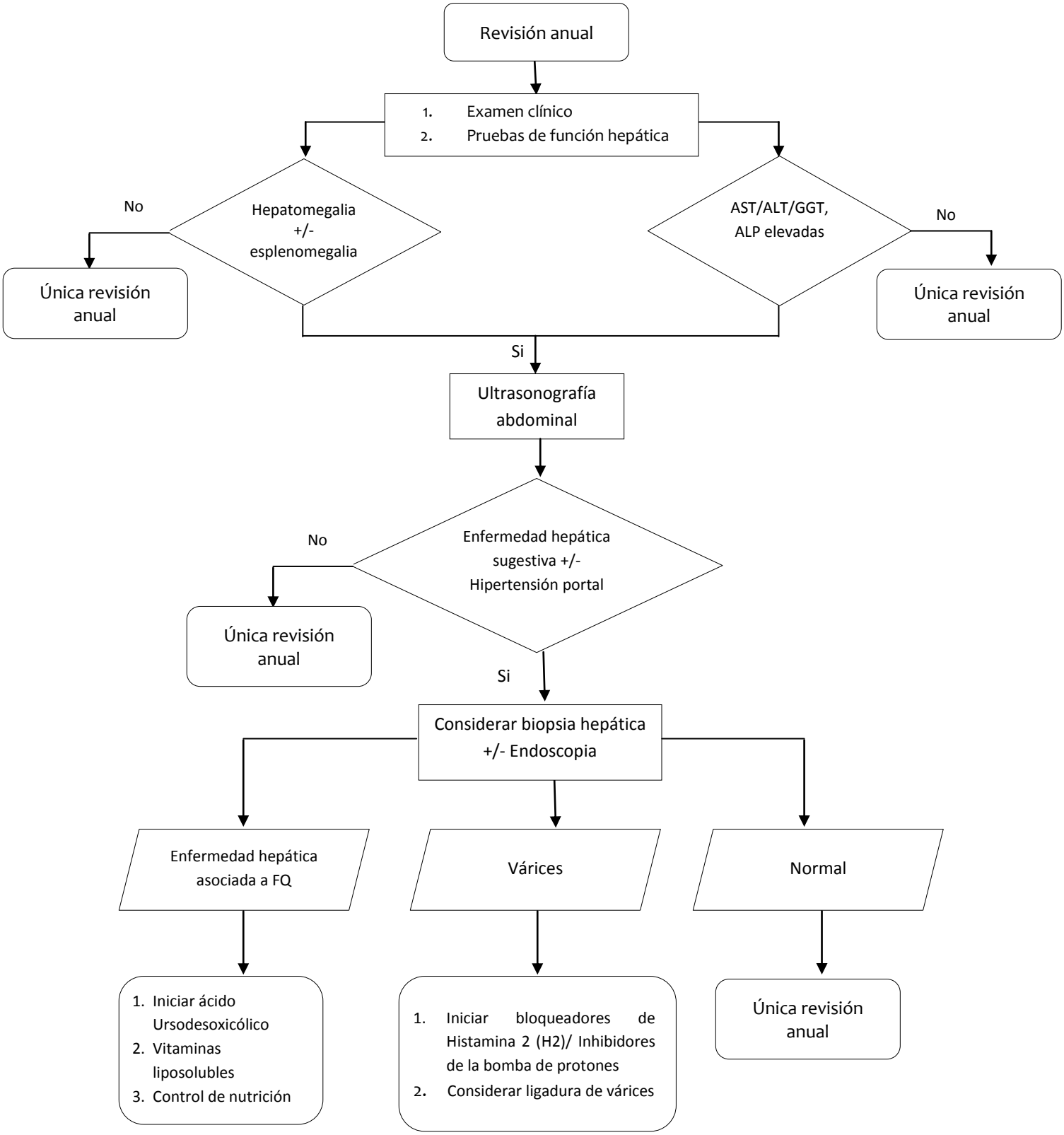
- Para prevenir la adquisición de patógenos del equipo de terapia respiratoria usado en el hogar, cada equipo debe ser lavado y desinfectado usando los siguientes pasos:

  1. Completa limpieza del equipo previo a la desinfección para remover todos los restos orgánicos e inorgánicos. Recomendación: agua y jabón
  2. Después de la limpieza, los utensilios reutilizables que están en contacto con las membranas mucosas (nebulizadores, tubos de traqueostomías, etc) pueden ser desinfectados (En caso de ser recomendado por el fabricante) por uno de los siguientes métodos. El ácido acético (Vinagre) no está recomendado para la desinfección de nebulizadores al tener una inadecuada actividad contra muchos patógenos potenciales incluyendo Gram positivos (*S aureus*) y Gram negativos (*E coli*).

Método de desinfección	Duración recomendada
Sumergir en uno de los siguientes: Dilución 1:50 de hipoclorito de sodio al 5.35-6.15% Alcohol isopropílico o etílico al 70-90% Peróxido de hidrógeno 3%	 3 minutos 5 minutos 30 minutos
Hervir en aguda	5 minutos
Usar un ciclo de lavado estándar	30 minutos a > 70ªC
Uso de microondas	5 minutos

3. Después de la desinfección, el equipo debe ser lavado con agua estéril o filtrada. No debe ser usada el agua destilada para este efecto. Y finalmente, secar.

ANEXO 10. DIAGRAMA DE FLUJO PARA LA INVESTIGACIÓN Y TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA ASOCIADA A FQ



Tomado y modificado de: Debray, D., Kelly, D., Houwen, R., Strandvik, B., & Colombo, C. (2011). Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *Journal of Cystic Fibrosis*, *10*, S29-S36.

ANEXO 11. TÉCNICAS DE TERAPIA RESPIRATORIA

Terapia convencional: Contribuye a la evacuación de las secreciones de las vías aéreas y mejora el flujo de aire mediante la aplicación de maniobras de percusión, vibración y drenaje postural (305).

Ciclo activo de respiración (CAR): Es un método activo en el que el paciente moviliza las secreciones bronquiales respirando con una combinación de técnicas de expansión torácica, intercalada con ciclos de espiración forzada (Huff, TEF) a volúmenes medios o bajos y ciclos de respiración abdominal tranquila ("relajada") que se repiten varias veces según las necesidades individuales.

Drenaje autogénico: Técnica de higiene bronquial que usa flujos espiratorios a diferentes volúmenes pulmonares basado en que el flujo espiratorio es la fuerza activa que moviliza las secreciones de la vía aérea (305). Debe ser enseñado como terapia adjunta en el drenaje postural y como método de limpieza de secreciones.

Dispositivos de Presión Espiración Positiva: Son aquellos dispositivos que se utilizan de forma complementaria a la terapia respiratoria para limpiar las vías respiratorias, haciendo que el paciente realice una espiración a través de un dispositivo que genera resistencia y presión detrás de las secreciones, entre ellos encontramos:

PEP: Mejora y promueve la higiene bronquial evitando el colapso de la vía aérea pequeña y el aumento de la presión intratorácica distal por secreciones retenidas. Consiste en una máscara o boquilla con válvulas inspiratoria y espiratoria, que ofrece resistencias variables generando presiones detrás de las secreciones (ventilación colateral) (306). Se recomiendan sesiones de diez a quince minutos tres veces al día.

Se recomiendan los dispositivos de PEP como complemento de la terapia respiratoria por la evidencia en efectividad, poco costo, seguridad y posibilidad de autoadministración (306).

Acapella: Combina los beneficios de la terapia PEP oscilatorio durante la espiración (> 15 o <15 L por min, según los modelos disponibles), para movilizar las secreciones pulmonares. Se basa en el principio de punto de iguales presiones y ventilación colateral Puede usarse casi en cualquier posición, trabaja independiente de la gravedad.

Flutter: Dispositivo que genera presión positiva oscilatoria en la vía aérea, que puede romper los enlaces de las glicoproteínas y otras macro proteínas constitutivas el moco bronquial, disminuyendo sus propiedades visco elásticas y facilitando la interacción de los cilios y del movimiento del tórax y por lo tanto su expulsión con la tos. Se basa en el principio de punto de iguales presiones y ventilación colateral.

Compresión torácica de alta frecuencia (HFCC): Es usar un chaleco inflable que cubre el pecho y se conecta por mangueras a un generador de pulsos de aire que infla y desinfla produciendo movimientos repetitivos a diferentes frecuencias (305).

Después de realizar las diferentes técnicas, es importante efectuar espiraciones forzadas (huff) y tos, para facilitar la expulsión de las secreciones.

ANEXO 12. TRATAMIENTO CON ENZIMAS PANCREÁTICAS

Dosis

La indicación de enzimas y el manejo de las dosis deben ser evaluados por el gastroenterólogo o nutricionista con experiencia en el manejo de pacientes con FQ.

El método más práctico consiste en administrar enzimas según el peso del paciente y de acuerdo a las unidades de lipasa. Sin embargo se sugiere también tener en cuenta el cálculo sobre la base de la grasa ingerida, pues se considera que es el más correcto y para todas las edades. En promedio, un lactante ingiere 5 g de grasa por kilo por día, mientras que un adulto ingiere 2 g/kg/día. Es importante establecer cuáles son, realmente, las comidas principales y con mayor contenido graso.

TABLA DE DOSIS DE ENZIMAS PANCREATICA

	UI de lipasa/kg/comida	**UI de lipasa/gr de grasa ingerida**
Lactantes*	2.000-4.000/120 mL	400-900
Niños menores de 4 años	1.000	500-4.000 (media 1.800)
Niños mayores de 4 años y adultos	500-2.500	500-4.000 (media 1.800)

No administrar dosis superiores a:

- 2.500 UI/kg/comida
- 10.000 UI/kg/día
- 4.000 UI/g grasa/día

Tomado de Sojo A, García C . La fibrosis quística en la actualidad: aspectos digestivos. Acta Pediatr Esp. 2010; 68(11): 555-560

*Es posible que durante el primer año de vida los lactantes requieran una dosis de enzimas pancreáticas que exceden las 10,000 U/K/día usualmente recomendadas. Borowitz y colaboradores (427) revisaron las dosis que se usaron los centros de FQ en la práctica clínica usual durante el año 2010 (Registro americano de FQ 2010). Se encontró que para lactantes la dosis de lipasa/K/comida osciló entre 641 a 3653 U de lipasa. Con esta dosis promedio los lactantes que toman ocho comidas al día pueden ingerir hasta 17,352 U de lipasa por kilo por

día. No se registró ningún episodio de colonopatía fibrosisante en los menores de 18 años durante el registro americano de fibrosis quística en el 2011 (Registro de FQ 2011).

RECOMENDACIONES PRÁCTICAS

- No mezclar con productos alimenticios con pH básico (lácteos) o antiácidos.
- No masticar o machacar.
- Administrarse justo antes de las comidas. Si se prolonga la duración de la ingesta o es impredecible la cantidad de alimentos a ingerir, administre 2/3 de la dosis antes de la comida y 1/3 durante la misma. Deben evitarse las comidas pequeñas numerosas.
- En lactantes o niños pequeños abrir las cápsulas y mezclarlas con agua o bebidas ligeramente ácidas (zumos o pulpa de fruta) en una cucharadita.
- Las enzimas deberán administrarse con las comidas que contengan grasa (no administrar con frutas).
- Ajustar las dosis según la clínica y la determinación de grasa en heces junto con la encuesta dietética.
- En el momento del diagnóstico se recomienda comenzar :
  En lactantes: Iniciar con 1000 a

  .

  : 1000 U de Lipasa / Kg. de peso para cada comida y 500 U / kg para medias nueves y onces

  : 500 U de Lipasa / kg. para cada comida y 250 / kg para medias nueves y onces
- Las enzimas pancreáticas que se encuentran disponibles en Colombia se encuentran en forma de microtabletas o microesperas con cubierta entérica . Nunca deben romperse los gránulos y debe recordarse que se inactivan por exposición al calor, la humedad o la luz.
- Las dosis de las enzimas pueden ser muy variables de acuerdo a la ingesta y al grado de insuficiencia pancreática.

CUASAS DE NO RESPUESTA A DOSIS DE ENZIMAS PANCREÁTICAS

1. Dosis inadecuada o la falta de cumplimiento terapéutico
2. Ph intestinal más ácido secundario: -Insuficiente secreción pancreática de bicarbonato -Un moco viscoso que se adhiere y puede denudar la mucosa intestinal, -la existencia del alteraciones del enterocito -Sobrecrecimiento bacteriano -Una inadecuada solubilización micelar de las grasas debida a un incremento de la excreción fecal de ácidos biliares o el vaciamiento gástrico.

3. Diagnósticos diferenciales -La enfermedad celiaca -La enfermedad inflamatoria intestinal - La giardiasis - La hipokalemia (el potasio extracelular regula la función del páncreas exocrino)
4. Deficiencia de ácidos grasos esenciales

ANEXO 13. GUÍA DE NUTRICIÓN PARA PACIENTES CON FQ

a. Se ha determinado que los requerimientos calóricos de los pacientes con FQ son de 120-150% respecto a las recomendaciones dietarias diarias. Aproximadamente el gasto energético total es de un 12% más alto comparado con controles. En los pacientes con FQ y genotipo homocigótico delta 508 (el más frecuente), el gasto energético total puede llegar hasta el 23% más alto que en los controles (428).

El método ideal para estimar el gasto energético es la calorimetría indirecta, sin embargo de manera práctica se puede calcular las necesidades energéticas mediante una fórmula de la OMS que contempla: el gasto basal, coeficiente de actividad, coeficiente de afectación pulmonar y coeficiente de reabsorción grasa (429).

CÁLCULO DEL GASTO ENERGÉTICO DE ACUERDO A LA OMS

APORTE ENERGÉTICO=Gasto basal x (coeficiente de actividad + coeficiente de afectación pulmonar) x (0,93/ coeficiente de reabsorción de grasa)

GASTO ENERGÉTICO BASAL: recomendaciones OMS (13)

EDAD	MUJERES	HOMBRES
0-3 años	61,0 x peso(kg) – 51	60,9 x peso(kg) – 54
3-10 años	22,5 x peso + 499	22,7 x peso + 495
10-18 años	12,2 x peso + 746	17,5 x peso + 651
18-30 años	14,7 x peso + 496	15,3 x peso +679
30-60 años	8,7 x peso + 829	11,6 x peso + 879

COEFICIENTE DE ACTIVIDAD / FUNCIÓN PULMONAR/ FACTOR DE CRECIMIENTO (13)

CONDICIÓN	COEFICIENTE DE ACTIVIDAD
Paciente en cama	1,3
Niño con actividad normal	1,3-1,5
Escolar/ adolescente	1,5
Sedentario	1,5
Activo	1,7
COEFICIENTE DE AFECTACIÓN PULMONAR	
FEV1> or = 80%	0
FEV1 40% - 79%	0,2
FEV1 < or = 40%	0,3 a 0,5

COEFICIENTE DE ABSORCIÓN DE GRASA

Grasa ingerida – grasa eliminada/ grasa ingerida X 100
Normal ≥ 93 % (0,93)/patológico ≤ 92% (0,92)
Este coeficiente multiplica el gasto energético

- En conclusión los expertos recomiendan un aporte calórico de 120-150% más, sin embargo se puede alcanzar hasta 200% dependiendo de la severidad de la enfermedad pulmonar.

- La distribución calórica es: 15-20% proteínas (alto valor biológico), 40-48% carbohidratos y 35-40% de grasa.(340)

b. En cuanto a las vitaminas, por consenso, se recomienda realizar medición de sus niveles séricos desde el momento del diagnóstico y luego anualmente.

NIVELES SÉRICOS DE VITAMINAS LIPOSOLUBLES, MINERALES Y ELECTROLITOS

Vitamina A (Retinol)	50-200 mcg/dl
Vitamina D 25OH	30-74 ng/ml
Vitamina E α –Tocoferol	> 0,7 mg/dl
Calcio	Niños 7,6 – 10,8 mg/dl Adultos 8,5-10,5 mg/dl Calcio ionizado: 1-1,3 mmol /L (4,5- 5,3 mg/dl)
Zinc	Niños 0,82-2,80 µg/ml
Hierro	RNM: 100-250 mg/dl Lactante: 40-100 mg /dl Niño-Adulto : 50-120 mg /dl
Sodio	135 – 145 mEq/L

El siguiente cuadro muestra los requerimientos nutricionales de macronutrientes, de vitaminas liposolubles, minerales y electrolitos.

NUTRIENTES	RECOMENDACIONES/REQUERIMIENTOS
Calorías	120-150 VCT hasta 200% dependiendo del estado nutricional y de la severidad de la enfermedad
Proteínas	15-20 % VCT de alto valor biológico
Carbohidratos	40-50 % VCT
Grasas	35-40% VCT < 10% AGS < 10% AGP < 1% AG Trans AGM el resto
Fibra	25 g (Recomendada para la población general)
Vitamina A (UI)	Niños de 0 - 12 meses: 1500 UI 1 - 3 años: 5000 UI 4 - 8 años: 5000-10000 UI

	>8: 10000 UI Adultos: 10000 UI
Vitamina D (UI)	Niños de 0 - 12 meses: 400-500 UI 1 - 3 años: 800- 1000 UI 4 - 8 años: 800-1000 UI >8: 800-2000 UI Adultos: 800-2000 UI
Vitamina E (UI)	Niños de 0 - 12 meses: 40-50 UI 1 - 3 años: 80-150 UI 4 - 8 años: 100-200 UI >8: 200-400 UI Adultos: 200-400 UI
Vitamina K (µg)	Niños de 0 - 12 meses: 300-500 µg 1 - 3 años: 300-500 µg 4 - 8 años: 300-500 µg >8: 300-500 µg adultos: 2500-5000 µg/ semanal (350-715 µg / día
Hierro	Hierro elemental 1-3 mg/kg/día por 3 meses
Zinc	Zinc elemental 1 mg/kg/día dividido en 2 dosis por 6 meses
Nacl	0 - 6 meses 1/8 de cucharadita de té (12.5 mEq de sal) >6 meses ¼ de cucharadita de té (26 mEq de sal). en pérdidas excesivas suplementar 2 – 4 mEq/kg/día no exceder de 4 meq por kg/día Un sobre de sal de 1 gr aporta 17 meq

Fuente: Fundación de Fibrosis Quística y Sociedad de gastroenterología, hepatología y nutrición Norteamericano.

RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO DE DEFICIENCIA DE VITAMINA D EN PACIENTES CON FQ

Ingesta de vitamina D y recomendaciones de tratamiento de la deficiencia de vitamina D en niños y adultos con fibrosis quística				
edad	Dosificación de rutina con FQ-Vitaminas específicas (UI)	Paso 1: aumento de dosis (UI)	Paso 2: ajuste de la dosis máxima (UI)	Paso 3
0-12 meses > 12 meses-10 años > 10 años -18 años > 18 años	400-500 800-1,000 800-2,000 800-2,000	800-1,000 1,600-3,000 1,600-6,000 1,600-6,000	No más de 2,000 No más de 4,000 No más de 10,000 No más de 10,000	Referir Referir Referir Referir Referir

Recomendaciones prácticas

- **L**os principios básicos de la alimentación de los niños saludables a término aplica para los niños con fibrosis quística.

- Se recomienda la prescripción de la leche humana por sus múltiples beneficios. Los lactantes pueden ser alimentados con fórmulas estándar con aportes semejantes a los recomendados en leche humana y no requieren de fórmulas parcialmente hidrolizadas o hidrolizadas.

- En caso de identificar pobre ganancia ponderal o pérdida de peso, se debe incrementar la densidad calórica de la fórmula a 1 kcal/ml.

- Se recomienda suplementar con cloruro de sodio (sal) de 2 a 4 mmol/Kg/d, en las siguientes situaciones: fiebre, diarrea, climas calurosos.

- Motive la adopción e implementación de estilos de vida saludables.

- Modifique la dieta en exacerbaciones pulmonares para evitar la pérdida de peso durante la misma.

- Enzimas para los lactantes se administran con compota de fruta ácida.

ESTRATEGIAS A TENER EN CUENTA PARA AUMENTAR LAS CALORÍAS EN TODAS LAS ETAPAS

- Fortificar la leche humana con fortificadores de leche humana, si está disponible.
- Enriquecer la leche humana con una fórmula para prematuros o con una fórmula para prematuros post alta, incrementando la densidad calórica a 22- 26 Kcal/ onz., Cuando el niño no esté ganando peso adecuadamente.
- Agregar margarina, mantequilla, aceites de girasol, oliva, canola, soya a alimentos como compotas de frutas, cereales, yogur
- Mezcle cereales secos con la leche humana o con la formula láctea.

- En preescolares, adolescentes y adultos:
  - Mantequilla y margarina en sándwich, vegetales o como aderezos en las carnes, también se puede enriquecer con aceites vegetales las sopas, verduras en preparaciones salteadas, en tortas, soufflés.
  - Adicionar frutos secos a yogur, ensaladas, y cereales.
  - Adicionar crema de leche a frutas, ensaladas, sopas, puré de papa, salsas, malteadas.
  - Adicionar salsa de chocolate o de fresa a helados, pancakes, tortas, wafles y yogurt.
  - Agregar tocineta en sándwich, ensaladas, carnes cocidas.

- En los adolescentes en etapas de infecciones respiratorias agudas se debe tener en cuenta el exceso de consumo de harinas y azúcares refinados (azúcar blanca, miel, panela, arequipe, gaseosa, helados, golosinas.

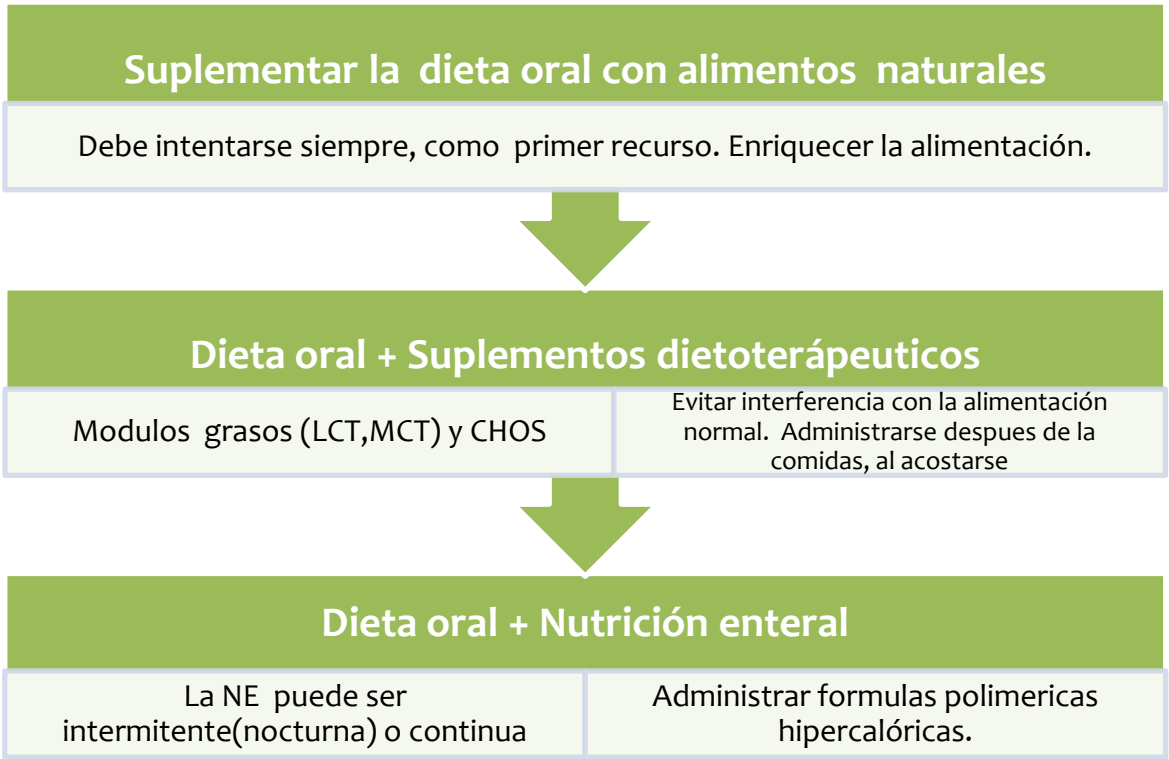
SUPLEMENTOS NUTRICIONALES

A pesar de ser escasos los estudios, deben utilizarse los suplementos nutricionales cuando con la alimentación no se alcanza la energía total requerida, existe una pobre ganancia de peso o existe una pérdida de peso condicionada por el círculo de la enfermedad. Se recomienda su uso fuera de las comidas principales para que no sustituya a los alimentos naturales. En ningún momento deben ser reemplazo de la alimentación normal.

El tiempo mínimo de suplementación es el tiempo de recuperación y oscila de acuerdo a la evolución del paciente, valorando con seguimiento el estado nutricional y puede oscilar entre tres y treinta meses. Debe buscarse la eficacia en la suplementación y esta será si el tratamiento es individualizado, controlado y en el momento preciso, manteniéndose el menor tiempo posible y asociado a tratamientos de educación alimentaria y nutricional que logren modificar la conducta alimentaria.

Deben utilizarse los suplementos con densidad calórica entre 1.0 y 2,0 kcal/ml. Y en ningún momento deben reemplazar la alimentación normal. La prescripción se hará de acuerdo al déficit encontrado.

A continuación se resumen las orientaciones de suplementación nutricional:



Adaptado Consenso Americano. Yan-Kansas JR.Chest 2004. Consenso Europeo.Sinaasappel M.

VALORACIÓN NUTRICIONAL

La valoración nutricional incluye 4 aspectos fundamentales:

1. **Valoración dietética:** Incluye una historia dietética (cada tres meses) y un recuento de 24 horas el cual debe hacerse de 3 días (anual.). Es fundamental incluir una historia dietética donde incluya los alimentos, cantidades, consumos en cada comida, frecuencia de consumo, alternativas empleadas para mejorar la densidad calórica. Esta información permite obtener datos cualitativos, que son útiles para corregir hábitos inadecuados y establecer nuevas recomendaciones dietéticas.

2. **Exploración clínica** se debe evaluar el aspecto general, buscando signos de desnutrición (fusión del panículo adiposo, masa muscular y carencias específicas, consecuencias morfológicas de la enfermedad como deformidad torácica, acropaquias, hepatomegalia, etc.

3. **Valoración antropométrica:** ésta debe realizarse cada 3 meses y su objetivo es determinar el crecimiento, y seguimiento a través del tiempo. La valoración del lactante debe hacerse cada mes en los primeros 6 m de vida y cada 2 meses hasta el año de edad. La calidad de los datos y la estandarización en la toma de los mismos son datos confiables sobre la situación clínica del paciente, el seguimiento en los patrones de crecimiento de la OMS, permitirán obtener información sobre el peso, la talla, perímetro cefálico, e IMC sus canales de crecimiento y

desviaciones del mismo que se vayan produciendo. El seguimiento en puntuación Z puede detectar cambios sutiles con respecto a evaluaciones anteriores.

Con las mediciones de peso, talla se deben montar los indicadores de seguimiento (Ver tabla A relacionada con frecuencia de evaluación nutricional).

El indicador peso/talla es útil en pre púberes, detectan el riesgo de desnutrición, el índice de masa corporal es útil en el seguimiento de niños mayores, adolescentes y adultos, las gráficas se encuentran disponibles desde los 0 meses hasta los 19 años y posteriormente los puntos de corte para la población adulta. La velocidad de crecimiento determinada por las variaciones seriadas permitirá cuantificar incrementos por unidad de tiempo detectando precozmente el enlentecimiento o falla en el crecimiento.

Otras medidas como:

- Perímetro braquial
- Pliegue tricipital

Con los cuales se pueden realizar cálculos a cerca de composición corporal (masa grasa, masa muscular).

El realizar una adecuada valoración antropométrica puede detectar situaciones de riesgo nutricional (Ver tabla B sobre factores de riesgo nutricional) que indicarán si se requiere la intervención nutricional precoz (Suplementación oral o nutrición forzada (enteral o parenteral).

4. **Valoración bioquímica:** (semestral). Debe incluir hemograma, PCR, albúmina, proteínas totales y diferenciales, calcio, fósforo, hierro, ferritina, pruebas de función hepática, protrombina, tiempo de protrombina, y anual niveles plasmáticos de vitaminas liposolubles (A,D,E, Carotenos), colesterol total, triglicéridos, ácidos grasos esenciales, gamaglutil transferasa.

Ramsey BW, Farrel PM, Pencharz P and the Consensus Committee. Nutritional assessment and management in cystic fibrosis: a consensus report. *Am J Clin Nutr* 1992; 55:108-116.

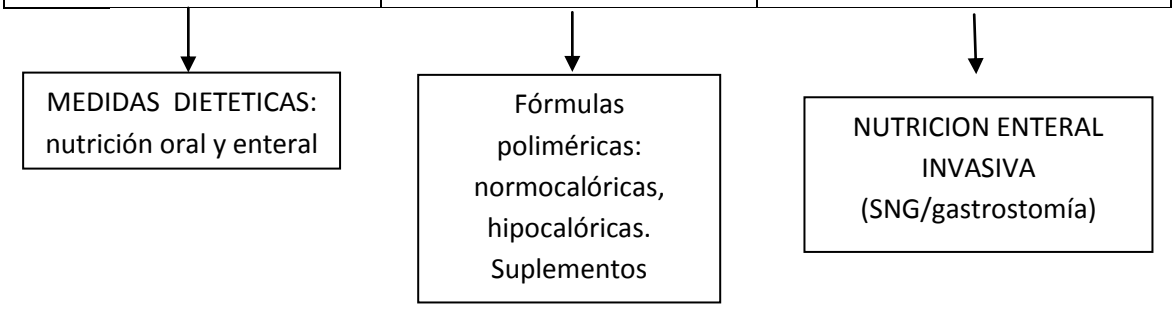
TABLA A. FRECUENCIA DE EVALUACION NUTRICIONAL

EDAD	MEDICION	INDICADOR	PUNTOS DE CORTE	PERIODICIDAD
Niños y niñas < 2 años	Peso Talla Perímetro cefálico	Peso/edad Peso/talla Talla/edad IMC Perímetro cefálico	Seguir puntos de corte resolución 2121 junio 2010	Mensual
Niños y Niñas entre los 2 y 5 años	Peso Talla Perímetro cefálico	Peso/talla Talla/edad IMC Perímetro cefálico	Seguir puntos de corte resolución 2121 junio 2010	Cada 2 meses
Niños y Niñas entre 5 y 18 años	Peso Talla	Peso/talla Talla/edad IMC	Seguir puntos de corte resolución 2121 junio 2010	Cada tres meses
Adultos > de 18 años	Peso Talla	IMC	Normopeso:18,5-24.9 Kg/m² Bajo peso <18,5 Kg/m² Sobrepeso:25-29,9 Kg/m² Obesidad grado 1: 30-34,9 Kg/m² Obesidad grado 2: 35-39,9 Kg/m² Obesidad mórbida: > 40 Kg/m²	

*Comité de Expertos de la OMS sobre el estado físico: *El estado físico: uso e interpretación de la antropometría. Serie de informes técnicos*, 854. Ginebra (Suiza): Organización Mundial de la Salud, 1995

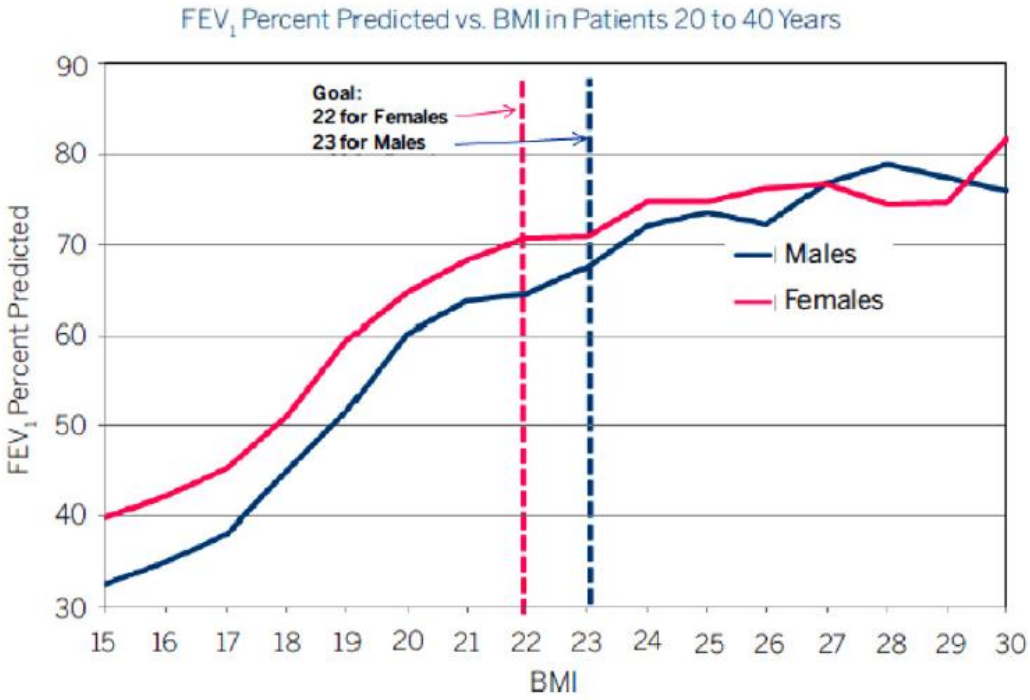
TABLA B. FACTORES DE RIESGO NUTRICIONAL

FACTORES DE RIESGO	OBSERVACION	SITUACION ANTERIOR MANTENIDA O PROGRESIVA
Estacionamiento ponderal	Desviación percentil o Desviación habitual	Persistencia de falta de ganancia ponderal
Disminución relación peso/talla	>p10 , Z-core _1,28	Pérdida de peso(5%) durante 2 a 6 meses
% peso/talla	≤ 90%	Relación peso/talla con tendencia a disminuir.(<P5, Z-1,65)
% Talla/edad	>95%	% peso/talla<85%
Disminución del apetito	Detección del crecimiento	
Frecuencia exacerbaciones	Deterioro de la función pulmonar	
Periodo crecimiento acelerado/retraso puberal		
IMC <19 en mayores de 16 años		



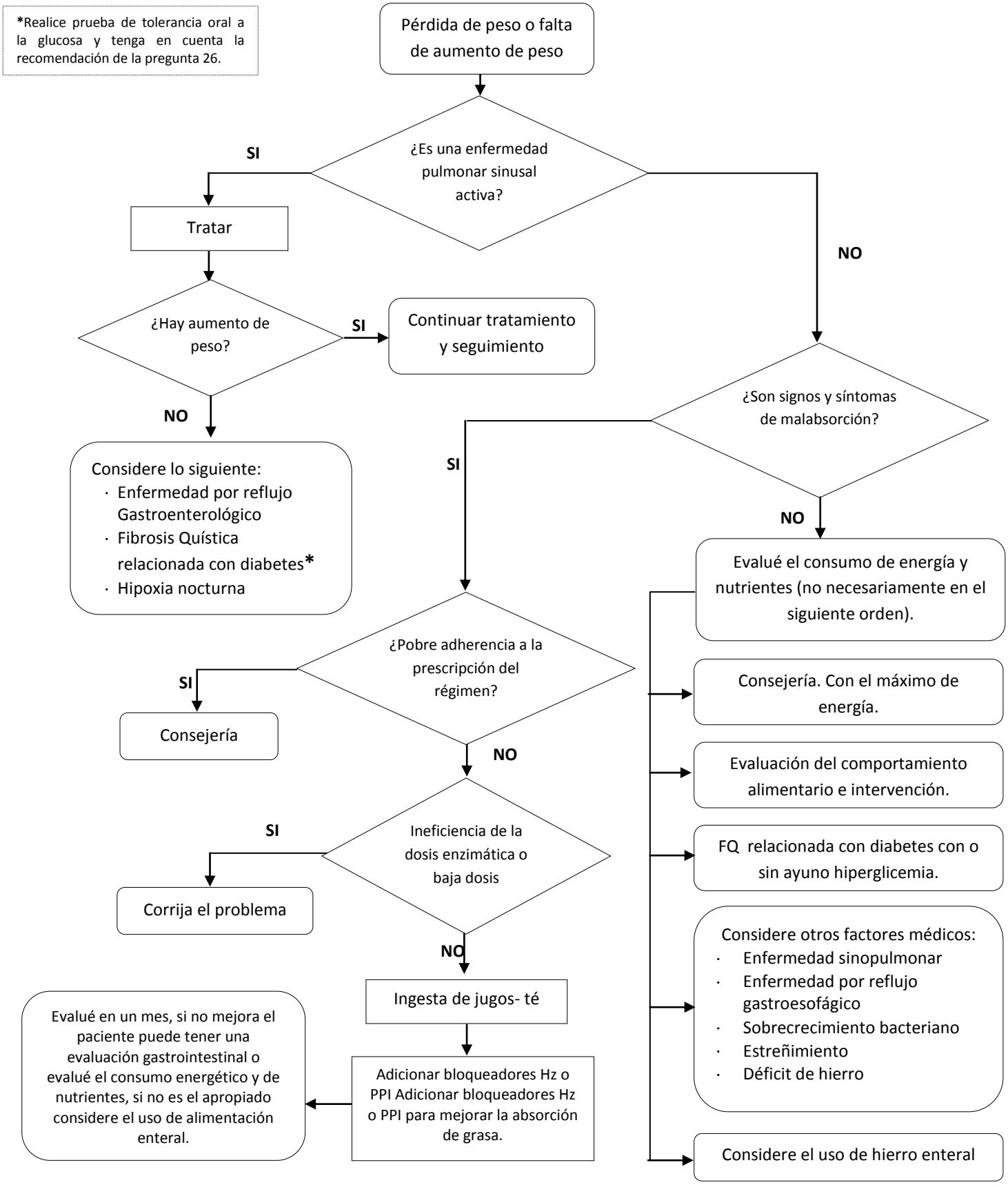
C .Martinez.-Costa,A. Intervención Nutricional en niños y adolescentes con FQ.Relación con la función pulmonar. Nutr.Hosp.2005 XX. 182-188

ANEXO 13. 1 RELACIÓN ENTRE EL ESTADO NUTRICIONAL Y LA FUNCIÓN PULMONAR



Tomado de: Registro Americano de FQ (CFF) 2012

ANEXO 14. ALGORITMO PARA PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA CON PÉRDIDA DE PESO O PESO ESTACIONARIO



ANEXO 15. ALTERNATIVAS PARA LA ADMINISTRACIÓN DE NUTRICIÓN ENTERAL

Vía de acceso	Indicación	Tiempo	Complicaciones	Técnica de Infusión
Sonda Nasogástrica	Utilizarse durante hospitalización, compromiso nutricional secundario a exacerbación respiratoria u otra causa reversible	Periodos cortos de tiempo < 2 meses	Broncoaspiración	*Infusión continúa en 24horas o 12 horas. Utilizar bomba de infusión
Gastrostomías	Utilizarse la vía percutánea endoscópica, y posteriormente colocación de botón para alimentación enteral	Períodos >3 meses	Se encuentra contraindicada en hipertensión portal	*Infusión continúa en 12 horas (ciclada). Utilizar bomba de infusión. **Bolos
Yeyusnostomía	No se recomienda por ser un acceso poco útil.		Presentes complicaciones malabsortivas	

ANEXO 16. TABLAS DE EVIDENCIA GRADE Y PLANTILLAS DE LECTURA CRÍTICA SIGN

ANEXO 16. 1 TABLAS GRADE

Pregunta 2:

Author(s):
Date: 2013-11-12
Question: Should Uso de Tobramicina nebulizada vs o placebo be used for pacientes con FQ e infeccion primaria por Pseudomona?
Settings:
Bibliography:

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Uso de Tobramicina nebulizada	O placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Erradicacion (follow-up 2 months; assessed with: cultivos de esputo)												
2	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	4/16 (25%)	15/22 (68.2%)	OR 0.15 (0.03 to 0.65)	439 fewer per 1000 (from 100 fewer to 621 fewer)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
								0%		-		
Tiempo libre de nueva colonización (follow-up mean 12 months)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	1/8 (12.5%)	4/4 (100%)	OR 0.02 (0 to 0.67)	-	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
								0%		-		

[1] Calidad no clara en los diseños de los estudios
[2] Intervalos de confianza amplios

Author(s):
Date: 2013-11-12
Question: Should Ciprofloxacina + Colistina vs placebo be used for Pacientes con FQ e infeccion primaria por Pseudomona?
Settings:
Bibliography:

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ciprofloxacina + Colistina	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Erradicación (follow-up mean 12 months; assessed with: cultivo de esputo)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	2/14 (14.3%)	7/12 (58.3%)	OR 0.12 (0.02 to 0.79)	439 fewer per 1000 (from 58 fewer to 556 fewer)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
								0%		-		

[1] No claridad en calidad del diseño
[2] IC amplios

Author(s):
Date: 2013-11-12
Question: Should Cipprofloxacina + colistina vs Tobramicina be used for infeccion primaria por Pseudomoa?
Settings:
Bibliography:

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Cipprofloxacina + colistina	Tobramicina	Relative (95% CI)	Absolute		
Erradicación (follow-up mean 6 months)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[2]	none	3/10 (30%)	8/16 (50%)	OR 0.43 (0.08 to 2.28)	199 fewer per 1000 (from 426 fewer to 195 more)	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
								0%		-		

[1] calidad no clara en el estudio
[2] IC muy amplio

PLANTILLA DE LECTURA CRÍTICA SIGN EXPERIMENTO CLÍNICO ALEATORIZADO

LISTA DE CHEQUEO METODOLÓGICA: EXPERIMENTO CLÍNICO ALEATORIZADO (ECA)		
Proesmans M, Vermeulen F, Boulanger L, Verhaegen J, De Boeck K. Comparison of two treatment regimens for eradication of Pseudomonas aeruginosa infection in children with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2013 Jan;12(1):29-34		
Tema de la guía		Pregunta No. 2
Evaluado por: Alejandro Colmenares		
SECCIÓN 1. VALIDEZ INTERNA		
En un ECA bien conducido…		MARQUE EN FRENTE CON UNA **X** LA OPCIÓN QUE RESPONDA MEJOR LA PREGUNTA En este estudio este criterio está:
1.1	El estudio aborda una pregunta apropiada y claramente enfocada.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.2	La asignación de los sujetos a cada brazo de tratamiento es aleatoria	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.3	Se utiliza un adecuado método de enmascaramiento en la asignación	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.4	Los sujetos y los investigadores se mantienen ciegos respecto	Cubierto excelentemente

	a la asignación al tratamiento	Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.5	Los grupos de tratamiento y control son similares al inicio del estudio	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.6	La única diferencia entre los grupos es el tratamiento en investigación	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.7	Todos los desenlaces relevantes fueron medidos de una manera estandarizada, válida y reproducible	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.8	¿Qué porcentaje de individuos o grupos reclutados en cada brazo de tratamiento desertó antes de la finalización del estudio?	5%
1.9	Todos los sujetos son analizados en los grupos a los que fueron originalmente asignados (análisis por intención de tratar)	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica

1.10	Cuando el estudio es multicéntrico, los resultados son comparables entre los centros de estudio.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
SECCIÓN 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿En qué medida fue minimizado el riesgo de sesgo en el estudio? Codifique ++, + ó -	+
2.2	En caso de + ó -, ¿En qué sentido podría afectar el sesgo los resultados del estudio?	Estudio abierto no ciego
2.3	Teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, su evaluación de la metodología utilizada y el poder estadístico del estudio, ¿Tiene certeza de que el efecto global se debe a la intervención en estudio?	Si
2.4	¿Los resultados de este estudio son directamente aplicables al grupo de pacientes objeto de esta GPC?	si
SECCIÓN 3. DESCRPCIÓN DEL ESTUDIO (La siguiente información se requiere para completar las tablas de evidencia, facilitando las comparaciones entre estudios. Por favor complete todas las secciones para las que la información esté disponible). POR FAVOR ESCRIBA CLARO		
3.1	¿Cuántos pacientes fueron incluidos en el estudio? Por favor indique el número en cada brazo al inicio del estudio.	29 en cada brazo
3.2	¿Cuáles son las características principales de la población de pacientes? *Incluya todas las características relevantes; ej. edad, sexo, origen étnico, comorbilidad, estado de la enfermedad, comunitario/hospitalario.*	Niños entre 1 y 18 años con primer episodio de pseudomona o un nuevo episodio luego de un tiempo libre
3.3	¿Qué intervención (tratamiento, procedimiento) se está investigando en este estudio? *Liste todas las intervenciones cubiertas*	Tobramicina inhalada (28 dias) vs, colestinina onhalada + ciprofloxacina oral (3 meses)
3.4	¿Qué comparaciones se realizan en el estudio?	Tratamiento y placebo

	¿Las comparaciones son entre tratamientos o entre tratamiento y placebo/no tratamiento?	
3.5	¿Por cuánto tiempo fueron seguidos los pacientes en el estudio? *El período de tiempo que los pacientes son seguidos desde el inicio de su participación en el estudio. Anote puntos finales específicos para determinar fin del seguimiento (ej. Muerte, cura). Anote si el seguimiento es más corto al que originalmente se planificó.*	2 años
3.6	¿Qué medidas de desenlace se utilizan en el estudio? *Indique todos los desenlaces que utilizados para medir la efectividad de la intervención en estudio.*	Erradicación de pseudomona
3.7	¿Cuál es la magnitud del efecto? *Indique todas las medidas de efecto en las unidades utilizadas en el estudio. Ej. Riesgo relativo o absoluto, NNT, etc. Incluya valores de p y cualquier intervalo de confianza que esté disponible.*	(relative risk 0.88, 95% CI 0.71–1.11)

3.8	¿Cómo fue financiado el estudio? *Liste las fuentes de financiación citadas en el artículo, sean gubernamentales, sectores voluntarios o de la industria de la salud.*	No lo dicen
3.9	¿El estudio resulta útil para responder a su pregunta? *Resuma las principales conclusiones del estudio e indique como se relacionan con la pregunta clave.*	si

PLANTILLA DE LECTURA CRÍTICA SIGN EXPERIMENTO CLÍNICO ALEATORIZADO

LISTA DE CHEQUEO METODOLÓGICA: EXPERIMENTO CLÍNICO ALEATORIZADO (ECA)
Ratjen F, Munck A, Kho P, Angyalosi G; ELITE Study Group. Treatment of early Pseudomonas aeruginosa infection in patients with cystic fibrosis: the ELITE trial. Thorax. 2010 Apr;65(4):286-91.

Tema de la guía		Pregunta No. 2
Evaluado por: Alejandro Colmenares		
SECCIÓN 1. VALIDEZ INTERNA		
En un ECA bien conducido…		MARQUE EN FRENTE CON UNA **X** LA OPCIÓN QUE RESPONDA MEJOR LA PREGUNTA En este estudio este criterio está:
1.1	El estudio aborda una pregunta apropiada y claramente enfocada.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.2	La asignación de los sujetos a cada brazo de tratamiento es aleatoria	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.3	Se utiliza un adecuado método de enmascaramiento en la asignación	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica

1.4	Los sujetos y los investigadores se mantienen ciegos respecto a la asignación al tratamiento	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.5	Los grupos de tratamiento y control son similares al inicio del estudio	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.6	La única diferencia entre los grupos es el tratamiento en investigación	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.7	Todos los desenlaces relevantes fueron medidos de una manera estandarizada, válida y reproducible	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.8	¿Qué porcentaje de individuos o grupos reclutados en cada brazo de tratamiento desertó antes de la finalización del estudio?	25 %
1.9	Todos los sujetos son analizados en los grupos a los que fueron originalmente asignados (análisis por intención de tratar)	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado

		No aplica
1.10	Cuando el estudio es multicéntrico, los resultados son comparables entre los centros de estudio.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
SECCIÓN 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿En qué medida fue minimizado el riesgo de sesgo en el estudio? Codifique ++, + ó -	+
2.2	En caso de + ó -, ¿En qué sentido podría afectar el sesgo los resultados del estudio?	Es un estudio que no es ciego y no es claro el mecanismo de aleatorización por que pudiera haber un sesgo de selección
2.3	Teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, su evaluación de la metodología utilizada y el poder estadístico del estudio, ¿Tiene certeza de que el efecto global se debe a la intervención en estudio?	Si
2.4	¿Los resultados de este estudio son directamente aplicables al grupo de pacientes objeto de esta GPC?	si
SECCIÓN 3. DESCRPCIÓN DEL ESTUDIO (La siguiente información se requiere para completar las tablas de evidencia, facilitando las comparaciones entre estudios. Por favor complete todas las secciones para las que la información esté disponible). POR FAVOR ESCRIBA CLARO		

3.1	¿Cuántos pacientes fueron incluidos en el estudio? Por favor indique el número en cada brazo al inicio del estudio.	45 y 43
3.2	¿Cuáles son las características principales de la población de pacientes? *Incluya todas las características relevantes; ej. edad, sexo, origen étnico, comorbilidad, estado de la enfermedad, comunitario/hospitalario.*	Pacientes mayores de 6 meses con primer episodio de infección por pseudomona.
3.3	¿Qué intervención (tratamiento, procedimiento) se está investigando en este estudio? *Liste todas las intervenciones cubiertas*	Tobramicina inhalada 300mg/5 mL 2 veces al día por 28 días
3.4	¿Qué comparaciones se realizan en el estudio? ¿Las comparaciones son entre tratamientos o entre tratamiento y placebo/no tratamiento?	Tobramicina inhalada 300mg/5 mL 2 veces al día por 56 días
3.5	¿Por cuánto tiempo fueron seguidos los pacientes en el estudio? *El período de tiempo que los pacientes son seguidos desde el inicio de su participación en el estudio. Anote puntos finales específicos para determinar fin del seguimiento (ej. Muerte, cura). Anote si el seguimiento es más corto al que originalmente se planificó.*	2 años
3.6	¿Qué medidas de desenlace se utilizan en el estudio? *Indique todos los desenlaces que utilizados para medir la efectividad de la intervención en estudio.*	Tiempo de recurrencia de pseudomona
3.7	¿Cuál es la magnitud del efecto? *Indique todas las medidas de efecto en las unidades utilizadas en el estudio. Ej. Riesgo relativo o absoluto, NNT, etc. Incluya valores de p y cualquier intervalo de confianza que esté disponible.*	Tiempo libre de infección por Pseudomona (meses) HR: 0.810.37-1.75

3.8	¿Cómo fue financiado el estudio? *Liste las fuentes de financiación citadas en el artículo, sean gubernamentales, sectores voluntarios o de la industria de la salud.*	La industria participó en el financiamiento del estudio
3.9	¿El estudio resulta útil para responder a su pregunta? *Resuma las principales conclusiones del estudio e indique como se relacionan con la pregunta clave.*	si

PLANTILLA DE LECTURA CRÍTICA SIGN EXPERIMENTO CLÍNICO ALEATORIZADO

LISTA DE CHEQUEO METODOLÓGICA: EXPERIMENTO CLÍNICO ALEATORIZADO (ECA)		
Taccetti G, Bianchini E, Cariani L, Buzzetti R, Costantini D, Trevisan F, Zavataro L, Campana S; Italian Group for P aeruginosa Eradication in Cystic Fibrosis. Early antibiotic treatment for Pseudomonas aeruginosa eradication in patients with cystic fibrosis: a randomised multicentre study comparing two different protocols. Thorax. 2012 Oct;67(10):853-9.		
Tema de la guía: Fibrosis Quística		Pregunta No. 2
Evaluado por: Alejandro Colmenares		
SECCIÓN 1. VALIDEZ INTERNA		
En un ECA bien conducido…		MARQUE EN FRENTE CON UNA **X** LA OPCIÓN QUE RESPONDA MEJOR LA PREGUNTA En este estudio este criterio está:
1.1	El estudio aborda una pregunta apropiada y claramente enfocada.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.2	La asignación de los sujetos a cada brazo de tratamiento es aleatoria	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica

1.3	Se utiliza un adecuado método de enmascaramiento en la asignación	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.4	Los sujetos y los investigadores se mantienen ciegos respecto a la asignación al tratamiento	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.5	Los grupos de tratamiento y control son similares al inicio del estudio	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.6	La única diferencia entre los grupos es el tratamiento en investigación	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.7	Todos los desenlaces relevantes fueron medidos de una manera estandarizada, válida y reproducible	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.8	¿Qué porcentaje de individuos o grupos reclutados en cada brazo de tratamiento desertó antes de la finalización del	Ninguno

	estudio?	
1.9	Todos los sujetos son analizados en los grupos a los que fueron originalmente asignados (análisis por intención de tratar)	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.10	Cuando el estudio es multicéntrico, los resultados son comparables entre los centros de estudio.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
SECCIÓN 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿En qué medida fue minimizado el riesgo de sesgo en el estudio? Codifique ++, + ó -	+
2.2	En caso de + ó -, ¿En qué sentido podría afectar el sesgo los resultados del estudio?	Es un estudio abierto en donde no hay certeza del cegamiento de la evaluación de los desenlaces, aunque estos son objetivos.
2.3	Teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, su evaluación de la metodología utilizada y el poder estadístico del estudio, ¿Tiene certeza de que el efecto global se debe a la intervención en estudio?	Si
2.4	¿Los resultados de este estudio son directamente aplicables al grupo de pacientes objeto de esta GPC?	si
SECCIÓN 3. DESCRPCIÓN DEL ESTUDIO (La siguiente información se requiere para completar las tablas de evidencia, facilitando las comparaciones entre estudios. Por favor complete todas las secciones para las que la información esté disponible). POR FAVOR ESCRIBA CLARO		
3.1	¿Cuántos pacientes fueron incluidos en el estudio? Por favor indique el número en cada brazo al inicio del estudio.	105 y 118
3.2	¿Cuáles son las características principales de la población de pacientes?	Pacientes mayores de 1 año con primer episodio de infección por pseudomona.

	Incluya todas las características relevantes; ej. edad, sexo, origen étnico, comorbilidad, estado de la enfermedad, comunitario/hospitalario.	
3.3	¿Qué intervención (tratamiento, procedimiento) se está investigando en este estudio? *Liste todas las intervenciones cubiertas*	Tobramicina + ciprofloxacina. Durante 28 días
3.4	¿Qué comparaciones se realizan en el estudio? ¿Las comparaciones son entre tratamientos o entre tratamiento y placebo/no tratamiento?	vs. Colistina + Ciprofloxacina. Durante 28 días
3.5	¿Por cuánto tiempo fueron seguidos los pacientes en el estudio? *El período de tiempo que los pacientes son seguidos desde el inicio de su participación en el estudio. Anote puntos finales específicos para determinar fin del seguimiento (ej. Muerte, cura). Anote si el seguimiento es más corto al que originalmente se planificó.*	28 dias
3.6	¿Qué medidas de desenlace se utilizan en el estudio? *Indique todos los desenlaces que utilizados para medir la efectividad de la intervención en estudio.*	Tiempo de erradicación de pseudomona y tasa de permanencia libre del gérmen
3.7	¿Cuál es la magnitud del efecto? *Indique todas las medidas de efecto en las unidades utilizadas en el estudio. Ej. Riesgo relativo o absoluto, NNT, etc. Incluya valores de p y cualquier intervalo de confianza que esté disponible.*	Erradicación: OR: 0.90 (IC al 95% 0.52 - 1.55) Permanencia libre: HR: 0.95 (IC al 95% 0.58 a 1.56)
3.8	¿Cómo fue financiado el estudio? *Liste las fuentes de financiación citadas en el artículo, sean gubernamentales, sectores voluntarios o de la industria de la salud.*	Fondos de una Fundación de fibrosis quística
3.9	¿El estudio resulta útil para responder a su pregunta? *Resuma las principales conclusiones del estudio e indique como se relacionan con la pregunta clave.*	si

HERRAMIENTA 19
PLANTILLA 2 DE LECTURA CRÍTICA SIGN EXPERIMENTO CLÍNICO ALEATORIZADO

LISTA DE CHEQUEO METODOLÓGICA: EXPERIMENTO CLÍNICO ALEATORIZADO (ECA)		
Treggiari MM, Retsch-Bogart G, Mayer-Hamblett N, Khan U, Kulich M, Kronmal R, Williams J, Hiatt P, Gibson RL, Spencer T, Orenstein D, Chatfield BA, Froh DK, Burns JL, Rosenfeld M, Ramsey BW; Early Pseudomonas Infection Control (EPIC). Investigators. Comparative efficacy and safety of 4 randomized regimens to treat early Pseudomonas aeruginosa infection in children with cystic fibrosis. Arch Pediatr Adolesc Med. 2011 Sep;165(9):847-56.		
Tema de la guía: Fibrosis Quística		Pregunta No. 2
Evaluado por: Alejandro Colmenares		
SECCIÓN 1. VALIDEZ INTERNA		
En un ECA bien conducido…		MARQUE EN FRENTE CON UNA **X** LA OPCIÓN QUE RESPONDA MEJOR LA PREGUNTA En este estudio este criterio está:
1.1	El estudio aborda una pregunta apropiada y claramente enfocada.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.2	La asignación de los sujetos a cada brazo de tratamiento es aleatoria	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.3	Se utiliza un adecuado método de enmascaramiento en la asignación	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto

		No está reportado No aplica
1.4	Los sujetos y los investigadores se mantienen ciegos respecto a la asignación al tratamiento	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.5	Los grupos de tratamiento y control son similares al inicio del estudio	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.6	La única diferencia entre los grupos es el tratamiento en investigación	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.7	Todos los desenlaces relevantes fueron medidos de una manera estandarizada, válida y reproducible	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.8	¿Qué porcentaje de individuos o grupos reclutados en cada brazo de tratamiento desertó antes de la finalización del estudio?	0%
1.9	Todos los sujetos son analizados en los grupos a los que fueron originalmente asignados (análisis por intención de tratar)	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente

		No está cubierto No está reportado No aplica
1.10	Cuando el estudio es multicéntrico, los resultados son comparables entre los centros de estudio.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
SECCIÓN 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿En qué medida fue minimizado el riesgo de sesgo en el estudio? Codifique ++, + ó -	++
2.2	En caso de + ó -, ¿En qué sentido podría afectar el sesgo los resultados del estudio?	El estudio es aleatorizado y ciego
2.3	Teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, su evaluación de la metodología utilizada y el poder estadístico del estudio, ¿Tiene certeza de que el efecto global se debe a la intervención en estudio?	Si
2.4	¿Los resultados de este estudio son directamente aplicables al grupo de pacientes objeto de esta GPC?	si
SECCIÓN 3. DESCRPCIÓN DEL ESTUDIO (La siguiente información se requiere para completar las tablas de evidencia, facilitando las comparaciones entre estudios. Por favor complete todas las secciones para las que la información esté disponible). POR FAVOR ESCRIBA CLARO		
3.1	¿Cuántos pacientes fueron incluidos en el estudio? Por favor indique el número en cada brazo al inicio del estudio.	304 niños en total. 76 en cada brazo del estudio
3.2	¿Cuáles son las características principales de la población de pacientes? *Incluya todas las características relevantes; ej. edad, sexo, origen étnico, comorbilidad, estado de la enfermedad, comunitario/hospitalario.*	Niños entre 1 y 12 años con primer episodio de pseudomona o un nuevo episodio luego de un tiempo libre
3.3	¿Qué intervención (tratamiento, procedimiento) se está investigando en este estudio?	Tobramicina inhalada + ciprofloxacina y tobramicina inhalada + placebo.

	Liste todas las intervenciones cubiertas	
3.4	¿Qué comparaciones se realizan en el estudio? ¿Las comparaciones son entre tratamientos o entre tratamiento y placebo/no tratamiento?	Tratamiento cíclico y por cultivo positivo La combinación de ciprofloxacina o placebo
3.5	¿Por cuánto tiempo fueron seguidos los pacientes en el estudio? *El período de tiempo que los pacientes son seguidos desde el inicio de su participación en el estudio. Anote puntos finales específicos para determinar fin del seguimiento (ej. Muerte, cura). Anote si el seguimiento es más corto al que originalmente se planificó.*	18 meses
3.6	¿Qué medidas de desenlace se utilizan en el estudio? *Indique todos los desenlaces que utilizados para medir la efectividad de la intervención en estudio.*	Hospitalización por exacerbación pulmonar que amerita antibióticos y presencia de cultivos positivos.
3.7	¿Cuál es la magnitud del efecto? *Indique todas las medidas de efecto en las unidades utilizadas en el estudio. Ej. Riesgo relativo o absoluto, NNT, etc. Incluya valores de p y cualquier intervalo de confianza que esté disponible.*	Hospitalización: (HR: 0.95, 95% IC 0.54 a 1.66), Ciprofloxacina vs. placebo: (HR: 0.95, 95% IC 0.54 a 1.66). Presencia de cultivos positivos. OR: 0.78; 95% CI, 0.49 - 1.23
3.8	¿Cómo fue financiado el estudio? *Liste las fuentes de financiación citadas en el artículo, sean gubernamentales, sectores voluntarios o de la industria de la salud.*	Fundaciones, no interviene la industria
3.9	¿El estudio resulta útil para responder a su pregunta? *Resuma las principales conclusiones del estudio e indique como se relacionan con la pregunta clave.*	si

Pregunta 3:

Author(s):
Date: 2014-05-14
Question: Should profilaxis antibiótica prolongada vs manejo de la colonización/infección be used for pacientes con diagnóstico de FQ?
Settings: VEF1 y aislamiento P. aeruginosa
Bibliography:

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Profilaxis antibiótica prolongada**	**Manejo de la colonización/infección**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
VEF1 (Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	very serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	68	51	-	MD 0.0 higher (0,08 lower to 0,08 higher)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
aislamiento de P. aeruginosa al año												
1	randomised trials	very serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	33/119 (27.7%)	27/128 (21.1%)	OR 1.42 (0.77 to 2.60)	64 more per 1000 (from 40 fewer to 199 more)	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
								0%		-		

[1] Chatfield 1991 y Schlesinger 1984 no publican como se realizó la asignación aleatoria (riesgo de sesgo incierto). Solo el estudio de Stutman 2002 reportaVEF1
[2] aislamiento de P. aeruginosa al año (OR: 1.42 IC 95% [0.77, 2.60]

Pregunta 4

PLANTILLA DE LECTURA CRÍTICA SIGN COHORTES

LISTA DE CHEQUEO METODOLÓGICA: ESTUDIOS DE COHORTES		
3: Brody AS, Klein JS, Molina PL, Quan J, Bean JA, Wilmott RW. High-resolution computed tomography in young patients with cystic fibrosis: distribution of abnormalities and correlation with pulmonary function tests. J Pediatr. 2004 Jul;145(1):32-8.		
Tema de la guía Fibrosis Quística		Pregunta No. 4
Evaluado por: Alejandro Colmenares		
SECCIÓN 1. VALIDEZ INTERNA		
En un estudio de cohortes bien conducido…		MARQUE EN FRENTE CON UNA **X** LA OPCIÓN QUE RESPONDA MEJOR LA PREGUNTA En este estudio este criterio está:
1.1	El estudio aborda una pregunta apropiada y claramente enfocada.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
SELECCIÓN DE LOS SUJETOS		
1.2	Los dos grupos en estudio son seleccionados de poblaciones comparables en todos los aspectos excepto en el factor bajo investigación.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica

1.3	El estudio indica cuántas de las personas invitadas a participar realmente participaron en el mismo, en cada una de los grupos bajo investigación	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.4	La probabilidad de que algunos sujetos elegibles presentaran el desenlace al inicio del estudio es evaluada y tomada en cuenta en el análisis.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.5	¿Qué porcentaje de los individuos o grupos reclutados para cada brazo del estudio desertó antes de la finalización del estudio?	ninguno
1.6	Se realizan comparaciones entre los participantes que completaron el seguimiento y los desertores en función a la exposición.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
EVALUACIÓN		
1.7	Los desenlaces están claramente definidos.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica

1.8	La evaluación del desenlace se hace en condiciones ciegas con relación al estado de exposición	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.9	Cuando el cegamiento no es posible, se reconoce que el conocimiento del estado de exposición pudo influenciar la evaluación del desenlace.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.10	La medida utilizada para evaluar la exposición es confiable.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.11	Se utiliza evidencia de otras fuentes para demostrar que el método de evaluación del desenlace es válido y confiable.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.12	El estado de exposición o de factores pronósticos es evaluado más de una vez.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
CONFUSIÓN		

1.13	Los principales factores de confusión posibles son identificados y tenidos en cuenta en el diseño y análisis.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
ANÁLISIS ESTADÍSTICO		
1.14	Se presentan intervalos de confianza	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
SECCIÓN 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿En qué medida fue minimizado el riesgo de sesgo o confusión en el estudio y en el establecimiento de la relación causal entre exposición y efecto? Codifique ++, + ó -	No aplica ya que el estudio solo busca una correlación entre las pruebas de función pulmonar y una medida por TAC
2.2	Teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, su evaluación de la metodología utilizada, y el poder estadístico del estudio, ¿tiene certeza de que el efecto global se debe a la exposición bajo investigación?	No aplica
2.3	¿Son los resultados de este estudio directamente aplicables al grupo de pacientes blanco de esta guía?	Si
SECCIÓN 3. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO (La siguiente información se requiere para completar las tablas de evidencia, facilitando las comparaciones entre estudios. Por favor complete todas las secciones para las que la información esté disponible). POR FAVOR ESCRIBA CLARO		
3.1	¿Cuántos pacientes fueron incluidos en el estudio? *Indique el número en cada grupo separadamente.*	60

3.2	¿Cuáles son las características principales de la población de pacientes? *Incluya todas las características relevantes; ej. Edad, sexo, origen étnico, comorbilidad, estado de la enfermedad, comunitario/hospitalario.*	Pacientes con fibrosis quística entre 6 y 10 años. Con función pulmonar buena.
3.3	¿Cuáles son los factores ambientales o pronósticos investigados en este estudio?	ninguno
3.4	¿Qué comparaciones se realizan en el estudio? *¿Se realizan comparaciones entre la presencia o ausencia del factor ambiental/pronóstico o entre diferentes niveles de exposición?*	Se compara el uso de tomografía de alta resolución (TACAR) y su correlación con pruebas de función pulmonar (VEF1)
3.5	¿Por cuánto tiempo fueron seguidos los pacientes en el estudio?	No esta claro
3.6	¿Qué medida(s) de desenlace se utiliza(n) en el estudio? *Indique todas las medidas de desenlace utilizadas para evaluar el impacto del factor ambiental o pronóstico escogido.*	Alteraciones pulmonares medias por score de Brody en TACAR
3.7	¿Cuál es la magnitud del efecto? *Indique todas las medidas de efecto en las unidades utilizadas en el estudio. Ej. Riesgo relativo o absoluto. Incluya los valores de p y cualquier intervalo de confianza disponible.* ***Nota****: Asegúrese de incluir cualquier ajuste por factores de confusión, diferencias en la prevalencia, etc.*	Correlación entre TACAR y VEF1 (r - 0.46, P 0.005). Correlación entre TACAR y VEF1 (< 85) (r - 0.48, P 0.06). Correlación entre TACAR y VEF1 (> 85) (r - 0.21, P 0.21).
3.8	¿Cómo fue financiado el estudio? *Liste las fuentes de financiación citadas en el artículo, sean gubernamentales, sectores voluntarios o de la industria de la salud.*	No esta descrito
3.9	¿El estudio resulta útil para responder a su pregunta? *Resuma las principales conclusiones del estudio e indique como se relacionan con la pregunta clave.*	El estudio dice que hay una correlación entre ambas pruebas lo que sería aplicable a nuestros pacientes

PLANTILLA DE LECTURA CRÍTICA SIGN COHORTES

LISTA DE CHEQUEO METODOLÓGICA: ESTUDIOS DE COHORTES		
deJong PA, Ottink MD, Robben SG, Lequin MH, Hop WC, Hendriks JJ, Paré PD, Tiddens HA. Pulmonary disease assessment in cystic fibrosis: comparison of CT scoring systems and value of bronchial and arterial dimension measurements. Radiology. 2004 May;231(2):434-9		
Tema de la guía Fibrosis Quística		Pregunta No. 4
Evaluado por: Alejandro Colmenares		
SECCIÓN 1. VALIDEZ INTERNA		
En un estudio de cohortes bien conducido…		MARQUE EN FRENTE CON UNA **X** LA OPCIÓN QUE RESPONDA MEJOR LA PREGUNTA En este estudio este criterio está:
1.1	El estudio aborda una pregunta apropiada y claramente enfocada.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
SELECCIÓN DE LOS SUJETOS		
1.2	Los dos grupos en estudio son seleccionados de poblaciones comparables en todos los aspectos excepto en el factor bajo investigación.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.3	El estudio indica cuántas de las personas invitadas a participar realmente participaron en el mismo, en cada una de los grupos bajo investigación	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica

1.4	La probabilidad de que algunos sujetos elegibles presentaran el desenlace al inicio del estudio es evaluada y tomada en cuenta en el análisis.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.5	¿Qué porcentaje de los individuos o grupos reclutados para cada brazo del estudio desertó antes de la finalización del estudio?	ninguno
1.6	Se realizan comparaciones entre los participantes que completaron el seguimiento y los desertores en función a la exposición.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
EVALUACIÓN		
1.7	Los desenlaces están claramente definidos.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.8	La evaluación del desenlace se hace en condiciones ciegas con relación al estado de exposición	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica

1.9	Cuando el cegamiento no es posible, se reconoce que el conocimiento del estado de exposición pudo influenciar la evaluación del desenlace.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.10	La medida utilizada para evaluar la exposición es confiable.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.11	Se utiliza evidencia de otras fuentes para demostrar que el método de evaluación del desenlace es válido y confiable.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.12	El estado de exposición o de factores pronósticos es evaluado más de una vez.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
CONFUSIÓN		
1.13	Los principales factores de confusión posibles son identificados y tenidos en cuenta en el diseño y análisis.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
ANÁLISIS ESTADÍSTICO		

1.14	Se presentan intervalos de confianza	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
SECCIÓN 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿En qué medida fue minimizado el riesgo de sesgo o confusión en el estudio y en el establecimiento de la relación causal entre exposición y efecto? Codifique ++, + ó -	No aplica ya que el estudio solo busca una correlación entre dos pruebas de función pulmonar
2.2	Teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, su evaluación de la metodología utilizada, y el poder estadístico del estudio, ¿tiene certeza de que el efecto global se debe a la exposición bajo investigación?	No aplica
2.3	¿Son los resultados de este estudio directamente aplicables al grupo de pacientes blanco de esta guía?	Si
SECCIÓN 3. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO (La siguiente información se requiere para completar las tablas de evidencia, facilitando las comparaciones entre estudios. Por favor complete todas las secciones para las que la información esté disponible). POR FAVOR ESCRIBA CLARO		
3.1	¿Cuántos pacientes fueron incluidos en el estudio? *Indique el número en cada grupo separadamente.*	25
3.2	¿Cuáles son las características principales de la población de pacientes? *Incluya todas las características relevantes; ej. Edad, sexo, origen étnico, comorbilidad, estado de la enfermedad, comunitario/hospitalario.*	Niños con fibrosis quística con edad entre 5.5 y 17.3 años, con función pulmonar variable.
3.3	¿Cuáles son los factores ambientales o pronósticos investigados en este estudio?	ninguno

3.4	¿Qué comparaciones se realizan en el estudio? *¿Se realizan comparaciones entre la presencia o ausencia del factor ambiental/pronóstico o entre diferentes niveles de exposición?*	Se compara el uso de tomografía de alta resolución (TACAR) y su correlación con pruebas de función pulmonar (VEF1)
3.5	¿Por cuánto tiempo fueron seguidos los pacientes en el estudio?	No esta claro
3.6	¿Qué medida(s) de desenlace se utiliza(n) en el estudio? *Indique todas las medidas de desenlace utilizadas para evaluar el impacto del factor ambiental o pronóstico escogido.*	Alteraciones pulmonares medias por score de Bhalla, Castile, Brody, Helbich y Santamaría en TACAR
3.7	¿Cuál es la magnitud del efecto? *Indique todas las medidas de efecto en las unidades utilizadas en el estudio. Ej. Riesgo relativo o absoluto. Incluya los valores de p y cualquier intervalo de confianza disponible.* ***Nota****: Asegúrese de incluir cualquier ajuste por factores de confusión, diferencias en la prevalencia, etc.*	Los resultados muestran una correlación significativa y buena que va entre r= -0.69 a -0.73 ($p < 0.01$) entre las 5 escalas medidas por TACAR y el VEF1 tomado mediante espirometría.
3.8	¿Cómo fue financiado el estudio? *Liste las fuentes de financiación citadas en el artículo, sean gubernamentales, sectores voluntarios o de la industria de la salud.*	No esta descrito
3.9	¿El estudio resulta útil para responder a su pregunta? *Resuma las principales conclusiones del estudio e indique como se relacionan con la pregunta clave.*	El estudio dice que hay una correlación entre ambas pruebas lo que sería aplicable a nuestros pacientes

PLANTILLA DE LECTURA CRÍTICA SIGN COHORTES

LISTA DE CHEQUEO METODOLÓGICA: ESTUDIOS DE COHORTES		
deJong PA, Nakano Y, Lequin MH, Mayo JR, Woods R, Paré PD, Tiddens HA. Progressive damage on high resolution computed tomography despite stable lung function in cystic fibrosis. EurRespir J. 2004 Jan;23(1):93-7.		
Tema de la guía Fibrosis Quística		Pregunta No. 4
Evaluado por: Alejandro Colmenares		
SECCIÓN 1. VALIDEZ INTERNA		
En un estudio de cohortes bien conducido…		MARQUE EN FRENTE CON UNA **X** LA OPCIÓN QUE RESPONDA MEJOR LA PREGUNTA En este estudio este criterio está:
1.1	El estudio aborda una pregunta apropiada y claramente enfocada.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
SELECCIÓN DE LOS SUJETOS		
1.2	Los dos grupos en estudio son seleccionados de poblaciones comparables en todos los aspectos excepto en el factor bajo investigación.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.3	El estudio indica cuántas de las personas invitadas a participar realmente participaron en el mismo, en cada una de los grupos bajo investigación	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica

1.4	La probabilidad de que algunos sujetos elegibles presentaran el desenlace al inicio del estudio es evaluada y tomada en cuenta en el análisis.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.5	¿Qué porcentaje de los individuos o grupos reclutados para cada brazo del estudio desertó antes de la finalización del estudio?	ninguno
1.6	Se realizan comparaciones entre los participantes que completaron el seguimiento y los desertores en función a la exposición.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
EVALUACIÓN		
1.7	Los desenlaces están claramente definidos.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.8	La evaluación del desenlace se hace en condiciones ciegas con relación al estado de exposición	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica

1.9	Cuando el cegamiento no es posible, se reconoce que el conocimiento del estado de exposición pudo influenciar la evaluación del desenlace.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.10	La medida utilizada para evaluar la exposición es confiable.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.11	Se utiliza evidencia de otras fuentes para demostrar que el método de evaluación del desenlace es válido y confiable.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.12	El estado de exposición o de factores pronósticos es evaluado más de una vez.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
CONFUSIÓN		
1.13	Los principales factores de confusión posibles son identificados y tenidos en cuenta en el diseño y análisis.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
ANÁLISIS ESTADÍSTICO		

1.14	Se presentan intervalos de confianza	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
SECCIÓN 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿En qué medida fue minimizado el riesgo de sesgo o confusión en el estudio y en el establecimiento de la relación causal entre exposición y efecto? Codifique ++, + ó -	No aplica ya que el estudio solo busca una correlación entre dos pruebas de función pulmonar
2.2	Teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, su evaluación de la metodología utilizada, y el poder estadístico del estudio, ¿tiene certeza de que el efecto global se debe a la exposición bajo investigación?	No aplica
2.3	¿Son los resultados de este estudio directamente aplicables al grupo de pacientes blanco de esta guía?	Si
SECCIÓN 3. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO (La siguiente información se requiere para completar las tablas de evidencia, facilitando las comparaciones entre estudios. Por favor complete todas las secciones para las que la información esté disponible). POR FAVOR ESCRIBA CLARO		
3.1	¿Cuántos pacientes fueron incluidos en el estudio? *Indique el número en cada grupo separadamente.*	48
3.2	¿Cuáles son las características principales de la población de pacientes? *Incluya todas las características relevantes; ej. Edad, sexo, origen étnico, comorbilidad, estado de la enfermedad, comunitario/hospitalario.*	Niños con fibrosis quística con edad promedio de 11.05 ± 3.3. y con función pulmonar variable.
3.3	¿Cuáles son los factores ambientales o pronósticos investigados en este estudio?	ninguno
3.4	¿Qué comparaciones se realizan en el estudio? *¿Se realizan comparaciones entre la presencia o ausencia del factor ambiental/pronóstico o entre diferentes niveles de exposición?*	Se compara el uso de tomografía de alta resolución (TACAR) y su correlación con pruebas de función pulmonar (VEF1)

3.5	¿Por cuánto tiempo fueron seguidos los pacientes en el estudio?	No esta claro
3.6	¿Qué medida(s) de desenlace se utiliza(n) en el estudio? *Indique todas las medidas de desenlace utilizadas para evaluar el impacto del factor ambiental o pronóstico escogido.*	Alteraciones pulmonares medias por score de Bhalla, Castile, Brody, Helbich y Santamaría en TACAR
3.7	¿Cuál es la magnitud del efecto? *Indique todas las medidas de efecto en las unidades utilizadas en el estudio. Ej. Riesgo relativo o absoluto. Incluya los valores de p y cualquier intervalo de confianza disponible.* ***Nota****: Asegúrese de incluir cualquier ajuste por factores de confusión, diferencias en la prevalencia, etc.*	La correlación entre TACAR y VEF1 tanto en la medición inicial (r - 0.49, P 0.0001) como en la segunda (r - 0.58, P 0.0001) fue significativa.
3.8	¿Cómo fue financiado el estudio? *Liste las fuentes de financiación citadas en el artículo, sean gubernamentales, sectores voluntarios o de la industria de la salud.*	No esta descrito
3.9	¿El estudio resulta útil para responder a su pregunta? *Resuma las principales conclusiones del estudio e indique como se relacionan con la pregunta clave.*	El estudio dice que hay una correlación entre ambas pruebas lo que sería aplicable a nuestros pacientes

PLANTILLA DE LECTURA CRÍTICA SIGN COHORTES

LISTA DE CHEQUEO METODOLÓGICA: ESTUDIOS DE COHORTES	
Demirkazik FB, Ariyürek OM, Ozçelik U, Göçmen A, Hassanabad HK, Kiper N. High resolution CT in children with cystic fibrosis: correlation with pulmonary functions and radiographic scores. Eur J Radiol. 2001 Jan;37(1):54-9	
Tema de la guía Fibrosis Quística	Pregunta No. 4
Evaluado por: Alejandro Colmenares	

SECCIÓN 1. VALIDEZ INTERNA		
En un estudio de cohortes bien conducido…		MARQUE EN FRENTE CON UNA **X** LA OPCIÓN QUE RESPONDA MEJOR LA PREGUNTA En este estudio este criterio está:
1.1	El estudio aborda una pregunta apropiada y claramente enfocada.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
SELECCIÓN DE LOS SUJETOS		
1.2	Los dos grupos en estudio son seleccionados de poblaciones comparables en todos los aspectos excepto en el factor bajo investigación.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.3	El estudio indica cuántas de las personas invitadas a participar realmente participaron en el mismo, en cada una de los grupos bajo investigación	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.4	La probabilidad de que algunos sujetos elegibles presentaran el desenlace al inicio del estudio es evaluada y tomada en cuenta en el análisis.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica

1.5	¿Qué porcentaje de los individuos o grupos reclutados para cada brazo del estudio desertó antes de la finalización del estudio?	ninguno
1.6	Se realizan comparaciones entre los participantes que completaron el seguimiento y los desertores en función a la exposición.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
EVALUACIÓN		
1.7	Los desenlaces están claramente definidos.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.8	La evaluación del desenlace se hace en condiciones ciegas con relación al estado de exposición	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.9	Cuando el cegamiento no es posible, se reconoce que el conocimiento del estado de exposición pudo influenciar la evaluación del desenlace.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica

1.10	La medida utilizada para evaluar la exposición es confiable.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.11	Se utiliza evidencia de otras fuentes para demostrar que el método de evaluación del desenlace es válido y confiable.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.12	El estado de exposición o de factores pronósticos es evaluado más de una vez.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
CONFUSIÓN		
1.13	Los principales factores de confusión posibles son identificados y tenidos en cuenta en el diseño y análisis.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
ANÁLISIS ESTADÍSTICO		

1.14	Se presentan intervalos de confianza	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
SECCIÓN 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿En qué medida fue minimizado el riesgo de sesgo o confusión en el estudio y en el establecimiento de la relación causal entre exposición y efecto? Codifique ++, + ó -	No aplica ya que el estudio solo busca una correlación entre dos pruebas de función pulmonar
2.2	Teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, su evaluación de la metodología utilizada, y el poder estadístico del estudio, ¿tiene certeza de que el efecto global se debe a la exposición bajo investigación?	No aplica
2.3	¿Son los resultados de este estudio directamente aplicables al grupo de pacientes blanco de esta guía?	Si
SECCIÓN 3. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO (La siguiente información se requiere para completar las tablas de evidencia, facilitando las comparaciones entre estudios. Por favor complete todas las secciones para las que la información esté disponible). POR FAVOR ESCRIBA CLARO		
3.1	¿Cuántos pacientes fueron incluidos en el estudio? *Indique el número en cada grupo separadamente.*	40
3.2	¿Cuáles son las características principales de la población de pacientes? *Incluya todas las características relevantes; ej. Edad, sexo, origen étnico, comorbilidad, estado de la enfermedad, comunitario/hospitalario.*	Pacientes con fibrosis quística entre 5 meses y 18 años. Los resultados finales se basan en 14 pacientes en que se les pudo realizar pruebas pulmonares. Incluye pacientes con todo el espectro de la enfermedad.
3.3	¿Cuáles son los factores ambientales o pronósticos investigados en este estudio?	ninguno

3.4	¿Qué comparaciones se realizan en el estudio? *¿Se realizan comparaciones entre la presencia o ausencia del factor ambiental/pronóstico o entre diferentes niveles de exposición?*	Se compara el uso de tomografía de alta resolución (TACAR) y su correlación con pruebas de función pulmonar (VEF1)
3.5	¿Por cuánto tiempo fueron seguidos los pacientes en el estudio?	No esta claro
3.6	¿Qué medida(s) de desenlace se utiliza(n) en el estudio? *Indique todas las medidas de desenlace utilizadas para evaluar el impacto del factor ambiental o pronóstico escogido.*	Alteraciones pulmonares medias por score de Bhalla en TACAR
3.7	¿Cuál es la magnitud del efecto? *Indique todas las medidas de efecto en las unidades utilizadas en el estudio. Ej. Riesgo relativo o absoluto. Incluya los valores de p y cualquier intervalo de confianza disponible.* ***Nota****: Asegúrese de incluir cualquier ajuste por factores de confusión, diferencias en la prevalencia, etc.*	Encontró una correlación de r: 0.66 p= 0.01
3.8	¿Cómo fue financiado el estudio? *Liste las fuentes de financiación citadas en el artículo, sean gubernamentales, sectores voluntarios o de la industria de la salud.*	No esta descrito
3.9	¿El estudio resulta útil para responder a su pregunta? *Resuma las principales conclusiones del estudio e indique como se relacionan con la pregunta clave.*	El estudio dice que hay una correlación entre ambas pruebas lo que sería aplicable a nuestros pacientes

Pregunta 5:

Author(s):
Date: 2014-05-26
Question: Should tamización neonatal vs Diagnóstico clínico be used for función pulmonar (VEF, FVC), estado nutricional?
Settings:
Bibliography:

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Tamización neonatal	Diagnóstico clínico	Relative (95% CI)	Absolute		
VEF1 (Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	0[3]	-	-	MD 0 higher (0 to 0 higher)	⊕⊕OO LOW	
Bajo peso												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	-[4]	-	OR 4.12 (1.64 to 10.38)	-	⊕⊕⊕O MODERATE	
								0%		-		
Baja estatura												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	-[5]	-	OR 4.62 (1.69 to 12.61)	-	⊕⊕⊕O MODERATE	
								0%		-		

[1] El ocultamiento de la asignación fue inadecuado en el ensayo del UK del 1991 y no se realizó análisis por intención a tratar (riesgo de sesgo).
[2] No se reportan Intervalos de Confianza
[3] No se reporta el número de pacientes en cada grupo. Se menciona en el texto que no hay diferencias estadísticas entre la intervención y el grupo control con valor de P = 0,54.
[4] No se reporta número de pacientes. Se reporta Log OR (DE) = 1.4159 (0.4715)
[5] No se reporta número de pacientes. Se reporta Log OR (DE) = 1.5304 (0.5123)

Pregunta 8

PLANTILLA DE LECTURA CRÍTICA SIGN PARA PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

LISTA DE CHEQUEO METODOLÓGICA: ESTUDIOS DE PRUEBAS DIAGNOSTICAS		
Fagundes ED, Silva RA, Roquete ML, Penna FJ, Reis FJ, Goulart EM, Duque CG. [Validation of the Williams ultrasoundscoringsystemforthe diagnosis of liverdisease in cystic fibrosis]. J Pediatr (Rio J). 2004 Sep-Oct; 80(5):380-6.		
Tema de la guía: Fibrosis Quística		Pregunta No. 8
EVALUADO POR: Alejandro Colmenares		
SECCIÓN 1. VALIDEZ INTERNA		
En un estudio de pruebas diagnósticas bien conducido…		MARQUE EN FRENTE CON UNA **X** LA OPCIÓN QUE RESPONDA MEJOR LA PREGUNTA En este estudio este criterio está:
1.1	El espectro de pacientes incluidos es representativo de los pacientes que serán sometidos a la prueba en la práctica.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.2	Los criterios de selección están claramente descritos.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.3	El estándar de referencia probablemente clasifica la condición de manera correcta.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica

1.4	El período entre la aplicación del estándar de referencia y la prueba en estudio es lo suficientemente corto para pensar que la condición no cambió entre las dos pruebas con una certeza razonable.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.5	La muestra completa, o una selección aleatoria dentro de la misma, fue verificada utilizando un estándar de referencia para el diagnóstico.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.6	Los pacientes fueron sometidos a la misma prueba de estándar de referencia independientemente del resultado de la prueba en estudio.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.7	La prueba de referencia fue independiente de la prueba en estudio (ej. La prueba en estudio no formó parte de la prueba de referencia).	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.8	La ejecución de la prueba en estudio es descrita con detalles suficientes como para permitir la replicación de la misma.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.9	La ejecución de la prueba de referencia es descrita con detalles suficientes como para permitir la replicación de la misma.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente

		Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.10	Los resultados de la prueba en estudio son interpretados con conocimiento de los resultados de la prueba de referencia.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.11	Los resultados de la prueba de referencia son interpretados sin conocimiento de los resultados de la prueba en estudio.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.12	Los resultados no interpretables, intermedios o indeterminados son reportados.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.13	Se provee una explicación para los retiros del estudio.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.14	Los datos clínicos disponibles cuando se interpreta el resultado de la prueba, son los mismos datos que estarán disponibles cuando la prueba sea utilizada en la práctica.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto

		No está reportado No aplica
SECCIÓN 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿Qué tan confiables son los resultados de este estudio? Codifique ++, + ó -	+
2.2	¿Los resultados de la prueba fueron interpretados con la misma información clínica que se encuentra disponible cuando la prueba es utilizada en la práctica?	si
SECCIÓN 3. DESCRPCIÓN DEL ESTUDIO (La siguiente información se requiere para completar las tablas de evidencia, facilitando las comparaciones entre estudios. Por favor complete todas las secciones para las que la información esté disponible). POR FAVOR ESCRIBA CLARO		
3.1	¿Cuántos pacientes fueron incluidos en el estudio? *Por favor indique el número de pacientes incluidos, con los criterios de inclusión/exclusión utilizados para su selección.*	70 pacientes
3.2	¿Cuál es la prevalencia (proporción de personas que fueron sometidas a la prueba que tiene la enfermedad) en la población de la que fueron seleccionados los pacientes?	14.3%
3.3	¿Cuáles son las principales características de la población de pacientes? *Incluya todas la características relevantes, ej. Edad, sexo, origen étnico, comorbilidad, estado de enfermedad, comunitario/hospitalario*.	Edad entre 6 meses y 24.5 años con FQ confirmada
3.4	¿Qué prueba está siendo evaluada en este estudio? *Considere si la tecnología que es descrita es comparable o relevante para la prueba que está siendo considerada en la guía. Ej. Asegúrese de que la prueba no haya sido superada por desarrollos posteriores.*	Ultrasonografía hepática
SECCIÓN 3. DESCRPCIÓN DEL ESTUDIO (La siguiente información se requiere para completar las tablas de evidencia, facilitando las comparaciones entre estudios. Por favor complete todas las secciones para las que la información esté disponible). POR FAVOR ESCRIBA CLARO		
3.5	¿Cuál es la prueba de referencia con la que se compara la prueba en estudio?	Examen clínico y marcadores parsclínicos

	Indique si se trata de un patrón de oro, y si no como fue validado el estándar utilizado.	
3.6	¿Cuál es la sensibilidad estimada de la prueba en estudio? (indique IC 95%) *Sensibilidad* = proporción de los resultados en los pacientes con la enfermedad que son correctamente identificados por la prueba.	Sensibilidad de 50 % (CI 20,1-79,9)
3.7	¿Cuál es la especificidad estimada de la prueba? (indique IC 95%) *Especificidad* = proporción de los resultados en los pacientes sin la enfermedad que son correctamente identificados por la prueba.	Especificidad de 91.7 % (CI 80,9-96,9)
3.8	¿Cuál es el valor predictivo positivo de la prueba en estudio? *Valor predictivo positivo* = proporción de pacientes con un resultado positivo que realmente tienen la enfermedad.	No reportado
3.9	¿Cuál es el valor predictivo negativo de la prueba en estudio? *Valor predictivo negativo* = proporción de pacientes con un resultado negativo que realmente no tienen la enfermedad.	No reportado
3.10	¿Cuáles son las razones de probabilidad para la prueba en estudio? *Si no están citadas en el estudio, existen varias herramientas disponibles que simplifican el cálculo de las razones de probabilidad. Por favor indique si los valores han sido calculados en lugar de tomados del estudio.*	No reportado
3.11	¿Cómo fue financiado el estudio? *Liste las fuentes de financiación citadas en el artículo, sean gubernamentales, sectores voluntarios o de la industria de la salud.*	No lo aclaran
3.12	¿Hay cuestiones específicas planteadas por este estudio?	No

PLANTILLA DE LECTURA CRÍTICA SIGN PARA PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

LISTA DE CHEQUEO METODOLÓGICA: ESTUDIOS DE PRUEBAS DIAGNOSTICAS		
Friedrich-Rust M, Schlueter N, Smaczny C, Eickmeier O, Rosewich M, Feifel K, Herrmann E, Poynard T, Gleiber W, Lais C, Zielen S, Wagner TO, Zeuzem S, Bojunga J. Non-invasivemeasurement of liver and pancreas fibrosis in patientswithcystic fibrosis. J CystFibros. 2013 Sep; 12(5):431-9		
Tema de la guía: Fibrosis Quística		Pregunta No. 8
EVALUADO POR: Alejandro Colmenares		
SECCIÓN 1. VALIDEZ INTERNA		
En un estudio de pruebas diagnósticas bien conducido…		MARQUE EN FRENTE CON UNA **X** LA OPCIÓN QUE RESPONDA MEJOR LA PREGUNTA En este estudio este criterio está:
1.1	El espectro de pacientes incluidos es representativo de los pacientes que serán sometidos a la prueba en la práctica.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.2	Los criterios de selección están claramente descritos.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.3	El estándar de referencia probablemente clasifica la condición de manera correcta.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica

1.4	El período entre la aplicación del estándar de referencia y la prueba en estudio es lo suficientemente corto para pensar que la condición no cambió entre las dos pruebas con una certeza razonable.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.5	La muestra completa, o una selección aleatoria dentro de la misma, fue verificada utilizando un estándar de referencia para el diagnóstico.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.6	Los pacientes fueron sometidos a la misma prueba de estándar de referencia independientemente del resultado de la prueba en estudio.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.7	La prueba de referencia fue independiente de la prueba en estudio (ej. La prueba en estudio no formó parte de la prueba de referencia).	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.8	La ejecución de la prueba en estudio es descrita con detalles suficientes como para permitir la replicación de la misma.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.9	La ejecución de la prueba de referencia es descrita con detalles suficientes como para permitir la replicación de la misma.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente

		Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.10	Los resultados de la prueba en estudio son interpretados con conocimiento de los resultados de la prueba de referencia.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.11	Los resultados de la prueba de referencia son interpretados sin conocimiento de los resultados de la prueba en estudio.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.12	Los resultados no interpretables, intermedios o indeterminados son reportados.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.13	Se provee una explicación para los retiros del estudio.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.14	Los datos clínicos disponibles cuando se interpreta el resultado de la prueba, son los mismos datos que estarán disponibles cuando la prueba sea utilizada en la práctica.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto

		No está reportado No aplica
SECCIÓN 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿Qué tan confiables son los resultados de este estudio? Codifique ++, + ó -	+
2.2	¿Los resultados de la prueba fueron interpretados con la misma información clínica que se encuentra disponible cuando la prueba es utilizada en la práctica?	si
SECCIÓN 3. DESCRPCIÓN DEL ESTUDIO (La siguiente información se requiere para completar las tablas de evidencia, facilitando las comparaciones entre estudios. Por favor complete todas las secciones para las que la información esté disponible). POR FAVOR ESCRIBA CLARO		
3.1	¿Cuántos pacientes fueron incluidos en el estudio? *Por favor indique el número de pacientes incluidos, con los criterios de inclusión/exclusión utilizados para su selección.*	106 pacientes
3.2	¿Cuál es la prevalencia (proporción de personas que fueron sometidas a la prueba que tiene la enfermedad) en la población de la que fueron seleccionados los pacientes?	22.6%
3.3	¿Cuáles son las principales características de la población de pacientes? *Incluya todas la características relevantes, ej. Edad, sexo, origen étnico, comorbilidad, estado de enfermedad, comunitario/hospitalario*.	106 pacientes mayores de 12 años con FQ.
3.4	¿Qué prueba está siendo evaluada en este estudio? *Considere si la tecnología que es descrita es comparable o relevante para la prueba que está siendo considerada en la guía. Ej. Asegúrese de que la prueba no haya sido superada por desarrollos posteriores.*	Acoustic-Radiation-Force-Impulse (ARFI)-Imaging, transientelastography (TE, Fibroscan®)
SECCIÓN 3. DESCRPCIÓN DEL ESTUDIO (La siguiente información se requiere para completar las tablas de evidencia, facilitando las comparaciones entre estudios. Por favor complete todas las secciones para las que la información esté disponible). POR FAVOR ESCRIBA CLARO		
3.5	¿Cuál es la prueba de referencia con la que se compara la prueba en estudio?	Examen clínico y marcadores paraclínicos

	Indique si se trata de un patrón de oro, y si no como fue validado el estándar utilizado.	
3.6	¿Cuál es la sensibilidad estimada de la prueba en estudio? (indique IC 95%) *Sensibilidad* = proporción de los resultados en los pacientes con la enfermedad que son correctamente identificados por la prueba.	TE (> 7.1 kPa): S: 45.8 % ARFI Lóbulo derecho: S: 54.1% ARFI Lóbulo izquierdo: S: 54.1% Fibrotest: S: 37.5 % Fibrotest corregido por haptoglobina: S: 39.1 %
3.7	¿Cuál es la especificidad estimada de la prueba? (indique IC 95%) *Especificidad* = proporción de los resultados en los pacientes sin la enfermedad que son correctamente identificados por la prueba.	TE (> 7.1 kPa): E: 91.3 % ARFI Lóbulo derecho: E: 93.9% ARFI Lóbulo izquierdo: E: 86.5 % Fibrotest: E: 90.2 % Fibrotest corregido por haptoglobina: E: 87.6 %
3.8	¿Cuál es el valor predictivo positivo de la prueba en estudio? *Valor predictivo positivo* = proporción de pacientes con un resultado positivo que realmente tienen la enfermedad.	No reportado
3.9	¿Cuál es el valor predictivo negativo de la prueba en estudio? *Valor predictivo negativo* = proporción de pacientes con un resultado negativo que realmente no tienen la enfermedad.	No reportado
3.10	¿Cuáles son las razones de probabilidad para la prueba en estudio? *Si no están citadas en el estudio, existen varias herramientas disponibles que simplifican el cálculo de las razones de probabilidad. Por favor indique si los valores han sido calculados en lugar de tomados del estudio.*	No reportado
3.11	¿Cómo fue financiado el estudio? *Liste las fuentes de financiación citadas en el artículo, sean gubernamentales, sectores voluntarios o de la industria de la salud.*	No reportan conflicto de interés
3.12	¿Hay cuestiones específicas planteadas por este estudio?	No

PLANTILLA DE LECTURA CRÍTICA SIGN PARA PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

LISTA DE CHEQUEO METODOLÓGICA: ESTUDIOS DE PRUEBAS DIAGNOSTICAS		
Karlas T, Neuschulz M, Oltmanns A, Güttler A, Petroff D, Wirtz H, Mainz JG, Mössner J, Berg T, Tröltzsch M, Keim V, Wiegand J. Non-invasiveevaluation of cystic fibrosis relatedliverdisease in adultswith ARFI, transientelastography and different fibrosis scores. PLoSOne. 2012; 7(7):e42139.		
Tema de la guía: Fibrosis Quística		Pregunta No. 8
EVALUADO POR: Alejandro Colmenares		
SECCIÓN 1. VALIDEZ INTERNA		
En un estudio de pruebas diagnósticas bien conducido…		MARQUE EN FRENTE CON UNA **X** LA OPCIÓN QUE RESPONDA MEJOR LA PREGUNTA En este estudio este criterio está:
1.1	El espectro de pacientes incluidos es representativo de los pacientes que serán sometidos a la prueba en la práctica.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.2	Los criterios de selección están claramente descritos.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.3	El estándar de referencia probablemente clasifica la condición de manera correcta.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica

1.4	El período entre la aplicación del estándar de referencia y la prueba en estudio es lo suficientemente corto para pensar que la condición no cambió entre las dos pruebas con una certeza razonable.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.5	La muestra completa, o una selección aleatoria dentro de la misma, fue verificada utilizando un estándar de referencia para el diagnóstico.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.6	Los pacientes fueron sometidos a la misma prueba de estándar de referencia independientemente del resultado de la prueba en estudio.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.7	La prueba de referencia fue independiente de la prueba en estudio (ej. La prueba en estudio no formó parte de la prueba de referencia).	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.8	La ejecución de la prueba en estudio es descrita con detalles suficientes como para permitir la replicación de la misma.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.9	La ejecución de la prueba de referencia es descrita con detalles suficientes como para permitir la replicación de la misma.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente

		Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.10	Los resultados de la prueba en estudio son interpretados con conocimiento de los resultados de la prueba de referencia.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.11	Los resultados de la prueba de referencia son interpretados sin conocimiento de los resultados de la prueba en estudio.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.12	Los resultados no interpretables, intermedios o indeterminados son reportados.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.13	Se provee una explicación para los retiros del estudio.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.14	Los datos clínicos disponibles cuando se interpreta el resultado de la prueba, son los mismos datos que estarán disponibles cuando la prueba sea utilizada en la práctica.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto

		No está reportado No aplica
SECCIÓN 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿Qué tan confiables son los resultados de este estudio? Codifique ++, + ó -	+
2.2	¿Los resultados de la prueba fueron interpretados con la misma información clínica que se encuentra disponible cuando la prueba es utilizada en la práctica?	si
SECCIÓN 3. DESCRPCIÓN DEL ESTUDIO (La siguiente información se requiere para completar las tablas de evidencia, facilitando las comparaciones entre estudios. Por favor complete todas las secciones para las que la información esté disponible). POR FAVOR ESCRIBA CLARO		
3.1	¿Cuántos pacientes fueron incluidos en el estudio? *Por favor indique el número de pacientes incluidos, con los criterios de inclusión/exclusión utilizados para su selección.*	55 pacientes
3.2	¿Cuál es la prevalencia (proporción de personas que fueron sometidas a la prueba que tiene la enfermedad) en la población de la que fueron seleccionados los pacientes?	25.5 %
3.3	¿Cuáles son las principales características de la población de pacientes? *Incluya todas la características relevantes, ej. Edad, sexo, origen étnico, comorbilidad, estado de enfermedad, comunitario/hospitalario*.	55 pacientes mayores de 18 años
3.4	¿Qué prueba está siendo evaluada en este estudio? *Considere si la tecnología que es descrita es comparable o relevante para la prueba que está siendo considerada en la guía. Ej. Asegúrese de que la prueba no haya sido superada por desarrollos posteriores.*	Acoustic-Radiation-Force-Impulse (ARFI)-Imaging, transientelastography (TE, Fibroscan®)
SECCIÓN 3. DESCRPCIÓN DEL ESTUDIO (La siguiente información se requiere para completar las tablas de evidencia, facilitando las comparaciones entre estudios. Por favor complete todas las secciones para las que la información esté disponible). POR FAVOR ESCRIBA CLARO		
3.5	¿Cuál es la prueba de referencia con la que se compara la prueba en estudio?	Examen clínico y marcadores paraclínicos

	Indique si se trata de un patrón de oro, y si no como fue validado el estándar utilizado.	
3.6	¿Cuál es la sensibilidad estimada de la prueba en estudio? (indique IC 95%) *Sensibilidad* = proporción de los resultados en los pacientes con la enfermedad que son correctamente identificados por la prueba.	TE: S: 42.9 % ARFI Lóbulo derecho: S: 42,9 %
3.7	¿Cuál es la especificidad estimada de la prueba? (indique IC 95%) *Especificidad* = proporción de los resultados en los pacientes sin la enfermedad que son correctamente identificados por la prueba.	TE: E: 97.1 % ARFI Lóbulo derecho: E: 92. 5 %
3.8	¿Cuál es el valor predictivo positivo de la prueba en estudio? *Valor predictivo positivo* = proporción de pacientes con un resultado positivo que realmente tienen la enfermedad.	No reportado
3.9	¿Cuál es el valor predictivo negativo de la prueba en estudio? *Valor predictivo negativo* = proporción de pacientes con un resultado negativo que realmente no tienen la enfermedad.	No reportado
3.10	¿Cuáles son las razones de probabilidad para la prueba en estudio? *Si no están citadas en el estudio, existen varias herramientas disponibles que simplifican el cálculo de las razones de probabilidad. Por favor indique si los valores han sido calculados en lugar de tomados del estudio.*	No reportado
3.11	¿Cómo fue financiado el estudio? *Liste las fuentes de financiación citadas en el artículo, sean gubernamentales, sectores voluntarios o de la industria de la salud.*	No reportan conflicto de interés
3.12	¿Hay cuestiones específicas planteadas por este estudio?	No

PLANTILLA DE LECTURA CRÍTICA SIGN PARA PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

LISTA DE CHEQUEO METODOLÓGICA: ESTUDIOS DE PRUEBAS DIAGNOSTICAS		
Kitson MT, Kemp WW, Iser DM, Paul E, Wilson JW, Roberts SK. Utility of transientelastography in the non-invasiveevaluation of cystic fibrosis liverdisease. LiverInt. 2013 May; 33(5):698-705. doi: 10.1111/liv.12113. Epub 2013 Feb 22.		
Tema de la guía: Fibrosis Quística		Pregunta No. 8
EVALUADO POR: Alejandro Colmenares		
SECCIÓN 1. VALIDEZ INTERNA		
En un estudio de pruebas diagnósticas bien conducido…		MARQUE EN FRENTE CON UNA **X** LA OPCIÓN QUE RESPONDA MEJOR LA PREGUNTA En este estudio este criterio está:
1.1	El espectro de pacientes incluidos es representativo de los pacientes que serán sometidos a la prueba en la práctica.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.2	Los criterios de selección están claramente descritos.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.3	El estándar de referencia probablemente clasifica la condición de manera correcta.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica

1.4	El período entre la aplicación del estándar de referencia y la prueba en estudio es lo suficientemente corto para pensar que la condición no cambió entre las dos pruebas con una certeza razonable.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.5	La muestra completa, o una selección aleatoria dentro de la misma, fue verificada utilizando un estándar de referencia para el diagnóstico.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.6	Los pacientes fueron sometidos a la misma prueba de estándar de referencia independientemente del resultado de la prueba en estudio.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.7	La prueba de referencia fue independiente de la prueba en estudio (ej. La prueba en estudio no formó parte de la prueba de referencia).	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.8	La ejecución de la prueba en estudio es descrita con detalles suficientes como para permitir la replicación de la misma.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.9	La ejecución de la prueba de referencia es descrita con detalles suficientes como para permitir la replicación de la misma.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente

		Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.10	Los resultados de la prueba en estudio son interpretados con conocimiento de los resultados de la prueba de referencia.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.11	Los resultados de la prueba de referencia son interpretados sin conocimiento de los resultados de la prueba en estudio.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.12	Los resultados no interpretables, intermedios o indeterminados son reportados.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.13	Se provee una explicación para los retiros del estudio.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.14	Los datos clínicos disponibles cuando se interpreta el resultado de la prueba, son los mismos datos que estarán disponibles cuando la prueba sea utilizada en la práctica.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto

		No está reportado No aplica
SECCIÓN 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿Qué tan confiables son los resultados de este estudio? Codifique ++, + ó -	+
2.2	¿Los resultados de la prueba fueron interpretados con la misma información clínica que se encuentra disponible cuando la prueba es utilizada en la práctica?	si
SECCIÓN 3. DESCRPCIÓN DEL ESTUDIO (La siguiente información se requiere para completar las tablas de evidencia, facilitando las comparaciones entre estudios. Por favor complete todas las secciones para las que la información esté disponible). POR FAVOR ESCRIBA CLARO		
3.1	¿Cuántos pacientes fueron incluidos en el estudio? *Por favor indique el número de pacientes incluidos, con los criterios de inclusión/exclusión utilizados para su selección.*	50 pacientes
3.2	¿Cuál es la prevalencia (proporción de personas que fueron sometidas a la prueba que tiene la enfermedad) en la población de la que fueron seleccionados los pacientes?	100 %
3.3	¿Cuáles son las principales características de la población de pacientes? *Incluya todas la características relevantes, ej. Edad, sexo, origen étnico, comorbilidad, estado de enfermedad, comunitario/hospitalario*.	50 pacientes adultos
3.4	¿Qué prueba está siendo evaluada en este estudio? *Considere si la tecnología que es descrita es comparable o relevante para la prueba que está siendo considerada en la guía. Ej. Asegúrese de que la prueba no haya sido superada por desarrollos posteriores.*	Transientelastography (TE, Fibroscan®) en donde midieron LSM
SECCIÓN 3. DESCRPCIÓN DEL ESTUDIO (La siguiente información se requiere para completar las tablas de evidencia, facilitando las comparaciones entre estudios. Por favor complete todas las secciones para las que la información esté disponible). POR FAVOR ESCRIBA CLARO		
3.5	¿Cuál es la prueba de referencia con la que se compara la prueba en estudio? *Indique si se trata de un patrón de oro, y si no como fue validado el*	Alteraciones clínicas y paraclínicas

	estándar utilizado.	
3.6	¿Cuál es la sensibilidad estimada de la prueba en estudio? (indique IC 95%) *Sensibilidad* = proporción de los resultados en los pacientes con la enfermedad que son correctamente identificados por la prueba.	TE (> 6.8 kPa): S: 76 %
3.7	¿Cuál es la especificidad estimada de la prueba? (indique IC 95%) *Especificidad* = proporción de los resultados en los pacientes sin la enfermedad que son correctamente identificados por la prueba.	TE (> 6.8 kPa): E: 92%
3.8	¿Cuál es el valor predictivo positivo de la prueba en estudio? *Valor predictivo positivo* = proporción de pacientes con un resultado positivo que realmente tienen la enfermedad.	No reportado
3.9	¿Cuál es el valor predictivo negativo de la prueba en estudio? *Valor predictivo negativo* = proporción de pacientes con un resultado negativo que realmente no tienen la enfermedad.	No reportado
3.10	¿Cuáles son las razones de probabilidad para la prueba en estudio? *Si no están citadas en el estudio, existen varias herramientas disponibles que simplifican el cálculo de las razones de probabilidad. Por favor indique si los valores han sido calculados en lugar de tomados del estudio.*	TE (> 6.8 kPa): LR(+) 9.5 y LR(-) 0.26
3.11	¿Cómo fue financiado el estudio? *Liste las fuentes de financiación citadas en el artículo, sean gubernamentales, sectores voluntarios o de la industria de la salud.*	No reportan
3.12	¿Hay cuestiones específicas planteadas por este estudio?	No

PLANTILLA DE LECTURA CRÍTICA SIGN PARA PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

LISTA DE CHEQUEO METODOLÓGICA: ESTUDIOS DE PRUEBAS DIAGNOSTICAS		
Mueller-Abt PR, Frawley KJ, Greer RM, Lewindon PJ. Comparison of ultrasound and biopsyfindings in childrenwithcystic fibrosis relatedliverdisease. J CystFibros. 2008 May; 7(3):215-21. Epub 2007 Sep 27.		
Tema de la guía: Fibrosis Quística		Pregunta No. 8
EVALUADO POR: Alejandro Colmenares		
SECCIÓN 1. VALIDEZ INTERNA		
En un estudio de pruebas diagnósticas bien conducido…		MARQUE EN FRENTE CON UNA **X** LA OPCIÓN QUE RESPONDA MEJOR LA PREGUNTA En este estudio este criterio está:
1.1	El espectro de pacientes incluidos es representativo de los pacientes que serán sometidos a la prueba en la práctica.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.2	Los criterios de selección están claramente descritos.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.3	El estándar de referencia probablemente clasifica la condición de manera correcta.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica

1.4	El período entre la aplicación del estándar de referencia y la prueba en estudio es lo suficientemente corto para pensar que la condición no cambió entre las dos pruebas con una certeza razonable.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.5	La muestra completa, o una selección aleatoria dentro de la misma, fue verificada utilizando un estándar de referencia para el diagnóstico.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.6	Los pacientes fueron sometidos a la misma prueba de estándar de referencia independientemente del resultado de la prueba en estudio.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.7	La prueba de referencia fue independiente de la prueba en estudio (ej. La prueba en estudio no formó parte de la prueba de referencia).	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.8	La ejecución de la prueba en estudio es descrita con detalles suficientes como para permitir la replicación de la misma.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.9	La ejecución de la prueba de referencia es descrita con detalles suficientes como para permitir la replicación de la misma.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente

		Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.10	Los resultados de la prueba en estudio son interpretados con conocimiento de los resultados de la prueba de referencia.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.11	Los resultados de la prueba de referencia son interpretados sin conocimiento de los resultados de la prueba en estudio.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.12	Los resultados no interpretables, intermedios o indeterminados son reportados.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.13	Se provee una explicación para los retiros del estudio.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.14	Los datos clínicos disponibles cuando se interpreta el resultado de la prueba, son los mismos datos que estarán disponibles cuando la prueba sea utilizada en la práctica.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto

		No está reportado No aplica
SECCIÓN 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿Qué tan confiables son los resultados de este estudio? Codifique ++, + ó -	+
2.2	¿Los resultados de la prueba fueron interpretados con la misma información clínica que se encuentra disponible cuando la prueba es utilizada en la práctica?	si
SECCIÓN 3. DESCRPCIÓN DEL ESTUDIO (La siguiente información se requiere para completar las tablas de evidencia, facilitando las comparaciones entre estudios. Por favor complete todas las secciones para las que la información esté disponible). POR FAVOR ESCRIBA CLARO		
3.1	¿Cuántos pacientes fueron incluidos en el estudio? *Por favor indique el número de pacientes incluidos, con los criterios de inclusión/exclusión utilizados para su selección.*	30 pacientes
3.2	¿Cuál es la prevalencia (proporción de personas que fueron sometidas a la prueba que tiene la enfermedad) en la población de la que fueron seleccionados los pacientes?	100 %
3.3	¿Cuáles son las principales características de la población de pacientes? *Incluya todas la características relevantes, ej. Edad, sexo, origen étnico, comorbilidad, estado de enfermedad, comunitario/hospitalario*.	30 pacientes entre 11 meses y 17 años
3.4	¿Qué prueba está siendo evaluada en este estudio? *Considere si la tecnología que es descrita es comparable o relevante para la prueba que está siendo considerada en la guía. Ej. Asegúrese de que la prueba no haya sido superada por desarrollos posteriores.*	ultrasonografía
SECCIÓN 3. DESCRPCIÓN DEL ESTUDIO (La siguiente información se requiere para completar las tablas de evidencia, facilitando las comparaciones entre estudios. Por favor complete todas las secciones para las que la información esté disponible). POR FAVOR ESCRIBA CLARO		
3.5	¿Cuál es la prueba de referencia con la que se compara la prueba en estudio?	Biopsia hepática

	Indique si se trata de un patrón de oro, y si no como fue validado el estándar utilizado.	
3.6	¿Cuál es la sensibilidad estimada de la prueba en estudio? (indique IC 95%) *Sensibilidad* = proporción de los resultados en los pacientes con la enfermedad que son correctamente identificados por la prueba.	Ultrasonido normal: S: 57 %
3.7	¿Cuál es la especificidad estimada de la prueba? (indique IC 95%) *Especificidad* = proporción de los resultados en los pacientes sin la enfermedad que son correctamente identificados por la prueba.	Ultrasonido normal: E: 65 %
3.8	¿Cuál es el valor predictivo positivo de la prueba en estudio? *Valor predictivo positivo* = proporción de pacientes con un resultado positivo que realmente tienen la enfermedad.	Ultrasonido normal: VP(+) 0.33
3.9	¿Cuál es el valor predictivo negativo de la prueba en estudio? *Valor predictivo negativo* = proporción de pacientes con un resultado negativo que realmente no tienen la enfermedad.	Ultrasonido normal: VP(-) 0.83
3.10	¿Cuáles son las razones de probabilidad para la prueba en estudio? *Si no están citadas en el estudio, existen varias herramientas disponibles que simplifican el cálculo de las razones de probabilidad. Por favor indique si los valores han sido calculados en lugar de tomados del estudio.*	No reportado
3.11	¿Cómo fue financiado el estudio? *Liste las fuentes de financiación citadas en el artículo, sean gubernamentales, sectores voluntarios o de la industria de la salud.*	No reportan
3.12	¿Hay cuestiones específicas planteadas por este estudio?	No

Pregunta 9:

Author(s):
Date: 2014-05-20
Question: Should ciprofloxacina oral vs azlocilina intravenosa+ gentamicina be used for pacientes con FQ y Pseudomonas aeruginosa?

Settings: VEF1 y aislamiento P. aeruginosa
Bibliography:

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	ciprofloxacina oral vs azlocilina intravenosa+ gentamicina		Relative (95% CI)	Absolute		
VEF1 a 2 semanas (Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	20	20	-	MD 114.0 higher (140.0 lower to 368.0 higher)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
aislamiento de cepas resistentes a antibióticos P. aeruginosa 2 sem												
1	randomised trials	very serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	37/69 (53.6%)	19/68 (27.9%)	RR 1.91 (1.26 to 2.91)	254 more per 1000 (from 73 more to 534 more)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
								0%		-		

[1] Los estudios de Hodson 1987 y Wang 1988 no brindan información sobre la asignación aleatoria ni sobre el ocultamiento de la asignación
[2] FEV1 (Diferencia Media: 114.00 IC 95% -140.08, 368.08)

Author(s):
Date: 2014-05-20
Question: Should Ciprofloxacin oral be used for pacientes con FQ y Pseudomonas aeruginosa?
Settings: VEF1 y aislamiento P. aeruginosa
Bibliography:

Quality assessment	No of patients	Effect	Quality	Importance

No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Ciprofloxacin oral	Control	Relative (95% CI)	Absolute		
VEF1 de 6 a 12 meses (Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2,3]	none	15	16	-	MD 0.38 lower (0.99 lower to 0.23 higher)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
aislamiento de cepas resistentes a antibióticos P. aeruginosa												
1	randomised trials	very serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	10/15 (66.7%)	5/16 (31.3%)	RR 2.13 (0.95 to 4.8)	353 more per 1000 (from 16 fewer to 1000 more)	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
								0%		-		

[1] Los estudios de Hodson 1987 y Wang 1988 no brindan información sobre la asignación aleatoria ni sobre el ocultamiento de la asignación
[2] Aislamiento de cepas resistentes a antibióticos para P. aeruginosa (RR 2.13 IC 95% 0.95, 4.80]
[3] VEF1 (diferencia de medias (DM) de : -0,38 [IC 95% -0.99, 0.23]

Pregunta 10

PLANTILLA DE LECTURA CRÍTICA SIGN EXPERIMENTO CLÍNICO ALEATORIZADO

LISTA DE CHEQUEO METODOLÓGICA: EXPERIMENTO CLÍNICO ALEATORIZADO (ECA)		
Mark Dovey, Moira L. Aitken, et al. Oral CorticosteroidTherapy in Cystic Fibrosis PatientsHospitalizedforPulmonaryExacerbation. A PilotStudy. CHEST 2007; 132:1212–1218		
Tema de la guía: Fibrosis Quística		Pregunta No. 10
Evaluado por: Alejandro Colmenares		
SECCIÓN 1. VALIDEZ INTERNA		
En un ECA bien conducido…		MARQUE EN FRENTE CON UNA **X** LA OPCIÓN QUE RESPONDA MEJOR LA PREGUNTA En este estudio este criterio está:
1.1	El estudio aborda una pregunta apropiada y claramente enfocada.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.2	La asignación de los sujetos a cada brazo de tratamiento es aleatoria	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.3	Se utiliza un adecuado método de enmascaramiento en la asignación	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.4	Los sujetos y los investigadores se mantienen ciegos	Cubierto excelentemente

	respecto a la asignación al tratamiento	Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.5	Los grupos de tratamiento y control son similares al inicio del estudio	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.6	La única diferencia entre los grupos es el tratamiento en investigación	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.7	Todos los desenlaces relevantes fueron medidos de una manera estandarizada, válida y reproducible	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.8	¿Qué porcentaje de individuos o grupos reclutados en cada brazo de tratamiento desertó antes de la finalización del estudio?	0%
1.9	Todos los sujetos son analizados en los grupos a los que fueron originalmente asignados (análisis por intención de tratar)	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica

1.10	Cuando el estudio es multicéntrico, los resultados son comparables entre los centros de estudio.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
SECCIÓN 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿En qué medida fue minimizado el riesgo de sesgo en el estudio? Codifique ++, + ó -	++
2.2	En caso de + ó -, ¿En qué sentido podría afectar el sesgo los resultados del estudio?	
2.3	Teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, su evaluación de la metodología utilizada y el poder estadístico del estudio, ¿Tiene certeza de que el efecto global se debe a la intervención en estudio?	Si
2.4	¿Los resultados de este estudio son directamente aplicables al grupo de pacientes objeto de esta GPC?	si
SECCIÓN 3. DESCRPCIÓN DEL ESTUDIO (La siguiente información se requiere para completar las tablas de evidencia, facilitando las comparaciones entre estudios. Por favor complete todas las secciones para las que la información esté disponible). POR FAVOR ESCRIBA CLARO		
3.1	¿Cuántos pacientes fueron incluidos en el estudio? Por favor indique el número en cada brazo al inicio del estudio.	12 en cada brazo
3.2	¿Cuáles son las características principales de la población de pacientes? *Incluya todas las características relevantes; ej. edad, sexo, origen étnico, comorbilidad, estado de la enfermedad, comunitario/hospitalario.*	Pacientes mayores de 10 años hospitalizados por una exacerbación pulmonar.
3.3	¿Qué intervención (tratamiento, procedimiento) se está investigando en este estudio? *Liste todas las intervenciones cubiertas*	Prednisona oral 2 mg/Kg. Durante 5 días
3.4	¿Qué comparaciones se realizan en el estudio?	Placebo

	¿Las comparaciones son entre tratamientos o entre tratamiento y placebo/no tratamiento?	
3.5	¿Por cuánto tiempo fueron seguidos los pacientes en el estudio? *El período de tiempo que los pacientes son seguidos desde el inicio de su participación en el estudio. Anote puntos finales específicos para determinar fin del seguimiento (ej. Muerte, cura). Anote si el seguimiento es más corto al que originalmente se planificó.*	42 días
3.6	¿Qué medidas de desenlace se utilizan en el estudio? *Indique todos los desenlaces que utilizados para medir la efectividad de la intervención en estudio.*	Pruebas de función pulmonar y presencia de cultivos con peudomona
3.7	¿Cuál es la magnitud del efecto? *Indique todas las medidas de efecto en las unidades utilizadas en el estudio. Ej. Riesgo relativo o absoluto, NNT, etc. Incluya valores de p y cualquier intervalo de confianza que esté disponible.*	Cambio absoluto en el porcentaje de VEF1 al día 612.2 ± 5.2% vs. 8.1 ± 10.5% Cambio absoluto en el porcentaje de VEF1 al día 1414.7 ± 8.8% vs. 10.2 ± 11.2% cambio absoluto en el porcentaje de VEF1 al día 42 9.2 ± 6.3% vs. 7.3 ± 11.4% Todos estos cambios no son significativos.
3.8	¿Cómo fue financiado el estudio? *Liste las fuentes de financiación citadas en el artículo, sean gubernamentales, sectores voluntarios o de la industria de la salud.*	No especifican
3.9	¿El estudio resulta útil para responder a su pregunta? *Resuma las principales conclusiones del estudio e indique como se relacionan con la pregunta clave.*	si

PLANTILLA DE LECTURA CRÍTICA SIGN EXPERIMENTO CLÍNICO ALEATORIZADO

LISTA DE CHEQUEO METODOLÓGICA: EXPERIMENTO CLÍNICO ALEATORIZADO (ECA)		
Tepper RS, Eigen H, Stevens J, Angelicchio C, Kisling J, Ambrosius W, Heilman D. Lower respiratory illness in infants and young children with cystic fibrosis: evaluation of treatment with intravenous hydrocortisone. PediatrPulmonol. 1997 Jul;24(1):48-51		
Tema de la guía: Fibrosis Quística		Pregunta No. 10
Evaluado por: Alejandro Colmenares		
SECCIÓN 1. VALIDEZ INTERNA		
En un ECA bien conducido…		MARQUE EN FRENTE CON UNA **X** LA OPCIÓN QUE RESPONDA MEJOR LA PREGUNTA En este estudio este criterio está:
1.1	El estudio aborda una pregunta apropiada y claramente enfocada.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.2	La asignación de los sujetos a cada brazo de tratamiento es aleatoria	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.3	Se utiliza un adecuado método de enmascaramiento en la asignación	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica

1.4	Los sujetos y los investigadores se mantienen ciegos respecto a la asignación al tratamiento	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.5	Los grupos de tratamiento y control son similares al inicio del estudio	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.6	La única diferencia entre los grupos es el tratamiento en investigación	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.7	Todos los desenlaces relevantes fueron medidos de una manera estandarizada, válida y reproducible	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.8	¿Qué porcentaje de individuos o grupos reclutados en cada brazo de tratamiento desertó antes de la finalización del estudio?	5%
1.9	Todos los sujetos son analizados en los grupos a los que fueron originalmente asignados (análisis por intención de tratar)	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado

		No aplica
1.10	Cuando el estudio es multicéntrico, los resultados son comparables entre los centros de estudio.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
SECCIÓN 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿En qué medida fue minimizado el riesgo de sesgo en el estudio? Codifique ++, + ó -	++
2.2	En caso de + ó -, ¿En qué sentido podría afectar el sesgo los resultados del estudio?	
2.3	Teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, su evaluación de la metodología utilizada y el poder estadístico del estudio, ¿Tiene certeza de que el efecto global se debe a la intervención en estudio?	Si
2.4	¿Los resultados de este estudio son directamente aplicables al grupo de pacientes objeto de esta GPC?	si
SECCIÓN 3. DESCRPCIÓN DEL ESTUDIO (La siguiente información se requiere para completar las tablas de evidencia, facilitando las comparaciones entre estudios. Por favor complete todas las secciones para las que la información esté disponible). POR FAVOR ESCRIBA CLARO		
3.1	¿Cuántos pacientes fueron incluidos en el estudio? Por favor indique el número en cada brazo al inicio del estudio.	10 en cada brazo
3.2	¿Cuáles son las características principales de la población de pacientes? *Incluya todas las características relevantes; ej. edad, sexo, origen étnico, comorbilidad, estado de la enfermedad, comunitario/hospitalario.*	Lactantes menores de 18 meses hospitalizados por un episodio de infección respiratoria baja
3.3	¿Qué intervención (tratamiento, procedimiento) se está investigando en este estudio?	2.5 mg/Kg. de hidrocortisona por 10 días

	Liste todas las intervenciones cubiertas	
3.4	¿Qué comparaciones se realizan en el estudio? ¿Las comparaciones son entre tratamientos o entre tratamiento y placebo/no tratamiento?	Placebo
3.5	¿Por cuánto tiempo fueron seguidos los pacientes en el estudio? *El período de tiempo que los pacientes son seguidos desde el inicio de su participación en el estudio. Anote puntos finales específicos para determinar fin del seguimiento (ej. Muerte, cura). Anote si el seguimiento es más corto al que originalmente se planificó.*	42 días
3.6	¿Qué medidas de desenlace se utilizan en el estudio? *Indique todos los desenlaces que utilizados para medir la efectividad de la intervención en estudio.*	Días de hospitalización y pruebas de función pulmonar
3.7	¿Cuál es la magnitud del efecto? *Indique todas las medidas de efecto en las unidades utilizadas en el estudio. Ej. Riesgo relativo o absoluto, NNT, etc. Incluya valores de p y cualquier intervalo de confianza que esté disponible.*	En los días de hospitalización, que es el desenlace que nos interesa, el resultado es que no hubo una diferencia significativa. No habla de la magnitud del efecto.
3.8	¿Cómo fue financiado el estudio? *Liste las fuentes de financiación citadas en el artículo, sean gubernamentales, sectores voluntarios o de la industria de la salud.*	Fundación de Fibrosis Quística
3.9	¿El estudio resulta útil para responder a su pregunta? *Resuma las principales conclusiones del estudio e indique como se relacionan con la pregunta clave.*	si

Pregunta 12:

PLANTILLA DE LECTURA CRÍTICA SIGN EXPERIMENTO CLÍNICO ALEATORIZADO

LISTA DE CHEQUEO METODOLÓGICA: EXPERIMENTO CLÍNICO ALEATORIZADO (ECA)		
Aaron SD, Vandemheen KL, Ferris W, Fergusson D, Tullis E, Haase D, Berthiaume Y, Brown N, Wilcox P, Yozghatlian V, Bye P, Bell S, Chan F, Rose B, Jeanneret A, Stephenson A, Noseworthy M, Freitag A, Paterson N, Doucette S, Harbour C, Ruel M, MacDonald N. Combinationantibioticsusceptibilitytestingtotreatexacerbations of cystic fibrosis associatedwithmultiresistant bacteria: a randomised, double-blind, controlledclinical trial. Lancet. 2005 Aug 6- 12;366(9484):463-71.		
Tema de la guía: Fibrosis Quística		Pregunta No. 12
Evaluado por: Alejandro Colmenares		
SECCIÓN 1. VALIDEZ INTERNA		
En un ECA bien conducido…		MARQUE EN FRENTE CON UNA **X** LA OPCIÓN QUE RESPONDA MEJOR LA PREGUNTA En este estudio este criterio está:
1.1	El estudio aborda una pregunta apropiada y claramente enfocada.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.2	La asignación de los sujetos a cada brazo de tratamiento es aleatoria	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.3	Se utiliza un adecuado método de enmascaramiento en la asignación	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado

		No aplica
1.4	Los sujetos y los investigadores se mantienen ciegos respecto a la asignación al tratamiento	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.5	Los grupos de tratamiento y control son similares al inicio del estudio	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.6	La única diferencia entre los grupos es el tratamiento en investigación	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.7	Todos los desenlaces relevantes fueron medidos de una manera estandarizada, válida y reproducible	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.8	¿Qué porcentaje de individuos o grupos reclutados en cada brazo de tratamiento desertó antes de la finalización del estudio?	0%
1.9	Todos los sujetos son analizados en los grupos a los que fueron originalmente asignados (análisis por intención de tratar)	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto

		No está reportado No aplica
1.10	Cuando el estudio es multicéntrico, los resultados son comparables entre los centros de estudio.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
SECCIÓN 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿En qué medida fue minimizado el riesgo de sesgo en el estudio? Codifique ++, + ó -	++
2.2	En caso de + ó -, ¿En qué sentido podría afectar el sesgo los resultados del estudio?	
2.3	Teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, su evaluación de la metodología utilizada y el poder estadístico del estudio, ¿Tiene certeza de que el efecto global se debe a la intervención en estudio?	Si
2.4	¿Los resultados de este estudio son directamente aplicables al grupo de pacientes objeto de esta GPC?	si
SECCIÓN 3. DESCRPCIÓN DEL ESTUDIO (La siguiente información se requiere para completar las tablas de evidencia, facilitando las comparaciones entre estudios. Por favor complete todas las secciones para las que la información esté disponible). POR FAVOR ESCRIBA CLARO		
3.1	¿Cuántos pacientes fueron incluidos en el estudio? Por favor indique el número en cada brazo al inicio del estudio.	20 y 19 en cada brazo
3.2	¿Cuáles son las características principales de la población de pacientes? *Incluya todas las características relevantes; ej. edad, sexo, origen étnico, comorbilidad, estado de la enfermedad, comunitario/hospitalario.*	Pacientes mayores de 12 años crónicamente infectados por *Pseudomonas, Burkholderia, Stenotrophomonas o Achromobacter* (3 o más pruebas de esputo positivas en 24 meses)

3.3	¿Qué intervención (tratamiento, procedimiento) se está investigando en este estudio? *Liste todas las intervenciones cubiertas*	Themultiplecombinationbactericidalantibiotic test (MCBT)
3.4	¿Qué comparaciones se realizan en el estudio? ¿Las comparaciones son entre tratamientos o entre tratamiento y placebo/no tratamiento?	Susceptibilidad antimicrobiana convencional
3.5	¿Por cuánto tiempo fueron seguidos los pacientes en el estudio? *El período de tiempo que los pacientes son seguidos desde el inicio de su participación en el estudio. Anote puntos finales específicos para determinar fin del seguimiento (ej. Muerte, cura). Anote si el seguimiento es más corto al que originalmente se planificó.*	Mas de 4 años
3.6	¿Qué medidas de desenlace se utilizan en el estudio? *Indique todos los desenlaces que utilizados para medir la efectividad de la intervención en estudio.*	Cambio en el VEF 1, Cambio en la densidad de esputo de Pseudomonas y Tiempo hasta la próxima exacerbación
3.7	¿Cuál es la magnitud del efecto? *Indique todas las medidas de efecto en las unidades utilizadas en el estudio. Ej. Riesgo relativo o absoluto, NNT, etc. Incluya valores de p y cualquier intervalo de confianza que esté disponible.*	Cambio en el VEF 1 : MD: 0.06 (p= 0.35) Cambio en la densidad de esputo de Pseudomonas: MD: -2.6 (p= 0.36) Tiempo hasta la próxima exacerbación: HR: 0.97 (IC 0.67 - 1.40)
3.8	¿Cómo fue financiado el estudio? *Liste las fuentes de financiación citadas en el artículo, sean*	Declaran que no hay conflicto de interés

	gubernamentales, sectores voluntarios o de la industria de la salud.	
3.9	¿El estudio resulta útil para responder a su pregunta? *Resuma las principales conclusiones del estudio e indique como se relacionan con la pregunta clave.*	si

PLANTILLA DE LECTURA CRÍTICA SIGN EXPERIMENTO CLÍNICO ALEATORIZADO

LISTA DE CHEQUEO METODOLÓGICA: EXPERIMENTO CLÍNICO ALEATORIZADO (ECA)		
Moskowitz SM, Emerson JC, McNamara S, Shell RD, Orenstein DM, Rosenbluth D, Katz MF, Ahrens R, Hornick D, Joseph PM, Gibson RL, Aitken ML, Benton WW, Burns JL. Randomized trial of biofilmtestingtoselectantibioticsforcystic fibrosis airwayinfection. PediatrPulmonol. 2011 Feb;46(2):184-92.		
Tema de la guía: Fibrosis Quística		Pregunta No. 12
Evaluado por: Alejandro Colmenares		
SECCIÓN 1. VALIDEZ INTERNA		
En un ECA bien conducido…		MARQUE EN FRENTE CON UNA **X** LA OPCIÓN QUE RESPONDA MEJOR LA PREGUNTA En este estudio este criterio está:
1.1	El estudio aborda una pregunta apropiada y claramente enfocada.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.2	La asignación de los sujetos a cada brazo de tratamiento es aleatoria	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica

1.3	Se utiliza un adecuado método de enmascaramiento en la asignación	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.4	Los sujetos y los investigadores se mantienen ciegos respecto a la asignación al tratamiento	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.5	Los grupos de tratamiento y control son similares al inicio del estudio	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.6	La única diferencia entre los grupos es el tratamiento en investigación	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.7	Todos los desenlaces relevantes fueron medidos de una manera estandarizada, válida y reproducible	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.8	¿Qué porcentaje de individuos o grupos reclutados en cada brazo de tratamiento desertó antes de la finalización del	0%

	estudio?	
1.9	Todos los sujetos son analizados en los grupos a los que fueron originalmente asignados (análisis por intención de tratar)	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.10	Cuando el estudio es multicéntrico, los resultados son comparables entre los centros de estudio.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
SECCIÓN 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿En qué medida fue minimizado el riesgo de sesgo en el estudio? Codifique ++, + ó -	++
2.2	En caso de + ó -, ¿En qué sentido podría afectar el sesgo los resultados del estudio?	
2.3	Teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, su evaluación de la metodología utilizada y el poder estadístico del estudio, ¿Tiene certeza de que el efecto global se debe a la intervención en estudio?	Si
2.4	¿Los resultados de este estudio son directamente aplicables al grupo de pacientes objeto de esta GPC?	si
SECCIÓN 3. DESCRPCIÓN DEL ESTUDIO (La siguiente información se requiere para completar las tablas de evidencia, facilitando las comparaciones entre estudios. Por favor complete todas las secciones para las que la información esté disponible). POR FAVOR ESCRIBA CLARO		
3.1	¿Cuántos pacientes fueron incluidos en el estudio? Por favor indique el número en cada brazo al inicio del estudio.	20 y 19 en cada brazo
3.2	¿Cuáles son las características principales de la población de pacientes? *Incluya todas las características relevantes; ej. edad, sexo,*	Pacientes mayores de 14 años crónicamente infectados por Pseudomonas (3 o más pruebas de esputo positivas en 24 meses)

	origen étnico, comorbilidad, estado de la enfermedad, comunitario/hospitalario.	
3.3	¿Qué intervención (tratamiento, procedimiento) se está investigando en este estudio? *Liste todas las intervenciones cubiertas*	Susceptibilidad antimicrobiana por biofilm
3.4	¿Qué comparaciones se realizan en el estudio? ¿Las comparaciones son entre tratamientos o entre tratamiento y placebo/no tratamiento?	comparada con pruebas de suseptibilidad convencional
3.5	¿Por cuánto tiempo fueron seguidos los pacientes en el estudio? *El período de tiempo que los pacientes son seguidos desde el inicio de su participación en el estudio. Anote puntos finales específicos para determinar fin del seguimiento (ej. Muerte, cura). Anote si el seguimiento es más corto al que originalmente se planificó.*	14 días
3.6	¿Qué medidas de desenlace se utilizan en el estudio? *Indique todos los desenlaces que utilizados para medir la efectividad de la intervención en estudio.*	Respuesta microbiológica y cambio en la densidad de pseudomona en esputo y función pulmonar
3.7	¿Cuál es la magnitud del efecto? *Indique todas las medidas de efecto en las unidades utilizadas en el estudio. Ej. Riesgo relativo o absoluto, NNT, etc. Incluya valores de p y cualquier intervalo de confianza que esté disponible.*	Cambio en el VEF 1 : MD: 0.18 (IC -0.08 a 0.20) Cambio en la densidad de esputo de Pseudomonas: MD: -2.94 (IC - 1,77 a 2.43)
3.8	¿Cómo fue financiado el estudio?	Fundación de Fibrosis Quística y Instituciones universitarias

	Liste las fuentes de financiación citadas en el artículo, sean gubernamentales, sectores voluntarios o de la industria de la salud.	
3.9	¿El estudio resulta útil para responder a su pregunta? *Resuma las principales conclusiones del estudio e indique como se relacionan con la pregunta clave.*	si

Pregunta 13:

Author(s):
Date: 2014-05-22
Question: Should profilaxis antibiótica endovenosa periódica vs tratamiento antibiótico a necesidad be used in pacientes con FQ?
Settings: VEF1
Bibliography:

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Profilaxis antibiótica endovenosa periódica	Tratamiento antibiótico a necesidad	Relative (95% CI)	Absolute		
VEF1 a 3 años (Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	23	27	-	MD 2.4 higher (6.23 lower to 11.0 higher)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL

[1] El ocultamiento de la asignación y la generación de la secuencia de asignación al azar fue incierto en ambos estudios
[2] FEV1 (diferencia de medias: 2,40 IC 95% -6,23 a 11,03)

Pregunta 14:

Author(s):
Date: 2014-03-17
Question: Should Antibioticos inhalados vs placebo be used for infeccion crónica por pseudomonas ?
Settings:
Bibliography:

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Antibioticos inhalados	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Mejoría en VEF1 (follow-up 3 months; Better indicated by lower values)												
3	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	83	77	-	MD 9.48 higher (5.92 to 13.04 higher)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Exacerbación pulmonar (follow-up 1 a 3 months)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[2]	none	5/36 (13.9%)	2/35 (5.7%)	RR 2.43 (0.50 to 11.71)	8 more per 100 (from 3 fewer to 61 more)	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
								0%		-		
Exacerbación pulmonar (follow-up 3 a 12 months)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	64/161 (39.8%)	43/84 (51.2%)	RR 0.78 (0.59 to 1.03)	11 fewer per 100 (from 21 fewer to 2 more)	⊕⊕OO LOW	NOT IMPORTANT
								0%		-		
Hospitalizaciones (follow-up 3 a 12 months)												
3	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	140/510 (27.5%)	173/436 (39.7%)	RR 0.72 (0.60 to 0.86)	11 fewer per 100 (from 6 fewer to 16 fewer)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
								0%		-		
Aparición de Pseudomonas resistente a tobramicina (follow-up 3 a 12 months)												
2	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	86/376 (22.9%)	31/296 (10.5%)	RR 2.07 (1.43 to 3.01)	112 more per 1000 (from 45 more to 211 more)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
								0%		-		

[1] No es clara calidad de los estudios
[2] IC amplios y algunos que sobrepasan el 1
[3] Intervalo de confianza amplio

Antibioticos inhalados compared to placebo for infeccion crónica por pseudomonas

Patient or population: patients with infeccion crónica por pseudomonas
Settings:
Intervention: Antibioticos inhalados
Comparison: placebo

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk **Placebo**	Corresponding risk **Antibioticos inhalados**				
Mejoría en VEF1 Follow-up: 3 months	The mean mejoría en vef1 in the control groups was **cambio en VEF1**	The mean mejoría en vef1 in the intervention groups was **9.48 higher** (5.92 to 13.04 higher)		160 (3 studies)	⊕⊕⊝⊝ **low**[1,2]	
Exacerbación pulmonar Follow-up: 1 a 3 months	**Study population**		**RR 2.43** (0.50 to 11.71)	71 (1 study)	⊕⊝⊝⊝ **very low**[1,2]	
	6 per 100	**14 per 100** (3 to 67)				
	Moderate					
Exacerbación pulmonar Follow-up: 3 a 12 months	**Study population**		**RR 0.78** (0.59 to 1.03)	245 (1 study)	⊕⊕⊝⊝ **low**[1,2]	
	51 per 100	**40 per 100** (30 to 53)				
	Moderate					
Hospitalizaciones Follow-up: 3 a 12 months	**Study population**		**RR 0.72** (0.60 to 0.86)	946 (3 studies)	⊕⊕⊕⊝ **moderate**[1]	
	40 per 100	**29 per 100** (24 to 34)				
	Moderate					
Aparición de Pseudomonas resistente a tobramicina Follow-up: 3 a 12 months	**Study population**		**RR 2.07** (1.43 to 3.01)	672 (2 studies)	⊕⊕⊝⊝ **low**[1,3]	
	105 per 1000	**217 per 1000** (150 to 315)				
	Moderate					

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

[1] No es clara calidad de los estudios
[2] IC amplios y algunos que sobrepasan el 1
[3] Intervalo de confianza amplio

PLANTILLA DE LECTURA CRÍTICA SIGN EXPERIMENTO CLÍNICO ALEATORIZADO

LISTA DE CHEQUEO METODOLÓGICA: EXPERIMENTO CLÍNICO ALEATORIZADO (ECA)		
Geller DE, Flume PA, Staab D, Fischer R, Loutit JS, Conrad DJ; Mpex 204 Study Group. Levofloxacin inhalation solution (MP-376) in patients with cystic fibrosiswith Pseudomonas aeruginosa. Am J Respir Crit Care Med. 2011 Jun1;183(11):1510-621471106.		
Tema de la guía: Fibrosis Quística		Pregunta No. 14
Evaluado por: Alejandro Colmenares		
SECCIÓN 1. VALIDEZ INTERNA		
En un ECA bien conducido…		MARQUE EN FRENTE CON UNA **X** LA OPCIÓN QUE RESPONDA MEJOR LA PREGUNTA En este estudio este criterio está:
1.1	El estudio aborda una pregunta apropiada y claramente enfocada.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.2	La asignación de los sujetos a cada brazo de tratamiento es aleatoria	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.3	Se utiliza un adecuado método de enmascaramiento en la asignación	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.4	Los sujetos y los investigadores se mantienen ciegos respecto a la asignación al tratamiento	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente

		No está cubierto No está reportado No aplica
1.5	Los grupos de tratamiento y control son similares al inicio del estudio	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.6	La única diferencia entre los grupos es el tratamiento en investigación	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.7	Todos los desenlaces relevantes fueron medidos de una manera estandarizada, válida y reproducible	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.8	¿Qué porcentaje de individuos o grupos reclutados en cada brazo de tratamiento desertó antes de la finalización del estudio?	5 %
1.9	Todos los sujetos son analizados en los grupos a los que fueron originalmente asignados (análisis por intención de tratar)	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.10	Cuando el estudio es multicéntrico, los resultados son comparables entre los centros de estudio.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente

		Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
SECCIÓN 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿En qué medida fue minimizado el riesgo de sesgo en el estudio? Codifique ++, + ó -	+
2.2	En caso de + ó -, ¿En qué sentido podría afectar el sesgo los resultados del estudio?	Si bien el estudio dice que es ciego no está claro como lo realizaron, no se explica si la aleatorización fue enmascarada
2.3	Teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, su evaluación de la metodología utilizada y el poder estadístico del estudio, ¿Tiene certeza de que el efecto global se debe a la intervención en estudio?	Si
2.4	¿Los resultados de este estudio son directamente aplicables al grupo de pacientes objeto de esta GPC?	si
SECCIÓN 3. DESCRPCIÓN DEL ESTUDIO (La siguiente información se requiere para completar las tablas de evidencia, facilitando las comparaciones entre estudios. Por favor complete todas las secciones para las que la información esté disponible). POR FAVOR ESCRIBA CLARO		
3.1	¿Cuántos pacientes fueron incluidos en el estudio? Por favor indique el número en cada brazo al inicio del estudio.	37,38,37,39 TOTAL 151
3.2	¿Cuáles son las características principales de la población de pacientes? *Incluya todas las características relevantes; ej. edad, sexo, origen étnico, comorbilidad, estado de la enfermedad, comunitario/hospitalario.*	Pacientes con 16 a más años , clínicamente estables, y con VEF1 entre 25 y 85%.
3.3	¿Qué intervención (tratamiento, procedimiento) se está investigando en este estudio? *Liste todas las intervenciones cubiertas*	Levofloxacina nebulizada a tres dosis: 120 mg c/24h ; 240 mg c/24h ; 240 mg c/12h por 28 dias
3.4	¿Qué comparaciones se realizan en el estudio? ¿Las comparaciones son entre tratamientos o entre tratamiento y placebo/no tratamiento?	Contra placebo

3.5	¿Por cuánto tiempo fueron seguidos los pacientes en el estudio? *El período de tiempo que los pacientes son seguidos desde el inicio de su participación en el estudio. Anote puntos finales específicos para determinar fin del seguimiento (ej. Muerte, cura). Anote si el seguimiento es más corto al que originalmente se planificó.*	56 días
3.6	¿Qué medidas de desenlace se utilizan en el estudio? *Indique todos los desenlaces que utilizados para medir la efectividad de la intervención en estudio.*	Densidad de pseudomona en esputo y VEF1
3.7	¿Cuál es la magnitud del efecto? *Indique todas las medidas de efecto en las unidades utilizadas en el estudio. Ej. Riesgo relativo o absoluto, NNT, etc. Incluya valores de p y cualquier intervalo de confianza que esté disponible.*	Diferencia promedio en VEF1 Levo a 240 TID: 6.25 %. Placebo -2.36 % p: 0.003
3.8	¿Cómo fue financiado el estudio? *Liste las fuentes de financiación citadas en el artículo, sean gubernamentales, sectores voluntarios o de la industria de la salud.*	Industria
3.9	¿El estudio resulta útil para responder a su pregunta? *Resuma las principales conclusiones del estudio e indique como se relacionan con la pregunta clave.*	si

Pregunta 15:

Author(s):
Date: 2014-06-27
Question: Should macrólidos vs no usarlos be used for mejorar el VEF1 y disminuir las exacerbaciones ?
Settings:
Bibliography:

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Macrólidos	No usarlos	Relative (95% CI)	Absolute		
VEF1 a los 4 meses (Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	none	60	63	-	MD 5.19 higher (0.31 lower to 10.68 higher)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
VEF1 a los 6 meses (Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	269	280	-	MD 3.97 higher (1.74 to 6.19 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
VEF1 a los 8 meses (Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2,3]	none	40	42	-	MD 4.40 higher (3.25 lower to 12.05 higher)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
VEF1 a los 12 meses (Better indicated by lower values)												

1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	40	42	-	MD 2.80 lower (10.04 lower to 4.44 higher)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
exacerbaciones a los 6 meses												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	187/299 (62.5%)	145/310 (46.8%)	OR 1.96 (1.15 to 3.33)	165 more per 1000 (from 35 more to 278 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
								0%		-		
adquisición de S. aureus macrólido resistente												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	33/89 (37.1%)	8/76 (10.5%)	OR 2.14 (11.71 to 3.33)	96 more per 1000 (from 176 more to 474 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
								0%		-		
Adquisición de H. influenzaea macròlido resistente												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	10/124 (8.1%)	1/116 (0.86%)	OR 10.09 (1.27 to 80.09)	72 more per 1000 (from 2 more to 402 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
								0%		-		

[1] VEF1 a los 4 meses. DM: 5.19 (IC al 95% de -0.31, 10.68]).
[2] VEF1 a los 12 meses. DM: -2.80 (IC al 95% de -10.04, 4.44
[3] VEF1 a los 8 meses. DM: 4.40 (IC al 95% de [-3.25, 12.05])

Pregunta 16:

Esteroides inhalados compared to placebo for Fibrosis quistica

Patient or population: patients with Fibrosis quistica
Settings:
Intervention: Esteroides inhalados
Comparison: placebo

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI) Assumed risk Placebo	Corresponding risk Esteroides inhalados	Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
Promedio en el VEF1 a los 6 meses Follow-up: mean 6 months		The mean promedio en el vef1 a los 6 meses in the intervention groups was **0.16 higher** (0.27 lower to 0.59 higher)		33 (1 study)	⊕⊕⊕⊖ **moderate**[1]	
Promedio en el VEF1 a los 24 meses Follow-up: mean 6 months		The mean promedio en el vef1 a los 24 meses in the intervention groups was **0.24 higher** (0.340 lower to 0.82 higher)		17 (1 study)	⊕⊕⊕⊖ **moderate**[1]	
Porcentaje de VEF1 prdicho a los 30 dias Follow-up: mean 30 days		The mean porcentaje de vef1 prdicho a los 30 dias in the intervention groups was **3.60 higher** (5.13 lower to 12.33 higher)		49 (1 study)	See comment	
Velocidad de crecimiento		The mean velocidad de crecimiento in the intervention groups was **1.53 lower** (2.37 to 0.69 lower)		27 (1 study)	⊕⊕⊕⊕ **high**	

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval;

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

[1] Intervalo amplio que cruza la linea de no efecto

Author(s):
Date: 2014-06-16
Question: Should Esteroides inhalados vs placebo be used for Fibrosis quistica?
Settings:
Bibliography:

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Esteroides inhalados	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Promedio en el VEF1 a los 6 meses (follow-up mean 6 months; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	none	18	15	-	MD 0.16 higher (0.27 lower to 0.59 higher)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Promedio en el VEF1 a los 24 meses (follow-up mean 6 months; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	none	8	9	-	MD 0.24 higher (0.340 lower to 0.82 higher)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
Porcentaje de VEF1 prdicho a los 30 dias (follow-up mean 30 days; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	none	25	24	-	MD 3.60 higher (5.13 lower to 12.33 higher)		CRITICAL
Velocidad de crecimiento (Better indicated by lower values)												

1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	12	15	-	MD 1.53 lower (2.37 to 0.69 lower)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

[1] Intervalo amplio que cruza la linea de no efecto

Pregunta 17:

Ibuprofén compared to Placebo for Fibrosis Quística

Patient or population: patients with Fibrosis Quística
Settings:
Intervention: Ibuprofén
Comparison: Placebo

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI) Assumed risk **Placebo**	Corresponding risk **Ibuprofén**	Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
cambio Cambio del % predicho del VEF1 con diferencia de medias. Scale from: 0 to 2. Follow-up: 2-4 years	The mean cambio cambio del % predicho del vef1 in the control groups was **1.32**	The mean cambio cambio del % predicho del vef1 in the intervention groups was **01.32 higher** (0.21 to 2.42 higher)		226 (2 studies)	⊕⊕⊖⊖ **low**[1,2]	

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval;

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

[1] la tabla de características de los estudios indican que hubo diferencias metodológicas entre los estudios, duración y significativas pérdidas en el seguimiento en los estudios tenidos en cuenta para la revisión, lo que puede afectar la aplicabilidad de los resultados para la población de interés.

[2] Los estudios individuales tienen bajo número de participantes, y no permite evaluar subgrupos, además los intervalos de confianza para los desenlaces de interés son amplios

Pregunta 18:

Author(s):
Date: 2014-06-10
Question: Should Dornasa alfa vs placebo be used for Fibrosis Quistica?
Settings:
Bibliography:

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Dornasa alfa	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute		
Cambio relativo en el VEF1 al mes (follow-up mean 1 months; Better indicated by lower values)												
4	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	121	127	-	MD 9.92 higher (6.921293 to 0 higher)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Cambio relativo en el VEF1 a los 3 meses (follow-up mean 3 months; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	158	162	-	MD 7.30 higher (4.04 to 10.56 higher)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Cambio relativo en el VEF1 a los 6 meses (follow-up median 6 months; Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	322	325	-	MD 5.80 higher (3.99 to 7.61 higher)		CRITICAL
Cambio relativo en el VEF1 a los 2 años (Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	204	206	-	MD 3.24 higher (1.03 to 5.45 higher)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL

[1] Falta claridad en algunos aspectos claves de cada estudio

[2] Intervalo de confianza amplio

Dornasa alfa compared to placebo for Fibrosis Quistica

Patient or population: patients with Fibrosis Quistica
Settings:
Intervention: Dornasa alfa
Comparison: placebo

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI) Assumed risk Placebo	Corresponding risk Dornasa alfa	Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
Cambio relativo en el VEF1 al mes Follow-up: mean 1 months		The mean cambio relativo en el vef1 al mes in the intervention groups was **9.92 higher** (6.921293 to 0 higher)		248 (4 studies)	⊕⊕⊝⊝ low[1,2]	
Cambio relativo en el VEF1 a los 3 meses Follow-up: mean 3 months		The mean cambio relativo en el vef1 a los 3 meses in the intervention groups was **7.30 higher** (4.04 to 10.56 higher)		320 (1 study)	⊕⊕⊝⊝ low[1,2]	
Cambio relativo en el VEF1 a los 6 meses Follow-up: median 6 months		The mean cambio relativo en el vef1 a los 6 meses in the intervention groups was **5.80 higher** (3.99 to 7.61 higher)		647 (1 study)	⊕⊕⊝⊝ low[1,2]	
Cambio relativo en el VEF1 a los 2 años		The mean cambio relativo en el vef1 a los 2 años in the intervention groups was **3.24 higher** (1.03 to 5.45 higher)		410 (1 study)	⊕⊕⊝⊝ low[1,2]	

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval;

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

[1] Falta claridad en algunos aspectos claves de cada estudio
[2] Intervalo de confianza amplio

Pregunta 19:

Solución Salina Hipertónica compared to Placebo for Fibrosis Quística

Patient or population: patients with Fibrosis Quística
Settings: Mayores de 6 años
Intervention: Solución Salina Hipertónica
Comparison: Placebo

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Assumed risk **Placebo**	Corresponding risk **Solución Salina Hipertónica**				
Cambio en el VEF1 Diferencia de medias del % del predicho Follow-up: 4-48 weeks	**Study population**		Not estimable	0 (2 studies)	See comment	
	See comment	See comment				
	Moderate					

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio;

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

Pregunta 20:

PLANTILLA DE LECTURA CRÍTICA SIGN EXPERIMENTO CLÍNICO ALEATORIZADO

LISTA DE CHEQUEO METODOLÓGICA: EXPERIMENTO CLÍNICO ALEATORIZADO (ECA)		
McIlwaine MP, Alarie N, Davidson GF, Lands LC, Ratjen F, Milner R, Owen B, Agnew JL. Long-term multicentrerandomised controlled study of high frequency chest wall oscillation versus positive expiratory pressure mask in cystic fibrosis. Thorax. 2013 Aug;68(8):746-51		
Tema de la guía: Fibrosis Quística		Pregunta No. 20
Evaluado por: Alejandro Colmenares		
SECCIÓN 1. VALIDEZ INTERNA		
En un ECA bien conducido…		MARQUE EN FRENTE CON UNA **X** LA OPCIÓN QUE RESPONDA MEJOR LA PREGUNTA En este estudio este criterio está:
1.1	El estudio aborda una pregunta apropiada y claramente enfocada.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.2	La asignación de los sujetos a cada brazo de tratamiento es aleatoria	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.3	Se utiliza un adecuado método de enmascaramiento en la asignación	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica

1.4	Los sujetos y los investigadores se mantienen ciegos respecto a la asignación al tratamiento	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.5	Los grupos de tratamiento y control son similares al inicio del estudio	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.6	La única diferencia entre los grupos es el tratamiento en investigación	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.7	Todos los desenlaces relevantes fueron medidos de una manera estandarizada, válida y reproducible	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.8	¿Qué porcentaje de individuos o grupos reclutados en cada brazo de tratamiento desertó antes de la finalización del estudio?	18 %
1.9	Todos los sujetos son analizados en los grupos a los que fueron originalmente asignados (análisis por intención de tratar)	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado

		No aplica
1.10	Cuando el estudio es multicéntrico, los resultados son comparables entre los centros de estudio.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
SECCIÓN 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿En qué medida fue minimizado el riesgo de sesgo en el estudio? Codifique ++, + ó -	+
2.2	En caso de + ó -, ¿En qué sentido podría afectar el sesgo los resultados del estudio?	Si bien hay buena aleatorización, y las cointervenciones se distribuyeron de manera homogénea en ambos grupos, todos los pacientes recibían diferentes tratamientos que pueden alterar el principal desenlace, pero no los secundarios. El estudio fue detenido precozmente por un incremento en los efectos adversos del grupo tratado
2.3	Teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, su evaluación de la metodología utilizada y el poder estadístico del estudio, ¿Tiene certeza de que el efecto global se debe a la intervención en estudio?	Si
2.4	¿Los resultados de este estudio son directamente aplicables al grupo de pacientes objeto de esta GPC?	Si
SECCIÓN 3. DESCRPCIÓN DEL ESTUDIO (La siguiente información se requiere para completar las tablas de evidencia, facilitando las comparaciones entre estudios. Por favor complete todas las secciones para las que la información esté disponible). POR FAVOR ESCRIBA CLARO		
3.1	¿Cuántos pacientes fueron incluidos en el estudio? Por favor indique el número en cada brazo al inicio del estudio.	107 pacientes en total
3.2	¿Cuáles son las características principales de la población de pacientes? *Incluya todas las características relevantes; ej. edad, sexo, origen étnico, comorbilidad, estado de la enfermedad,*	Pacientes con fibrosis quística entre los 6 y 47 años con enfermedad pulmonar leve

	comunitario/hospitalario.	
3.3	¿Qué intervención (tratamiento, procedimiento) se está investigando en este estudio? *Liste todas las intervenciones cubiertas*	Presión expiratoria positiva
3.4	¿Qué comparaciones se realizan en el estudio? ¿Las comparaciones son entre tratamientos o entre tratamiento y placebo/no tratamiento?	oscilación de alta frecuencia torácica
3.5	¿Por cuánto tiempo fueron seguidos los pacientes en el estudio? *El período de tiempo que los pacientes son seguidos desde el inicio de su participación en el estudio. Anote puntos finales específicos para determinar fin del seguimiento (ej. Muerte, cura). Anote si el seguimiento es más corto al que originalmente se planificó.*	1 año
3.6	¿Qué medidas de desenlace se utilizan en el estudio? *Indique todos los desenlaces que utilizados para medir la efectividad de la intervención en estudio.*	Numero de exacerbaciones que requieren antibióticos Numero de exacerbaciones que requieren antibióticos orales o inhalados Numero de exacerbaciones que requieren antibióticos IV
3.7	¿Cuál es la magnitud del efecto? *Indique todas las medidas de efecto en las unidades utilizadas en el estudio. Ej. Riesgo relativo o absoluto, NNT, etc. Incluya valores de p y cualquier intervalo de confianza que esté disponible.*	número de exacerbaciones que requirieron antibióticos que favorece al grupo de PEP (49 vs. 96 p= 0.07) en un menor tiempo hasta la aparición de la primera exacerbación (220 días para PEP vs. 115 días para la oscilación torácica p=0.02).

3.8	¿Cómo fue financiado el estudio? *Liste las fuentes de financiación citadas en el artículo, sean gubernamentales, sectores voluntarios o de la industria de la salud.*	Fundación de Fibrosis Quística e industria que elabora el dispositivo
3.9	¿El estudio resulta útil para responder a su pregunta? *Resuma las principales conclusiones del estudio e indique como se relacionan con la pregunta clave.*	Si

PLANTILLA DE LECTURA CRÍTICA SIGN EXPERIMENTO CLÍNICO ALEATORIZADO

LISTA DE CHEQUEO METODOLÓGICA: EXPERIMENTO CLÍNICO ALEATORIZADO (ECA)		
Osman LP, Roughton M, Hodson ME, Pryor JA. Short-term comparative study of high frequency chest wall oscillation and European airway clearance techniques in patients with cystic fibrosis. Thorax. 2010 Mar;65(3):196-200		
Tema de la guía: Fibrosis Quística		Pregunta No. 20
Evaluado por: Alejandro Colmenares		
SECCIÓN 1. VALIDEZ INTERNA		
En un ECA bien conducido…		MARQUE EN FRENTE CON UNA **X** LA OPCIÓN QUE RESPONDA MEJOR LA PREGUNTA En este estudio este criterio está:
1.1	El estudio aborda una pregunta apropiada y claramente enfocada.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente

		No está cubierto No está reportado No aplica
1.2	La asignación de los sujetos a cada brazo de tratamiento es aleatoria	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.3	Se utiliza un adecuado método de enmascaramiento en la asignación	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.4	Los sujetos y los investigadores se mantienen ciegos respecto a la asignación al tratamiento	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.5	Los grupos de tratamiento y control son similares al inicio del estudio	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica

1.6	La única diferencia entre los grupos es el tratamiento en investigación	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.7	Todos los desenlaces relevantes fueron medidos de una manera estandarizada, válida y reproducible	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.8	¿Qué porcentaje de individuos o grupos reclutados en cada brazo de tratamiento desertó antes de la finalización del estudio?	4 %
1.9	Todos los sujetos son analizados en los grupos a los que fueron originalmente asignados (análisis por intención de tratar)	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.10	Cuando el estudio es multicéntrico, los resultados son comparables entre los centros de estudio.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
SECCIÓN 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿En qué medida fue minimizado el riesgo de sesgo en el estudio? Codifique ++, + ó -	++

2.2	En caso de + ó -, ¿En qué sentido podría afectar el sesgo los resultados del estudio?	
2.3	Teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, su evaluación de la metodología utilizada y el poder estadístico del estudio, ¿Tiene certeza de que el efecto global se debe a la intervención en estudio?	Si
2.4	¿Los resultados de este estudio son directamente aplicables al grupo de pacientes objeto de esta GPC?	Si
SECCIÓN 3. DESCRPCIÓN DEL ESTUDIO (La siguiente información se requiere para completar las tablas de evidencia, facilitando las comparaciones entre estudios. Por favor complete todas las secciones para las que la información esté disponible). POR FAVOR ESCRIBA CLARO		
3.1	¿Cuántos pacientes fueron incluidos en el estudio? Por favor indique el número en cada brazo al inicio del estudio.	29 pacientes en total
3.2	¿Cuáles son las características principales de la población de pacientes? *Incluya todas las características relevantes; ej. edad, sexo, origen étnico, comorbilidad, estado de la enfermedad, comunitario/hospitalario.*	29 pacientes con edad promedio de 29.4 años, hospitalizados por un episodio de exacerbación pulmonar
3.3	¿Qué intervención (tratamiento, procedimiento) se está investigando en este estudio? *Liste todas las intervenciones cubiertas*	oscilación torácica de alta frecuencia
3.4	¿Qué comparaciones se realizan en el estudio? ¿Las comparaciones son entre tratamientos o entre tratamiento y placebo/no tratamiento?	Técnicas de limpieza de la vía aérea (respiración cíclica activa y drenaje autogénico principalmente).
3.5	¿Por cuánto tiempo fueron seguidos los pacientes en el estudio? *El período de tiempo que los pacientes son seguidos desde el inicio de su participación en el estudio. Anote puntos finales específicos para determinar fin del seguimiento (ej. Muerte, cura). Anote si el seguimiento es más corto al que originalmente se planificó.*	Las pruebas se tomaban luego de cada terapia las cuales duraron aprox. 8 dias

3.6	¿Qué medidas de desenlace se utilizan en el estudio? *Indique todos los desenlaces que utilizados para medir la efectividad de la intervención en estudio.*	Peso del esputo expectorado luego de una sesión
3.7	¿Cuál es la magnitud del efecto? *Indique todas las medidas de efecto en las unidades utilizadas en el estudio. Ej. Riesgo relativo o absoluto, NNT, etc. Incluya valores de p y cualquier intervalo de confianza que esté disponible.*	Peso promedio de esputo expectorado fue significativamente mayor (9.1 vs. 4.6 g. $p< 0.001$) en el grupo control, no se encontraron cambios en el VEF1 por ninguna de las dos técnicas
3.8	¿Cómo fue financiado el estudio? *Liste las fuentes de financiación citadas en el artículo, sean gubernamentales, sectores voluntarios o de la industria de la salud.*	Fundación de Fibrosis Quística e industria que elabora el dispositivo

3.9	¿El estudio resulta útil para responder a su pregunta? *Resuma las principales conclusiones del estudio e indique como se relacionan con la pregunta clave.*	Si

Pregunta 22:

PLANTILLA DE LECTURA CRÍTICA SIGN EXPERIMENTO CLÍNICO ALEATORIZADO

LISTA DE CHEQUEO METODOLÓGICA: EXPERIMENTO CLÍNICO ALEATORIZADO (ECA)		
Borowitz D, Stevens C, Brettman LR, Campion M, Chatfield B, Cipolli M; Liprotamase 726 Study Group. International phase III trial of liprotamase efficacy and safety in pancreatic-insufficient cystic fibrosis patients. J Cyst Fibros. 2011 Dec;10(6):443-52.		
Tema de la guía: Fibrosis Quística		Pregunta No. 22
Evaluado por: Alejandro Colmenares		
SECCIÓN 1. VALIDEZ INTERNA		
En un ECA bien conducido…		MARQUE EN FRENTE CON UNA **X** LA OPCIÓN QUE RESPONDA MEJOR LA PREGUNTA En este estudio este criterio está:
1.1	El estudio aborda una pregunta apropiada y claramente enfocada.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica

1.2	La asignación de los sujetos a cada brazo de tratamiento es aleatoria	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.3	Se utiliza un adecuado método de enmascaramiento en la asignación	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.4	Los sujetos y los investigadores se mantienen ciegos respecto a la asignación al tratamiento	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.5	Los grupos de tratamiento y control son similares al inicio del estudio	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.6	La única diferencia entre los grupos es el tratamiento en investigación	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica

1.7	Todos los desenlaces relevantes fueron medidos de una manera estandarizada, válida y reproducible	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.8	¿Qué porcentaje de individuos o grupos reclutados en cada brazo de tratamiento desertó antes de la finalización del estudio?	3 %
1.9	Todos los sujetos son analizados en los grupos a los que fueron originalmente asignados (análisis por intención de tratar)	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.10	Cuando el estudio es multicéntrico, los resultados son comparables entre los centros de estudio.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
SECCIÓN 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿En qué medida fue minimizado el riesgo de sesgo en el estudio? Codifique ++, + ó -	+
2.2	En caso de + ó -, ¿En qué sentido podría afectar el sesgo los resultados del estudio?	Había tratamiento por un mes previo al retiro de 6 días para evaluación de resultados

2.3	Teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, su evaluación de la metodología utilizada y el poder estadístico del estudio, ¿Tiene certeza de que el efecto global se debe a la intervención en estudio?	Si
2.4	¿Los resultados de este estudio son directamente aplicables al grupo de pacientes objeto de esta GPC?	si
SECCIÓN 3. DESCRPCIÓN DEL ESTUDIO (La siguiente información se requiere para completar las tablas de evidencia, facilitando las comparaciones entre estudios. Por favor complete todas las secciones para las que la información esté disponible). POR FAVOR ESCRIBA CLARO		
3.1	¿Cuántos pacientes fueron incluidos en el estudio? Por favor indique el número en cada brazo al inicio del estudio.	138 pacientes
3.2	¿Cuáles son las características principales de la población de pacientes? *Incluya todas las características relevantes; ej. edad, sexo, origen étnico, comorbilidad, estado de la enfermedad, comunitario/hospitalario.*	Pacientes mayores de 7 años con fibrosis quística y insuficiencia pancreática exocrina con estado nutricional variable
3.3	¿Qué intervención (tratamiento, procedimiento) se está investigando en este estudio? *Liste todas las intervenciones cubiertas*	liprotamase: 1 capsula con cada comida (5 al dia)
3.4	¿Qué comparaciones se realizan en el estudio? ¿Las comparaciones son entre tratamientos o entre tratamiento y placebo/no tratamiento?	placebo
3.5	¿Por cuánto tiempo fueron seguidos los pacientes en el estudio? *El período de tiempo que los pacientes son seguidos desde el inicio de su participación en el estudio. Anote puntos finales específicos para determinar fin del seguimiento (ej. Muerte, cura). Anote si el seguimiento es más corto al que*	9 semanas aproximadamente

	originalmente se planificó.	
3.6	¿Qué medidas de desenlace se utilizan en el estudio? *Indique todos los desenlaces que utilizados para medir la efectividad de la intervención en estudio.*	Coeficiente de absorción de lípidos (CFA) Coeficiente de absorción de nitrógeno (CNA)
3.7	¿Cuál es la magnitud del efecto? *Indique todas las medidas de efecto en las unidades utilizadas en el estudio. Ej. Riesgo relativo o absoluto, NNT, etc. Incluya valores de p y cualquier intervalo de confianza que esté disponible.*	CFA en pacientes con insuficiencia < 40%: 21.2 % vs. 6.0 %. Diferencia 15.1 %p= 0.001 CFA en pacientes con insuficiencia > 40% pero < 80%: 7.7 % vs.0.9 %. Diferencia 8.6 % p= 0.006 CFA total: 13.8 % vs. 3.2%. Diferencia 10.6 % p= 0.001
3.8	¿Cómo fue financiado el estudio? *Liste las fuentes de financiación citadas en el artículo, sean gubernamentales, sectores voluntarios o de la industria de la salud.*	La industria participó en el diseño, recolección de datos, análisis e interpretación de los datos del estudio y la decisión de publicar
3.9	¿El estudio resulta útil para responder a su pregunta? *Resuma las principales conclusiones del estudio e indique como se relacionan con la pregunta clave.*	si

PLANTILLA DE LECTURA CRÍTICA SIGN EXPERIMENTO CLÍNICO ALEATORIZADO

LISTA DE CHEQUEO METODOLÓGICA: EXPERIMENTO CLÍNICO ALEATORIZADO (ECA)		
Borowitz D, Stevens C, Brettman LR, Campion M, Wilschanski M, Thompson H; Liprotamase 767 Study Group. Liprotamase long-term safety and support of nutritional status in pancreatic-insufficient cystic fibrosis. J PediatrGastroenterolNutr. 2012 Feb;54(2):248-57.		
Tema de la guía: Fibrosis Quística		Pregunta No. 22
Evaluado por: Alejandro Colmenares		
SECCIÓN 1. VALIDEZ INTERNA		
En un ECA bien conducido…		MARQUE EN FRENTE CON UNA **X** LA OPCIÓN QUE RESPONDA MEJOR LA PREGUNTA En este estudio este criterio está:
1.1	El estudio aborda una pregunta apropiada y claramente enfocada.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.2	La asignación de los sujetos a cada brazo de tratamiento es aleatoria	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.3	Se utiliza un adecuado método de enmascaramiento en la asignación	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.4	Los sujetos y los investigadores se mantienen ciegos respecto a la asignación al tratamiento	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente

		No está cubierto No está reportado No aplica
1.5	Los grupos de tratamiento y control son similares al inicio del estudio	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.6	La única diferencia entre los grupos es el tratamiento en investigación	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.7	Todos los desenlaces relevantes fueron medidos de una manera estandarizada, válida y reproducible	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.8	¿Qué porcentaje de individuos o grupos reclutados en cada brazo de tratamiento desertó antes de la finalización del estudio?	32 %
1.9	Todos los sujetos son analizados en los grupos a los que fueron originalmente asignados (análisis por intención de tratar)	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.10	Cuando el estudio es multicéntrico, los resultados son comparables entre los centros de estudio.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente

		Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
SECCIÓN 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿En qué medida fue minimizado el riesgo de sesgo en el estudio? Codifique ++, + ó -	+
2.2	En caso de + ó -, ¿En qué sentido podría afectar el sesgo los resultados del estudio?	La información final se obtiene de solo el 67.8% de los pacientes y no se tomaron en cuenta ninguna posible cointervención que hayan recibido los pacientes y que no existe un grupo control.
2.3	Teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, su evaluación de la metodología utilizada y el poder estadístico del estudio, ¿Tiene certeza de que el efecto global se debe a la intervención en estudio?	Si
2.4	¿Los resultados de este estudio son directamente aplicables al grupo de pacientes objeto de esta GPC?	si
SECCIÓN 3. DESCRPCIÓN DEL ESTUDIO (La siguiente información se requiere para completar las tablas de evidencia, facilitando las comparaciones entre estudios. Por favor complete todas las secciones para las que la información esté disponible). POR FAVOR ESCRIBA CLARO		
3.1	¿Cuántos pacientes fueron incluidos en el estudio? Por favor indique el número en cada brazo al inicio del estudio.	214 pacientes
3.2	¿Cuáles son las características principales de la población de pacientes? *Incluya todas las características relevantes; ej. edad, sexo, origen étnico, comorbilidad, estado de la enfermedad, comunitario/hospitalario.*	Pacientes mayores de 7 años con fibrosis quística y insuficiencia pancreática exocrina
3.3	¿Qué intervención (tratamiento, procedimiento) se está investigando en este estudio? *Liste todas las intervenciones cubiertas*	liprotamase: 1 capsula con cada comida (5 al dia). Aunque el promedio de cápsulas fue de 5.5, siendo hasta de 10.6 en los mayores de 17 años
3.4	¿Qué comparaciones se realizan en el estudio? ¿Las comparaciones son entre tratamientos o entre tratamiento y placebo/no tratamiento?	No hay grupo comparador

3.5	¿Por cuánto tiempo fueron seguidos los pacientes en el estudio? *El período de tiempo que los pacientes son seguidos desde el inicio de su participación en el estudio. Anote puntos finales específicos para determinar fin del seguimiento (ej. Muerte, cura). Anote si el seguimiento es más corto al que originalmente se planificó.*	1 año
3.6	¿Qué medidas de desenlace se utilizan en el estudio? *Indique todos los desenlaces que utilizados para medir la efectividad de la intervención en estudio.*	Treatment-emergent adverse events (TEAEs) Serious adverse events (SAEs) Suspensión del TTO
3.7	¿Cuál es la magnitud del efecto? *Indique todas las medidas de efecto en las unidades utilizadas en el estudio. Ej. Riesgo relativo o absoluto, NNT, etc. Incluya valores de p y cualquier intervalo de confianza que esté disponible.*	Treatment-emergent adverse events (TEAEs). 98% al meno 1 Serious adverse events (SAEs): 28.5 % Suspensión del TTO: 16.8 %
3.8	¿Cómo fue financiado el estudio? *Liste las fuentes de financiación citadas en el artículo, sean gubernamentales, sectores voluntarios o de la industria de la salud.*	La industria participó en el diseño, recolección de datos, análisis e interpretación de los datos del estudio y la decisión de publicar
3.9	¿El estudio resulta útil para responder a su pregunta? *Resuma las principales conclusiones del estudio e indique como se relacionan con la pregunta clave.*	si

PLANTILLA DE LECTURA CRÍTICA SIGN EXPERIMENTO CLÍNICO ALEATORIZADO

LISTA DE CHEQUEO METODOLÓGICA: EXPERIMENTO CLÍNICO ALEATORIZADO (ECA)		
Chazalette JP. A double-blind placebo-controlled trial of a pancreatic enzyme formulation (Panzytrat® 25 000) in the treatment of impaired lipid digestion in patients with cystic fibrosis. Drug Invest. 1993;5(5):274-80		
Tema de la guía: Fibrosis Quística		Pregunta No. 22
Evaluado por: Alejandro Colmenares		
SECCIÓN 1. VALIDEZ INTERNA		
En un ECA bien conducido…		MARQUE EN FRENTE CON UNA **X** LA OPCIÓN QUE RESPONDA MEJOR LA PREGUNTA En este estudio este criterio está:
1.1	El estudio aborda una pregunta apropiada y claramente enfocada.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.2	La asignación de los sujetos a cada brazo de tratamiento es aleatoria	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.3	Se utiliza un adecuado método de enmascaramiento en la asignación	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.4	Los sujetos y los investigadores se mantienen ciegos respecto a la asignación al tratamiento	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente

		No está cubierto No está reportado No aplica
1.5	Los grupos de tratamiento y control son similares al inicio del estudio	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.6	La única diferencia entre los grupos es el tratamiento en investigación	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.7	Todos los desenlaces relevantes fueron medidos de una manera estandarizada, válida y reproducible	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.8	¿Qué porcentaje de individuos o grupos reclutados en cada brazo de tratamiento desertó antes de la finalización del estudio?	0 %
1.9	Todos los sujetos son analizados en los grupos a los que fueron originalmente asignados (análisis por intención de tratar)	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.10	Cuando el estudio es multicéntrico, los resultados son comparables entre los centros de estudio.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente

		Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
SECCIÓN 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿En qué medida fue minimizado el riesgo de sesgo en el estudio? Codifique ++, + ó -	-
2.2	En caso de + ó -, ¿En qué sentido podría afectar el sesgo los resultados del estudio?	Si bien el estudio esta descrito como aleatorizado y doble ciego en ningún momento se explica cómo se realizaron estos procedimientos
2.3	Teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, su evaluación de la metodología utilizada y el poder estadístico del estudio, ¿Tiene certeza de que el efecto global se debe a la intervención en estudio?	Si, haciendo la salvedad de los posibles sesgos
2.4	¿Los resultados de este estudio son directamente aplicables al grupo de pacientes objeto de esta GPC?	si
SECCIÓN 3. DESCRPCIÓN DEL ESTUDIO (La siguiente información se requiere para completar las tablas de evidencia, facilitando las comparaciones entre estudios. Por favor complete todas las secciones para las que la información esté disponible). POR FAVOR ESCRIBA CLARO		
3.1	¿Cuántos pacientes fueron incluidos en el estudio? Por favor indique el número en cada brazo al inicio del estudio.	14 pacientes
3.2	¿Cuáles son las características principales de la población de pacientes? *Incluya todas las características relevantes; ej. edad, sexo, origen étnico, comorbilidad, estado de la enfermedad, comunitario/hospitalario.*	Pacientes con un promedio de edad de 12 años con fibrosis quística e insuficiencia pancreática
3.3	¿Qué intervención (tratamiento, procedimiento) se está investigando en este estudio? *Liste todas las intervenciones cubiertas*	Panzytrat 2,4 0 6 capsulas de acuerdo a la edad por 8 dias
3.4	¿Qué comparaciones se realizan en el estudio? ¿Las comparaciones son entre tratamientos o entre	Placebo

	tratamiento y placebo/no tratamiento?	
3.5	¿Por cuánto tiempo fueron seguidos los pacientes en el estudio? *El período de tiempo que los pacientes son seguidos desde el inicio de su participación en el estudio. Anote puntos finales específicos para determinar fin del seguimiento (ej. Muerte, cura). Anote si el seguimiento es más corto al que originalmente se planificó.*	8 días
3.6	¿Qué medidas de desenlace se utilizan en el estudio? *Indique todos los desenlaces que utilizados para medir la efectividad de la intervención en estudio.*	Cambio en el coeficiente de absorción de lípidos. Cambio en el peso promedio de las heces.
3.7	¿Cuál es la magnitud del efecto? *Indique todas las medidas de efecto en las unidades utilizadas en el estudio. Ej. Riesgo relativo o absoluto, NNT, etc. Incluya valores de p y cualquier intervalo de confianza que esté disponible.*	Cambio en el coeficiente de absorción de lípidos: 25% vs.-10% p= 0.007 Cambio en el peso promedio de las heces. -46% vs. 36% p= 0.007
3.8	¿Cómo fue financiado el estudio? *Liste las fuentes de financiación citadas en el artículo, sean gubernamentales, sectores voluntarios o de la industria de la salud.*	No lo dicen
3.9	¿El estudio resulta útil para responder a su pregunta? *Resuma las principales conclusiones del estudio e indique como se relacionan con la pregunta clave.*	si

PLANTILLA DE LECTURA CRÍTICA SIGN EXPERIMENTO CLÍNICO ALEATORIZADO

LISTA DE CHEQUEO METODOLÓGICA: EXPERIMENTO CLÍNICO ALEATORIZADO (ECA)		
Graff GR, Maguiness K, McNamara J, Morton R, Boyd D, Beckmann K, Bennett D.Efficacy and tolerability of a new formulation of pancrelipase delayed-releasecapsules in children aged 7 to 11 years with exocrine pancreatic insufficiencyand cystic fibrosis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled,two-period crossover, superiority study. ClinTher. 2010 Jan;32(1):89-103.		
Tema de la guía: Fibrosis Quística		Pregunta No. 22
Evaluado por: Alejandro Colmenares		
SECCIÓN 1. VALIDEZ INTERNA		
En un ECA bien conducido…		MARQUE EN FRENTE CON UNA **X** LA OPCIÓN QUE RESPONDA MEJOR LA PREGUNTA En este estudio este criterio está:
1.1	El estudio aborda una pregunta apropiada y claramente enfocada.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.2	La asignación de los sujetos a cada brazo de tratamiento es aleatoria	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.3	Se utiliza un adecuado método de enmascaramiento en la asignación	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado

		No aplica
1.4	Los sujetos y los investigadores se mantienen ciegos respecto a la asignación al tratamiento	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.5	Los grupos de tratamiento y control son similares al inicio del estudio	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.6	La única diferencia entre los grupos es el tratamiento en investigación	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.7	Todos los desenlaces relevantes fueron medidos de una manera estandarizada, válida y reproducible	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.8	¿Qué porcentaje de individuos o grupos reclutados en cada brazo de tratamiento desertó antes de la finalización del estudio?	1 %
1.9	Todos los sujetos son analizados en los grupos a los que fueron originalmente asignados (análisis por intención de tratar)	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente

		No está cubierto No está reportado No aplica
1.10	Cuando el estudio es multicéntrico, los resultados son comparables entre los centros de estudio.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
SECCIÓN 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿En qué medida fue minimizado el riesgo de sesgo en el estudio? Codifique ++, + ó -	++
2.2	En caso de + ó -, ¿En qué sentido podría afectar el sesgo los resultados del estudio?	
2.3	Teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, su evaluación de la metodología utilizada y el poder estadístico del estudio, ¿Tiene certeza de que el efecto global se debe a la intervención en estudio?	Si
2.4	¿Los resultados de este estudio son directamente aplicables al grupo de pacientes objeto de esta GPC?	si
SECCIÓN 3. DESCRPCIÓN DEL ESTUDIO (La siguiente información se requiere para completar las tablas de evidencia, facilitando las comparaciones entre estudios. Por favor complete todas las secciones para las que la información esté disponible). POR FAVOR ESCRIBA CLARO		
3.1	¿Cuántos pacientes fueron incluidos en el estudio? Por favor indique el número en cada brazo al inicio del estudio.	16 pacientes
3.2	¿Cuáles son las características principales de la población de pacientes? *Incluya todas las características relevantes; ej. edad, sexo, origen étnico, comorbilidad, estado de la enfermedad, comunitario/hospitalario.*	Pacientes entre 7 y 11 añosaños con fibrosis quística y insuficiencia pancreática exocrina

3.3	¿Qué intervención (tratamiento, procedimiento) se está investigando en este estudio? *Liste todas las intervenciones cubiertas*	Pancrelipasa 12.000 U. Por 5 días periodo de lavado de 3 a 14 dias (en donde reciben PERT) y luego Tto por 5 dias
3.4	¿Qué comparaciones se realizan en el estudio? ¿Las comparaciones son entre tratamientos o entre tratamiento y placebo/no tratamiento?	placebo
3.5	¿Por cuánto tiempo fueron seguidos los pacientes en el estudio? *El período de tiempo que los pacientes son seguidos desde el inicio de su participación en el estudio. Anote puntos finales específicos para determinar fin del seguimiento (ej. Muerte, cura). Anote si el seguimiento es más corto al que originalmente se planificó.*	25 días
3.6	¿Qué medidas de desenlace se utilizan en el estudio? *Indique todos los desenlaces que utilizados para medir la efectividad de la intervención en estudio.*	Cambio en CFA
3.7	¿Cuál es la magnitud del efecto? *Indique todas las medidas de efecto en las unidades utilizadas en el estudio. Ej. Riesgo relativo o absoluto, NNT, etc. Incluya valores de p y cualquier intervalo de confianza que esté disponible.*	Cambio en CFA para < 50 %: 81.8 % vs. 37.3 %. Diferencia 44.5 % p= 0.001 Cambio en CFA para > 50%: 84.5 % vs. 64.3 %. Diferencia 20.2 %p= 0.008 Cambio en CFA: 82.8 % vs. 47.4 %. Diferencia 35.4 % p= 0.001
3.8	¿Cómo fue financiado el estudio? *Liste las fuentes de financiación citadas en el artículo, sean gubernamentales, sectores voluntarios o de la industria de la salud.*	La industria participó en el diseño, recolección de datos, análisis e interpretación de los datos del estudio y la decisión de publicar
3.9	¿El estudio resulta útil para responder a su pregunta? *Resuma las principales conclusiones del estudio e indique como se relacionan con la pregunta clave.*	si

PLANTILLA DE LECTURA CRÍTICA SIGN EXPERIMENTO CLÍNICO ALEATORIZADO

LISTA DE CHEQUEO METODOLÓGICA: EXPERIMENTO CLÍNICO ALEATORIZADO (ECA)		
Konstan MW, Liou TG, Strausbaugh SD, Ahrens R, Kanga JF, Graff GR, Moffett K, Millard SL, Nasr SZ, Siméon E, Spénard J, Grondin J. Efficacy and Safety of a New Formulation of Pancrelipase (Ultrase MT20) in the Treatment of Malabsorption in Exocrine Pancreatic Insufficiency in Cystic Fibrosis. Gastroenterol Res Pract. 2010;2010:898193.		
Tema de la guía: Fibrosis Quística		Pregunta No. 22
Evaluado por: Alejandro Colmenares		
SECCIÓN 1. VALIDEZ INTERNA		
En un ECA bien conducido…		MARQUE EN FRENTE CON UNA **X** LA OPCIÓN QUE RESPONDA MEJOR LA PREGUNTA En este estudio este criterio está:
1.1	El estudio aborda una pregunta apropiada y claramente enfocada.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.2	La asignación de los sujetos a cada brazo de tratamiento es aleatoria	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.3	Se utiliza un adecuado método de enmascaramiento en la asignación	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado

		No aplica
1.4	Los sujetos y los investigadores se mantienen ciegos respecto a la asignación al tratamiento	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.5	Los grupos de tratamiento y control son similares al inicio del estudio	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.6	La única diferencia entre los grupos es el tratamiento en investigación	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.7	Todos los desenlaces relevantes fueron medidos de una manera estandarizada, válida y reproducible	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.8	¿Qué porcentaje de individuos o grupos reclutados en cada brazo de tratamiento desertó antes de la finalización del estudio?	16 %
1.9	Todos los sujetos son analizados en los grupos a los que fueron originalmente asignados (análisis por intención de tratar)	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente

		No está cubierto No está reportado No aplica
1.10	Cuando el estudio es multicéntrico, los resultados son comparables entre los centros de estudio.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
SECCIÓN 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿En qué medida fue minimizado el riesgo de sesgo en el estudio? Codifique ++, + ó -	++
2.2	En caso de + ó -, ¿En qué sentido podría afectar el sesgo los resultados del estudio?	
2.3	Teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, su evaluación de la metodología utilizada y el poder estadístico del estudio, ¿Tiene certeza de que el efecto global se debe a la intervención en estudio?	Si,
2.4	¿Los resultados de este estudio son directamente aplicables al grupo de pacientes objeto de esta GPC?	si
SECCIÓN 3. DESCRPCIÓN DEL ESTUDIO (La siguiente información se requiere para completar las tablas de evidencia, facilitando las comparaciones entre estudios. Por favor complete todas las secciones para las que la información esté disponible). POR FAVOR ESCRIBA CLARO		
3.1	¿Cuántos pacientes fueron incluidos en el estudio? Por favor indique el número en cada brazo al inicio del estudio.	31 pacientes
3.2	¿Cuáles son las características principales de la población de pacientes? *Incluya todas las características relevantes; ej. edad, sexo, origen étnico, comorbilidad, estado de la enfermedad, comunitario/hospitalario.*	Pacientes mayores de 7 años con fibrosis quística y insuficiencia pancreática exocrina
3.3	¿Qué intervención (tratamiento, procedimiento) se está	pancrelipaseUltraseMT 2500 U lipasa/kg/comida

	investigando en este estudio? *Liste todas las intervenciones cubiertas*	
3.4	¿Qué comparaciones se realizan en el estudio? ¿Las comparaciones son entre tratamientos o entre tratamiento y placebo/no tratamiento?	placebo

3.5	¿Por cuánto tiempo fueron seguidos los pacientes en el estudio? *El período de tiempo que los pacientes son seguidos desde el inicio de su participación en el estudio. Anote puntos finales específicos para determinar fin del seguimiento (ej. Muerte, cura). Anote si el seguimiento es más corto al que originalmente se planificó.*	5 semanas aproximadamente

3.6	¿Qué medidas de desenlace se utilizan en el estudio? *Indique todos los desenlaces que utilizados para medir la efectividad de la intervención en estudio.*	Coeficiente de absorción de lípidos (CFA) Coeficiente de absorción de nitrógeno (CNA)
3.7	¿Cuál es la magnitud del efecto? *Indique todas las medidas de efecto en las unidades utilizadas en el estudio. Ej. Riesgo relativo o absoluto, NNT, etc. Incluya valores de p y cualquier intervalo de confianza que esté disponible.*	CFA: 88.6 % vs. 53.9 %. Diferencia 34.7 % p= 0.001 CNA: 84.0 % vs. 58.3%. Diferencia 25.7% p= 0.001
3.8	¿Cómo fue financiado el estudio? *Liste las fuentes de financiación citadas en el artículo, sean gubernamentales, sectores voluntarios o de la industria de la salud.*	La industria participó en el diseño, recolección de datos, análisis e interpretación de los datos del estudio y la decisión de publicar

3.9	¿El estudio resulta útil para responder a su pregunta? *Resuma las principales conclusiones del estudio e indique como se relacionan con la pregunta clave.*	si

PLANTILLA DE LECTURA CRÍTICA SIGN EXPERIMENTO CLÍNICO ALEATORIZADO

LISTA DE CHEQUEO METODOLÓGICA: EXPERIMENTO CLÍNICO ALEATORIZADO (ECA)		
Trapnell BC, Strausbaugh SD, Woo MS, Tong SY, Silber SA, Mulberg AE, Leitz G. Efficacy and safety of PANCREAZE® for treatment of exocrine pancreaticinsufficiency due to cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2011 Sep;10(5):350-6		
Tema de la guía: Fibrosis Quística		Pregunta No. 22
Evaluado por: Alejandro Colmenares		
SECCIÓN 1. VALIDEZ INTERNA		
En un ECA bien conducido…		MARQUE EN FRENTE CON UNA **X** LA OPCIÓN QUE RESPONDA MEJOR LA PREGUNTA En este estudio este criterio está:
1.1	El estudio aborda una pregunta apropiada y claramente enfocada.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente

		No está cubierto No está reportado No aplica
1.2	La asignación de los sujetos a cada brazo de tratamiento es aleatoria	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.3	Se utiliza un adecuado método de enmascaramiento en la asignación	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.4	Los sujetos y los investigadores se mantienen ciegos respecto a la asignación al tratamiento	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.5	Los grupos de tratamiento y control son similares al inicio del estudio	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica

1.6	La única diferencia entre los grupos es el tratamiento en investigación	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.7	Todos los desenlaces relevantes fueron medidos de una manera estandarizada, válida y reproducible	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.8	¿Qué porcentaje de individuos o grupos reclutados en cada brazo de tratamiento desertó antes de la finalización del estudio?	19 %
1.9	Todos los sujetos son analizados en los grupos a los que fueron originalmente asignados (análisis por intención de tratar)	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.10	Cuando el estudio es multicéntrico, los resultados son comparables entre los centros de estudio.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
SECCIÓN 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿En qué medida fue minimizado el riesgo de sesgo en el estudio? Codifique ++, + ó -	+
2.2	En caso de + ó -, ¿En qué sentido podría afectar el sesgo los	

	resultados del estudio?	
2.3	Teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, su evaluación de la metodología utilizada y el poder estadístico del estudio, ¿Tiene certeza de que el efecto global se debe a la intervención en estudio?	Si
2.4	¿Los resultados de este estudio son directamente aplicables al grupo de pacientes objeto de esta GPC?	si
SECCIÓN 3. DESCRPCIÓN DEL ESTUDIO (La siguiente información se requiere para completar las tablas de evidencia, facilitando las comparaciones entre estudios. Por favor complete todas las secciones para las que la información esté disponible). POR FAVOR ESCRIBA CLARO		
3.1	¿Cuántos pacientes fueron incluidos en el estudio? Por favor indique el número en cada brazo al inicio del estudio.	40 pacientes
3.2	¿Cuáles son las características principales de la población de pacientes? *Incluya todas las características relevantes; ej. edad, sexo, origen étnico, comorbilidad, estado de la enfermedad, comunitario/hospitalario.*	Pacientes entre 7 y 60 años. Estabilizados con CFA > 80%
3.3	¿Qué intervención (tratamiento, procedimiento) se está investigando en este estudio? *Liste todas las intervenciones cubiertas*	Pancrelipase ajustada para un máximo de 10.000 U lipasa/kg/dia.
3.4	¿Qué comparaciones se realizan en el estudio? ¿Las comparaciones son entre tratamientos o entre tratamiento y placebo/no tratamiento?	Estudio de retiro a placebo
3.5	¿Por cuánto tiempo fueron seguidos los pacientes en el estudio? *El período de tiempo que los pacientes son seguidos desde el inicio de su participación en el estudio. Anote puntos finales específicos para determinar fin del seguimiento (ej. Muerte, cura). Anote si el seguimiento es más corto al que originalmente se planificó.*	15 días aproximadamente
3.6	¿Qué medidas de desenlace se utilizan en el estudio? *Indique todos los desenlaces que utilizados para medir la*	Coeficiente de absorción de lípidos (CFA) Coeficiente de absorción de nitrógeno (CNA)

	efectividad de la intervención en estudio.	
3.7	¿Cuál es la magnitud del efecto? *Indique todas las medidas de efecto en las unidades utilizadas en el estudio. Ej. Riesgo relativo o absoluto, NNT, etc. Incluya valores de p y cualquier intervalo de confianza que esté disponible.*	CFA: 86.8 % vs. 56.4 %. Diferencia 34.1 % p= 0.001 CNA: 82.4 % vs. 57.9%. Diferencia 26.5% p= 0.001
3.8	¿Cómo fue financiado el estudio? *Liste las fuentes de financiación citadas en el artículo, sean gubernamentales, sectores voluntarios o de la industria de la salud.*	La industria participó en el diseño, recolección de datos, análisis e interpretación de los datos del estudio y la decisión de publicar
3.9	¿El estudio resulta útil para responder a su pregunta? *Resuma las principales conclusiones del estudio e indique como se relacionan con la pregunta clave.*	si

PLANTILLA DE LECTURA CRÍTICA SIGN EXPERIMENTO CLÍNICO ALEATORIZADO

LISTA DE CHEQUEO METODOLÓGICA: EXPERIMENTO CLÍNICO ALEATORIZADO (ECA)		
Trapnell BC, Maguiness K, Graff GR, Boyd D, Beckmann K, Caras S. Efficacy and safety of Creon 24,000 in subjects with exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2009 Dec;8(6):370-7.		
Tema de la guía: Fibrosis Quística		Pregunta No. 22
Evaluado por: Alejandro Colmenares		
SECCIÓN 1. VALIDEZ INTERNA		
En un ECA bien conducido…		MARQUE EN FRENTE CON UNA **X** LA OPCIÓN QUE RESPONDA MEJOR LA PREGUNTA En este estudio este criterio está:
1.1	El estudio aborda una pregunta apropiada y claramente enfocada.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente

		Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.2	La asignación de los sujetos a cada brazo de tratamiento es aleatoria	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.3	Se utiliza un adecuado método de enmascaramiento en la asignación	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.4	Los sujetos y los investigadores se mantienen ciegos respecto a la asignación al tratamiento	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.5	Los grupos de tratamiento y control son similares al inicio del estudio	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica

1.6	La única diferencia entre los grupos es el tratamiento en investigación	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.7	Todos los desenlaces relevantes fueron medidos de una manera estandarizada, válida y reproducible	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.8	¿Qué porcentaje de individuos o grupos reclutados en cada brazo de tratamiento desertó antes de la finalización del estudio?	3 %
1.9	Todos los sujetos son analizados en los grupos a los que fueron originalmente asignados (análisis por intención de tratar)	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.10	Cuando el estudio es multicéntrico, los resultados son comparables entre los centros de estudio.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
SECCIÓN 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿En qué medida fue minimizado el riesgo de sesgo en el estudio? Codifique ++, + ó -	+

2.2	En caso de + ó -, ¿En qué sentido podría afectar el sesgo los resultados del estudio?	Periodo de lavado de 3 a 14 días, en donde igual se recibió enzimas.
2.3	Teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, su evaluación de la metodología utilizada y el poder estadístico del estudio, ¿Tiene certeza de que el efecto global se debe a la intervención en estudio?	Si, haciendo la salvedad del periodo inadecuado de lavado
2.4	¿Los resultados de este estudio son directamente aplicables al grupo de pacientes objeto de esta GPC?	si
SECCIÓN 3. DESCRPCIÓN DEL ESTUDIO (La siguiente información se requiere para completar las tablas de evidencia, facilitando las comparaciones entre estudios. Por favor complete todas las secciones para las que la información esté disponible). POR FAVOR ESCRIBA CLARO		
3.1	¿Cuántos pacientes fueron incluidos en el estudio? Por favor indique el número en cada brazo al inicio del estudio.	31 pacientes
3.2	¿Cuáles son las características principales de la población de pacientes? *Incluya todas las características relevantes; ej. edad, sexo, origen étnico, comorbilidad, estado de la enfermedad, comunitario/hospitalario.*	Pacientes mayores de 12 años con fibrosis quística y insuficiencia pancreática exocrina
3.3	¿Qué intervención (tratamiento, procedimiento) se está investigando en este estudio? *Liste todas las intervenciones cubiertas*	Creon (lipasa) para alcanzar 4000 U/g de grasa/día
3.4	¿Qué comparaciones se realizan en el estudio? ¿Las comparaciones son entre tratamientos o entre tratamiento y placebo/no tratamiento?	placebo
3.5	¿Por cuánto tiempo fueron seguidos los pacientes en el estudio? *El período de tiempo que los pacientes son seguidos desde el inicio de su participación en el estudio. Anote puntos finales específicos para determinar fin del seguimiento (ej. Muerte, cura). Anote si el seguimiento es más corto al que originalmente se planificó.*	5 semanas aproximadamente

3.6	¿Qué medidas de desenlace se utilizan en el estudio? *Indique todos los desenlaces que utilizados para medir la efectividad de la intervención en estudio.*	Coeficiente de absorción de lípidos (CFA) Coeficiente de absorción de nitrógeno (CNA)
3.7	¿Cuál es la magnitud del efecto? *Indique todas las medidas de efecto en las unidades utilizadas en el estudio. Ej. Riesgo relativo o absoluto, NNT, etc. Incluya valores de p y cualquier intervalo de confianza que esté disponible.*	CFA: 88.6 % vs. 49.6 %. Diferencia 39.0 %p= 0.001 CNA: 85.1 % vs. 49.9 %. Diferencia 35.2 %p= 0.001
3.8	¿Cómo fue financiado el estudio? *Liste las fuentes de financiación citadas en el artículo, sean gubernamentales, sectores voluntarios o de la industria de la salud.*	La industria participó en el diseño, recolección de datos, análisis e interpretación de los datos del estudio y la decisión de publicar
3.9	¿El estudio resulta útil para responder a su pregunta? *Resuma las principales conclusiones del estudio e indique como se relacionan con la pregunta clave.*	si

PLANTILLA DE LECTURA CRÍTICA SIGN EXPERIMENTO CLÍNICO ALEATORIZADO

LISTA DE CHEQUEO METODOLÓGICA: EXPERIMENTO CLÍNICO ALEATORIZADO (ECA)		
Wooldridge JL, Heubi JE, Amaro-Galvez R, Boas SR, Blake KV, Nasr SZ, Chatfield B, McColley SA, Woo MS, Hardy KA, Kravitz RM, Straforini C, Anelli M, Lee C. EUR-1008 pancreatic enzyme replacement is safe and effective in patients with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency. J CystFibros. 2009 Dec;8(6):405-17		
Tema de la guía: Fibrosis Quística		Pregunta No. 22
Evaluado por: Alejandro Colmenares		
SECCIÓN 1. VALIDEZ INTERNA		
En un ECA bien conducido…		MARQUE EN FRENTE CON UNA **X** LA OPCIÓN QUE RESPONDA MEJOR LA PREGUNTA En este estudio este criterio está:
1.1	El estudio aborda una pregunta apropiada y claramente enfocada.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente

		Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.2	La asignación de los sujetos a cada brazo de tratamiento es aleatoria	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.3	Se utiliza un adecuado método de enmascaramiento en la asignación	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.4	Los sujetos y los investigadores se mantienen ciegos respecto a la asignación al tratamiento	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.5	Los grupos de tratamiento y control son similares al inicio del estudio	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica

1.6	La única diferencia entre los grupos es el tratamiento en investigación	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.7	Todos los desenlaces relevantes fueron medidos de una manera estandarizada, válida y reproducible	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.8	¿Qué porcentaje de individuos o grupos reclutados en cada brazo de tratamiento desertó antes de la finalización del estudio?	9 %
1.9	Todos los sujetos son analizados en los grupos a los que fueron originalmente asignados (análisis por intención de tratar)	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.10	Cuando el estudio es multicéntrico, los resultados son comparables entre los centros de estudio.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
SECCIÓN 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿En qué medida fue minimizado el riesgo de sesgo en el estudio? Codifique ++, + ó -	+

2.2	En caso de + ó -, ¿En qué sentido podría afectar el sesgo los resultados del estudio?	El estudio si bien es de tipo cruzado no existe un periodo adecuado de lavado en donde se recibió enzimas
2.3	Teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, su evaluación de la metodología utilizada y el poder estadístico del estudio, ¿Tiene certeza de que el efecto global se debe a la intervención en estudio?	Si, haciendo la salvedad del periodo inadecuado de lavado
2.4	¿Los resultados de este estudio son directamente aplicables al grupo de pacientes objeto de esta GPC?	si
SECCIÓN 3. DESCRPCIÓN DEL ESTUDIO (La siguiente información se requiere para completar las tablas de evidencia, facilitando las comparaciones entre estudios. Por favor complete todas las secciones para las que la información esté disponible). POR FAVOR ESCRIBA CLARO		
3.1	¿Cuántos pacientes fueron incluidos en el estudio? Por favor indique el número en cada brazo al inicio del estudio.	34 pacientes
3.2	¿Cuáles son las características principales de la población de pacientes? *Incluya todas las características relevantes; ej. edad, sexo, origen étnico, comorbilidad, estado de la enfermedad, comunitario/hospitalario.*	Pacientes mayores de 7 años con fibrosis quística y insuficiencia pancreática exocrina y buen estado nutricional
3.3	¿Qué intervención (tratamiento, procedimiento) se está investigando en este estudio? *Liste todas las intervenciones cubiertas*	Pancrelipasa variable ajustada a menos de 1000 U/Kg/comida o menos de 4000 U/g de grasa/día
3.4	¿Qué comparaciones se realizan en el estudio? ¿Las comparaciones son entre tratamientos o entre tratamiento y	placebo

	placebo/no tratamiento?	
3.5	¿Por cuánto tiempo fueron seguidos los pacientes en el estudio? *El período de tiempo que los pacientes son seguidos desde el inicio de su participación en el estudio. Anote puntos finales específicos para determinar fin del seguimiento (ej. Muerte, cura). Anote si el seguimiento es más corto al que originalmente se planificó.*	6 semanas aproximadamente
3.6	¿Qué medidas de desenlace se utilizan en el estudio? *Indique todos los desenlaces que utilizados para medir la efectividad de la intervención en estudio.*	Coeficiente de absorción de lípidos (CFA) Coeficiente de absorción de nitrógeno (CNA)
3.7	¿Cuál es la magnitud del efecto? *Indique todas las medidas de efecto en las unidades utilizadas en el estudio. Ej. Riesgo relativo o absoluto, NNT, etc. Incluya valores de p y cualquier intervalo de confianza que esté disponible.*	CFA: 88.3 % vs. 62.8 %. Diferencia 25.5 %p= 0.001 CNA: 87.2 % vs. 65.7%. Diferencia 21.5%p= 0.001
3.8	¿Cómo fue financiado el estudio? *Liste las fuentes de financiación citadas en el artículo, sean gubernamentales, sectores voluntarios o de la industria de la salud.*	La industria participó en el diseño, recolección de datos, análisis e interpretación de los datos del estudio y la decisión de publicar
3.9	¿El estudio resulta útil para responder a su pregunta? *Resuma las principales conclusiones del estudio e indique como se relacionan con la pregunta clave.*	si

Pregunta 23:

UDCA Acido ursodeoxicólcio compared to Placebo for Alteraciones Hepatobiliares con FQ

Patient or population: patients with Alteraciones Hepatobiliares con FQ
Settings:
Intervention: UDCA Acido ursodeoxicólcio
Comparison: Placebo

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI) Assumed risk Placebo	Corresponding risk UDCA Acido ursodeoxicólcio	Relative effect (95% CI)	No of Participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
Ausencia en la normalización de cualquier enzima hepática valores de TGO TGP - Odds Follow-up: 6 months	**Study population**		**OR 0.09** (0.01 to 1.25)	16 (2 studies)	⊕⊖⊖⊖ **very low**[1,2]	
	500 per 1000	**83 per 1000** (10 to 556)				
	Low					

*The basis for the **assumed risk** (e.g. the median control group risk across studies) is provided in footnotes. The **corresponding risk** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: Confidence interval; **OR:** Odds ratio;

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate quality: Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low quality: Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low quality: We are very uncertain about the estimate.

[1] diseño de estudios, solo pudo metanalizar 2 estudios de tamaño de muestra muy pequeños (el principal desenlace de normalización en enzimas hepáticas se fundamentó en grupo de intervención de n=8), En general los estudios tuvieron información escasa sobre evaluación y seguimiento, la taurina podría tener efecto de interacción), no hubo evaluación por subgruposd
[2] heterogeneidad de los pacientes

Pregunta 24:

Author(s):
Date: 2014-06-29
Question: Should Suplementos caloricos orales vs no administrarlos be used for fibrosis quistica?
Settings:
Bibliography:

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Suplementos caloricos orales	No administrarlos	Relative (95% CI)	Absolute		
cambio de peso a los 3 meses (Better indicated by lower values)												
2	randomised trials	serious[1]	serious[2]	no serious indirectness	serious[3]	none	55	57	-	MD 0.32 higher (0.09 lower to 0.72 higher)	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
cambio de peso a los 6 meses (Better indicated by lower values)												
2	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	59	589	-	MD 0.47 higher (0.07 lower to 1.02 higher)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
cambio de peso a los 12 meses (Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[4]	none	27	31	-	MD 6.82 higher (2.36 lower to 16.00 higher)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
cambio de IMC a los 3 meses (Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[4]	none	48	51	-	MD 0.14 higher (0.08 lower to	⊕⊕OO LOW	CRITICAL

										0.36 higher)		
cambio de IMC a los 6 meses (Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[4]	none	50	51	-	MD 0.24 higher (0.06 lower to 0.54 higher)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
cambio de IMC a los 12 meses (Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[4]	none	50	52	-	MD 0.08 higher (0.28 lower to 0.44 higher)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL

[1] Calidad metodológica dudosa
[2] Efecto variable a traves de los estudios
[3] Efecto no significativo
[4] intervalo de confianza amplio

Author(s):
Date: 2014-06-29
Question: Should Omega 3 vs no suplementar be used for Fibrosis quistica?
Settings:
Bibliography:

Quality assessment							**No of patients**		**Effect**		**Quality**	**Importance**
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Omega 3**	**No suplementar**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Indice de Masa Corporal (Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	15	14	-	MD 0.0 higher (0.64 lower to 0.64 higher)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL

VEF1 (Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	serious[1]	no serious indirectness	very serious[2]	none	15	14	-	MD 2.00 higher (19.11 lower to 23.11 higher)	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL

[1] No claridad en la metodología del estudio
[2] IC amplio que incluye la linea de no efecto

Author(s):
Date: 2014-06-29
Question: Should Suplemento proteico-calórico vs no administrarlo be used for fibrosis quistica?
Settings:
Bibliography:

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Suplemento proteico-calórico	No administrarlo	Relative (95% CI)	Absolute		
cambio de peso a los 3 meses (Better indicated by lower values)												
2	randomised trials	serious[1]	serious[2]	no serious indirectness	serious[3]	none	52	55	-	MD 0.24 higher (0.18 lower to 0.66 higher)	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
cambio de peso a los 6 meses (Better indicated by lower values)												
3	randomised trials	serious[1]	serious[2]	no serious indirectness	serious[3]	none	63	62	-	MD 0.42 higher (0.12 lower to 0.96 higher)	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
cambio de peso a los 12 meses (Better indicated by lower values)												
1	randomised	serious[1]	no serious	no serious	serious[3]	none	50	52	-	MD 0.16 higher (068 lower to	⊕⊕OO	CRITICAL

	trials		inconsistency	indirectness						1.00 higher)	LOW	
cambio en el IMC a los 3 meses (Better indicated by lower values)												
2	randomised trials	serious[1]	serious[2]	no serious indirectness	serious[3]	none	52	55	-	MD 0.15 higher (0.08 lower to 0.38 higher)	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
cambio en el IMC a los 6 meses (Better indicated by lower values)												
2	randomised trials	serious[1]	serious[2]	no serious indirectness	serious[3]	none	54	55	-	MD 0.18 higher (0.12 lower to 0.47 higher)	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
cambio en el IMC a los 12 meses (Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	50	52	-	MD 0.08 higher (0.28 lower to 0.44 higher)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL

[1] calidad no adecuada de los estudios
[2] Efecto diferente en los estudios
[3] IC amplio que pasa por la linea de no efecto

Author(s):
Date: 2013-12-09
Question: Should vitamina D vs No suplemento be used for Fibrosis Quistica?
Settings:
Bibliography:

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Vitamina D**	**No suplemento**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
Densidad Mineral Osea (Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	7	4	-	MD 3.00 lower (13.63 lower to 7.63 higher)	⊕⊕OO LOW	CRITICAL
Niveles de vitamina D (Better indicated by lower values)												
2	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[2]	none	22	19	-	MD 2.79 lower (7.25 lower to 1.67 higher)	⊕⊕OO LOW	IMPORTANT

[1] metodoligia no clara
[2] IC amplio

Author(s):
Date: 2014-06-29
Question: Should Vitamina K vs no suplementación be used for Fibrosis quística?
Settings:
Bibliography:

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Vitamina K	No suplementación	Relative (95% CI)	Absolute		
Niveles de osteocalcina descarboxilada (Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[2]	none	7	6	-	MD 2.20 lower (14.33 lower to 9.93 higher)	⊕OOO VERY LOW	IMPORTANT
Niveles séricos de vitamina K (Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[2]	none	7	6	-	MD 4.46 lower (12.65 lower to 3.73 higher)	⊕OOO VERY LOW	IMPORTANT

[1] No hay calridad sobre calidad metodológica de los estudios
[2] Intervalo de confianza muy amplio que pasa por la linea de no efecto

Author(s):
Date: 2014-06-29
Question: Should Zinc vs No suplementarlo be used for Fibrosis Quistica?
Settings:
Bibliography:

Quality assessment	No of patients	Effect	Quality	Importance

No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Zinc	No suplementarlo	Relative (95% CI)	Absolute		
VEF1 (Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	very serious[2]	none	12	13	-	MD 5.46 lower (19.44 lower to 8.52 higher)	⊕OOO VERY LOW	CRITICAL
Uso de antibioticos orales (Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[3]	none	12	13	-	MD 17.22 lower (27.06 to 7.38 lower)	⊕⊕OO LOW	IMPORTANT
Uso de antibioticos EV (Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[4]	none	12	13	-	MD 0.52 higher (3.07 lower to 4.11 higher)	⊕⊕OO LOW	IMPORTANT

[1] No hay claridad en la calidad del estudio
[2] IC muy amplio que pasa por la linea de no efecto
[3] IC muy amplio
[4] IC que pasa por la linea de no efecto

PLANTILLA DE LECTURA CRÍTICA SIGN EXPERIMENTO CLÍNICO ALEATORIZADO

LISTA DE CHEQUEO METODOLÓGICA: EXPERIMENTO CLÍNICO ALEATORIZADO (ECA)		
Alicandro G, Faelli N, Gagliardini R, Santini B, Magazzù G, Biffi A, Risé P, Galli C, Tirelli AS, Loi S, Valmarana L, Cirilli N, Palmas T, Vieni G, Bianchi ML, Agostoni C, Colombo C. A randomized placebo-controlled study on high-dose oral algal docosahexaenoic acid supplementation in children with cystic fibrosis. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2013 Feb;88(2):163-9		
Tema de la guía: Fibrosis Quística		Pregunta No. 24
Evaluado por: Alejandro Colmenares		
SECCIÓN 1. VALIDEZ INTERNA		
En un ECA bien conducido…		MARQUE EN FRENTE CON UNA **X** LA OPCIÓN QUE RESPONDA MEJOR LA PREGUNTA En este estudio este criterio está:
1.1	El estudio aborda una pregunta apropiada y claramente enfocada.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.2	La asignación de los sujetos a cada brazo de tratamiento es aleatoria	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.3	Se utiliza un adecuado método de enmascaramiento en la asignación	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica

1.4	Los sujetos y los investigadores se mantienen ciegos respecto a la asignación al tratamiento	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.5	Los grupos de tratamiento y control son similares al inicio del estudio	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.6	La única diferencia entre los grupos es el tratamiento en investigación	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.7	Todos los desenlaces relevantes fueron medidos de una manera estandarizada, válida y reproducible	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.8	¿Qué porcentaje de individuos o grupos reclutados en cada brazo de tratamiento desertó antes de la finalización del estudio?	0 %
1.9	Todos los sujetos son analizados en los grupos a los que fueron originalmente asignados (análisis por intención de tratar)	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado

		No aplica
1.10	Cuando el estudio es multicéntrico, los resultados son comparables entre los centros de estudio.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
SECCIÓN 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿En qué medida fue minimizado el riesgo de sesgo en el estudio? Codifique ++, + ó -	++
2.2	En caso de + ó -, ¿En qué sentido podría afectar el sesgo los resultados del estudio?	
2.3	Teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, su evaluación de la metodología utilizada y el poder estadístico del estudio, ¿Tiene certeza de que el efecto global se debe a la intervención en estudio?	Si
2.4	¿Los resultados de este estudio son directamente aplicables al grupo de pacientes objeto de esta GPC?	Si
SECCIÓN 3. DESCRPCIÓN DEL ESTUDIO (La siguiente información se requiere para completar las tablas de evidencia, facilitando las comparaciones entre estudios. Por favor complete todas las secciones para las que la información esté disponible). POR FAVOR ESCRIBA CLARO		
3.1	¿Cuántos pacientes fueron incluidos en el estudio? Por favor indique el número en cada brazo al inicio del estudio.	41 pacientes en total 21 en el grupo intervención
3.2	¿Cuáles son las características principales de la población de pacientes? *Incluya todas las características relevantes; ej. edad, sexo, origen étnico, comorbilidad, estado de la enfermedad, comunitario/hospitalario.*	Pacientes con fibrosis quística con edad promedio de 8.4 años, clínicamente estables
3.3	¿Qué intervención (tratamiento, procedimiento)	100 mg/Kg dia de DHA por un mes, luego 1 g dia por 11 meses

	se está investigando en este estudio? *Liste todas las intervenciones cubiertas*	
3.4	¿Qué comparaciones se realizan en el estudio? ¿Las comparaciones son entre tratamientos o entre tratamiento y placebo/no tratamiento?	Placebo
3.5	¿Por cuánto tiempo fueron seguidos los pacientes en el estudio? *El período de tiempo que los pacientes son seguidos desde el inicio de su participación en el estudio. Anote puntos finales específicos para determinar fin del seguimiento (ej. Muerte, cura). Anote si el seguimiento es más corto al que originalmente se planificó.*	12 meses
3.6	¿Qué medidas de desenlace se utilizan en el estudio? *Indique todos los desenlaces que utilizados para medir la efectividad de la intervención en estudio.*	Mejoría en el VEF1 predicho IMC
3.7	¿Cuál es la magnitud del efecto? *Indique todas las medidas de efecto en las unidades utilizadas en el estudio. Ej. Riesgo relativo o absoluto, NNT, etc. Incluya valores de p y cualquier intervalo de confianza que esté disponible.*	VEF1: -9% (-17, 1%) vs. -3% (-9,-5%) p=0,09 IMC: -0.14% (-27, 0.14%) vs. -29% (-0.45,0.69%) p=0.58
3.8	¿Cómo fue financiado el estudio? *Liste las fuentes de financiación citadas en el artículo, sean gubernamentales, sectores voluntarios o de la industria de la salud.*	No especifican, pero declaran que no existen conflictos de interés
3.9	¿El estudio resulta útil para responder a su pregunta? *Resuma las principales conclusiones del estudio e indique como se relacionan con la pregunta clave.*	Si

PLANTILLA DE LECTURA CRÍTICA SIGN EXPERIMENTO CLÍNICO ALEATORIZADO

LISTA DE CHEQUEO METODOLÓGICA: EXPERIMENTO CLÍNICO ALEATORIZADO (ECA)		
Rust P, Eichler I, Renner S, Elmadfa I. Long-term oral beta-carotene supplementation in patients with cystic fibrosis - effects on antioxidative status and pulmonary function. Ann Nutr Metab. 2000;44(1):30-7		
Tema de la guía: Fibrosis Quística		Pregunta No. 24
Evaluado por: Alejandro Colmenares		
SECCIÓN 1. VALIDEZ INTERNA		
En un ECA bien conducido…		MARQUE EN FRENTE CON UNA **X** LA OPCIÓN QUE RESPONDA MEJOR LA PREGUNTA En este estudio este criterio está:
1.1	El estudio aborda una pregunta apropiada y claramente enfocada.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.2	La asignación de los sujetos a cada brazo de tratamiento es aleatoria	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.3	Se utiliza un adecuado método de enmascaramiento en la asignación	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.4	Los sujetos y los investigadores se mantienen ciegos respecto a la asignación al tratamiento	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente

		No está cubierto No está reportado No aplica
1.5	Los grupos de tratamiento y control son similares al inicio del estudio	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.6	La única diferencia entre los grupos es el tratamiento en investigación	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.7	Todos los desenlaces relevantes fueron medidos de una manera estandarizada, válida y reproducible	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.8	¿Qué porcentaje de individuos o grupos reclutados en cada brazo de tratamiento desertó antes de la finalización del estudio?	0 %
1.9	Todos los sujetos son analizados en los grupos a los que fueron originalmente asignados (análisis por intención de tratar)	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.10	Cuando el estudio es multicéntrico, los resultados son comparables entre los centros de estudio.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente

		Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
SECCIÓN 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿En qué medida fue minimizado el riesgo de sesgo en el estudio? Codifique ++, + ó -	+
2.2	En caso de + ó -, ¿En qué sentido podría afectar el sesgo los resultados del estudio?	El estudio dice ser aleatorizado no se explica bien el método de aleatorización. Los pacientes recibieron concomitantemente reemplazo enzimático como cointervención. Ni tiene en consideración otras posibles factores de confusión
2.3	Teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, su evaluación de la metodología utilizada y el poder estadístico del estudio, ¿Tiene certeza de que el efecto global se debe a la intervención en estudio?	Si
2.4	¿Los resultados de este estudio son directamente aplicables al grupo de pacientes objeto de esta GPC?	Si
SECCIÓN 3. DESCRPCIÓN DEL ESTUDIO (La siguiente información se requiere para completar las tablas de evidencia, facilitando las comparaciones entre estudios. Por favor complete todas las secciones para las que la información esté disponible). POR FAVOR ESCRIBA CLARO		
3.1	¿Cuántos pacientes fueron incluidos en el estudio? Por favor indique el número en cada brazo al inicio del estudio.	24 pacientes en total 13 en el grupo intervención
3.2	¿Cuáles son las características principales de la población de pacientes? *Incluya todas las características relevantes; ej. edad, sexo, origen étnico, comorbilidad, estado de la enfermedad, comunitario/hospitalario.*	Pacientes con fibrosis quística con edad promedio de 12.8 años, con insuficiencia pancreática
3.3	¿Qué intervención (tratamiento, procedimiento) se está investigando en este estudio? *Liste todas las intervenciones cubiertas*	β-caroteno, 1 mg. por kilo de peso al día por 12 semanas, seguido de una dosis de 10 mg. día por otras 12 semanas

3.4	¿Qué comparaciones se realizan en el estudio? ¿Las comparaciones son entre tratamientos o entre tratamiento y placebo/no tratamiento?	Placebo
3.5	¿Por cuánto tiempo fueron seguidos los pacientes en el estudio? *El período de tiempo que los pacientes son seguidos desde el inicio de su participación en el estudio. Anote puntos finales específicos para determinar fin del seguimiento (ej. Muerte, cura). Anote si el seguimiento es más corto al que originalmente se planificó.*	12 semanas
3.6	¿Qué medidas de desenlace se utilizan en el estudio? *Indique todos los desenlaces que utilizados para medir la efectividad de la intervención en estudio.*	Mejoría en el VEF1 predicho a las 12 semanas
3.7	¿Cuál es la magnitud del efecto? *Indique todas las medidas de efecto en las unidades utilizadas en el estudio. Ej. Riesgo relativo o absoluto, NNT, etc. Incluya valores de p y cualquier intervalo de confianza que esté disponible.*	80.4 ± 46.0% a 97.1 ± 46.5%
3.8	¿Cómo fue financiado el estudio? *Liste las fuentes de financiación citadas en el artículo, sean gubernamentales, sectores voluntarios o de la industria de la salud.*	No especifican
3.9	¿El estudio resulta útil para responder a su pregunta? *Resuma las principales conclusiones del estudio e indique como se relacionan con la pregunta clave.*	Si

Pregunta 27:

Author(s):
Date: 2014-05-24
Question: Should entrenamiento aeróbico y anaeróbico combinado vs ninguna intervención be used for pacientes con FQ ?
Settings: VEF1
Bibliography:

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	**Design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**Entrenamiento aeróbico y anaeróbico combinado**	**ninguna intervención**	**Relative (95% CI)**	**Absolute**		
VEF1 (Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	none	0[2]	-	-	MD 107 higher (73.9 lower to 287.9 higher)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL

[1] VEF1 (diferencia de media DM: 107.00, IC 95% -73.98, 287.98)
[2] No se reportan el número de participantes. Annual change in FEV (SE) fue de 107 (92.34)

Author(s):
Date: 2014-05-24
Question: Should aeróbico vs ningún entrenamiento físico be used for pacientes con FQ ?
Settings: VEF1
Bibliography:

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Aeróbico	Ningún entrenamiento físico	Relative (95% CI)	Absolute		
Calidad de vida (Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	22	22	-	MD 0.10 higher (0.03 to 0.17 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
VEF1 (Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	none	22	22	-	MD 2.03 higher (-2.31 lower to 6.37 higher)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL

[1] VEF1 con una diferencia de media (DM) de 2.03 [IC 95% -2.31, 6.37]

Author(s):
Date: 2014-05-24
Question: Should entrenamiento anaeróbico vs ningún entrenamiento físico be used for pacientes con FQ ?
Settings: VEF1
Bibliography:

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Entrenamiento anaeróbico	Ningún entrenamiento físico	Relative (95% CI)	Absolute		
Calidad de vida (Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	serious[1]	none	22	22	-	MD 0.03 higher (-0.04 lower to 0.10 higher)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL
VEF1 (Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	no serious risk of bias	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	22[2]	22	-	MD 5.58 higher (1.34 to 9.82 higher)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL

[1] Cambio en la calidad de vida (DM 0.03, IC 95% -0.04, 0.10]

HERRAMIENTA 19
(HERRAMIENTA 8 MANUAL ADAPTACIÓN JAVERIANA)
PLANTILLA 2 DE LECTURA CRÍTICA SIGN EXPERIMENTO CLÍNICO ALEATORIZADO

LISTA DE CHEQUEO METODOLÓGICA: EXPERIMENTO CLÍNICO ALEATORIZADO (ECA)		
Kriemler S, Kieser S, Junge S, Ballmann M, Hebestreit A, Schindler C, Stüssi C, Hebestreit H. Effect of supervised training on FEV1 in cystic fibrosis: a randomised controlled trial. J Cyst Fibros. 2013 Dec;12(6):714-20. doi: 10.1016/j.jcf.2013.03.003. Epub 2013 Apr 13		
Tema de la guía		Pregunta No. 27
Evaluado por: Merideidy Plazas Vargas		
SECCIÓN 1. VALIDEZ INTERNA		
En un ECA bien conducido…		MARQUE EN FRENTE CON UNA **X** LA OPCIÓN QUE RESPONDA MEJOR LA PREGUNTA En este estudio este criterio está:
1.1	El estudio aborda una pregunta apropiada y claramente enfocada.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.2	La asignación de los sujetos a cada brazo de tratamiento es aleatoria	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.3	Se utiliza un adecuado método de enmascaramiento en la asignación	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.4	Los sujetos y los investigadores se mantienen ciegos	Cubierto excelentemente

	respecto a la asignación al tratamiento	Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.5	Los grupos de tratamiento y control son similares al inicio del estudio	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.6	La única diferencia entre los grupos es el tratamiento en investigación	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.7	Todos los desenlaces relevantes fueron medidos de una manera estandarizada, válida y reproducible	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.8	¿Qué porcentaje de individuos o grupos reclutados en cada brazo de tratamiento desertó antes de la finalización del estudio?	0%
1.9	Todos los sujetos son analizados en los grupos a los que fueron originalmente asignados (análisis por intención de tratar)	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica

1.10	Cuando el estudio es multicéntrico, los resultados son comparables entre los centros de estudio.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
SECCIÓN 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿En qué medida fue minimizado el riesgo de sesgo en el estudio? Codifique ++, + ó -	+
2.2	En caso de + ó -, ¿En qué sentido podría afectar el sesgo los resultados del estudio?	
2.3	Teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, su evaluación de la metodología utilizada y el poder estadístico del estudio, ¿Tiene certeza de que el efecto global se debe a la intervención en estudio?	Si
2.4	¿Los resultados de este estudio son directamente aplicables al grupo de pacientes objeto de esta GPC?	Si
SECCIÓN 3. DESCRPCIÓN DEL ESTUDIO (La siguiente información se requiere para completar las tablas de evidencia, facilitando las comparaciones entre estudios. Por favor complete todas las secciones para las que la información esté disponible). POR FAVOR ESCRIBA CLARO		
3.1	¿Cuántos pacientes fueron incluidos en el estudio? Por favor indique el número en cada brazo al inicio del estudio.	Entrenamiento aeróbico: n=17 Entrenamiento de fuerza: =12 Controles: n=10
3.2	¿Cuáles son las características principales de la población de pacientes? *Incluya todas las características relevantes; ej. edad, sexo, origen étnico, comorbilidad, estado de la enfermedad, comunitario/hospitalario.*	Pacientes con diagnóstico de fibrosis quística menores de 12 años con VEF 1 menor de 35%.
3.3	¿Qué intervención (tratamiento, procedimiento) se está investigando en este estudio? *Liste todas las intervenciones cubiertas*	**Entrenamiento de la fuerza (ST):** Tres sesiones de entrenamiento por semana de 30 a 45 minutos de duración para los primeros seis meses del estudio . Se llevó a cabo el entrenamiento de fuerza durante un año. **Entrenamiento aeróbico (AT):** preferencias individuales realizando

		gimnasio o en casa bicicleta. Los pacientes pueden tener acceso gratuito a un gimnasio o una bicicleta en su casa por un año que se ofrece de forma gratuita
3.4	¿Qué comparaciones se realizan en el estudio? ¿Las comparaciones son entre tratamientos o entre tratamiento y placebo/no tratamiento?	• Entre tratamientos • Tratamiento y placebo/no tratamiento
3.5	¿Por cuánto tiempo fueron seguidos los pacientes en el estudio? *El período de tiempo que los pacientes son seguidos desde el inicio de su participación en el estudio. Anote puntos finales específicos para determinar fin del seguimiento (ej. Muerte, cura). Anote si el seguimiento es más corto al que originalmente se planificó.*	12 meses
3.6	¿Qué medidas de desenlace se utilizan en el estudio? *Indique todos los desenlaces que utilizados para medir la efectividad de la intervención en estudio.*	VEF1 FVC
3.7	¿Cuál es la magnitud del efecto? *Indique todas las medidas de efecto en las unidades utilizadas en el estudio. Ej. Riesgo relativo o absoluto, NNT, etc. Incluya valores de p y cualquier intervalo de confianza que esté disponible.*	. El entrenamiento aeróbico comparado con no realizarlo produjo mejoría significativa en el VEF1 cuando se evaluó a los 3, 6 y 12 meses ($p<0.001$, $p<0.01$ y $p<0.05$, respectivamente).
3.8	¿Cómo fue financiado el estudio? *Liste las fuentes de financiación citadas en el artículo, sean gubernamentales, sectores voluntarios o de la industria de la salud.*	No esta claro
3.9	¿El estudio resulta útil para responder a su pregunta? *Resuma las principales conclusiones del estudio e indique como se relacionan con la pregunta clave.*	Si

HERRAMIENTA 19
(HERRAMIENTA 8 MANUAL ADAPTACIÓN JAVERIANA)
PLANTILLA 2 DE LECTURA CRÍTICA SIGN EXPERIMENTO CLÍNICO ALEATORIZADO

LISTA DE CHEQUEO METODOLÓGICA: EXPERIMENTO CLÍNICO ALEATORIZADO (ECA)		
Sosa E, Groeneveld I, Gonzalez L, Lopez JL, Villa-Asensi J, Barrio M, Fleck S, Perez M, Lucia A. Intrahospital Weight and Aerobic Training in Children With Cystic Fibrosis: A Randomized Controlled Trial		
Tema de la guía		Pregunta No. 27
Evaluado por: Merideidy Plazas Vargas		
SECCIÓN 1. VALIDEZ INTERNA		
En un ECA bien conducido…		MARQUE EN FRENTE CON UNA **X** LA OPCIÓN QUE RESPONDA MEJOR LA PREGUNTA En este estudio este criterio está:
1.1	El estudio aborda una pregunta apropiada y claramente enfocada.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.2	La asignación de los sujetos a cada brazo de tratamiento es aleatoria	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.3	Se utiliza un adecuado método de enmascaramiento en la asignación	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente

		No está cubierto No está reportado No aplica
1.4	Los sujetos y los investigadores se mantienen ciegos respecto a la asignación al tratamiento	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.5	Los grupos de tratamiento y control son similares al inicio del estudio	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.6	La única diferencia entre los grupos es el tratamiento en investigación	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.7	Todos los desenlaces relevantes fueron medidos de una manera estandarizada, válida y reproducible	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.8	¿Qué porcentaje de individuos o grupos reclutados en cada brazo de tratamiento desertó antes de la finalización del estudio?	0%
1.9	Todos los sujetos son analizados en los grupos a los que fueron originalmente asignados (análisis por intención	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente

	de tratar)	Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
1.10	Cuando el estudio es multicéntrico, los resultados son comparables entre los centros de estudio.	Cubierto excelentemente Cubierto adecuadamente Cubierto pobremente No está cubierto No está reportado No aplica
SECCIÓN 2. EVALUACIÓN GENERAL DEL ESTUDIO		
2.1	¿En qué medida fue minimizado el riesgo de sesgo en el estudio? Codifique ++, + ó -	+
2.2	En caso de + ó -, ¿En qué sentido podría afectar el sesgo los resultados del estudio?	
2.3	Teniendo en cuenta las consideraciones clínicas, su evaluación de la metodología utilizada y el poder estadístico del estudio, ¿Tiene certeza de que el efecto global se debe a la intervención en estudio?	Si
2.4	¿Los resultados de este estudio son directamente aplicables al grupo de pacientes objeto de esta GPC?	si
SECCIÓN 3. DESCRPCIÓN DEL ESTUDIO (La siguiente información se requiere para completar las tablas de evidencia, facilitando las comparaciones entre estudios. Por favor complete todas las secciones para las que la información esté disponible). POR FAVOR ESCRIBA CLARO		
3.1	¿Cuántos pacientes fueron incluidos en el estudio? Por favor indique el número en cada brazo al inicio del estudio.	11 en cada brazo
3.2	¿Cuáles son las características principales de la población de pacientes? *Incluya todas las características relevantes; ej. edad, sexo, origen étnico, comorbilidad, estado de la*	Niños entre 5 y 15 años

	enfermedad, comunitario/hospitalario.	
3.3	¿Qué intervención (tratamiento, procedimiento) se está investigando en este estudio? *Liste todas las intervenciones cubiertas*	Programa de entrenamiento de 8 semanas seguido de desentrenamiento de 4 semanas. Todos los participantes eran evaluados al inicio del estudio y al final del ejercicio de 8 semanas.
3.4	¿Qué comparaciones se realizan en el estudio? ¿Las comparaciones son entre tratamientos o entre tratamiento y placebo/no tratamiento?	sesiones de fisioterapia torácica (dos veces al día), que consistía principalmente en drenaje postural realizado manualmente por los padres / Cuidadores siguiente instrucciones previas por parte de un fisioterapeuta
3.5	¿Por cuánto tiempo fueron seguidos los pacientes en el estudio? *El período de tiempo que los pacientes son seguidos desde el inicio de su participación en el estudio. Anote puntos finales específicos para determinar fin del seguimiento (ej. Muerte, cura). Anote si el seguimiento es más corto al que originalmente se planificó.*	3 meses
3.6	¿Qué medidas de desenlace se utilizan en el estudio? *Indique todos los desenlaces que utilizados para medir la efectividad de la intervención en estudio.*	VEF1 FVC Calidad de vida
3.7	¿Cuál es la magnitud del efecto? *Indique todas las medidas de efecto en las unidades utilizadas en el estudio. Ej. Riesgo relativo o absoluto, NNT, etc. Incluya valores de p y cualquier intervalo de confianza que esté disponible.*	La media del VEF1 antes fue de 1.77 y después del entrenamiento de 1.87 (p: 0.756) y la media de FVC antes fue de 2.29 y después del entrenamiento de 2.36 (p: 0.685). La mediana de calidad de vida evaluada en los niños antes fue de 649 y después del entrenamiento de 638 puntos (p: 0.257).
3.8	¿Cómo fue financiado el estudio? *Liste las fuentes de financiación citadas en el artículo, sean gubernamentales, sectores voluntarios o de la industria de la salud.*	No esta claro
3.9	¿El estudio resulta útil para responder a su pregunta? *Resuma las principales conclusiones del estudio e indique como se relacionan con la pregunta clave.*	si

Pregunta 28:

Author(s):
Date: 2014-06-26
Question: Should masaje vs no intervención be used for fibrosis quística?
Settings:
Bibliography:

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Masaje	No intervención	Relative (95% CI)	Absolute		
Ansiedad de los padres (Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	10	10	-	MD 9.10 lower (17.84 to 0.36 lower)	⊕⊕⊕O MODERATE	IMPORTANT
Ansiedad del niño (Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	10	10	-	MD 8.20 lower (12.36 to 4.01 lower)	⊕⊕⊕O MODERATE	

[1] Dudas sobre el diseño metodológico de los estudios

Author(s):
Date: 2014-06-26
Question: Should Musicoterapia vs no intervencion be used for Fibrosis Quistica?
Settings:
Bibliography:

Quality assessment							No of patients		Effect		Quality	Importance
No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Musicoterapia	No intervencion	Relative (95% CI)	Absolute		
Disfrute de los padres (Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	10	10	-	MD 1.20 higher (0.22 to 2.18 higher)	⊕⊕⊕O MODERATE	IMPORTANT
Disfrute de los niños (Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	10	10	-	MD 2.05 higher (0.51 to 3.59 higher)	⊕⊕⊕O MODERATE	IMPORTANT

[1] Dudas sobre la calidad metodológica del estudio

Author(s):
Date: 2014-06-26
Question: Should Biofeedback vs no intervencion be used for Fibrosis química?
Settings:
Bibliography:

Quality assessment	No of patients	Effect	Quality	Importance

No of studies	Design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Biofeedback	No intervencion	Relative (95% CI)	Absolute		
VEF1 (Better indicated by lower values)												
1	randomised trials	serious[1]	no serious inconsistency	no serious indirectness	no serious imprecision	none	12	12	-	MD 0.54 higher (0.15 to 0.93 higher)	⊕⊕⊕O MODERATE	CRITICAL

[1] Dudas sobre calidad metodológica

13 SECCIÓN EVALUACIONES ECONÓMICAS

PRIORIZACIÓN DE LAS EVALUACIONES ECONÓMICAS PARA LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA EN FIBROSIS QUÍSTICA.

Teniendo en cuenta el amplio número de intervenciones y procedimientos que han sido considerados en el desarrollo de la Guía de práctica clínica en Fibrosis Quística (FQ), la priorización de las preguntas de evaluación económica constituye un ejercicio fundamental que tiene como objetivo la demarcación cuidadosa y detallada de las tecnologías que por sus características específicas, requieren el desarrollo de dicho análisis.

De esta manera, y atendiendo a la recomendación descrita en la *Guía Metodológica para la realización de evaluaciones económicas en el marco de Guías de práctica clínica* (1), se llevó a cabo un proceso de priorización del que se obtuvo como resultado, el número de preguntas clínicas que serán objeto de evaluación económica para la Guía de práctica clínica en FQ.

El proceso de priorización fue llevado a cabo en primera instancia por el Ente desarrollador (ED), quien de acuerdo a los criterios establecidos por la *Guía metodológica*, dio una calificación cualitativa al grado de prioridad en la realización de una evaluación económica respecto a cada una de las preguntas clínicas definidas previamente.

13.1 Criterios de priorización ED:

Los criterios para **NO** realizar evaluaciones económicas fueron:

- Ésta ya ha sido realizada y publicada en la literatura en el contexto colombiano y con una buena calidad metodológica.
- No hay diferencias apreciables en los costos actuales o esperados de las alternativas consideradas, dado que estas tienen efectividad similar.
- Según un estudio local la opción más efectiva cuesta menos.
- Los criterios para realizar evaluaciones económicas fueron:
- Hay mucha variabilidad en la práctica clínica actual.
- Hay incertidumbre sobre la relación de costo efectividad de la alternativa clínica en cuestión.
- El cambio en la práctica clínica podría traer grandes beneficios en términos de salud.
- El cambio en la práctica clínica podría tener un impacto grande en costos y en el presupuesto del sistema de salud.

Cada una de las preguntas fue calificada como de alta, moderada, baja prioridad o no relevante tal como se recomienda en la Guía metodológica:

A: Alta prioridad: efectividad y eficacia con significancia clínica y alta calidad de evidencia. Ej.: Efectividad demostrada por meta análisis y ensayos clínicos de alta calidad.
M: Moderada prioridad: evidencia y eficacia con significancia clínica discutible y con nivel de evidencia alta o moderada.
B: Baja prioridad: ausencia de efectividad y eficacia con a efectividad con evidencia de muy baja calidad.

Posteriormente, se llevaron a cabo dos sesiones de trabajo, entre el grupo de evaluaciones económicas, expertos clínicos, asesores metodológicos de la guía, y el acompañamiento metodológico del Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), en las que se examinaron los resultados y se discutieron las discrepancias, generando una única herramienta que reúne la impresión unificada de todo el grupo.

De acuerdo a las reuniones llevadas a cabo y el trabajo desarrollado se evaluaron 29 preguntas otorgando un nivel de prioridad bajo para 26 de ellas. Cabe aclarar, que el proceso final de priorización, tuvo en cuenta la evidencia obtenida de la revisión sistemática de la literatura, para cada una de las alternativas propuestas en las preguntas clínicas, dando prioridad a aquellas que según la evidencia (resultados en salud), soporte el uso de la intervención. De esta forma, tres preguntas fueron calificadas con alta prioridad desde el punto de vista económico.

A continuación se presentan cada una de las preguntas de interés clínico, con la calificación llevada a cabo por el ED y las observaciones que justificaron la prioridad asignada a cada una de ellas.

Tabla 38 Priorización ED

PREGUNTA	Observaciones	Prioridad
1. ¿Realizar estudios moleculares y asesoramiento genético a los familiares directos de un paciente con FQ confirmada, se asocia con una disminución de la incidencia de la enfermedad?	A pesar de la existencia de evidencia científica en la disminución de la incidencia de la enfermedad, los efectos de la intervención involucran aspectos éticos (interrupción del embarazo), por lo tanto, el GD no consideró pertinente la realización de la evaluación económica.	BAJA

2. ¿En pacientes con FQ con colonización inicial por *pseudomonas aeruginosa*, cual es el esquema antibiótico más efectivo para su erradicación, y que logre mayor tiempo libre de nueva colonización por este germen?	La evidencia clínica no muestra diferencias en efectividad y seguridad entre los esquemas de tratamiento antibiótico.	BAJA
3. ¿En niños menores de 2 años con diagnóstico FQ, es más efectiva la profilaxis antibiótica prolongada anti *staphylococcus aureus* que el manejo de la colonización/infección por *s. aureus* para prevenir las exacerbaciones pulmonares?	La evidencia clínica no muestra diferencias significativas en efectividad entre los tratamientos.	BAJA
4. Entre tacar (tomografía de alta resolución) de tórax y pruebas de función pulmonar, ¿cuál es la mejor prueba para la clasificación y seguimiento de los pacientes con FQ?	Existe incertidumbre respecto a la seguridad de la intervención a largo plazo y la variabilidad de correlación entre el TACAR y el VEF1 .	BAJA
5. ¿Cuál es la efectividad de tamización neonatal de FQ vs. diagnóstico relacionado con la clínica para disminuir los desenlaces clínicos?	Un programa de tamización neonatal de base poblacional abarca altos costos para el sistema. Adicionalmente, existe incertidumbre sobre sí los resultados en salud que se obtengan, justifican los costos incurridos por la implementación de la intervención.	ALTA
6. ¿Cuál es la efectividad de los estudios moleculares en pacientes con sospecha o confirmación de FQ por electrolitos en sudor?	Los estudios moleculares hacen parte del proceso diagnóstico, por lo tanto se requieren en todos los pacientes con FQ para identificación de mutaciones y posible consejería genética.	BAJA
7. ¿Cuáles son las mejores pruebas para diagnosticar insuficiencia pancreática en un paciente con FQ?	No hay diferencia entre la efectividad de las alternativas.	BAJA
8. ¿Cuáles son las mejores pruebas paraclínicas y pruebas imagenológicas para alteraciones hepatobiliares en un paciente con FQ?	Bajo costo de las intervenciones	BAJA
9. ¿Cuál es el esquema antimicrobiano ideal de acuerdo al agente infeccioso*: pseudomonas aeruginosa, staphylococcus aureus, stenotrophomonas maltophilia, burkholderia cepacia* y mycobacterias para las exacerbaciones pulmonares en pacientes con FQ?	No se encuentra evidencia en estudios aleatorizados que avalen las diferentes dosis de antibióticos orales y endovenosas para el manejo empírico de los gérmenes mencionados.	BAJA

10. ¿En los pacientes con FQ y exacerbación pulmonar, la administración de esteroides orales mejora el control de la infección, reduce los días de estancia hospitalaria y aumenta los días libres de exacerbación?	No hay evidencia que soporte la eficacia para las intervenciones en los desenlaces planteados en la pregunta clínica.	BAJA
11. ¿Cuáles son los indicadores clínicos y paraclínicos para evaluar la respuesta al tratamiento de los pacientes con FQ y exacerbación pulmonar?	La evidencia es insuficiente para determinar cuáles son los mejores indicadores para evaluar la respuesta al tratamiento antibiótico en un paciente con FQ y exacerbación pulmonar.	BAJA
12. ¿Cuál es la capacidad predictiva de las pruebas de susceptibilidad antimicrobiana en cultivos de esputo en pacientes con FQ?	La evidencia no muestra diferencias significativas en la efectividad de las pruebas respectos a los desenlaces críticos definidos por la guía.	BAJA
13. ¿cuál es la efectividad de la profilaxis antibiótica endovenosa periódica comparada con el tratamiento antibiótico a necesidad para reducir el impacto de la exacerbación pulmonar en pacientes con FQ?	El comparador tiene un bajo costo y la evidencia clínica no muestra diferencias significativas en la efectividad de los tratamientos.	BAJA
14. ¿cuál es la efectividad del antibiótico inhalado vs. nebulizado a largo plazo en pacientes con FQ e infección crónica por *pseudomonas aeruginosa* para mejorar el VEF1 y disminuir exacerbaciones?	El alto costo de las intervenciones evaluadas y la incertidumbre respeto a las diferencias en efectividad entre estas, justifican la elaboración de la evaluación económica para determinar la relación entre los costos y resultados en salud de las intervenciones en cuestión.	ALTA
15. ¿cuál es la efectividad de la profilaxis a largo plazo (mayor a 3 meses) con macrólidos, vs. no profilaxis para mejorar el VEF1 y disminuir las exacerbaciones en pacientes con FQ?	La evidencia soporta el uso de macrólidos en mayores de 6 años, adicionalmente no se espera un impacto alto sobre los recursos.	BAJA
16. ¿En pacientes con FQ, los esteroides inhalados comparados con no usarlos mejoran la función pulmonar o disminuyen las exacerbaciones?	No han demostrado ser eficaces en mejorar los desenlaces evaluados (función pulmonar o disminución de las exacerbaciones) y se asocian con eventuales efectos secundarios.	BAJA
17. ¿En pacientes con FQ, la administración de ibuprofeno a largo plazo (más de 3 meses) vs no usarlo mejora la función pulmonar (VEF1), disminuye el número de exacerbaciones o mejora la calidad de vida?	Bajo costo de la intervención	BAJA

18. ¿En pacientes con FQ, la administración de dornasa alfa comparado con no usarlo, mejora la función pulmonar (VEF1), o disminuye la frecuencia de exacerbaciones?	Dado el alto costo de la dornasa se requiere estimar la relación entre los resultados en salud y los costos.	ALTA
19. ¿En pacientes con FQ, la administración de hidratantes (manitol, solución salina hipertónica comparado con no usarlos mejora la función pulmonar (VEF1), disminuye las exacerbaciones?	No hay evidencia de superioridad del manitol, frente a la solución salina. Sumado a esto, el bajo costo de la SS, la hace la intervención a elegir.	BAJA
20. ¿En pacientes con FQ, la terapia respiratoria clásica comparada con otras terapias es más efectiva en relación a mayor eliminación de esputo, mejoría en las pruebas de función pulmonar (VEF1), mejoría en la saturación de oxígeno y/o menos exacerbaciones?	La evidencia muestra que en pacientes con FQ todas las técnicas de higiene bronquial son igualmente efectivas, por lo cual se recomienda el uso de cualquiera de ellas para mejorar el trasporte de moco a corto plazo, teniendo en cuenta las preferencias del paciente y/o del cuidador.	BAJA
21. ¿En pacientes con FQ el uso de inhibidores de la secreción de ácido gástrico en conjunto con remplazo enzimático, comparado con no usarlos se asocia con un incremento de la absorción de grasas y una mejoría del estado nutricional?	Hay limitada evidencia que sugiere que los antiácidos en personas con FQ está asociado a la reducción de síntomas gastrointestinales y absorción de grasa.	BAJA
22. ¿en pacientes con FQ y con insuficiencia pancreática, el uso de reemplazo enzimático se asocia con una disminución de la morbilidad y es seguro?	Por las características de la enfermedad, el uso de terapia enzimática de reemplazo en pacientes con FQ e insuficiencia pancreática es parte fundamental de su manejo integral y es evidente en la práctica clínica	BAJA
23. ¿En pacientes con FQ el uso del ácido ursodeoxicólico se asocia con una disminución de las alteraciones hepatobiliares?	No hay evidencia que sustente su uso para modificar desenlaces como mortalidad o progresión rápida de la enfermedad hepatobiliar.	BAJA
24. ¿En los pacientes con FQ cuáles son los requerimientos calóricos, de macronutrientes, vitaminas liposolubles (a, d, e y k), minerales (calcio, cloruro de sodio, hierro y zinc), ácidos grasos esenciales (poli-insaturados omega-3) que se asocian con un desarrollo nutricional adecuado?	No hay evidencia clara respecto a los requerimientos nutricionales.	BAJA

25. ¿En qué pacientes con FQ está indicada la nutrición enteral (ne) para mejorar el estado nutricional?	Si bien la alimentación enteral por sonda es usada con frecuencia para mejorar el estado nutricional en pacientes con FQ, la eficacia no ha sido valorada, y no existen estudios controlados aleatorizados que muestren beneficio, sobre la función pulmonar, el estado nutricional, ni en la calidad de vida.	BAJA
26. ¿Cuál es la mejor prueba para el diagnóstico precoz de diabetes relacionada con FQ en pacientes con fq mayores de 10 años?	Bajo costo de la intervención	BAJA
27. ¿Los pacientes con FQ que realizan entrenamiento físico tienen mejores desenlaces en comparación con los que los que no entrenan, en relación a menor número de infecciones, mejoría en las pruebas de función pulmonar (VEF1), mejoría en la saturación de oxígeno, menos exacerbaciones y/o mejoría en calidad de vida?	Pregunta de contexto. No costos para el sistema de salud.	BAJA
28. ¿Cuál es la mejor intervención psicosocial en pacientes con FQ y familiares?	Bajo costo de la intervención	BAJA
29. ¿En pacientes con FQ, sin infección por *pseudomonas aeruginosa*, la medición de anticuerpos periódicos contra *pseudomonas aeruginos*a vs la pesquisa *de pseudomonas aeruginosa* en cultivos de hisopados faríngeos periódicos logran identificar de manera más temprana la colonización por *pseudomonas aeruginosa*?	La evidencia soporta el NO uso de la intervención.	BAJA

Fuente: Proceso de priorización ED

Con base en la calificación realizada por el ente desarrollador, se dio paso a la segunda y última fase del proceso de priorización, en la que junto al ED, participó el Ente Gestor (EG) de la Guías de Práctica Clínica (GPC) en cabeza del Ministerio de salud y protección social, tal como se recomienda en la Guía metodológica.

De esta manera, se realizó una reunión con el Ente Gestor (EG) de las GPC en desarrollo, en la cual se socializó el trabajo y se discutieron cada una de las preguntas priorizadas de manera que finalmente y por consenso entre ambas partes, se definieran las preguntas definitivas que contaron con una evaluación económica completa en la GPC de FQ. Las preguntas priorizadas se presentan a continuación:

13.2 Preguntas priorizadas para la realización de evaluación económica.

Tabla 39 Primera pregunta priorizada

PREGUNTA CLÍNICA GENERAL # 5	¿En los recién nacidos, la realización de la tamización neonatal para diagnóstico temprano de la FQ ha demostrado efectos positivos en los desenlaces clínicos del paciente con FQ comparados con los pacientes a quienes se hace el diagnóstico cuando empieza la clínica?
PREGUNTA ECONÓMICA	¿Cuál es la costo-efectividad de la tamización neonatal para FQ comparada con el diagnóstico clínico de la enfermedad?
POBLACIÓN	Recién nacidos
INTERVENCIÓN	Tamización neonatal
COMPARADOR	Diagnóstico clínico
RESULTADO EN SALUD	Años de vida ganados
RECURSOS	Costo estrategia de tamización, costo tratamiento de la enfermedad

Tabla 40 Segunda pregunta priorizada

PREGUNTA CLÍNICA GENERAL # 14	¿En los pacientes con FQ e infección crónica por *pseudomonas aeruginosa* la administración de antibióticos nebulizados o inhalados a largo plazo mejora el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) y disminuye el número de exacerbaciones?
PREGUNTA ECONÓMICA	¿Cuál es la costo-efectividad de los antibióticos inhalados o nebulizados en pacientes con FQ y colonización crónica por *P.aeruginosa*?
POBLACIÓN	Paciente con FQ y colonización crónica por *Pseudomona aeruginosa*
INTERVENCIÓN	tobramicina , Colistimetato de sodio
COMPARADOR	No tratamiento
RESULTADO EN SALUD	Años de vida ganados
RECURSOS	Costo estrategia de tratamientos en evaluación, costo tratamiento de la enfermedad, costo tratamiento exacerbaciones

Tabla 41 Tercera pregunta priorizada

PREGUNTA CLÍNICA GENERAL # 18	¿En pacientes con FQ, la administración de dornasa alfa comparado con no usarlo, mejora la función pulmonar (VEF1), o disminuye la frecuencia de exacerbaciones?
PREGUNTA ECONÓMICA	¿Cuál es la costo-efectividad de la dornasa alfa vs no usarla en el tratamiento de pacientes con FQ?
POBLACIÓN	Paciente con FQ mayores a 5 años o VEF1 <75%
INTERVENCIÓN	dornasa alfa
COMPARADOR	No dornasa alfa
RESULTADO EN SALUD	Años de vida ganados
RECURSOS	Costo estrategia de tratamientos en evaluación, costo tratamiento de la enfermedad, costo tratamiento exacerbaciones

14 MODELO DE HISTORIA NATURAL DE LA FIBROSIS QUÍSTICA

Se desarrolló un modelo de Markov de la historia natural de la FQ (Figura 4), el modelo consta de ocho estados: sin colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa*, colonización crónica por *Pseudomona aeruginosa*, exacerbación, cuatro estados de severidad determinados por la velocidad a la que disminuye el VEF1 y el estado muerte.

El modelo fue resuelto por simulación a nivel individual, los pacientes con FQ inician en el estado sin colonización por *Pseudomona aeruginosa*, progresando a los diferentes estados, en ciclos mensuales, de acuerdo a las probabilidades de transición.

Una vez el paciente alcanza el estado de colonización crónica puede desarrollar exacerbaciones de la enfermedad, cuyo riesgo depende de la severidad de la enfermedad.

El estado exacerbación se definió como un estado transitorio, por lo tanto solo se puede estar en él un ciclo, regresando al estado previo de la enfermedad (antes de la exacerbación) o progresando a un estado de mayor severidad.

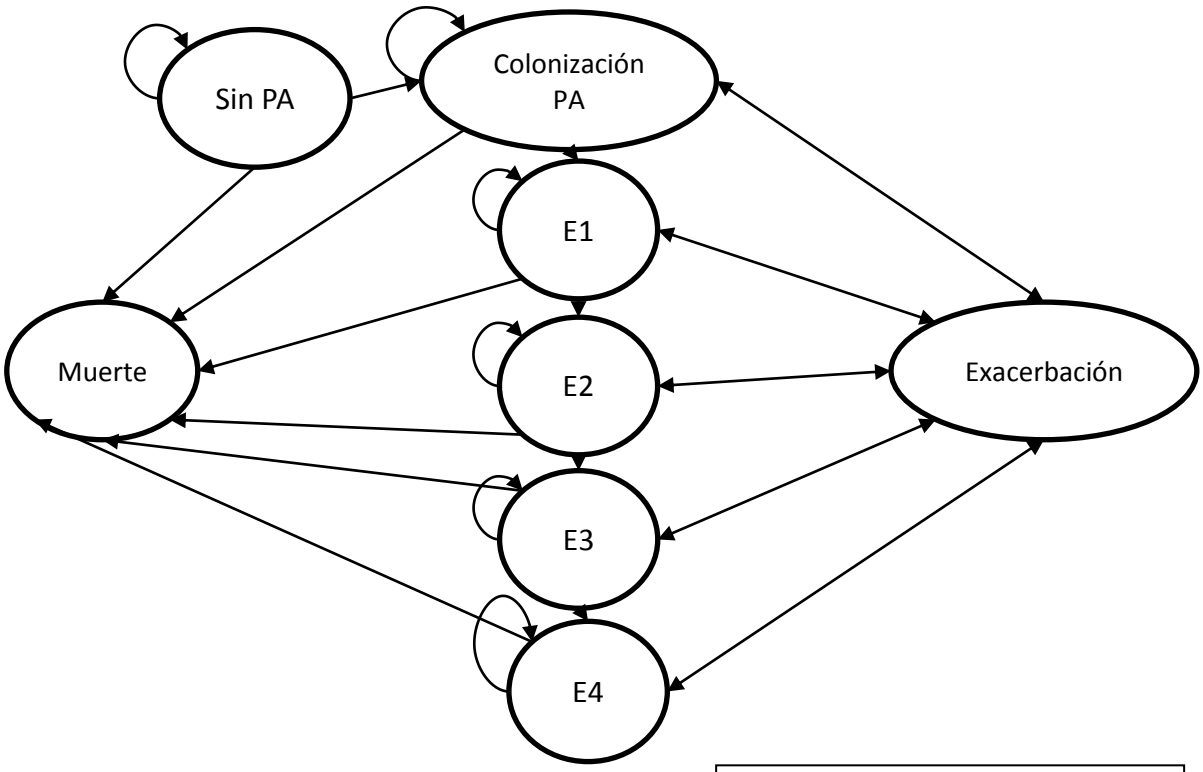
En cualquiera de los estados se puede ir al estado muerte, cuyo riesgo depende de la severidad de la enfermedad y del peso del paciente. A continuación se explica en más detalle las características del modelo.

El modelo solo contempla desenlaces respiratorios y de las infecciones posibles, prioriza la infección por *Pseudomona aeruginosa*, al estar ésta asociada al deterioro pulmonar, a un menor volumen espiratorio forzado en un segundo -VEF1, y un mayor riesgo de muerte en pacientes con FQ (2). Es clasificada como el principal predictor de morbilidad y mortalidad en pacientes con FQ.

Entre los otros predictores se encuentra la hospitalización por exacerbaciones respiratorias agudas y el percentil de peso en que se encuentran los pacientes con FQ (3).

El modelo está ligado al comportamiento del VEF1, al desarrollo de exacerbaciones y al efecto de las intervenciones. La estructura básica del modelo se presenta en el **¡Error! No se encuentra el rigen de la referencia.**.

Figura 4 Modelo de historia natural FQ de acuerdo al comportamiento del VEF1.



Velocidad a la que disminuye el VEF1

Sin colonización = -2,98/año

E1 = -3,36/año

E2 = -3,82/año

E3 = -4,41/año

E4 = -5,25/año

Las personas ingresan al modelo en el estado sin colonización crónica por *Pseudomona aeruginosa* y progresa a los diferentes estados de acuerdo a las probabilidades de transición. Una vez se alcanza el estado de colonización crónica el paciente puede presentar exacerbaciones de la enfermedad, cuyo riesgo depende de la severidad de la enfermedad, definidas ésta por la velocidad a la que disminuye el VEF1 (estados E1, E2, E3, E4). El estado exacerbación es un estado transitorio por lo tanto solo se está en él un ciclo, regresando al estado previo o progresando a un estado de mayor severidad. En cualquier estado del modelo el paciente puede morir; el riesgo de muerte depende de la severidad de la enfermedad y del percentil del peso del paciente. Las fechas indican las transiciones permitidas entre los diferentes estados.

14.1 Datos de entrada

Los datos utilizados para este modelo fueron obtenidos de diversas fuentes incluyendo información de estudios de cohorte (3)(2)(4) y modelos previamente publicados (5). La forma como fue usada la información en el modelo se explica a continuación.

14.1.1 Transición estado sin colonización a colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa*

Se modelaron los datos registrados por Slieker et al, de las funciones de supervivencia para la colonización por *Pseudomonas aeruginosa* (4). Se parametrizaron dos funciones de supervivencia, exponencial y weibull, para la colonización por *Pseudomona aeruginosa*, seleccionando la que produjo el menor error cuadrático medio y no rechazó la hipótesis nula de igualdad de distribuciones de la prueba de kolmogorov smirnov. El error cuadrático medio se estimó como:

ECM = (Valor observado – valor estimado)^2/ número de observaciones

La función de supervivencia tipo weibull fue seleccionada, los parámetros de ésta se estimaron como se muestra a continuación:

Definimos la función de supervivencia para la colonización por *Pseudomonas aeruginosa* como:

A través de transformaciones monótonas se obtiene

Que corresponde a la ecuación de una línea recata

Donde

, parámetro lambda de la función weibull

S(t) corresponde a la supervivencia reportada en el estudio de Slieker et al. En la tabla 5, se muestran los parámetros estimados.

Tabla 42 Parámetros de la función de supervivencia tipo weibull para la colonización por Pseudomona aeruginosa.

PARÁMETROS DE LA FUNCIÓN DE SUPERVIVENCIA USADA EN EL MODELO

PARÁMETROS	Valor	Distribución	Fuente

Λ (ESCALA)	0,047397	Weibull	Estimado* (4)
Γ (FORMA)	1,746646	Weibull	

* Es estimado a partir de los datos obtenidos en el artículo Slieker et al.

La probabilidad mensual de colonización se calculó como:

- $\frac{\quad}{\quad}$

14.1.2 Transición entre los estados de severidad definidos por la pendiente a la que disminuye el VEF1

A través de las relaciones estimadas por Schluchter, se ha demostrado la relación entre el riesgo de muerte y la velocidad de descenso (pendiente) del VEF1 (5), en el modelo la pendiente a la cual desciende el VEF1 es afectada por las intervenciones y por el número de exacerbaciones. En la Tabla 6**¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.** se muestra la elación del riesgo de muerte y la velocidad a la que desciende el VEF1.

Tabla 43 Resultados de la relación de la velocidad de descenso del VEF1 y el riesgo de muerte.

Edad de muerte	Intercepto a los 5 años	Velocidad a la que desciende el VEF1 (pendiente)	Fuente
10	74,4	-5,25	Schluchter 2002
15	82,5	-4,41	
20	88,2	-3,82	
25	92,6	-3,36	
30	96,2	-2,98	

El paciente que ha desarrollado colonización crónica tiene posibilidad de desarrollar exacerbaciones pulmonares y estas a su vez afectan la velocidad a la que desciende el VEF1 como se muestra a continuación:

m= la velocidad a la que desciende el VEF1.

= porcentaje de cambio en la pendiente por exacerbación.

El riesgo de exacerbación a su vez depende del nivel del VEF1 como se muestra en la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**tabla 43.

Tabla 44 Riesgo de exacerbación de acuerdo al nivel del VEF1.

DESCRIPCIÓN	MEDIA	INF	SUP	FUENTE
PROBABILIDAD DE EXACERBACIÓN SI EL VEF1 >67,5%	0,042	0,008	0,076	Boer K 2014
PROBABILIDAD DE EXACERBACIÓN SI EL VEF1 59% - 67,5%	0,150	0,094	0,206	
PROBABILIDAD DE EXACERBACIÓN SI EL VEF1 < 59 %	0,309	0,232	0,385	

El nivel de VEF1 al tiempo t se definió como:

VEF1 (t) = 100% - m*t

Donde se parte del supuesto que el VEF1 inicial es igual al 100%

14.1.3 Riesgo de muerte

A partir de la información reportada por Schluchter (5) se estimó el riesgo de muerte de acuerdo a la pendiente a la cual desciende el VEF1. Se asume que la función de supervivencia para la muerte sigue una función exponencial de la forma:

Donde S (t) corresponde a la supervivencia al tiempo t. De la información reportada se toma la edad de muerte (para cada pendiente) y se asume que esta corresponde a la mediana de sobrevida, por lo tanto, S (t) es igual 50%. Despejando de la ecuación de la función de supervivencia encontramos el parámetro lambda que corresponde a la tasa mensual de muerte como se muestra a continuación:

Donde EM corresponde a la edad de muerte en meses. En la Tabla 45 se muestran los parámetros lambda estimados para el riesgo de muerte de acuerdo a la pendiente a la cual desciende el VEF1.

Tabla 45 Parámetro lambda para el riesgo de muerte de acuerdo a la pendiente a la desciende el VEF1

Pendiente de descenso del VEF1	(muertes por mes)	Fuente
-2,98	0,001925409	(5)*
-3,36	0,002310491	(5)*
-3,82	0,002888113	(5)*
-4,41	0,003850818	(5)*
-5,25	0,005776227	(5)*

* calculado de acuerdo a la información reportada por Schluchter.

La probabilidad mensual de muerte sería igual a:

A la probabilidad de muerte estimada en la formula anterior se le incorporó el incremento del riesgo de muerte de acuerdo al percentil del peso como se muestra a continuación:

Donde el HR corresponde al hazard ratio para muerte de acuerdo al percentil del peso. Los HR usados en el análisis son mostrados en la Tabla 46.

Tabla 46 HR para muerte de acuerdo al percentil de peso en pacientes con FQ

PERCENTIL DEL PESO (%)	HR	IC 95%		FUENTE
<5	3.9	2.1	7.3	(3)
5 < 15	2.4	1.2	4.8	
15 < 50	1.5	0.8	2.9	

En la Tabla 46, se muestran los datos usados en el análisis, con los rangos para el análisis de sensibilidad y las distribuciones usadas para parametrizar la información. Para las probabilidades se usó la distribución beta, debido a que esta solo permite valores entre cero y uno lo cual garantiza que no existan probabilidades menores a cero y mayores a uno. Para los HR se usó la distribución Log Normal, debido a que esta solo permite valores positivos.

Tabla 47 Datos usados en el modelo.

DESCRIPCIÓN	MEDIA	INF	SUP	BETA		LOGNORMAL		FUENTE
				Alfa	Beta	u	sd	
PROBABILIDAD DE EXACERBACIÓN SI EL VEF1 >67,5%	0,042	0,008	0,076	5,702	128,754	_		Boer K 2014
PROBABILIDAD DE EXACERBACIÓN SI EL VEF1 59% - 67,5%	0,150	0,094	0,206	23,047	130,617	_		Boer K 2014
PROBABILIDAD DE EXACERBACIÓN SI EL VEF1 < 59%	0,309	0,232	0,385	43,284	96,934	_		Boer K 2014
HR MORTALIDAD PERCENTIL DEL PESO <5%	3,900	2,100	7,300	_	_	1,306	0,331	Emerson J 2002
HR MORTALIDAD PERCENTIL DEL PESO 5% - 15%	2,400	1,200	4,800	_	_	0,807	0,370	Emerson J 2002
HR MORTALIDAD PERCENTIL DEL PESO 15% - 50%	1,500	0,800	2,900	_	_	0,345	0,346	Emerson J 2002

Para el cálculo de los parámetros de la distribuciones usadas, se estimó el error estándar (ee) de acuerdo a los descrito por BRIGGS AH(6), donde el ee se aproxima a: ee≈ (s – i) / (2*1,96); con s e i, igual a los límites superior e inferior de la variable. La media y de la distribución log normal se estiman de acuerdo a las siguientes ecuaciones:
MEDIANA = LN(BASE) – LN((EE^2/BASE^2) + 1)/2
MEDIA= LN(MEDIANA)
DE = (2*LN(BASE/MEDIANA))
Los parámetros alfa y beta de la distribución beta se estiman como:
ALFA= BASE^2(1-BASE)/EE^2
BETA= BASE*(1-BASE)/EE^2 – ALFA

14.2 Validación del modelo

No se encontró información reportada de supervivencia de pacientes con FQ para Colombia. En el reporte anual realizado por la Cystic Fibrosis Foundation (7), se informa la mediana de la edad muerte, que para el 2008-2012 fue de 37,8 años. En la Figura 5 se observa la curva de supervivencia estimada, para 100.000 individuos simulados, en donde se observa que la mediana de supervivencia fue de 34 años, similar a la reportada para el periodo 2003-2007 que fue de 36 años.

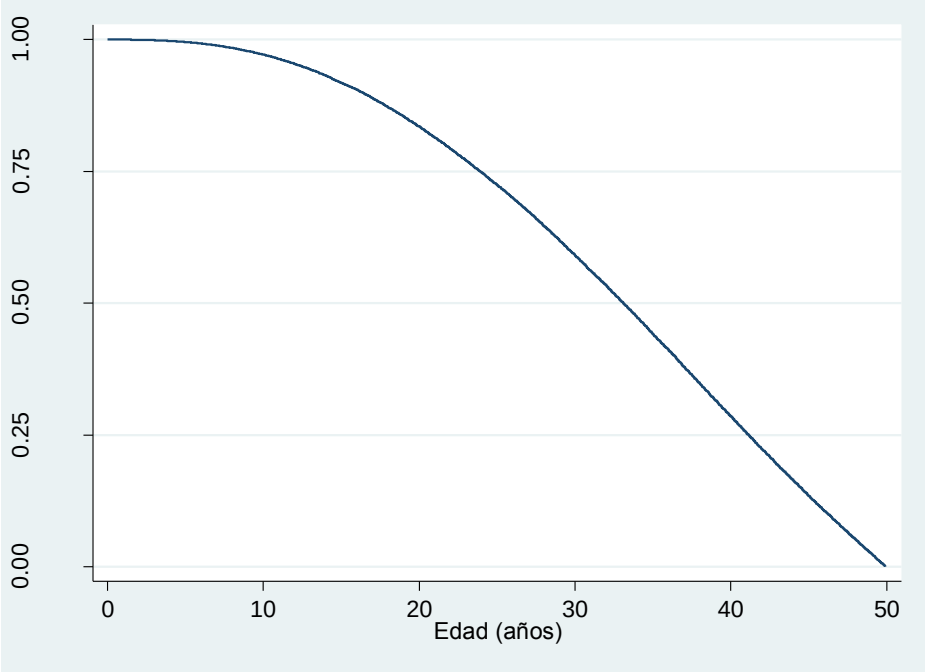


Figura 5 Función de supervivencia global estimada a partir de 100.000 individuos con FQ simulados

15 ESTUDIO DE COSTO-EFECTIVIDAD DEL USO DE ANTIBIÓTICOS INHALADOS O NEBULIZADOS EN PACIENTES CON FQ Y COLONIZACIÓN CRÓNICA POR *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

15.1 Resumen ejecutivo

Antecedentes: La colonización por *Pseudomonas aeruginosa* (PA) en pacientes con FQ, se asocia con exacerbaciones pulmonares repetidas que a menudo requieren manejo hospitalario y deterioran la función pulmonar. Los tratamientos de antibióticos nebulizados o inhalados reducen el riesgo de exacerbación y mejoran la función pulmonar.

Objetivo: Este estudio tiene como propósito, modelar el impacto del uso de antibióticos inhalados o nebulizados en pacientes con FQ y colonización crónica por *Pseudomona aeruginosa*, (tobramicina Vs colistimetato de sodio) y las implicaciones en costos desde la perspectiva del Sistema General de Seguridad Social en Salud (SGSSS) en Colombia.

Método: Se construyó un modelo de Markov y se simuló una cohorte de 100.000 pacientes con FQ y colonización por *Pseudomona aeruginosa. Se* compararon los costos y resultados en salud

de tobramicina y colistimetato de sodio en los pacientes objeto de la presente guía. Se realizó análisis de sensibilidad determinístico de una vía, en el que se puso a prueba la influencia en los resultados de las variables eficacia, precio del fármaco y tasas de descuento.

Resultados: El costo por año de vida adicional para la tobramicina fue de $$4.603.708.346 y $3.756.762.761 con y sin la tasa descuento respectivamente. El precio afecto los resultados, la colistina tendría que disminuir en un 87% su precio base, cuando se compara esta contra placebo, para ser costo-efectiva. La tobramicina tendría que reducir su precio base en 46%, cuando se compara con la colistina.

Conclusiones: Según los resultados del presente estudio, el uso de tobramicina en pacientes con FQ no se considera costo efectivo, dado que el umbral de disponibilidad a pagar supera 3 veces el PIB establecido para Colombia.

15.2 Introducción

Una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad en la FQ es la infección endobronquial crónica causada por *Pseudomona aeruginosa* (8), la cual acelera la progresión de la enfermedad respiratoria, resultando en la destrucción del tejido pulmonar y la pérdida de la función pulmonar (9). La gran mayoría de los pacientes con FQ son colonizados en el tracto respiratorio por dicho patógeno en cierto punto de la enfermedad y posteriormente de forma recurrente, usualmente hasta la muerte del paciente (10).

Uno de los objetivos principales de la terapia de la FQ es prevenir, limitar y tratar las infecciones de *Pseudomona aeruginosa* con el objetivo de mejorar la supervivencia y la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes. Sin embargo, la erradicación de estos patógenos suele ser prácticamente imposible, aunque se ha demostrado que el tratamiento antimicrobiano reduce los recuentos bacterianos y mejora la función respiratoria (11) .

Dentro de los agentes antipseudomonas más utilizados se encuentran la tobrimicina y el colistimetato de sodio, que por sus mecanismos de acción han mostrado mejorar la función pulmonar y disminuir la tasa de exacerbaciones (12). La administración de estos antibióticos, ha sido fundamentalmente llevada a cabo mediante nebulizaciones, sin embargo, el tamaño de partícula óptimo para llegar a las pequeñas vías respiratorias es de difícil obtención (1 a 5 micras), las gotas y partículas más pequeñas no son depositadas y las más grandes sólo llegan a las vías aéreas superiores. Recientemente, se ha presentado la evolución de la terapia de los nebulizadores de chorro a inhaladores de polvo seco.

El avance más importante de la inhalación en polvo seco es que el tiempo necesario para la entrega de cada dosis es menos de un tercio del tiempo requerido para la nebulización, y se

espera que este hecho pueda mejorar la adhesión de los pacientes a la terapia (13), lo cual sugiere además un ahorro en costos de hospitalizaciones y tratamientos farmacológicos de mayor potencia.

El presente documento describe las características, metodología y demás especificaciones de la evaluación económica llevada a cabo para determinar la costo-efectividad del uso de antibióticos inhalados o nebulizados en pacientes con FQ y colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa*, con el propósito de brindar argumentos sólidos respecto a su eficiencia desde el enfoque del Sistema de Seguridad Social en Salud, para los diferentes esquemas de tratamiento disponibles en el país.

15.3 Descripción de las tecnologías evaluadas

15.3.1 Tobramicina

La tobramicina pertenece al grupo de los antibióticos aminoglucósidos, incluida en la práctica clínica hace más de 60 años (14). Se obtiene a partir de cultivos de *Streptomyces tenebrarius*. ha sido claramente establecido su valor en el tratamiento de infecciones por bacilos aerobios gramnegativos (15). Es un agente antibacteriano eficaz utilizado para el tratamiento de la infección por *Pseudomona aeruginosa* (16). La tobramicina entra en las células bacterianas sensibles a través de un complejo mecanismo de transporte activo y actúa mediante su unión irreversible a la subunidad ribosomal 30S. Se cree que esto interfiere con los pasos esenciales en la síntesis de proteínas y, por consiguiente afecta a la permeabilidad de la membrana celular. Una vez que la envoltura celular se ve comprometida, viene la muerte celular. También actúa para inducir la mala interpretación del código genético del ácido ribonucleico mensajero (ARNm), lo que resulta en la incorporación de aminoácidos incorrectos, que pueden resultar en un mal funcionamiento celular (17).

La administración de tobramicina en pacientes con FQ es usualmente de forma nebulizada, sin embargo, actualmente se cuenta con una opción en polvo seco suministrada en forma de cápsulas duras para uso con un inhalador. En relación con la tobramicina nebulizada, la dosis usualmente empleada es de 300 mg dos veces al día en ciclos de 28 días de duración con recesos de 28 días entre ciclos (18). La dosis recomendada para la tobramicina en polvo seco es de 112 mg de tobramicina (4 x 28 cápsulas mg), administrado dos veces al día durante 28 días utilizando el dispositivo de polvo seco en ciclos alternados de 28 días (19).

Si bien, los efectos adversos de la administración parenteral de la tobramicina son conocidos, nefrotoxicidad, ototoxicidad, y en raras ocasiones bloqueos neuromusculares, la preparación en aerosol parece ser muy segura. La toxicidad vestibular y ototoxicidad son a la vez extraordinariamente raras e implican reportes de caso de un paciente con FQ con

predisposición genética o el uso de dosis muy superiores a las recomendadas rutinariamente (18).

Actualmente en Colombia, según lo que reporta el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA) la tobramicina cuenta con registro sanitario para la comercialización y uso del medicamento bajo la siguiente descripción.

Tabla 48 Registro sanitario (tobramicina)

EXPEDIENTE	PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE DEL PRODUCTO	REGISTRO SANITARIO	ESTADO REGISTRO
19983586	TOBRAMICINA	BRAMITOB®	INVIMA 2008M-0007869	Vigente
20034176	TOBRAMICINA	TOBI PODHALER 28 MG, POLVO PARA INHALACION (CAPSULA DURA)	INVIMA 2011M-0012435	Vigente
19947063	TOBRAMICINA	TOBRAMICINA INHALATORIA PARA NEBULIZADORES - CHIRON	INVIMA 2004M-0003707	Vigente
20054910	TOBRAMICINA	TOBI® SOLUCION PARA NEBULIZACION 300 MG/5 ML	INVIMA 2013M-0014301	Vigente
20028787	TOBRAMICINA SULFATO EQUIVALENTE A TOBRAMICINA BASE	BELBARMICINA INL	INVIMA 2011M-0012723	Vigente

Fuente: Base de datos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA)

15.3.2 Colistimetato de sodio

El colistimetato de sodio (colistina) fue descrito en 1947 e introducido a la clínica en 1952 (20), es un antibiótico polipeptídico producido por ciertas cepas de la bacteria *Paenibacillus polymyxa var. Colistinus* y hace parte del grupo de las polimixinas. Es un medicamento activo frente a microorganismos gramnegativos aerobios y constituye una opción de tratamiento para los organismos resistentes, como la *Pseudomona aeruginosa* , *Acinetobacter baumannii* y *Klebsiella pneumoniae* (21). El colistimetato de sodio actúa mediante el rompimiento de la estructura de la membrana celular bacteriana cambiando su permeabilidad, lo que lleva a la muerte bacteriana. También se cree que actúa intracelularmente para precipitar los ribosomas y otros componentes citoplasmáticos (17).

Históricamente, dicho fármaco ha sido administrado vía intravenosa o nebulizada principalmente en pacientes con FQ e infección crónica por *Pseudomona aeruginosa*. Recientemente, se ha incorporado su formulación como polvo seco (Colobreathe ®) para ser administrado a través de un inhalador manual (Turbospin ®) (9). En el caso de la administración por inhalación, la colistina se añade a 4 ml de solución salina normal o agua estéril y la solución se nebuliza con el flujo de 8 L / min de oxígeno y se inhala a través de una máscara facial. La dosis nebulizada óptima sigue siendo poco clara (22). La dosis recomendada para colistimetato de sodio en polvo seco, es 1 cápsula (aproximadamente igual a 125 mg de colistimetato de

sodio) para ser inhalado dos veces al día usando el dispositivo inhalador 'Turbospin' (PH & T Pharma) (19).

Los estudios iniciales mostraron una incidencia media de efectos adversos del 25% con colistina administrada por vía sistémica, siendo la nefrotoxicidad la causa más frecuente (aproximadamente del 20%) seguida de la neurotoxicidad (7%). A pesar de este preocupante perfil de toxicidad, en análisis posteriores de estas primeras experiencias junto con datos más recientes, la incidencia de nefro- y neurotoxicidad descrita es menor que la inicial (23). En pacientes con FQ, la colistina inhalada no ha mostrado mayor riesgo de eventos adversos, cuando se compara con la tobramicina(19). En la Tabla 49 se muestran los registros sanitarios vigentes para la colistina en Colombia.

Tabla 49 Registro sanitario (colistimetato de sodio)

EXPEDIENTE	PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE DEL PRODUCTO	REGISTRO SANITARIO	ESTADO REGISTRO
20058962	COLISTIMETATO DE SODIO	COLISTIMETATO DE SODIO	INVIMA 2014M-0014982	Vigente
20048446	COLISTIMETATO SÓDICO	COLOMYCIN® INJECTION 2'000.0000 UI/VIAL	INVIMA 2012M-0013943	Vigente
20037686	COLISTIMETATO SÓDICO	COLOMYCIN® INJECTION 1'000'000 UI/VIAL	INVIMA 2012M-0013944	Vigente

Fuente: Base de datos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA).

15.4 Revisión sistemática de eficacia

La información de eficacia de las intervenciones evaluadas, fue extraída de los ensayos clínicos incluidos en las revisiones sistemáticas realizadas para la guía de práctica clínica de la FQ y para la cual se llevó a cabo una búsqueda inicial de guías que respondieran la pregunta de investigación sin obtener resultado. Posteriormente se realizó la búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura, identificando una revisión reciente de alta calidad.

La revisión en mención (Ryan 2011)(12), basada en estudios aleatorizados o cuasi aleatorizados comparó cualquier antibiótico inhalado por más de un mes contra placebo. A continuación se presentan los datos relevantes, para el desarrollo del estudio de costo-efectividad, de la tecnología en evaluación de cada uno de los estudios incluidos en el meta-análisis. Los detalles de la metodología de la revisión sistemática son mostrados en la sección de métodos de la GPC de FQ.

La Tabla 50 describe con más detalle la evidencia de las alternativas evaluadas.

Tabla 50 Tabla de evidencia Revisión sistemática (Ryan 2011)

Estudio	Intervención y comparadores	Periodo de estudio	Desenlaces	Efecto
Chuchali 2007	Tobramicina 300mg (Bramitob ®) o placebo (solución salina con una solución de clorhidrato de quinina) a una dosis de un millón de unidades dos veces al día	24 semanas (4 de tratamiento seguido de 4 de tratamiento off) 6 meses	% de exacerbaciones	Hubo un RR significativo para uno o más ingresos hospitalarios, RR 0,72 (IC del 95%: 0,60 a 0,86). Después de 24 semanas el 39,8% del grupo de tobramicina y el 51,2% del grupo de control tenían al menos una exacerbación; este resultado no fue significativo, RR 0,78 (IC del 95%: 0,59 a 1,03
			% de cambio del VE1	Línea de base T: 60.7 (14.8) C: 63.6 (15.0) final T 67.5 (21.0) C 64.4 (20.5). Est difference* 6.38 (SEM 1.76) (P <0.001)
Day 1988	Colistin Vs placebo. Usando Colomycin® 1 millón de unidades o solución salina dos veces al día	6 meses	% de exacerbaciones	Las admisiones hospitalarias fueron similares en ambos grupos
			% de cambio del VE1	VEF1 disminuyó durante el tratamiento con solución salina pero se mantiene durante el tratamiento con Colomycin
Gibson 2003	Tobramycin 300 mg o placebo dos veces al día	1 mes	% de exacerbaciones	No fue medido
			% de cambio del VE1	No fue medido
Hodson 2002	Tobramicina 300 mg en 5 ml dos veces al día. colistina 1MU en 3	28 días	% de exacerbaciones	No fue medido

	ml de solución salina dos veces al día.		% de cambio del VE1	El cambio medio en el FEV1% (medido como el % del valor teórico) del valor inicial fue de 6,7% (SD = 15,1) en el grupo de tobramicina y 0,37%, (SD = 18,8) en el grupo de colistina; MD 6,33 (IC del 95% -0,04 a 12,70). Línea de base FEV1 fue mayor en el grupo de colistina, 59,4% del valor teórico, en comparación con el grupo de tobramicina, 55,4% predicho
Jensen 1987	Colistina (1 millón de unidades) o solución salina normal, dos veces al día.	3 meses	% de exacerbaciones	No fue medido
			% de cambio del VE1	T: -11% (6) C: -17% (11)
Lenoir 2007	Tobramicina 300 mg (BRAMITOB ®) o placebo dos veces al día durante 4 semanas seguido por 4 semanas Run-out-phase	1 mes	% de exacerbaciones	No fue medido
			% de cambio del VE1	T: 16.11% predicted (13. 6) C: 2.53%predicted (18.5). Est difference 13.3% predicted (95% CI 4.74 to 21.81) (P < 0.003)
MacLusky 1989	Tobramicina 80 mg o solución salina normal dos veces al día durante la duración media de estudio de 30 meses (de control de solución salina) y 33 meses (tobramicina)	32 meses	% de exacerbaciones	No hubo diferencia significativa para los ingresos hospitalarios, RR 0,80 (IC del 95%: 0,39 a 1,65). No hubo diferencia significativa, MD -3,20 (IC del 95%: -9,05 a 2,65), en el control fue de 13,5 días, y en el grupo de antibióticos fue 10,3 días de hospitalización
			% de cambio del VE1	La diferencia en la tasa de variación del FEV1, como % del valor predicho por año fue, MD2.49 (IC del 95%: -0,32 a 5,31). T: 0.7 (6.1) C: -7.1 (5.8) (P < 0.01)
Murphy 2004	Tobramicina 300 mg dos veces al día, alternando ciclos de 4 veces por semana durante 56 semanas	56 semanas	% de exacerbaciones	RR no significativo para uno o más ingresos hospitalarios de 0,59 (IC del 95%: 0,34 a 1,05). El número de días anuales en el hospital fue similar para el grupo del tratamiento (4,6 días por año) y para el grupo control (4.5 días por año)
			% de cambio del VE1	No se observó significación estadística en la tasa de disminución de la función pulmonar entre los grupos de tratamiento para este subgrupo de sujetos

Nikolaizik 2008	Tobramicina inhalada (IV-preparación) 80 mg dos veces al día de forma continua durante 3 meses o intermitentes (ciclos de 4 semanales on-off) inhalado tobramicina 300 mg durante 3 meses	3 meses	% de exacerbaciones	No fue medido
			% de cambio del VE1	El análisis de los datos proporcionados por los investigadores del ensayo mostró una diferencia no significativa, MD -1,07 (IC del 95%: -11,20 a 9,06)
Ramsey 1993	Tobramicina 600 mg o 0,5 suero fisiológico 3 veces al día durante 28 días, luego cruzado por dos períodos de 28 días	1mes	% de exacerbaciones	Hubo tasas similares de exacerbación pulmonar durante el primer mes de la prueba; 14% (5 de 36) en el grupo de tobramicina y 6% (2 de 35) en el grupo control, RR 2,43 (IC del 95%: 0,50 a 11,71)
			% de cambio del VE1	Primeros 28 días. T: 3.72 (1.65) C: -5.97 (1.86) Difference: 9.69 (95% CI 4.74 to 16.64) Cross-over Difference: 4.32 (95% CI 1.60 to 7.04)
Ramsey 1999	Tobramicina 300 mg o 0.225 de solución salina normal y 1,25 mg de quinina dos veces al día durante tres ciclos de 28 días de ON y OFF	5 meses	% de exacerbaciones	Hubo un RR significativo para uno o más ingresos hospitalarios, RR 0,72 (IC del 95%: 0,60 a 0,86). El promedio de días de hospitalización en el grupo de tratamiento fue de 5,1 y 8,1 en el grupo control en seis meses.
			% de cambio del VE1	Se informó un aumento promedio en el VEF1 (% previsto), del 10% en el grupo tratado con tobramicina en comparación con una disminución del 2% en FEV1 medio en el grupo de control después de 20 semanas (P <0,001). T: 10% C: -2% (P < 0.001)
Wiesemann 1998	Tobramicina 80 mg o placebo (solución salina con conservantes dos veces al día durante 12 meses	12 meses	% de exacerbaciones	No fue medido
			% de cambio del VE1	No hubo diferencias significativas entre los grupos

Fuente: Revisión sistemática realizada por el GD

Una revisión sistemática de la literatura que compara los tratamientos inhalados y/ o nebulizados en pacientes con FQ y colonización crónica por *Pseudomona aeruginosa*, (24) realizó un meta-análisis en red (comparaciones indirectas), concluye que los antibióticos analizados tienen efectividades similares para el tratamiento de la infección crónica por *Pseudomona aeruginosa*. Los resultados obtenidos para la tobramicina y colistina en este meta-análisis son mostrados en la tabla 14. Se observa que no hay diferencias para el porcentaje de cambio en el VEF1, entre las diferentes formas de tobramicina y diferencias entre la tobramicina y colistina, favorables para la tobramicina, solo para la tobramicina solución para nebulización TOBI.

Tabla 51 Tabla de evidencia Revisión sistemática (Littlewood 2012)

COMPARACIÓN	% DE CAMBIO EN EL VEF1(IC 95%)
TOBRAMICINA NEBULIZADA-TOBI (TN-T)VS PLACEBO	13,47 (0,67; 26,29)
TOBRAMICINA NEBULIZADA –BRAMITOB (TN-B) VS PLACEBO	13,55 (-0,27; 27,3)
TOBRAMICINA POLVO SECO VS PLACEBO	12,92 (0,18 ; 25,73)
COLISTINA VS PLACEBO	7,15 (-7,19 ; 21,49)
TN-B VS TN-T	0,09 (-5,82; 6,06)
TOBRAMICINA POLVO SECO VS TN-T	-0,55 (-3,50 ; 2,4)
TOBRAMICINA POLVO SECO VS TN-B	-0,64 (- 7,05; 5,74)
COLISTINA VS TN-T	-6,32 (-12,61; -0,02)
COLISTINA VS TN-B	-6,40 (-15,11; 2,18)
TOBRAMICINA POLVO SECO VS COLISTINA	5,77 (-1,20; 12,75)

15.5 Revisión sistemática de costo-efectividad

A continuación se describe de forma detallada, la metodología y los resultados de la revisión sistemática de evaluaciones económicas relacionadas con la pregunta de investigación (Paso 7). La revisión fue llevada a cabo con el propósito de identificar y evaluar los estudios disponibles que puedan proporcionar información relacionada con los modelos usados, supuestos, información de efectividad de las intervenciones, entre otro tipo de información que puede ser útil para la estudio de costo-efectividad desarrollado.

Se desarrolló una revisión sistemática de estudios de evaluación económica para la siguiente pregunta de investigación:

Tabla 52 Estrategia PICOT

Población	**Paciente con FQ y colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa***
Intervención	tobramicina , colistimetato de sodio
Comparador	No tratamiento
Resultado en salud	Años de vida ganados

Tipo de estudios	Costo-efectividad, costo-utilidad, costo-beneficio y minimización de costos

15.5.1 Protocolo de Búsqueda

Se realizó una revisión sistemática de literatura científica a cerca de evaluaciones económicas en las que se evaluara la costo-efectividad, costo-utilidad o costo-beneficio del uso de tobramicina en pacientes con FQ como esquema de tratamiento antibiótico para la erradicación y control de colonización por *Pseudomonas aeruginosa.*

15.5.2 Bases de datos consultadas

Las bases de datos bibliográficos consultadas fueron:

- MEDLINE a través de la interfaz de PUBMED
- COCHANE LIBRARY
- EMBASE.

15.5.3 Estrategias de búsqueda

Los términos de búsqueda para cada base de datos se describen en las tablas 53, 54, 55.
La selección de artículos se restringió a estudios publicados en idiomas inglés y español disponibles hasta diciembre de 2013 sin límite temporal inferior.

Tabla 53 Estrategia de búsqueda PUBMED

#1	("cystic fibrosis"[MH] OR "cystic fibrosis"[TIAB] OR "fibrosis cystic"[TIAB]) AND ("Pseudomonas aeruginosa"[MH] OR "Pseudomonas aeruginosa"[TIAB] OR "Pseudomonas Infections"[TIAB])
#2	Tobramycin[MH] OR Tobramycin[TIAB] OR "tobramycin inhalation"[TIAB] OR "inhaled tobramycin"[TIAB] OR "Nebulized antibiotics"[TIAB] OR "nebulized tobramycin"[TIAB] OR TIP[TIAB]
#3	Colistin[MH] OR Colistin[TIAB] OR "colistimethate sodium"[TIAB] OR "Inhaled colistin"[TIAB] OR "nebulized colistin"[TIAB] OR "pseudomonal antibiotics"[TIAB] OR Ciprofloxacin[MH] OR "oral ciprofloxacin" OR "Ciprofloxacin" [TIAB]
#4	economic[TIAB] OR economics[TIAB] OR pharmacoeconomic[TIAB] OR cost[TIAB] OR costs[TIAB] OR "costs and cost analysis"[TIAB] OR "cost and cost analysis"[TIAB] OR "economic evaluation"[TIAB] OR "health care costs"[TIAB] OR "cost analysis"[TIAB] OR "cost benefit"[TIAB] OR "cost effectiveness"[TIAB]
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4

Tabla 54 Estrategia de búsqueda EMBASE

#1	("cystic fibrosis":ab OR "fibrosis cystic":ab) AND ("Pseudomonas aeruginosa":ab OR "Pseudomonas Infections":ab)
#2	Tobramycin:ab OR "tobramycin inhalation":ab OR "inhaled tobramycin":ab OR "Nebulized antibiotics":ab OR "nebulized tobramycin":ab OR TIP:ab
#3	Colistin:ab OR "colistimethate sodium":ab OR "Inhaled colistin":ab OR "nebulized colistin":ab OR "pseudomonal antibiotics":ab OR Ciprofloxacin:ab OR "oral ciprofloxacin":ab
#4	economic:ab OR economics:ab OR pharmacoeconomic:ab OR cost:ab OR costs:ab OR "costs and cost analysis":ab OR "cost and cost analysis":ab OR "economic evaluation":ab OR "health care costs":ab OR "cost analysis":ab OR "cost benefit":ab OR "cost effectiveness":ab
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4

Tabla 55 Estrategia de búsqueda COCHRANE

#1	("cystic fibrosis" OR "fibrosis cystic") AND ("Pseudomonas aeruginosa" OR "Pseudomonas aeruginosa" OR "Pseudomonas Infections")
#2	"Tobramycin" OR "tobramycin inhalation" OR "inhaled tobramycin" OR "Nebulized antibiotics" OR "nebulized tobramycin" OR "TIP"
#3	"Colistin" OR "colistimethate sodium" OR "Inhaled colistin" OR "nebulized colistin" OR "pseudomonal antibiotics" OR "oral ciprofloxacin" OR “Ciprofloxacin”
#4	#1 AND #2 AND #3

15.5.4 Criterios de inclusión

Los artículos seleccionados debían cumplir con los siguientes criterios:

- El análisis debía comparar 2 o más tecnologías incluida la alternativa en estudio
- Las tecnologías debían ser comparadas mediante algún análisis de evaluación económica (análisis de costes, coste-efectividad, coste-utilidad, coste-beneficio)

15.5.5 Selección de estudios

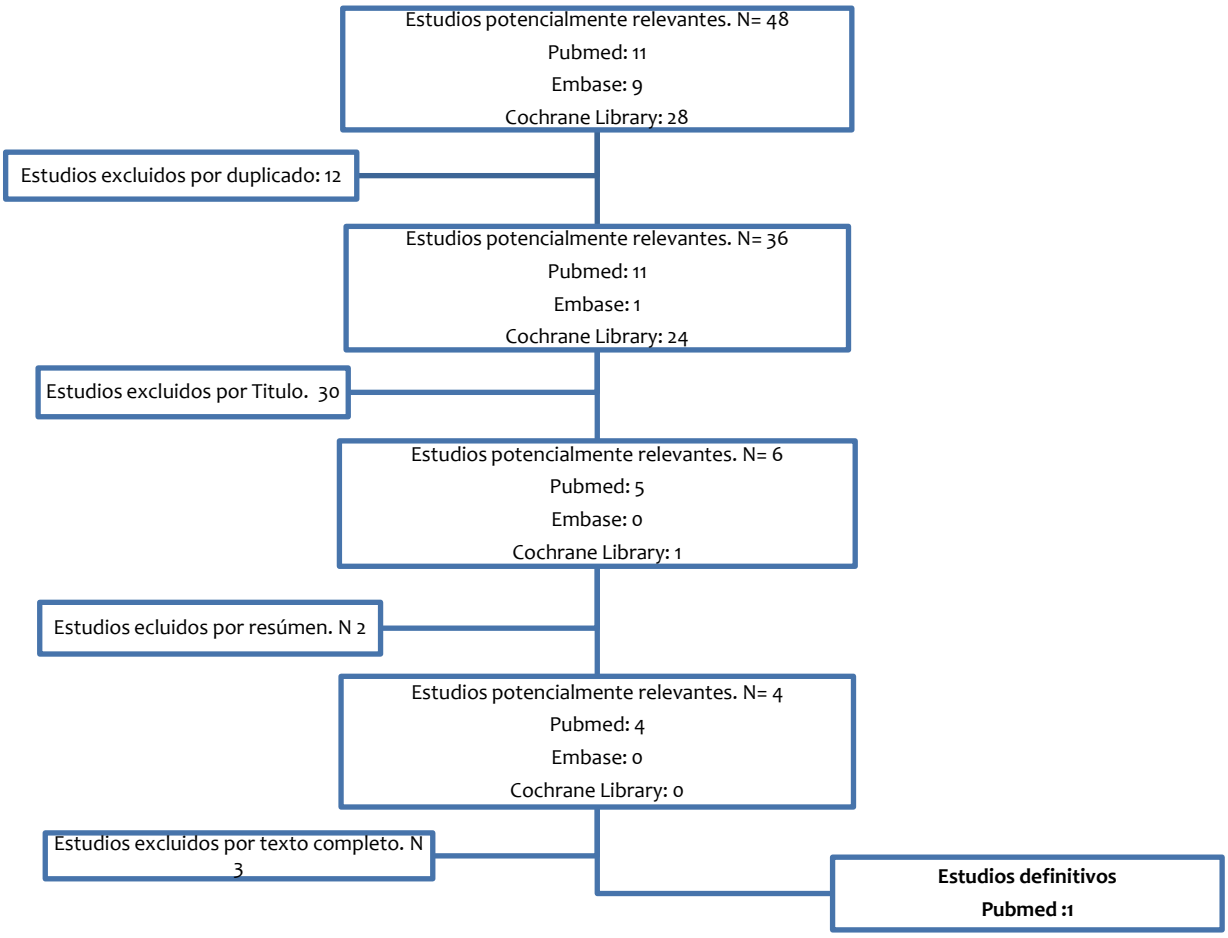


Figura 6 Diagrama de flujo (Revisión sistemática tobramicina)

En la figura anterior, se muestra el proceso de selección de artículos para el análisis de texto completo y extracción de datos. De los 4 artículos seleccionados se excluyeron 3 más. Dos de ellos fueron descartados porque pese al filtro usado obedecían a publicaciones en idiomas diferentes a los establecidos para la presente revisión, y uno más que correspondió a una publicación resumida de la evaluación económica que finalmente no cumplió con los criterios de inclusión determinados previamente.

15.5.6 Extracción de datos

Una vez seleccionado el número de artículos definitivos que cumplieron criterios de inclusión se extrajeron los datos relevantes que se presentan en la siguiente tabla.

Tabla 56 Tabla de evidencia tobramicina (Tappenden)

ESTUDIO	COLISTIMETHATE SODIUM POWDER AND TOBRAMYCIN POWDER FOR INHALATION FOR THE TREATMENT OF CHRONIC PSEUDOMONAS AERUGINOSA LUNG INFECTION IN CYSTIC FIBROSIS: SYSTEMATIC REVIEW AND ECONOMIC MODEL
AUTOR/PAÍS	P Tappenden, S Harnan, L Uttley, M Mildred, C Carroll and A Cantrell/UK
TIPO DE ESTUDIO	HTA
INTERVENCIÓN /COMPARADOR	Colistimethate sodium powder and tobramycin powder for inhalation/Terapia estandar. Colistimethate sodium and tobramycin nebulized
PERSPECTIVA	Reino unido NHS
HORIZONTE TEMPORAL	Un horizonte de corto plazo (duración de 24 semanas) y un horizonte de toda la vida utilizando reglas de decisión estándar
TIPO DE MODELO	Modelo de transición
MEDIDA DE EFECTIVIDAD	AVG y AVAC
RESULTADOS	Los resultados del análisis económico sugieren que colistimetato de sodio DPI está previsto para producir menos AVAC que tobramicina inhalada, tanto en el corto plazo y en un horizonte de vida. Dado el costo incremental descontado de por vida de tobramicina
ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD	Si el precio de colistimetato de sodio DPI se fija en uno de los precios superiores al de tobramicina inhalada, se espera que sea más caro y, por tanto dominado por tobramicina inhalada. Si el precio del colistimetato de sodio DPI se ha fijado en £ 9.11,
CONCLUSIÓN	Dependiendo del precio aprobado para colistimetato de sodio DPI , esto da como resultado ya sea en una situación en la que colistimetato de sodio DPI está dominado por tobramicina inhalada , o una con la que el coste-efectividad incremental de tobramicina

15.5.7 Evaluación de la validez interna

Con el propósito de evaluar la calidad de los estudios seleccionados y determinar la valides interna de los mismos, se aplicó a cada investigación la lista de chequeo The Quality of Health Economic Studies (QHES) (25). Usando este instrumento, el estudio tuvo un puntaje de 100 sobre 100.

15.6 Metodología evaluación económica

Se realizó un estudio de costo-efectividad de los antibióticos inhalados en el manejo de pacientes con FQ. La metodología usada en el análisis se muestra a continuación.

El estudio tuvo por objetivo dar respuesta a la siguiente pregunta:
¿Cuál es la costo-efectividad de los antibióticos inhalados o nebulizados en pacientes con FQ y colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa*?

Tabla 57 Estrategia PICOT

Población:	**Paciente con FQ y colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa***
Intervención:	tobramicina , colistimetato de sodio
Comparador:	No tratamiento
Resultado:	Años de vida ganados
Tiempo	Expectativa de vida
Recursos:	Costo estrategia de tratamientos en evaluación, costo tratamiento de la enfermedad, costo tratamiento exacerbaciones

15.6.1 Enmarcación de la evaluación económica

De acuerdo al manual metodológico este paso incluye la identificación y descripción de:

1. Ámbito de comparación de la evaluación económica.
2. Población objetivo.
3. Perspectiva de análisis a ser adoptada.
4. Horizonte temporal.
5. Opciones de salud consideradas.
6. Consecuencias en salud.
7. Costos asociados.
8. Descuento.
9. Modelamiento.
10. Análisis.

15.6.1.1 Ámbito de comparación

El ámbito de comparación fue intra patología, que para la presente guía fue FQ.

15.6.1.2 Población objetivo

La población objetivo fueron: hombres y mujeres con diagnóstico de FQ y colonización crónica por Pseudomona aeruginosa.

15.6.1.3 Perspectiva de análisis a ser adoptada

Siguiendo las recomendaciones de la guía metodológica y considerando que esta patología supone un costo significativo para el sistema de salud, la perspectiva del tercero pagador fue usada.

15.6.1.4 Horizonte temporal

Un horizonte temporal hasta la expectativa de vida fue usado. La infección crónica por *Pseudomona aeruginosa*, ha sido descrito como el mayor predictor de mortalidad y morbilidad en pacientes con FQ (3). Pacientes con cultivos positivos tienen significativamente menor porcentaje de VEF1, percentil del pesos más bajo e incremento del riesgo de hospitalización por exacerbación respiratoria aguda.(3) Al ser la infección un estado crónico, en donde la historia natural de la enfermedad se modifica por los tratamientos en evaluación, se requiere un horizonte largo (expectativa de vida) para evaluar los costos y resultados en salud de las tecnologías evaluadas.

15.6.1.5 Alternativas clínicas relevantes

15.6.1.5.1 Intervenciones

- tobramicina: la evidencia no muestra una clara superioridad respecto a alguna de las formas de presentación de la tobramicina en particular (solución para inhalación TOBI o Bramitob o presentación en polvo seco). Por lo tanto, para esta evaluación se toma la dosis recomendada para la administración nebulizada, al tener esta presentación precio regulado para el sistema.
    - tobramicina 600 mg día en ciclos alternados de 30 días (30 días de tratamiento, seguidos de 30 días de receso) administrados de forma ininterrumpida hasta la muerte del paciente.
- Colistimetato de sodio: en el país solo existe la presentación para administración nebulizada, por lo tanto, se toma la dosis de esta forma de administración.
    - Colistimetato de sodio: 2.000.000 UI día en ciclos alternados de 30 días administrados de forma ininterrumpida hasta la muerte del paciente.

15.6.1.5.2 Comparador

La intervención fue evaluada en comparación con la alternativa (o alternativas), que más probablemente se sustituirán con la intervención en la práctica real, para el caso colombiano las intervenciones incluidas en el POS. Actualmente en el POS no existe una alternativa de

tratamiento que probablemente se sustituya por las alternativas en evaluación, por lo tanto, el no tratamiento fue usado como comparador.

15.6.1.6 Evaluación de los desenlaces

Los años de vida ganados (AVG) fueron usados como medida de resultado en salud. La intervención tiene efecto sobre los resultados respiratorios (VEF1), que han sido descritos como predictores de mortalidad para esta enfermedad (5), por lo tanto, se espera que las intervenciones en evaluación tengan efecto sobre la expectativa de vida de los pacientes con FQ que las usen.

Los años de vida ajustados por calidad (AVAC) no fueron usados como medida de efectividad, al no tener estimaciones, para el contexto colombiano, de los pesos de estados de salud para la FQ, necesarios en el cálculo de éstos. Al ser los pesos de estados de salud dependientes del contexto, no se consideró adecuado usar los estimados para otros países.

15.6.1.7 Datos clínicos

Este estudio hace parte de la guía de atención integral en FQ. Se identificaron los estudios que soportaban las recomendaciones generadas en esta guía, estos estudios correspondieron a revisiones sistemáticas de la literatura, ensayos clínicos con asignación aleatoria, los cuales fueron presentados en la sección de resumen de la evidencia de eficacia y/o efectividad.

En la Tabla 57 se muestran los datos usados en el análisis.

Tabla 58 Datos clínicos usados en el análisis

Descripción	Media	Inf	Sup	BETA	Log/ Normal			Normal		Fuente
				alfa	beta	u	sd	u	Sd	
Probabilidad de exacerbación si VEF1 >67,5 %	0,042	0,008	0,076	5,702	128,754	_	_	_	_	Boer K 2014
Probabilidad de exacerbación si VEF1 59 % - 67,5 %	0,15	0,094	0,206	23,047	130,617	_	_	_	_	Boer K 2014
Probabilidad de exacerbación si VEF1 < 59 %	0,309	0,232	0,385	43,284	96,934	_	_	_	_	Boer K 2014
Cambio relativo del % VEF1 * tobramicina vs placebo	13	0,7	26,3	_	_	_		0,13	0,06536	Littlewood 2012

Cambio relativo del % VEF1 * colistina vs placebo	7,2	-7,2	21,5	_	_	_	0,072	0,07316	Littlewood 2012

* El cambio relativo del % VEF1 = (% VEF1 (intervención) – % VEF1 (placebo)) /VEF1 % (placebo)

Para el cálculo de los parámetros de la distribuciones usadas, se estimó el error estándar (EE) de acuerdo a los descrito por Briggs AH(6), donde el EE se aproxima a: EE≈ (s – i) / (2*1,96); con s e i, igual a los límites superior e inferior de la variable.

La media y EE de la distribución Log Normal se estiman de acuerdo a las siguientes ecuaciones:

Mediana = ln (base) – ln ((EE^2/base^2) + 1)/2

Media= ln (mediana)

EE = (2*ln (base/mediana))

Los parámetros alfa y beta de la distribución beta se estiman como:

Alfa= base^2(1-base)/EE^2

Beta= base*(1-base)/EE^2 – alfa

15.6.1.7.1 Incorporación del efecto de las intervenciones

El VEF1 cambia a través del tiempo de acuerdo a la siguiente fórmula:

$VEF1\ (t) = 100\% - m*t$

Donde *m* es la pendiente a la cual desciende el VEF1 por año y bajo el supuesto que el VEF1 inicial (tiempo cero) es del 100%

De acuerdo a la fórmula del cambio relativo del % VEF1 (CR % VEF1) tenemos que:

$CR\ \%\ VEF1 = (\%\ VEF1_{INT}\ (t) - \%\ VEF1_{PSB}\ (t))\ /VEF1_{PSB}\ \%\ (t)$

Por lo tanto

$CR\ \%\ VEF1 = (100\% - m_{INT}*t - 100\% + m_{PSB}*t)\ /\ VEF1_{PSB}\ (t)$

$CR\ \%\ VEF1 = (m_{PSB}*t - m_{INT}*t)\ /\ VEF1_{PSB}\ (t)$

$\Delta m = CR\ \%\ VEF1*VEF1_{PSB}\ (t)$

De la literatura se conoce el CR % VEF1 para cada una de las intervenciones evaluadas cuando estas son comparadas contra placebo (PSB). Se puede estimar el VEF1PSB (t) dado que se conoce el valor de la pendiente inicial a la que disminuye el VEF1 (2,98/ por año) (5). Con esta información se puede estimar la pendiente con intervención como:

$m_{INT} = m_{PSB} - \Delta m$

Por lo tanto el VEF1 con intervención al tiempo t sería:

$VEF1_{INT}(t) = 100\% - m_{INT} * t$

Como se explica en la sección del modelo de historia natural, el riesgo de exacerbación depende del nivel de VEF1 y a su vez la velocidad a la que disminuye el VEF1 depende del número de exacerbaciones. Por lo tanto, la pendiente a la que disminuye el VEF1 para el grupo sin intervención sería:

$m_{PSB} = m_{inicial} * (1 + prVEF1_{exa})^{nPSB}$

Donde

$prVEF1_{exa}$= porcentaje de cambio de la pendiente por exacerbación

nPSB= número de exacerbaciones sin intervención

Con intervención la pendiente sería:

$m_{INT} = m_{inicial} * (1 + prVEF1_{exa})^{nINT}$

Donde

nINT= número de exacerbaciones con intervención

Solo existe un estudio clínico que compara la tobramicina con la colistina (26) , no encontrando diferencias significativas entre los dos medicamentos en el % de cambio del VEF1 6,33 (IC del 95% - 0,04 a 12,70). El meta-análisis de comparaciones indirectas muestra un beneficio marginal para la tobramicina TOBI 6,32 (0,02; 12,61) (24). Se realizaron análisis de sensibilidad para diferencia en el cambio del VEF1 entre las alternativas evaluadas.

El riesgo de muerte dependió de la severidad de la enfermedad, su estimación se muestra en la sección del modelo de historia natural.

Las probabilidades estimadas fueron parametrizadas usando la distribución beta, debido a que esta distribución solo permite valores entre 0 y 1, con lo cual se garantiza no tener probabilidades negativas o mayores de 1. Los cambios relativos del VEF1 fueron parametrizados usando la distribución normal.

15.6.1.8 Estimación de costos

Se estimaron los costos del manejo de las exacerbaciones (que requieren hospitalización) y del manejo ambulatorio de pacientes con FQ usando las metodologías que se describen a continuación.

15.6.1.8.1 Costo exacerbación

La perspectiva utilizada en la evaluación económica fue la de tercer pagador, solo se incluyeron costos directos expresados en pesos colombianos. Los costos asociados al tratamiento incluyen: el personal asistencial, los tratamientos médicos y el tratamiento de las complicaciones. Los costos de hospitalización se calcularon mediante un modelo Boostrapping no paramétrico(27).

El modelo fue construido a partir de la información registrada, en facturas, de 13 pacientes con FQ que fueron hospitalizados en una institución de tercer nivel de la ciudad de Bogotá. El método consiste en un proceso de re-muestreo con reemplazamiento, generando 10.000 registros a partir de la información disponible. El estimador de media poblacional se define como:

–)

Y con un error de muestreo

Se obtienen los costos poblacionales de hospitalización.

Donde,

= estimador bootstrap de la media poblacional

X= población

B= tamaño de la muestra

)= remuestreo bootstrap

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 58

¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.

Tabla 59 Resultados Modelo Boostrapping

RESULTADOS	COSTO DE HOSPITALIZACIÓN
ESTIMADOR BOOTSTRAP DE LA MEDIA POBLACIONAL	$13.648.555
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	$9.531.695
MEDIANA	$9.590.689

Los costos mensuales de tratamiento se calcularon usando la información registrada de 53 pacientes con FQ seguidos de forma ambulatoria en una institución de tercer nivel de la ciudad de Bogotá.

De esta cohorte de pacientes se identificaron los eventos generadores de costos en consultas, medicamentos y procedimientos. De los registros se cuantifico la cantidad utilizada de cada recurso identificado.

15.6.1.8.1.1 Valoración monetaria

La valoración monetaria se realizó usando las siguientes fuentes:

- Manuales ISS 2001+30% y SOAT (28,29)
- SISMED 2013 para medicamentos(30)
- La Circular 04 de 2012 y en la base consolidada de precios de medicamentos contenidas en las Circulares 04, 05, 06, 07 del 2013 y 01 del 2014 (31)

A continuación se presenta el procesamiento realizado en cada una de las fuentes de información para la obtención de los datos de costo usados en el análisis.

15.6.1.8.1.1.1 Manuales ISS 2001 y SOAT

Los procedimientos identificados: consultas, laboratorios, imágenes diagnósticas y pruebas como espirometría fueron expresados en Unidades de Valor Relativo (UVR) para el manual ISS + 30%; y en número de salarios mínimos legales diarios para el manual SOAT (28,29). El valor de la UVR usado fue el determinado en el manual ISS (29), teniendo en cuenta las variaciones de éste de acuerdo a las características de los procedimientos. Para el caso del manual SOAT (28), fue usado el valor del salario mínimo legal vigente para Colombia en el 2014 ($20.533).

Se realizó una homologación de los procedimientos identificados, entre los manuales ISS 2001 y SOAT. En los procedimientos en precio base, mínimo y máximo correspondió al manual ISS 2001+30%, ISS 2001 sin ajuste y SOAT respectivamente.

15.6.1.8.1.1.2 Base SISMED

La metodología realizada para la estimación de los costos de los medicamentos a través de la base SISMED inicia excluyendo los medicamentos que se encuentran con topes de precio informado en la circular 04 de 2012 y en la base consolidada de precios de medicamentos contenidas en las circulares 04, 05, 06, 07 del 2013 y 01 del 2014 (31).

Los medicamentos fueron codificados usando la clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC). Dado que un mismo principio activo puede tener varias presentaciones y ser producido por diferentes compañías farmacéuticas, se estimó un costo ponderado por dosis del medicamento usando como ponderador las unidades reportadas. Se estimó el costo por miligramo del medicamento.

Para la estimación del costo ponderado por dosis, se desarrolló una herramienta en Excel que realiza el cálculo expresado en la siguiente fórmula:

—

Donde

C= costo por dosis ponderado

n = número de presentaciones del medicamento (la presentación quedo definida por los miligramos por tableta, vial, etc. y la marca, por lo tanto, una misma marca podía tener más de una presentación)

ci= es el costo por dosis de la i-ésima presentación del medicamento, con i = 1, 2,…,n

ni= número de unidades reportadas para i-ésima presentación del medicamento, con i = 1, 2,…,n

N= total de unidades reportadas para el medicamento.

En los medicamentos el precio base corresponde a la información reportada en la columna precio de la base SISMED. Los costos mínimos y máximos corresponden a las columnas denominadas de igual forma en esta base, para los medicamentos con precio techo éste fue

usado como precio máximo.

15.6.1.8.2 Costo ambulatorio

A continuación se presentan los resultados correspondientes al costo del manejo ambulatorio de pacientes con FQ. Se incluye el costo de dornasa alfa, todos los antibióticos inhalados, protectores gástricos, terapia enzimática de reemplazo, suplementos nutricionales y consultas. En la tabla 59 y 60 se muestran los costos del manejo ambulatorio, las dosis dadas a la cohorte de 53 pacientes durante 3 meses y el costo promedio mensual por paciente respectivamente.

Tabla 60 Manejo ambulatorio al tratamiento de Fibrosis Quística.

MEDICAMENTO	PRECIO BASE	PRECIO MINIMO	PRECIO MAXIMO	DOSIS TRIMESTRAL PROMEDIO POR PACIENTE
ACIDO URSODESOXICOLICO	$6.424	$6.424	$59.340	92,55
AMIODARONA CLORHIDRATO	$1.300	$1.150	$1.500	1,70
AMOXICILINA + ÁCIDO CLAVULÁNICO	$57.027	$52.412	$62.992	0,53
AZITROMICINA DIHIDRATO	$17.473	$17.375	$23.923	2,49
BECLOMETASONA DIPROPIONATO	$46.045	$35.249	$125.620	0,42
BUDESONIDA MICRONIZADA	$83.921	$22.158	$123.335	0,11
BUDESÓNIDA, FORMOTEROL FUMARATO DIHIDRATO	$143.627	$138.511	$177.945	0,58
CALCIO CARBONATO+VITAMINA D	$231	$200	$610	22,08
CARVEDILOL	$5.530	$1.270	$9.080	6,79
CHOLECALCIFEROL (VIT. D3 1000 UI) 10 MG MAGNESIO CARBONATO	$5.022	$1.288	$38.092	1,70
CIPROFLOXACINO CLORHIDRATO	$27.257	$27.257	$39.394	2,57
COMPLEMENTO ALIMENTICIO	$31.046	$185	$95.026	1,87
CORTICOSTEROIDES INHALADOS	$46.045	$35.249	$125.620	0,23
ESOMEPRAZOL MAGNESICO TRIHIDRATO 45,47 MG	$29.969	$29.969	$38.850	6,79
ESPORAS DE BACILLUS CLAUSII	$17.495	$100	$55.030	3,40
FITOMENADIONA K1	$14.875	$14.875	$14.875	43,25
FLUTICASONA PROPIONATO	$37.817	$37.817	$105.922	0,62
FLUTICASONA PROPIONATO,SALMETEROL XINAFOATO	$105.767	$61.922	$145.960	1,34
FORMULA COMPLETA POLIMERICA NORMOPROTEICA HIPERCALORICA	$8.925	$7.600	$10.920	25,47
FORMULA ESPECIALIZADA PARA PACIENTE CON INTOLERANCIA A LOS CARBOHIDRATOS	$75.199	$32.496	$110.000	42,68

FORMULA POLIMERICA COMPLETA	$14.965	$7.299	$28.944	44,30
FORMULA POLIMERICA COMPLETA ESPECIALIZADA PARA PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL	$12.842	$150	$26.871	1,70
FUROATO DE MOMETASONA	$8.537	$8.537	$8.537	0,94
LANSOPRAZOL	$3.094	$2.515	$21.946	1,70
LEVOTIROXINA SODICA	$2.409	$288	$23.150	0,57
METOPROLOL TARTRATO	$69.090	$69.090	$69.090	1,70
MONTELUKAST SÓDICO	$2.929	$2.929	$9.190	3,40
MULTIVITAMINICOS CON MINERALES	$4.908	$1.325	$26.310	94,38
MULTIVITAMINICOS CON MINERALES PARA PACIENTES PACIENTES DIABETICOS O CON INTOLERANCIA A LA GLUCOSA	$39.629	$26.250	$55.113	0,85
PANCREATINA	$13.407	$12.212	$60.203	549,43
PRINCIPIO CANTIDAD UNIDAD DE MEDIDA SULFATO DE ZINC	$12.079	$12.079	$28.900	0,72
PROPIONATO DE FLUTICASONA	$88.313	$88.313	$168.275	0,06
SILDENAFIL CITRATO	$1.530	$764	$2.070	5,09
SALBUTAMOL INH	$2.599	$1.824	$31.856	1,91
LEVO SALBUTAMOL INH	$5.774	$3.200	$38.400	0,13
SULFAMETOXAZOL – TRIMETOPRIM	$17.000	$17.000	$17.000	2,72
TRIMEBUTINA MALEATO	$3.083	$1.477	$45.216	1,70
DORNASA ALFA	$62.407	$59.473	$62.407	64,87
TOBRAMICINA NEBULIZADA	$137.226	$121.113	$137.226	17,96
TOBRAMICINA POHALER	$137.226	$121.113	$137.226	42,26
COLISTINA NEB	$71.804	$60.040	$87.922	11,62
SALBUTAMOL NEBULIZADO	$29.755	$14.773	$45.176	4,25
BROMURO DE IPRATROPIO	$18.104	$3.031	$60.612	4,04
BECLOMETASONA NASAL	$8.788	$5.669	$28.623	0,11
VITAMINA E	$3.711	$647	$12.942	102,45
CALCIO+VITAMINA D	$14.876	$14.875	$14.875	139,25
OMEGA 3	$11.400	$11.400	$11.400	6,79
CALCITRIOL	$312	$55	$430	49,25
CIPROHEPTADINA	$7.966	$7.512	$10.250	1,70
OMEPRAZOL	$32.812	$19.800	$34.930	46,42
TRIMETROPINSULFA SUSP	$1.192	$990	$1.380	0,06
LOVASTATINA	$648	$90	$1.920	1,70
PREDNISOLONA 5 MG	$9.370	$4.453	$9.370	109,85
PREDNISOLONA 50 MG	$11.226	$5.556	$24.435	0,19
COMPLEJO B	$14.434	$14.434	$14.434	1,70
POLIETILENGLICOL	$7.335	$5.500	$29.450	1,25
DEFLAZACORT	$88.199	$37.221	$121.238	1,13
FUROSEMIDA	$28.300	$28.300	$28.300	1,70

NIFEDIPINO	$12.574	$2.875	$25.800	1,70
NEZUCAR	$12.842	$150	$26.871	0,06
CONSULTA MEDICA ESPECIALIZADA	$ 24896	$12.510	$33.700	1,00
ESPIROMETRIA	$33.360	$33.360	$75.900	1,00

15.6.1.8.2.1 Resultados

Tabla 61 Costos mensuales de tratamiento por paciente

	PRECIO BASE	PRECIO MÍNIMO	PRECIO MÁXIMO
PROMEDIO	$10.973.301,32	$8.836.481,77	$23.569.531,53
MEDIANA	$6.641.212,47	$4.541.226,73	$21.956.801,00
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	$11.332.811,06	$9.396.845,36	$16.823.269,42

Se estimó el costo promedio y el mínimo y máximo para los análisis de sensibilidad determinísticos. Los costos fueron parametrizados usando la distribución Log Normal, debido a que esta solo permite valores positivos y es sesgada a la derecha, permitiendo valores extremos que es una característica de la información de costos. Los parámetros de las distribuciones se estimaron de la misma forma como fue mencionado anteriormente. En la tabla 61 se muestran los costos usados en el análisis.

Tabla 62 Costos usados en el análisis

DESCRIPCIÓN	MEDIA	INF	SUP	LOGNORMA	
				U	Sd
COSTO MENSUAL PAQUETE DE ATENCIÓN£	3.697.419	3.304.264	4.651.954	15,119	0,093
COSTO MENSUAL TOBRAMICINA*	8.233.560	7.266.743	8.233.560	_	_
COSTO MENSUAL COLISTINA**	4.308.215	3.602.376	5.275.343	_	_

£ En el costo se excluye el gasto asociado a los antibióticos inhalados
*Costo por miligramo de tobramicina: Mínimo= $ 403,71; Base= 457,42; Máximo = 457,42
*Costo por 1.000 unidades de colistina: Mínimo= $ 60,04; Base= 71,80; Máximo = 87,92

15.6.1.9 Descuento

Para las evaluaciones económicas de esta guía se aplicó tasa de descuento del 3% como lo recomienda el manual metodológico. En los análisis de sensibilidad se observó cómo se afectan los resultados al aplicar una tasa entre el 0% y el 6% a los costos y a los efectos.

15.6.1.10 Modelamiento

Usado el modelo de Markov de la historia natural de la FQ, descrito en la sección modelo de historia natural, se simuló una cohorte de 100.000 pacientes con FQ y colonización crónica por *Pseudomona aeruginosa*. Los individuos inician en el estado colonización crónica y progresan a los distintos estados de severidad, determinados por la velocidad a la que disminuye el VEF1, de acuerdo a como se modifican la pendiente a la que desciende el VEF1 por las intervenciones en evaluación y por el número de exacerbaciones como se explicó anteriormente. En cualquier estado del modelo (excepto muerte) los individuos podían presentar exacerbaciones, cuyo riesgo depende del nivel del VEF1. El riesgo de muerte depende del estado en el cual se encuentre el individuo, incrementándose a medida que aumenta la severidad de la enfermedad. Los pacientes fueron seguidos en ciclos mensuales hasta la muerte.

El principal supuesto realizado para esta evaluación, aparte de los usados en el modelo de historia natural, fue que la efectividad de las intervenciones se mantiene en el tiempo.

15.6.1.11 Análisis

Se calcularon razones de costo-efectividad y costo efectividad incremental, definida la primera como el cociente entre los costos y resultados de una alternativa y la segunda como el cociente entre la diferencia de costos y la diferencia de resultados entre dos alternativas. Se realizaron análisis de sensibilidad determinísticos en una vía sobre los costos (intervenciones en evaluación), los efectos (% cambio del VEF1) y las tasas de descuento. El objetivo de estos análisis fue observar el efecto del cambio de una variable mientras las otras permanecen constantes. Se usó el programa TreeAge (licenciado) para la construcción de los modelos. Este programa permite la solución de un modelo de Markov a través de microsimulación. Debido a que se realizó simulación a nivel individual, los resultados agregados convergen a la media y por lo tanto en la curva de aceptabilidad, la intervención más costosa y más efectiva comenzara a ser costo-efectiva en el punto exacto que alcance la ICER, no aportando información adicional, razón por la cual no se calcula.

Se realizaron análisis umbral de acuerdo a los umbrales establecidos por la OMS en relación al PIB. La OMS considera que una intervención es muy costo-efectiva si el costo por unidad de efectividad (años de vida perdidos ajustados por discapacidad (AVAD)) está por debajo del PIB, costo-efectiva si está entre 2 a 3 veces el PIB y no costo-efectiva si está por encima de 3 veces el PIB. Con este análisis podemos determinar, para una alternativa que esté por encima de estos umbrales a qué precio sería costo-efectiva para el país. El PIB de Colombia para el 2012 reportado por el DANE fue de $14.264.641.

15.6.2 Resultados caso base

En la Tabla 62 se muestra el costo por año de vida ganado de pasar de una estrategia a la siguiente mejor estrategia. De las estrategias evaluadas, la tobramicina fue la más costosa y más efectiva, el costo por año de vida adicional fue de $4.603.708.346 y $3.756.762.761 con descuento y sin descuento respectivamente. El costo por año de vida adicional para la colistina fue de $1.314.781.801 con descuento y $977.004.196 sin descuento.

Tabla 63 Resultados análisis de costo-efectividad

ESTRATEGIA	COSTO ($)	COSTO INCREMENTAL ($)	EFECTO (AVG*)	EFECTO INCREMENTAL (AVG)	RCEI** ($/AVG)
CON TASA DE DESCUENTO DEL 3%					
PLACEBO	$1.009.874.385		15,0662		
COLISTINA	$1.370.810.828	$360.936.443	15,3407	0,2745	$1.314.781.801
TOBRAMICINA	$1.726.417.154	$355.606.326	15,4180	0,0772	$4.603.708.346
SIN TASA DE DESCUENTO					
PLACEBO	$1.637.894.168		23,1107		
COLISTINA	$2.214.854.328	$576.960.160	23,7012	0,5905	$977.004.196
TOBRAMICINA	$2.769.510.478	$554.656.150	23,8489	0,1476	$3.756.762.761

*AVG: Años de Vida

**RCEI: Razón de Costo Efectividad Incremental

15.6.3 Análisis de sensibilidad

En la Tabla 63 se muestran los resultados del análisis de sensibilidad de una vía en donde se observa que la variable que más afecta los resultados es la efectividad de los tratamientos. Si se toma el límite inferior de la tobramicina, esta sería dominada por la colistina, de igual manera para el límite inferior de la colistina esta sería dominada por la tobramicina. Sin embargo, para ninguna de las variables analizadas las estrategias evaluadas serían costo-efectiva si se usa como umbral el establecido por la OMS.

Tabla 64 Resultados análisis de sensibilidad

ESTRATEGIA	RCEI ($/AVG)		
	Placebo	**colistina**	**Tobramicina**
EFECTIVIDAD TOBRAMICINA			
0,0067	Ref	$ 1.302.530.470	Dom
0,2629	Ref	$ 1.225.669.886	$ 1.761.180.733

EFECTIVIDAD COLISTINA			
0,0719	Ref	Dom ext	$ 893.412.965
0,2149	Ref	$ 742.645.622	Dom
COSTO TOBRAMICINA			
$7.266.742	Ref	$ 1.309.584.906	$ 3.185.117.001
COSTO COLISTINA			
$3.602.376	Ref	$ 1.014.990.965	$ 4.664.234.328
$5.275.342	Ref	$ 1.657.742.578	$ 3.056.533.894
TASA DE DESCUENTO			
DESCUENTO 0% EN EFECTIVIDAD	Ref	$ 607.729.232	$ 1.551.251.169
DESCUENTO 6% EN COSTO Y EFECTIVIDAD	Ref	$ 1.798.002.430	$ 6.678.716.529

Donde
Dom: Dominada
Dom ext: Dominancia extendida
Ref: Estrategia de menor costo

Se realizaron análisis de sensibilidad para las diferencia en el cambio relativo del % del VEF1 comparando tobramicina versus colistina, usando la información reportada en el estudio de Littlewood K, et al (24), encontrando que los resultados no cambian significativamente, incluso la RCEI para la tobramicina tiende a infinito cuando se usa el límite inferior de la diferencia (Ver Tabla 64).

Tabla 65 Análisis de sensibilidad para la diferencia en el % de cambio relativo del VEF1 entre tobramicina versus colistina.

ESTRATEGIA	RCEI ($/AVG)		
	Placebo	**colistina**	**Tobramicina**
EFECTIVIDAD TOBRAMICINA*			
19,8%	Ref	$1.083.227.503	$2.583.341.917
7,4%	Ref	$1.164.753.525	$36.082.684.283.880

*Los límites evaluados para la efectividad de la tobramicina se calcularon como:

Límite superior = % cambio de VEF1 para la colistina + límite superior de la diferencia = 7,2% + 12,61% = 19,8%

Límite inferior = % cambio de VEF1 para la colistina + límite inferior de la diferencia = 7,2% + 0,2% = 7,4%

Se realizaron análisis de umbral para determinar a qué precios las alternativas en evaluación serían costo-efectivas para el país, usando como umbral 3 veces el PIB de Colombia ($42.793.923). El precio de la colistina tendría que disminuir en un 87% su precio base, cuando se compara esta contra placebo, para ser costo-efectiva. La tobramicina tendría que reducir su precio base en 46%, cuando se compara con la colistina.

Se evaluó a qué precio la tobramicina dominaría (dominancia extendida) a la colistina. Ésta dominaría a la colistina su precio base baja en un 10%.

15.6.4 Discusión

Los resultados del estudio muestran que la tobramicina y el colistimetato de sodio, en pacientes con FQ no serían alternativas costo-efectivas para el país si se toma como umbral tres veces el PIB pe cápita de Colombia. Tomando este umbral, la colistina sería costo-efectiva para el país el precio base de ésta disminuye en 87%, cuando se compara contra placebo. La tobramicina sería costo-efectiva si el precio base de ésta disminuye en 46%, cuando se compara contra la colistina. Sin embargo, y dadas las características de enfermedades huérfanas como la FQ, vale la pena considerar si el umbral establecido y comúnmente utilizado para determinar la costo-efectividad de las tecnologías evaluadas, pudiese ser replanteado para este tipo de patologías, teniendo en cuenta que por lo general, son las primeras o únicas alternativas disponibles para mejorar la condición de los pacientes que sufren estas enfermedades tal como lo describe la literatura. (32)

Los resultados de la revisión sistemática de estudios de costo-efectividad para las alternativas en evaluación, sugieren que el colistimetato produce menos QALYs que la tobramicina, tanto en el corto plazo como sobre un horizonte de vida (19). Si el precio de colistimetato es fijado en uno de los precios más altos se esperan esta sea dominada por tobramicina. Si el precio del colistimetato se fija en £ 9.11, se espera que la coste-efectividad incremental de tobramicina en comparación con colistimetato esté en el rango de 126,000-277,000 € por AVAC ganado. Si el precio del colistimetato se fija en £ 10.60, se espera que el coste-efectividad incremental de tobramicina esté en el rango de 24,000-50,000 € por AVAC ganado. Estos resultados son comparables a los encontrados en nuestro estudio en donde la costo-efectividad de las alternativas fue sensible a los precios y la efectividades de éstas. Cuando se toma el límite inferior de la efectividad de la colistina, ésta es dominada por la tobramicina, de igual manera la tobramicina es dominada por la colistina cuando se usa el límite inferior de la efectividad de ésta. Nuestro análisis muestra que la tobramicina dominaría extendidamente a la colistina si el precio de la tobramicina disminuye en un 10%.

Dentro de las limitaciones del estudio se cuenta la imposibilidad de hacer uso de los años de vida ajustados por calidad (AVAC) como medida de efectividad de las intervenciones evaluadas, como es recomendado por el manual metodológico, dado que el país no cuenta con estudios que hayan calculado pesos de estados de salud para la FQ, necesarios para el cálculo de estos. Sin embargo, se usó una medida de resultado final en salud como lo son los años de vida ganados, que en ausencia de medidas que incluyan calidad de vida, sería la mejor medida de resultado en salud para esta enfermedad.

Otra debilidad del estudio fue usar como medida de efectividad un resultado intermedio como lo es el % de cambio en el VEF1 y no resultados finales de salud como los cambios en mortalidad o en calidad de vida. Sin embargo, la evidencia de las intervenciones fue medida usando el % del

cambio del VEF1, con periodos cortos de seguimiento en los estudios, que impiden medir el efecto a largo plazo de las intervenciones sobre la mortalidad o la calidad de vida, no obstante, existe evidencia que el VEF1 es un predictor de la mortalidad, razón por la cual fue usado en este estudio.

Los resultados del estudio muestran que existe mucha incertidumbre en la relación de costo-efectividad de las alternativas en evaluación, sin mostrar una clara superioridad de una alternativa sobre la otra, razón por la cual los precios de éstas deberían ser equiparables. Se requieren más estudios clínicos que comparen directamente éstas alternativas para tener mayor certeza si existen diferencias de efectividad entre ellas.

15.6.5 Conclusión

Los antibióticos inhalados en pacientes con FQ y colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa* sería costo-efectiva para Colombia si el umbral de disponibilidad a pagar por AVG es mayor a $ 1.320.000.00. Si el umbral es menor, el no tratamiento sería la opción a elegir. Los resultados del estudio muestran que si el precio de la tobramicina se reduce en 46% o el precio de la colistina en 87%, éstas pueden ser una alternativas costo efectivas para el país, la decisión dependerá además de la disponibilidad a pagar, del impacto a los presupuestos de salud y de la comparación de esta tecnología con otras que compiten por los mismos recursos.

15.7 ESTUDIO DE COSTO-EFECTIVIDAD DEL USO DE DORNASA ALFA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON FQ

15.7.1 Resumen ejecutivo

Antecedentes: La Desoxirribonucleasa humana recombinante (DNasa hr) es uno de los medicamentos más comúnmente usados para tratar la enfermedad pulmonar de la FQ (FQ). Su administración está relacionada con altos costos, sin embargo, los beneficios clínicos a largo plazo la convierten en una alternativa de manejo relevante.

Objetivo: Este estudio tiene como propósito evaluar la costo-efectividad del uso continuo de dornasa alfa y las implicaciones en costos desde la perspectiva del SGSSS de Colombia.

Método: Se construyó un modelo de Markov y se simuló una cohorte de 100.000 pacientes con FQ. *Se* compararon los costos y los resultados en salud del uso de dornasa alfa en pacientes con FQ versus el no uso de dornasa. Se llevó a cabo un análisis de sensibilidad de una vía modificando las variables de efectividad, precio del fármaco y tasas de descuento.

Resultados: El costo por año de vida adicional para la dornasa fue de $187.087.609 y $130.008.896 con y sin la tasa descuento respectivamente. La dornasa tendría que bajar su precio base en 64% para que sea costo-efectiva al umbral establecido por la OMS.
Conclusión: El uso de dornasa alfa en pacientes con FQ no se considera costo-efectivo según los umbrales establecidos y recomendados por la OMS.

15.7.2 Introducción

La FQ, se caracteriza por la destrucción progresiva de los pulmones, con acumulación de secreciones viscosas y el deterioro de la limpieza mucociliar en las vías respiratorias. La infección pulmonar crónica y el aumento de la respuesta inflamatoria son característicos de la enfermedad pulmonar en la FQ, con un gran impacto en la morbilidad y mortalidad de los pacientes.(33) En los tubos bronquiales, secreciones espesas predisponen a la aparición de la infección lo que conduce a un círculo vicioso de aumento de la obstrucción y la tendencia a la presentación de infecciones recurrentes. Aproximadamente el 10 % del esputo en estos pacientes se compone de ADN, principalmente a partir de leucocitos que migran hacia la luz bronquial a combatir la infección (34).

La mucosidad es generalmente despejada por el movimiento ciliar, y el esputo es despejado por la tos. Los medicamentos mucoactivos están pensados para aumentar la capacidad de expectorar el esputo o para disminuir la hipersecreción de moco. Dentro de los medicamentos para disminuir la viscosidad del moco se encuentran la dornasa alfa (35) , siendo la ésta, un tratamiento estándar para el manejo de pacientes con FQ.

Dado el alto en costos de la dornasa, se requiere realizar una evaluación que permita determinar si los resultados en salud obtenidos con ésta justifican los costos de la intervención, y con base en esta información estimar la costo-efectividad de la intervención, en un país de ingresos medios como Colombia. Este estudio tuvo por objetivo realizar una evaluación económica comparando la administración de dornasa alfa versus no darla, adaptada al contexto colombiano.

15.7.3 Descripción de la tecnología

15.7.3.1 Dornasa alfa

La dornasa alfa (Pulmozyme, DNasa humana recombinante 1, RhDNase) fue aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) de los EE.UU. en 1993 para el tratamiento de la enfermedad pulmonar causada por la FQ (36). Es un fármaco mucolítico que ha sido investigado extensamente en la FQ y es parte del tratamiento estándar actual. La dornasa escinde el ADN extracelular a través de la hidrólisis y reduce la viscoelasticidad del esputo in vitro. La dornasa alfa ha demostrado que mejora la función pulmonar y reduce el número de exacerbaciones pulmonares en pacientes con FQ (37).

La dosis recomendada de domase alfa en pacientes con FQ es de 2,5 mg inhalada una vez al día mediante un compresor y nebulizador. Algunos pacientes pueden beneficiarse de dosis dos veces al día. La dornasa alfa se administra en combinación con los tratamientos estándar para FQ, incluyendo la fisioterapia (38).

Las reacciones adversas descritas se clasifican como raras: conjuntivitis, dispepsia, erupción, urticaria, dolor torácico, pirexia y determinaciones de la función pulmonar disminuida. No se ha observado toxicidad sistémica asociada a la dornasa alfa y tampoco se espera, debido a la baja absorción y corta vida media en el suero de la dornasa alfa. Por lo tanto, es poco probable que el tratamiento sistémico de una sobredosis sea necesario (39).

Tabla 66 Registro sanitario (dornasa)

EXPEDIENTE	PRINCIPIO ACTIVO	NOMBRE DEL PRODUCTO	REGISTRO SANITARIO	ESTADO REGISTRO
200666	DORNASA DESOXIRRIBONUCLEASA I HUMANA RECOMBINANTE	PULMOZYME SOLUCION PARA INHALACION 1MG/ML	INVIMA 2007M-006462-R1	Vigente

Fuente: Base de datos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA)

15.8 Revisión sistemática de eficacia

La información de eficacia de las intervenciones evaluadas, fue extraída de los ensayos clínicos incluidos en las revisiones sistemáticas realizadas para la Guía de Práctica Clínica de la FQ, para la cual se llevó a cabo una búsqueda inicial de guías que respondieran la pregunta de investigación sin obtener resultado. Posteriormente se realizó la búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura, identificando una revisión reciente de alta calidad según la plantilla de lectura crítica de SIGN.

La revisión incluida (Jones 2010) (40) incluye 2469 pacientes, todos mayores de 5 años, reúne 15 estudios aleatorizados y controlados publicados entre 1993 y el 2004.

En la tabla 66 se presenta el resumen de la evidencia obtenida de la revisión sistemática. Para una información más detallada de la metodología usada en la revisión sistemática consultar el capítulo de métodos de la GPC en FQ.

Tabla 67 Evidencia de eficacia para la dornasa alfa

Estudio	Intervención y comparadores	Periodo de estudio	Desenlaces	Efecto
Fuchs 1994	dornasa vs Placebo	6 meses	% de exacerbaciones	Tener más de una exacerbación durante el ensayo que requiera antibióticos parenterales, RR 0,81 (IC del 95%: 0,61 a 1,06). El RR ajustado por edad para el grupo una vez al día fue de 0,72 (IC del 95%: 0,52 a 0,98)
			% de cambio del VE1	El MD en porcentaje de cambio en el VEF1 para el grupo de tratamiento una vez al día fue de 5,80 (IC del 95%: 3,99 a 7,61).
Frederiksen 2006	dornasa vs Placebo	1 año	% de exacerbaciones	No reportan
			% de cambio del VEF1	Un aumento medio en el VEF1 de 7,3% en el grupo de tratamiento en comparación con el 0,9% en el grupo placebo (P <0.05)
Paul 2004	dornasa vs Placebo	3 años	% de exacerbaciones	No reportan
			% de cambio del VEF1	Este ensayo informó que no hubo diferencia significativa en los parámetros de función pulmonar durante el período de tres años.
Quan 2001	dornasa vs Placebo	2 años	% de exacerbaciones	El riesgo de tener más de una exacerbación durante el ensayo; RR 0,71 (IC del 95%: 0,49 a 1,02).
			% de cambio del VEF1	La MD fue 3,24 (IC del 95%: 1,03 a 5,45).
Ramsey 1993	dornasa vs Placebo	Menos de 1 mes	% de exacerbaciones	No reportan
			% de cambio del VEF1	El MD para el cambio porcentual en el VEF1 fue MD 8,36 (IC del 95%: 0,33 a 16,40).
Robinson 2002[a]	Dornase vs Placebo	1 año	% de exacerbaciones	No reportan
			% de cambio del VEF1	Medida como el porcentaje de cambio respecto al valor inicial, la diferencia en los tratamientos para el porcentaje de VEF1 previsto fue de 4,10% (IC del 95%: -4,10% a 12,20%
Wilmott 1996	dornasa vs Placebo		% de exacerbaciones	No reportan
			% de cambio del VEF1	La MD en este ensayo fue de 1,00 (IC del 95% -13,93 a 15,93).
McCoy 1996	dornasa	3 meses	% de exacerbaciones	Informó el RR ajustado por edad de tener más de una exacerbación respiratoria 0,93 (IC del 95%: 0,69 a 1,21).

	vs Placebo		% de cambio del VEF1	El MD en porcentaje de cambio en el VEF1 fue 7,30 (IC del 95%: 4,04 a 10,56)
Shah 1995[a]	dornasa/ vs Placebo	Menos de 1 mes	% de exacerbaciones	No reportan
			% de cambio del VEF1	El MD para el cambio porcentual en el VEF1 fue MD 8,36 (IC del 95%: 0,33 a 16,40).
Suri 2001	dornasa diaria	9 meses	% de exacerbaciones	El número absoluto de personas que experimentaron una o más exacerbaciones con la solución salina hipertónica fue de 15, con dornasa alfa diaria 18 y con dornasa en días alternos 17
	SSH y dornasa alterna		% de cambio del VE1	Reportó un 8,00% (IC del 95%: 2,00% a 14,00%) de ventaja para la dornasa diaria sobre la solución salina hipertónica y una diferencia del 2,00% (IC del 95%: -5,00% a 9,00%) en comparación con dornasa alfa en días alternos

Fuente: Revisión sistemática realizada por el GD

15.9 Revisión sistemática de evaluaciones Costo-efectividad

Se realizó una revisión sistemática de estudios de evaluación económica para la siguiente pregunta: ¿Cuál es la costo-efectividad de la dornasa alfa vs no usarla en el tratamiento de pacientes con FQ? La estructura PICOT + R de la pregunta se muestra a continuación.

Tabla 68 Estrategia PICOT

Población	Paciente con FQ mayores a 5 años o VEF1 <75%
Intervención	dornasa alfa
Comparador	No dornasa alfa
Resultado en salud	Años de vida ganados
Recursos	Costo estrategia de tratamientos en evaluación, costo tratamiento de la enfermedad, costo tratamiento exacerbaciones

15.9.1 Protocolo de Búsqueda

Se realizó una revisión sistemática de literatura científica a cerca de evaluaciones económicas que evaluaran la costo-efectividad, costo-utilidad, costo-beneficio o minimización de costos del uso de dornasa alfa en pacientes con FQ.

15.9.2 Bases de datos consultadas

Las bases de datos bibliográficos consultadas fueron:

- MEDLINE a través de la interfaz de PUBMED
- COCHANE LIBRARY
- EMABSE.

15.9.3 Estrategias de búsqueda

Los términos de búsqueda usada en cada base de datos se describen en las tablas 69, 68 y 70. La selección de artículos se restringió a estudios publicados en idiomas inglés y español disponibles hasta marzo de 2014 sin límite temporal inferior.

Tabla 69 Estrategia de búsqueda PUBMED

#1	"cystic fibrosis"[MH] OR "cystic fibrosis"[TIAB] OR "fibrosis cystic"[TIAB]
#2	"dornase alfa"[Supplementary Concept] OR "dornase alfa"[All Fields] OR "deoxyribonucleases"[MeSH Terms] OR "deoxyribonucleases"[All Fields] OR "deoxyribonuclease"[All Fields]
#3	economic[TIAB] OR economics[TIAB] OR pharmacoeconomic[TIAB] OR cost[TIAB] OR costs[TIAB] OR "costs and cost analysis"[TIAB] OR "cost and cost analysis"[TIAB] OR "economic evaluation"[TIAB] OR "health care costs"[TIAB] OR "cost analysis"[TIAB] OR "cost benefit"[TIAB] OR "cost effectiveness"[TIAB]
#4	#1 AND #2 AND #3 AND #4

Tabla 70 Estrategia de búsqueda EMBASE

#1	'cystic fibrosis':ab OR 'fibrosis cystic':ab AND [humans]/lim
#2	'dornase alfa':ab OR deoxyribonucleases:ab OR deoxyribonuclease:ab OR dnase:ab AND [humans]/lim
#3	economic OR economics OR pharmacoeconomic OR cost OR costs OR 'costs and cost analysis' OR 'cost and cost analysis' OR 'economic evaluation' OR 'health care costs' OR 'cost analysis' OR 'cost benefit' OR 'cost effectiveness' AND [humans]/lim
#4	#1 AND #2 AND #3

Tabla 71 Estrategia de búsqueda COCHRANE

#1	("cystic fibrosis" OR "fibrosis cystic") AND “dornase alfa”

15.9.4 Criterios de inclusión

Los artículos seleccionados debían cumplir con los siguientes criterios:

- El análisis debía comparar 2 o más tecnologías incluida la alternativa en estudio.
- Las tecnologías debían ser comparadas mediante algún análisis de evaluación económica (minimización de costos, costo-efectividad, costo-utilidad, costo-beneficio).

15.9.5 Selección de estudios

En la siguiente figura se muestra el proceso de selección de artículos para el análisis de texto completo.

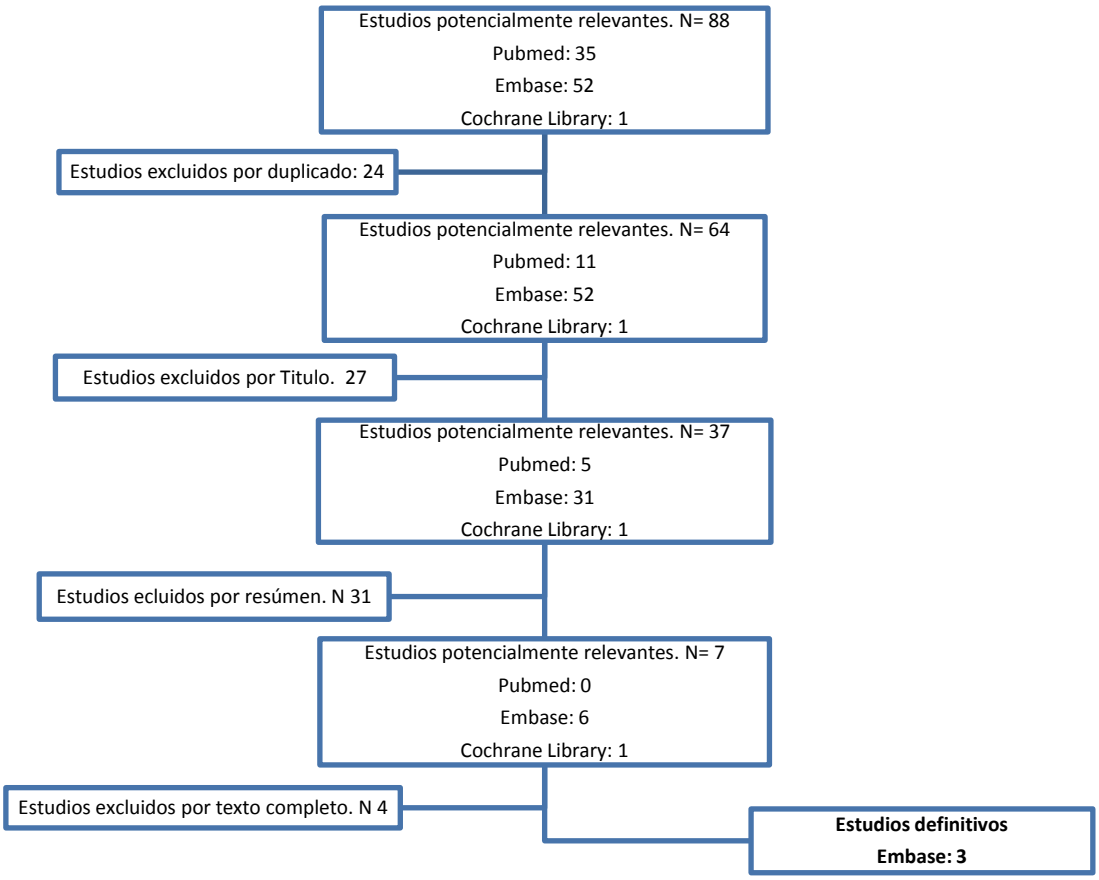


Figura 7 Diagrama de flujo (Revisión sistemática dornasa)

15.9.6 Extracción de datos

Una vez seleccionado el número de artículos definitivos que cumplieron criterios de inclusión se extrajeron los datos relevantes que se presentan en las siguientes tablas.

Tabla 72 Tabla de evidencia dornasa (Grieve)

ESTUDIO	A COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS OF RHDNASE IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS
AUTOR/PAÍS	Grieve R. Thompson S. Normand C. Suri R. Bush A. Wallis C./ U.K.
INTERVENCIÓN/ COMPARADOR	2,5mg Dnasa una vez al día/En días alternos - Solución salina a 7& dos veces al día
TIPO DE MODELO	Evaluación económica anidad a un ensayo clínico cruzado
MEDIDA DE EFECTIVIDAD	VEF1

RESULTADOS	En comparación con la HS, se produjo una mejora del 14% en el VEF1 para la DNasa hr diaria (IC del 95%, 5% a 23%), y una mejora del 12% (IC del 95%, 2% y 22%) para días alternos rhDNasa. Para una razón techo de £ 200 por cada 1% ganado en el VEF1, los beneficios netos medios de rhDNasa diaria y de rhDNasa en días alternos comparado con SA fueron £ 1,158 (IC del 95%, - £ 621 a 2842) y CI £ 1,188 (95%, - 847 a 3343), respectivamente; el beneficio neto medio de rhDNasa diaria en comparación con rhDNasa en días alternos fue de - £ 30 (IC del 95%, - £ 2.091 al 1.576).
ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD	El análisis de sensibilidad no encontró los resultados sensibles a los costos unitarios de los servicios hospitalarios, pero cambiando el precio de la DNasa, si por ejemplo, la probabilidad de la DNasa hr diaria en comparación con días alternos rhDNasa siendo rentable, cuando Rc = £ 200 por el aumento de 1% en el FEV1, subió del 49% al 59% ya que el precio de la DNasa hr fue reducido del 0% -30%
CONCLUSIÓN	Si quienes toman las decisiones están dispuestos a pagar £ 200 para una ganancia de 1% en el VEF1 en un período de 12 semanas, entonces, en promedio, cualquier estrategia de rhDNasa es rentable.

Tabla 73 Tabla de evidencia dornasa (Suri)

ESTUDIO	EFFECTS OF HYPERTONIC SALINE, ALTERNATE DAY AND DAILY RHDNASE ON HEALTHCARE USE, COSTS AND OUTCOMES IN CHILDREN WITH CYSTIC FIBROSIS
AUTOR/PAÍS	Suri R. Grieve R. Normand C. Metcalfe C. Thompson S. Wallis C. Bush A./ U.K.
INTERVENCIÓN/ COMPARADOR	2,5mg Dnasa una vez al día/En días alternos - Solución salina a 7& dos veces al día
PERSPECTIVA	Reino unido NHS
TIPO DE MODELO	Evaluación económica anidad a un ensayo clínico cruzado
MEDIDA DE EFECTIVIDAD	VEF1 - Calidad de vida - No de exacerbaciones
RESULTADOS	rhDNasa diaria, dio lugar a un aumento significativamente mayor en la media del FEV1 que la HS (8%,95% IC: 2 a 14), pero no hubo diferencias significativas en el FEV1 entre rhDNasa diario y en días alternos (2%, 95%IC: -4 a 9). Durante un período de 12 semanas los costos incrementales promedio de la Dnasa hr diaria en comparación con SA fue £1409 (95% CI £440 to £2318), y el costo incremental de la utilización diaria en lugar de en días alternos rhDNasa fue £513 (95% CI –£546 to £1510).
ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD	Los resultados mostraron que, después de la reducción de los costos de la Dnasa hr de un 10% y un 30%, los costes medios adicionales de la Dnasa hr en comparación con SA se redujo a £ 1,234 (95% CI 264 EUR a 2204 €) y £ 884 (IC del 95% - 86 £ a 1855 €), y los costos medios adicionales de todos los días en comparación con días alternos de rhDNasa eran £ 425 (IC del 95% - £ 594 a £ 1443) y £ 246 (IC del 95% - £ 771 1262 €). Los resultados fueron insensibles a los cambios en el costo por día, por ejemplo, el día cama, variando el costo por día cama de £ 187 a £ 120 significa que los costos incrementales de la Dnasa hr diaria en comparación con SA variaron de £ 1,548 (95% IC 1521 a 2114 €) a £ 982 libras (95% £ 845 a £ 2198).
CONCLUSIÓN	rhDNasa diaria es más eficaz que los 5 ml 7% de HS dos veces al día suministrados por nebulizador, pero aumenta significativamente los costes sanitarios. Administrar rhDNasa en un día alternativo en lugar de a diario es igual de eficaz, con un potencial de ahorro de costes.

Tabla 74 Tabla de evidencia dornasa (Oster)

Estudio	**Effects of recombinant human DNase therapy on healthcare use and costs in patients with cystic fibrosis**
Autor/país	Oster G. Huse D.M. Lacey M.J. Regan M.M. Fuchs H.J./EEUU
Intervención/ Comparador	rhDNasa una vez al día, rhDNasa dos veces al día/placebo
Horizonte temporal	24 semanas
Tipo de modelo	Evaluación económica anidada a un ensayo clínico cruzado
Medida de efectividad	Número de admisiones del hospital, el número de días de hospitalización, y el número de días de terapia con antibiótico oral e intravenoso (pacientes hospitalizados y ambulatorios)
Resultados	Los pacientes aleatorizados para recibir RhDNase una vez al día, obtuvieron en promedio 0,15 menos ingresos hospitalarios por RTI relacionados (0,41 vs 0,56 para placebo, p <0,05) y 1,5 días menos de la terapia con antibióticos intravenosos para pacientes ambulatorios con RTI relacionadas (2.9 vs 4.4, p <0.05). Los pacientes asignados al azar a recibir rhDNasa dos veces al día tenían 0,14 menos ingreso hospitalarios (p <0,01), pero no una reducción en la terapia con antibióticos intravenosos para pacientes ambulatorios. En comparación con el placebo, el coste del tratamiento de las ITR durante 24 semanas fue de 814 a 1.683 menos entre los pacientes que reciben la Dnasa hr
Análisis de sensibilidad	No se menciona
Conclusión	La terapia rhDNasa reduce los costos del tratamiento de las RTIs en pacientes con FQ: asumiendo dosificación de una vez al día, se compensaría cerca de un tercio del coste de este tipo de tratamiento.

15.9.7 Evaluación de la validez interna

Con el propósito de evaluar la calidad de los estudios seleccionados y determinar la validez interna de los mismos, se aplicó a cada investigación la lista de chequeo The Quality of Health Economic Studies (QHES), este instrumento ofrece una calificación en una escala de 0 a 100, siendo 100 el puntaje más alto posible . A continuación se presentan los resultados de la evaluación de calidad para cada estudio incluido en la revisión sistemática.

Tabla 75 Evaluación de la calidad de los estudios seleccionados

FUENTE	TÍTULO DEL ESTUDIO	PUNTAJE
Grieve r. Thompson s. normand c. suri r. bush a. wallis c. international journal of technology assessment in health care (2003) 19:1 (71-79). date of publication: winter 2003	A cost-effectiveness analysis of rhDNase in children with cystic fibrosis	84
suri r. grieve r. normand c. metcalfe c. thompson s. wallis c. bush a. thorax (2002) 57:10 (841-846). date of publication: 1 oct 2002	Effects of hypertonic saline, alternate day and daily rhDNase on healthcare use, costs and outcomes in children with cystic fibrosis	66
oster g. huse d.m. lacey m.j. regan m.m. fuchs h.j. annals of pharmacotherapy (1995) 29:5 (459-464). date of publication: 1995	Effects of recombinant human DNase therapy on healthcare use and costs in patients with cystic fibrosis	55

15.10 Metodología evaluación económica

Se realizó un estudio de costo-efectividad del uso de dornasa alfa en el manejo de pacientes con FQ. La metodología usada en el análisis se muestra a continuación.

El estudio tuvo por objetivo dar respuesta a la siguiente pregunta:
¿Cuál es la costo-efectividad de la administración de dornasa alfa comparado con no usarla en el manejo de pacientes con FQ?
La estructura PICOT + R de la pregunta sería:

Tabla 76 Estrategia PICOT

Población:	**Paciente con FQ mayores de 5 años o con VEF1 < 75%**
Intervención:	dornasa Alfa
Comparador:	No tratamiento
Resultado:	Años de vida ganados
Tiempo	Expectativa de vida
Recursos:	Costo estrategia de tratamientos en evaluación, costo tratamiento de la enfermedad, costo tratamiento exacerbaciones

15.10.1 Enmarcación de la evaluación económica

De acuerdo al manual metodológico este paso incluye la identificación y descripción de:

1. Ámbito de comparación de la evaluación económica.
2. Población objetivo.
3. Perspectiva de análisis a ser adoptada.
4. Horizonte temporal.
5. Opciones de salud consideradas.
6. Consecuencias en salud.
7. Costos asociados.
8. Descuento.
9. Modelamiento.
10. Análisis.

15.10.1.1 Ámbito de comparación

El ámbito de comparación fue intra patología, que para la presente guía fue FQ.

15.10.1.2 Población objetivo

La población objetivo fueron: hombres y mujeres con diagnóstico de FQ mayores de 5 años o con VEF1 <75%. La selección de esta población obedece a la evidencia disponible para la dornasa alfa, que es para mayores de 5 años.

15.10.1.3 Perspectiva de análisis a ser adoptada

Siguiendo las recomendaciones de la guía metodológica y considerando que esta patología supone un costo significativo para el sistema de salud, la perspectiva del tercero pagador fue usada.

15.10.1.4 Horizonte temporal

Un horizonte temporal hasta la expectativa de vida fue usado. La enfermedad pulmonar en los pacientes con FQ es crónica, produciendo deterioro progresivo de la función pulmonar hasta comprometer el estado vital de los pacientes. Según la evidencia encontrada la dornasa alfa puede modificar la historia natural de la enfermedad pulmonar y al ser esta crónica, se requiere un horizonte largo (expectativa de vida) para evaluar los costos y resultados en salud de la tecnología evaluada.

15.10.1.5 Alternativas clínicas relevantes

15.10.1.5.1 Intervenciones

Dornasa alfa: En la dosis recomendada de 2.5mg inhalada una vez al día mediante un compresor y nebulizador, hasta alcanzar la expectativa de vida de los pacientes.

15.10.1.5.2 Comparador

No tratamiento

15.10.1.6 Evaluación de los desenlaces

Los años de vida ganados (AVG) fueron usados como medida de resultado en salud. La intervención tiene efecto sobre los resultados respiratorios (VEF1), que han sido descritos como predictores de mortalidad para esta enfermedad (5), por lo tanto, se espera que las intervenciones en evaluación tengan efecto sobre la expectativa de vida de los pacientes con FQ que las usen.

Los años de vida ajustados por calidad (AVAC) no fueron usados como medida de efectividad, al no tener estimaciones, para el contexto colombiano, de los pesos de estados de salud para la FQ, necesarios en el cálculo de éstos. Al ser los pesos de estados de salud dependientes del contexto, no se consideró adecuado usar los estimados para otros países.

15.10.1.7 Datos clínicos

Este estudio hace parte de la guía de atención integral en FQ. Se identificaron los estudios que soportaban las recomendaciones generadas en esta guía, estos estudios correspondieron a revisiones sistemáticas de la literatura, ensayos clínicos con asignación aleatoria, los cuales fueron presentados en la sección de resumen de la evidencia de eficacia y/o efectividad.
En la tabla 76 se muestran los datos usados en el análisis.

Tabla 77 Datos clínicos usados en el análisis

DESCRIPCIÓN	MEDIA	INF	SUP	BETA		LOG NORMAL		NORMAL		FUENTE
				alfa	Beta	U	sd	u	sd	
PROBABILIDAD DE EXACERBACIÓN SI VEF1 >67,5 %	0,042	0,008	0,076	5,702	128,754					Boer K 2014
PROBABILIDAD DE EXACERBACIÓN SI VEF1 59 % - 67,5 %	0,150	0,094	0,206	23,047	130,617					Boer K 2014
PROBABILIDAD DE EXACERBACIÓN SI VEF1 < 59 %	0,309	0,232	0,385	43,284	96,934					Boer K 2014
DIFERENCIA ABSOLUTA* SOBRE LA PENDIENTE A LA QUE CAMBIA EL VEF1 DORNASA VS PLACEBO	3,240	1,030	5,450					3,24	1,127	Jones AP 2010

* $\Delta m = m_{dornasa} - m_{placebo}$

Para el cálculo de los parámetros de la distribuciones usadas, se estimó el error estándar (EE) de acuerdo a los descrito por Briggs AH(6), donde el EE se aproxima a: EE≈ (s – i) / (2*1,96); con s e i, igual a los límites superior e inferior de la variable.

La media y EE de la distribución Log Normal se estiman de acuerdo a las siguientes ecuaciones:

Mediana = ln (base) – ln ((EE^2/base^2) + 1)/2

Media= ln (mediana)

EE = (2*ln (base/mediana))

Los parámetros alfa y beta de la distribución beta se estiman como:

Alfa= base^2(1-base)/EE^2

Beta= base*(1-base)/EE^2 – alfa

15.10.1.7.1 Incorporación del efecto de las intervenciones

El VEF1 cambia a través del tiempo de acuerdo a la siguiente :

$VEF1\ (t) = 100\% - m*t$

Donde *m* es la pendiente a la cual desciende el VEF1 por año, bajo el supuesto que el VEF1 inicial (tiempo cero) es del 100%.

La pendiente con la intervención sería igual:

$\Delta m = m_{dornasa} - m_{placebo}$
$m_{dornasa} = m_{placebo} - \Delta m$

Por lo tanto el VEF1 con intervención al tiempo t sería:

$VEF1_{dornasa}\ (t) = 100\% - m_{dornass}*t$

Como se explica en la sección del modelo de historia natural, el riesgo de exacerbación depende del nivel de VEF1 y a su vez la velocidad a la que disminuye el VEF1 depende del número de exacerbaciones. Por lo tanto, la pendiente a la que disminuye el VEF1 para el grupo sin intervención sería:

$m_{PSB} = m_{inicial}*(1 + prVEF1_{exa})\wedge^{nPSB}$

Donde
$prVEF1_{exa}$= porcentaje de cambio de la pendiente por exacerbación
nPSB= número de exacerbaciones sin intervención

Con intervención la pendiente sería:

$m_{dornasa} = m_{inicial}*(1 + prVEF1_{exa})\wedge^{nINT}$

Donde

nINT= número de exacerbaciones con dornasa

El riesgo de muerte dependió de la severidad de la enfermedad, su estimación se muestra en la sección del modelo de historia natural.
Las probabilidades estimadas fueron parametrizadas usando la distribución beta, debido a que esta distribución solo permite valores entre 0 y 1, con lo cual se garantiza no tener probabilidades negativas o mayores de 1. Los cambios absolutos sobre la pendiente a la que desciende el VEF1 fueron parametrizados usando la distribución normal.

15.10.1.8 Estimación de costos

Se estimaron los costos del manejo de las exacerbaciones (que requieren hospitalización) y del manejo ambulatorio de pacientes con FQ usando las metodologías que se describen a continuación.

15.10.1.8.1 Costo exacerbación

La perspectiva utilizada en la evaluación económica fue la de tercer pagador, solo se incluyeron costos directos expresados en pesos colombianos. Los costos asociados al tratamiento incluyen: el personal asistencial, los tratamientos médicos y el tratamiento de las complicaciones. Los costos de hospitalización se calcularon mediante un modelo Boostrapping no paramétrico(27).

El modelo fue construido a partir de la información registrada, en facturas, de 13 pacientes con FQ que fueron hospitalizados en una institución de tercer nivel de la ciudad de Bogotá. El método consiste en un proceso de re-muestreo con reemplazamiento, generando 10.000 registros a partir de la información disponible. El estimador de media poblacional se define como:

–)

Y con un error de muestreo

_____

–

Se obtienen los costos poblacionales de hospitalización.

Donde,

= estimador bootstrap de la media poblacional

X= población

B= tamaño de la muestra

)= remuestreo bootstrap

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 77**¡Error! No se encuentra el origen de la eferencia.**

Tabla 78 Resultados Modelo Boostrapping

RESULTADOS	COSTO DE HOSPITALIZACIÓN
ESTIMADOR BOOTSTRAP DE LA MEDIA POBLACIONAL	$13.648.555
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	$9.531.695
MEDIANA	$9.590.689

Los costos mensuales de tratamiento se calcularon usando la información registrada de 53 pacientes con FQ seguidos de forma ambulatoria en una institución de tercer nivel de la ciudad de Bogotá.

De esta cohorte de pacientes se identificaron los eventos generadores de costos en consultas, medicamentos y procedimientos. De los registros se cuantifico la cantidad utilizada de cada recurso identificado.

15.10.1.8.1.1 Valoración monetaria

La valoración monetaria se realizó usando las siguientes fuentes:

- Manuales ISS 2001+30% y SOAT (28,29)
- SISMED 2013 para medicamentos(30)
- La Circular 04 de 2012 y en la base consolidada de precios de medicamentos contenidas en las Circulares 04, 05, 06, 07 del 2013 y 01 del 2014 (31)

A continuación se presenta el procesamiento realizado en cada una de las fuentes de información para la obtención de los datos de costo usados en el análisis.

15.10.1.8.1.1.1 Manuales ISS 2001 y SOAT

Los procedimientos identificados: consultas, laboratorios, imágenes diagnósticas y pruebas como espirometría fueron expresados en Unidades de Valor Relativo (UVR) para el manual ISS

+ 30%; y en número de salarios mínimos legales diarios para el manual SOAT (28,29). El valor de la UVR usado fue el determinado en el manual ISS (29), teniendo en cuenta las variaciones de éste de acuerdo a las características de los procedimientos. Para el caso del manual SOAT (28), fue usado el valor del salario mínimo legal vigente para Colombia en el 2014 ($20.533).

Se realizó una homologación de los procedimientos identificados, entre los manuales ISS 2001 y SOAT. En los procedimientos en precio base, mínimo y máximo correspondió al manual ISS 2001+30%, ISS 2001 sin ajuste y SOAT respectivamente.

15.10.1.8.1.1.2 Base SISMED

La metodología realizada para la estimación de los costos de los medicamentos a través de la base SISMED inicia excluyendo los medicamentos que se encuentran con topes de precio informado en la circular 04 de 2012 y en la base consolidada de precios de medicamentos contenidas en las circulares 04, 05, 06, 07 del 2013 y 01 del 2014 (31).

Los medicamentos fueron codificados usando la clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC). Dado que un mismo principio activo puede tener varias presentaciones y ser producido por diferentes compañías farmacéuticas, se estimó un costo ponderado por dosis del medicamento usando como ponderador las unidades reportadas. Se estimó el costo por miligramo del medicamento.

Para la estimación del costo ponderado por dosis, se desarrolló una herramienta en Excel que realiza el cálculo expresado en la siguiente :

—

Donde

C= costo por dosis ponderado

n = número de presentaciones del medicamento (la presentación quedo definida por los miligramos por tableta, vial, etc. y la marca, por lo tanto, una misma marca podía tener más de una presentación)

ci= es el costo por dosis de la i-ésima presentación del medicamento, con i = 1, 2,… ,n

ni= número de unidades reportadas para i-ésima presentación del medicamento, con i = 1, 2,… ,n

N= total de unidades reportadas para el medicamento.

En los medicamentos el precio base corresponde a la información reportada en la columna precio de la base SISMED. Los costos mínimos y máximos corresponden a las columnas denominadas de igual forma en esta base, para los medicamentos con precio techo éste fue usado como precio máximo.

15.10.1.8.2 Costo ambulatorio

A continuación se presentan los resultados correspondientes al costo del manejo ambulatorio de pacientes con FQ. Se incluye el costo de dornasa alfa, todos los antibióticos inhalados, protectores gástricos, terapia enzimática de reemplazo, suplementos nutricionales y consultas. En la tabla 78 y 79 se muestran los costos del manejo ambulatorio, las dosis dadas a la cohorte de 53 pacientes durante 3 meses y el costo promedio mensual por paciente respectivamente.

Tabla 79 Manejo ambulatorio al tratamiento de Fibrosis Quística.

MEDICAMENTO	PRECIO BASE	PRECIO MINIMO	PRECIO MAXIMO	DOSIS TRIMESTRAL PROMEDIO POR PACIENTE
ACIDO URSODESOXICOLICO	$6.424	$6.424	$59.340	92,55
AMIODARONA CLORHIDRATO	$1.300	$1.150	$1.500	1,70
AMOXICILINA + ÁCIDO CLAVULÁNICO	$57.027	$52.412	$62.992	0,53
AZITROMICINA DIHIDRATO	$17.473	$17.375	$23.923	2,49
BECLOMETASONA DIPROPIONATO	$46.045	$35.249	$125.620	0,42
BUDESONIDA MICRONIZADA	$83.921	$22.158	$123.335	0,11
BUDESÓNIDA, FORMOTEROL FUMARATO DIHIDRATO	$143.627	$138.511	$177.945	0,58
CALCIO CARBONATO+VITAMINA D	$231	$200	$610	22,08
CARVEDILOL	$5.530	$1.270	$9.080	6,79
CHOLECALCIFEROL (VIT. D3 1000 UI) 10 MG MAGNESIO CARBONATO	$5.022	$1.288	$38.092	1,70
CIPROFLOXACINO CLORHIDRATO	$27.257	$27.257	$39.394	2,57
COMPLEMENTO ALIMENTICIO	$31.046	$185	$95.026	1,87
CORTICOSTEROIDES INHALADOS	$46.045	$35.249	$125.620	0,23
ESOMEPRAZOL MAGNESICO TRIHIDRATO 45,47 MG	$29.969	$29.969	$38.850	6,79
ESPORAS DE BACILLUS CLAUSII	$17.495	$100	$55.030	3,40
FITOMENADIONA K1	$14.875	$14.875	$14.875	43,25
FLUTICASONA PROPIONATO	$37.817	$37.817	$105.922	0,62
FLUTICASONA PROPIONATO,SALMETEROL	$105.767	$61.922	$145.960	1,34

XINAFOATO				
FORMULA COMPLETA POLIMERICA NORMOPROTEICA HIPERCALORICA	$8.925	$7.600	$10.920	25,47
FORMULA ESPECIALIZADA PARA PACIENTE CON INTOLERANCIA A LOS CARBOHIDRATOS	$75.199	$32.496	$110.000	42,68
FORMULA POLIMERICA COMPLETA	$14.965	$7.299	$28.944	44,30
FORMULA POLIMERICA COMPLETA ESPECIALIZADA PARA PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL	$12.842	$150	$26.871	1,70
FUROATO DE MOMETASONA	$8.537	$8.537	$8.537	0,94
LANSOPRAZOL	$3.094	$2.515	$21.946	1,70
LEVOTIROXINA SODICA	$2.409	$288	$23.150	0,57
METOPROLOL TARTRATO	$69.090	$69.090	$69.090	1,70
MONTELUKAST SÓDICO	$2.929	$2.929	$9.190	3,40
MULTIVITAMINICOS CON MINERALES	$4.908	$1.325	$26.310	94,38
MULTIVITAMINICOS CON MINERALES PARA PACIENTES PACIENTES DIABETICOS O CON INTOLERANCIA A LA GLUCOSA	$39.629	$26.250	$55.113	0,85
PANCREATINA	$13.407	$12.212	$60.203	549,43
PRINCIPIO CANTIDAD UNIDAD DE MEDIDA SULFATO DE ZINC	$12.079	$12.079	$28.900	0,72
PROPIONATO DE FLUTICASONA	$88.313	$88.313	$168.275	0,06
SILDENAFIL CITRATO	$1.530	$764	$2.070	5,09
SALBUTAMOL INH	$2.599	$1.824	$31.856	1,91
LEVO SALBUTAMOL INH	$5.774	$3.200	$38.400	0,13
SULFAMETOXAZOL – TRIMETOPRIM	$17.000	$17.000	$17.000	2,72
TRIMEBUTINA MALEATO	$3.083	$1.477	$45.216	1,70
DORNASA ALFA	$62.407	$59.473	$62.407	64,87
TOBRAMICINA NEBULIZADA	$137.226	$121.113	$137.226	17,96
TOBRAMICINA POHALER	$137.226	$121.113	$137.226	42,26
COLISTINA NEB	$71.804	$60.040	$87.922	11,62
SALBUTAMOL NEBULIZADO	$29.755	$14.773	$45.176	4,25
BROMURO DE IPRATROPIO	$18.104	$3.031	$60.612	4,04
BECLOMETASONA NASAL	$8.788	$5.669	$28.623	0,11
VITAMINA E	$3.711	$647	$12.942	102,45
CALCIO+VITAMINA D	$14.876	$14.875	$14.875	139,25
OMEGA 3	$11.400	$11.400	$11.400	6,79
CALCITRIOL	$312	$55	$430	49,25
CIPROHEPTADINA	$7.966	$7.512	$10.250	1,70
OMEPRAZOL	$32.812	$19.800	$34.930	46,42
TRIMETROPINSULFA SUSP	$1.192	$990	$1.380	0,06
LOVASTATINA	$648	$90	$1.920	1,70
PREDNISOLONA 5 MG	$9.370	$4.453	$9.370	109,85

PREDNISOLONA 50 MG	$11.226	$5.556	$24.435	0,19
COMPLEJO B	$14.434	$14.434	$14.434	1,70
POLIETILENGLICOL	$7.335	$5.500	$29.450	1,25
DEFLAZACORT	$88.199	$37.221	$121.238	1,13
FUROSEMIDA	$28.300	$28.300	$28.300	1,70
NIFEDIPINO	$12.574	$2.875	$25.800	1,70
NEZUCAR	$12.842	$150	$26.871	0,06
CONSULTA MEDICA ESPECIALIZADA	$ 24896	$12.510	$33.700	1,00
ESPIROMETRIA	$33.360	$33.360	$75.900	1,00

15.10.1.8.2.1 Resultados

Tabla 80 Costos mensuales de tratamiento por paciente.

	PRECIO BASE	PRECIO MÍNIMO	PRECIO MÁXIMO
PROMEDIO	$10.973.301,32	$8.836.481,77	$23.569.531,53
MEDIANA	$6.641.212,47	$4.541.226,73	$21.956.801,00
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	$11.332.811,06	$9.396.845,36	$16.823.269,42

Se estimó el costo promedio y el mínimo y máximo para los análisis de sensibilidad determinísticos. Los costos fueron parametrizados usando la distribución Log Normal, debido a que esta solo permite valores positivos y es sesgada a la derecha, permitiendo valores extremos que es una característica de la información de costos. Los parámetros de las distribuciones se estimaron de la misma forma como fue mencionado anteriormente. En la tabla 80 se muestran los costos usados en el análisis.

Tabla 81 Costos usados en el análisis

DESCRIPCIÓN	MEDIA	INF	SUP	LOG NORMAL	
				u	sd
COSTO MENSUAL PAQUETE DE ATENCIÓN[£]	4.291.98	3.700.223	5.021.99	15,27	0,078
COSTO MENSUAL DORNASA ALFA*	1.873.418,78	1.784.210	1.873.418,78		

[£]EL COSTO DEL PAQUETE MENSUAL EXCLUYE LOS COSTOS DE DORNASA

***EL COSTO POR MG DE DORNASA USADO FUE: BASE = 24.978,92; MÍNIMO= 23,789,47; MÁXIMO=24.978,92**

15.10.1.9 Descuento

Para las evaluaciones económicas de esta guía se aplicó tasa de descuento del 3% como lo recomienda el manual metodológico. En los análisis de sensibilidad se observó cómo se afectan los resultados al aplicar una tasa entre el 0% y el 6% a los costos y a los efectos.

15.10.1.10 Modelamiento

Se usó un modelo de Markov de la historia natural de la FQ, descrito en la sección modelo de historia natural, que simuló una cohorte de 100.000 pacientes con FQ. Los individuos inician en el estado sin colonización crónica y progresan a los distintos estados de severidad, determinados por la velocidad a la que disminuye el VEF1, de acuerdo a como se modifican la pendiente a la que desciende el VEF1 por las intervenciones en evaluación y por el número de exacerbaciones, como se explicó anteriormente. En cualquier estado del modelo (excepto muerte) los individuos podían presentar exacerbaciones, cuyo riesgo depende del nivel del VEF1. El riesgo de muerte depende del estado en el cual se encuentre el individuo, incrementándose a medida que aumenta la severidad de la enfermedad. Los pacientes fueron seguidos en ciclos mensuales hasta la muerte.

El principal supuesto realizado para esta evaluación, aparte de los usados en el modelo de historia natural, fue que la efectividad de las intervenciones se mantiene en el tiempo.

15.10.1.11Análisis

Se calcularon razones de costo-efectividad y costo efectividad incremental, definida la primera como el cociente entre los costos y resultados de una alternativa y la segunda como el cociente entre la diferencia de costos y la diferencia de resultados entre dos alternativas. Se realizaron análisis de sensibilidad determinísticos en una vía sobre los costos (intervenciones en evaluación), los efectos (cambio absoluto en la pendiente a la que desciende el VEF1) y las tasas de descuento. El objetivo de estos análisis fue observar el efecto del cambio de una variable mientras las otras permanecen constantes. Se usó el programa TreeAge (licenciado) para la construcción de los modelos. Este programa permite la solución de un modelo de Markov a través de microsimulación. Debido a que se realizó simulación a nivel individual, los resultados agregados convergen a la media y por lo tanto en la curva de aceptabilidad, la intervención más costosa y más efectiva comienza a ser costo-efectiva en el punto exacto que alcance la ICER, no aportando información adicional, razón por la cual no se calcula.

Se realizaron análisis umbral de acuerdo a los umbrales establecidos por la OMS en relación al PIB. La OMS considera que una intervención es muy costo-efectiva si el costo por unidad de efectividad (años de vida perdidos ajustados por discapacidad (AVAD)) está por debajo del PIB, costo-efectiva si está entre 2 a 3 veces el PIB y no costo-efectiva si está por encima de 3 veces el PIB. Con este análisis podemos determinar, para una alternativa que esté por encima de estos umbrales a qué precio sería costo-efectiva para el país. El PIB de Colombia para el 2012 reportado por el DANE fue de $14.264.641.

15.10.2 Resultados Caso base

En la tabla 81, se muestra el costo por año de vida ganado de las estrategias en evaluación. La estrategia con dornasa, fue la más costosa y más efectiva. El costo por año de vida adicional para la dornasa fue de $187.087.609 y $130.008.896 con y sin la tasa descuento respectivamente.

Tabla 82 Resultados análisis de costo-efectividad

ESTRATEGIA	COSTO ($)	COSTO INCREMENTAL ($)	EFECTO (AVG*)	EFECTO INCREMENTAL (AVG)	RCEI** ($/AVG)
CON TASA DE DESCUENTO DEL 3%					
NO DORNASA	1.338.459.360		20,87		
DORNASA	1.746.632.868	408.173.508	23,05	2,18	187.087.609
SIN TASA DE DESCUENTO					
NO DORNASA	2.444.361.664		35,55		
DORNASA	3.213.985.752	769.624.087	41,47	5,92	130.008.896

*AVG: Años de Vida

**RCEI: Razón de Costo Efectividad Incremental

15.10.3 Análisis de sensibilidad

En la tabla 82 se muestran los resultados del análisis de sensibilidad de una vía en donde se observa que la variable que más afecta los resultados es la tasa de descuento. Si se toma el límite inferior de esta, la dornasa tendría un mayor efecto incremental, reduciendo a menos de la mitad la razón de costo-efectividad incremental, sin embargo, para ninguna de las variables evaluadas la dornasa fue costo efectiva si se usa como umbral tres veces el PIB.

Tabla 83 Resultados análisis de sensibilidad

ESTRATEGIA	COSTO INCREMENTAL ($)	EFECTO INCREMENTAL (AVG)	RCEI** ($/AVG)
CON EFECTIVIDAD INFERIOR REPORTADA DE 1,03			
NO DORNASA / DORNASA	470.896.327	0,98	482.125.948
CON EFECTIVIDAD SUPERIOR REPORTADA DE 5,45			
NO DORNASA / DORNASA	396.415.974	2,30	172.721.714
CON PRECIO MÍNIMO REPORTADO $1.784.210			
NO DORNASA / DORNASA	427.547.047	2,17	196.834.006
CON PRECIO MÁXIMO REPORTADO $1.873.418			
NO DORNASA / DORNASA	408.173.508	2,18	187.087.609

CON TASA DE DESCUENTO 0% EN EFECTIVIDAD			
NO DORNASA / DORNASA	404.948.991	5,82	69.610.644
CON TASA DE DESCUENTO 6% EN COSTO Y EFECTIVIDAD			
NO DORNASA / DORNASA	253.282.234	0,86	295.085.515

Se realizaron análisis de umbral para determinar a qué precio sería costo-efectiva la dornasa, usando como umbral tres veces el PIB. La dornasa tendría que bajar su precio base en 64% para que sea costo-efectiva al umbral establecido.

15.10.4 Discusión

El uso de dornasa alfa sería costo-efectivo para Colombia si el umbral de disponibilidad a pagar por año de vida ganado es mayor a $190.000.000. Los resultados fueron sensibles al costo de la intervención encontrado que para el umbral de tres veces el PIB de Colombia la dornasa sería costo-efectiva si su precio base disminuye en un 64%. Sin embargo, y dadas las características de enfermedades huérfanas como la FQ, vale la pena considerar si el umbral establecido y comúnmente utilizado para determinar la costo-efectividad de las tecnologías evaluadas, pudiese ser replanteado para este tipo de patologías, teniendo en cuenta que por lo general, son las primeras o únicas alternativas disponibles para mejorar la condición de los pacientes que sufren estas enfermedades tal como lo describe la literatura. (32)

Los hallazgos de la evaluación económica son respaldados por los resultados de diferentes investigaciones. Según Oster y et al, la dornasa reduce el costo medio estimado de los cuidados relacionados con infecciones del tracto respiratorio durante 24 semanas, en aproximadamente 912 a 1984 euros. En comparación con el placebo, la reducción del costo se estimó en 651 a 1057 euros. Los hallazgos de este estudio sugieren que dornasa puede prevenir más de 31 a 33 hospitalizaciones por infecciones del tracto respiratorio (ITR) por cada 100 pacientes año, lo cual podría corresponder a un ahorro de 2016 a 4144 euros por paciente anualmente. Así mismo se espera que la reducción de costo de atención de ITR sea de aproximadamente de 33% del costo total del tratamiento con dornasa. Suri comparó los costos incrementales promedio del uso de dornasa diaria y alterna durante un periodo de 12 semanas. El promedio de costos incrementales del uso de dornasa diaria comparado con solución salina fue de 986 euros y el costo incremental del uso de dornasa diaria comparado con dornasa alterna fue de 359 euros. Ellos concluyen que la dornasa diaria fue más costosa y los costos asociados a los cuidados de salud fueron significativamente incrementados, la administración de dornasa en días alternos, en lugar de la administración de dornasa diaria, puede ser muy efectiva y ahorrar costos. Greve y colegas estiman que la dornasa diaria fue más efectiva que la solución y casi tan efectiva como el uso de dornasa en días alternos, para una razón techo de 140 euros por el 1% ganado en VEF1, la media de beneficios netos del uso diario y días alternos,

comparado con solución, fue de 811 y 832 euros respectivamente, los beneficios netos promedio de la dornasa en días alternos comparado con el uso diario fue de 21 euros. Se concluye que si un tomador de decisión está dispuesto a pagar 140 euros por el 1% ganado en el VEF1, durante 12 semanas, con ambas alternativas de administración, la dornasa puede ser considerada costo efectiva.

De esta manera, según los resultados del presente análisis, el uso de dornasa en pacientes con FQ en Colombia, supone beneficios a largo plazo a un costo significativo que debe ser evaluado por los tomadores de decisiones. El manual metodológico recomienda el uso de los años de vida ajustados por calidad (AVAC) como medida de efectividad de las intervenciones evaluadas; sin embargo, el país no cuenta con estudios que hayan calculado dichos pesos, lo cual representa una limitación para el estudio. Por otro lado, la evaluación tuvo en cuenta únicamente desenlaces pulmonares, sin embargo, de acuerdo a los estudios publicados en diversas investigaciones, el efecto de la tecnología no constituye diferencias significativas para los grupos de la intervención y control en otro tipo de desenlaces diferente al pulmonar.

15.10.5 Conclusión

El uso de dornasa alfa en pacientes con FQ, sería costo-efectiva para Colombia si el umbral de disponibilidad a pagar por AVG es mayor a $ 190.000.000. Si el umbral es menor, el no tratamiento sería la opción a elegir. Los resultados del estudio muestran que si el precio de la dornasa se reduce en 64%, ésta pueden ser una alternativas costo efectiva para el país usando como umbral 3 veces el PIB per cápita de Colombia, la decisión dependerá además de la disponibilidad a pagar, del impacto a los presupuestos de salud y de la comparación de esta tecnología con otras que compiten por los mismos recursos.

16 ESTUDIO DE COSTO-EFECTIVIDAD DE LA TAMIZACIÓN NEONATAL EN LA FIBROSIS QUÍSTICA

16.1.1 Resumen ejecutivo

Antecedentes: la detección temprana de la FQ es deseable y a la vez difícil, porque la mayoría de los síntomas no son específicos de la enfermedad. La evidencia clínica muestra que la detección temprana genera beneficios nutricionales en los recién nacidos, y que existen potenciales resultados (no concluyentes) de la mejora en la función pulmonar, sin embargo existe incertidumbre si los efectos observados se mantienen en el tiempo y por lo tanto, de la costo-efectividad de esta intervención en países de ingresos medios como Colombia.

Objetivo: este estudio tiene como propósito evaluar la costo-efectividad de la tamización neonatal para la FQ cuando es comparada con el diagnóstico clínico en Colombia.

Método: se realizó un estudio de costos-efectividad desde la perspectiva del tercero pagador para la tamización neonatal de la FQ usando el esquema TIR + TIR como estrategia de tamización. Se desarrolló un modelo de Markov que simula la historia natural de la FQ. Se parte de una cohorte de recién nacidos (870.000) los cuales pueden o no tener FQ de acuerdo a la prevalencia reportada para Colombia de la enfermedad. En los recién nacidos que no presentan FQ, se estimó la expectativa de vida usando una tabla de vida estimada con la información de mortalidad reportada por el DANE, los recién nacidos que desarrollan FQ ingresan al modelo de historia natural y son seguido en ciclos mensuales hasta la muerte por la enfermedad. Los años de vida ganados fueron usados como medida de efectividad, se calcularon razones de costo efectividad incremental RCEI, se realizaron análisis de sensibilidad de una vía. Se aplicó descuento del 3% a los resultados de salud y a los costos.

Resultados: El costo por año de vida adicional para la tamización fue de $205.175.452, encontrando que la tamización sería costo-efectiva para el país si el costo de la estrategia de tamización fuera de $4.000 por prueba.

Conclusión: la tamización neonatal de la FQ, sería costo-efectiva para Colombia si el umbral de disponibilidad a pagar por AVG es mayor a $ 206.000.000. Si el umbral es menor, la no tamización sería la opción a elegir. Los resultados del estudio muestran que si el precio de la prueba de tamización es de $4.000, ésta puede ser una alternativa costo-efectiva para el país usando como umbral 3 veces el PIB per cápita de Colombia, la decisión dependerá además de la disponibilidad a pagar, del impacto a los presupuestos de salud y de la comparación de esta tecnología con otras que compiten por los mismos recursos.

16.1.2 Introducción

La detección oportuna de la FQ es deseable y a la vez muy difícil, porque la mayoría de los síntomas no son específicos de la enfermedad. Muchos de estos síntomas se detectan inicialmente como alergias alimentarias, asma, bronquitis, dando lugar a diagnósticos erróneos que pueden llevar a costos de consultas, pruebas y hospitalizaciones para diagnóstico innecesarias, generando costos considerables mientras se genera un diagnóstico tardío de la enfermedad (41).

La detección de los casos con los métodos convencionales como presencia de enfermedad pulmonar, insuficiencia pancreática y el nivel de cloruro en sudor superior a 6° mmol, puede darse con retrasos de meses o años, dando tiempo a generar procesos de malnutrición severos en los pacientes o enfermedad pulmonar crónica en cerca de la mitad de los pacientes con diagnóstico tardío (42).En Estados Unidos la edad de diagnóstico promedio es de 3 años, en Canadá de 3,5 años (41)

En manejo integral de la FQ muestra grandes avances, se ha registrado exitosamente un aumento en la esperanza de vida de los pacientes en los últimos 20 años. Registros de Cystic Fibrosis Foundation muestran un aumento significativo, pasando de una mediana de 28 años de sobrevida de los pacientes en 1988 a 37,8 años entre 2008 y 2012 (41). Este aumento de cerca de 10 años en la sobrevida se ha asociado a tratamientos más exitosos que son suministrados por centros especializados. Sin embargo, no existen resultados concluyentes que demuestren que el diagnóstico temprano influya en el pronóstico de la enfermedad (7).

La evidencia clínica muestra que la detección temprana genera beneficios nutricionales en los recién nacidos, y que existen potenciales resultados (no concluyentes) de la mejora en la función pulmonar (43). Otras variables como genotipo grave, estado pancreático y la adquisición de forma temprana de la *Pseudomona aeruginosa,* han sido descritas que influyen en el deterioro pulmonar y en la supervivencia de los pacientes, por lo cual es materia de discusión si tamización mejora los desenlaces a largo plazo de la enfermedad dadas sus características (41).

Dada la variabilidad en la evidencia clínica reportada, las mejoras en los pacientes, los ahorros sugeridos por un diagnóstico oportuno y la falta de desenlaces concluyentes, se ve la necesidad de realizar una evaluación de costo efectividad que permita tener herramientas sobre la relación de los costos y beneficios de la tamización en los pacientes con FQ.

El presente documento describe las características, metodología y demás especificaciones de la evaluación económica llevada a cabo para determinar la costo-efectividad de la tamización de la FQ en la población colombiana con el propósito de brindar argumentos sólidos respecto a su eficiencia desde el enfoque del SGSSS.

16.1.3 Descripción de las tecnologías evaluadas.

16.1.3.1 Tamización neonatal para la detección de FQ

El tamizaje neonatal para la detección de la FQ puede realizarse a través tres tipos de pruebas o la combinación de estas, para analizar si existe disfunción del Factor Regulador de la Conductancia Transmembrana (CFTR). La primera prueba es tripsinógeno inmunorreactivo ITR, el segundo tipo de prueba es la secuenciación genética y como prueba confirmatoria el test de sudor.

16.1.3.1.1 Prueba de tripsinógeno inmunorreactivo ITR

Se toma a través de una muestra de sangre durante la primera semana de vida. La muestra de la sangre busca el aumento de los niveles de tripsinógeno inmunorreactivo (TIR), proteína producida por el páncreas. Si los resultados son altos en TIR, la cual requiere una prueba confirmatoria con test de sudor para confirmar el diagnóstico. Actualmente en Colombia no se realiza tamización con la prueba de TIR en los laboratorios.

16.1.3.1.2 Prueba de sudor

Test de sudor es una prueba confirmatoria de gran importancia en el diagnóstico de la FQ. La técnica más utilizada es de Gibson y Cooke, a través de la recolección de sudor por iontoforesis con pilocarpina. En general, los resultados de pruebas de cloruro de sudor se reportan como positivo (> 60 mmol / l), en el límite (de 40 a 60 mmol / l), o negativa (<40 mmol / l). Un nivel de cloruro en el sudor por encima de 60 mmol /l en ausencia de CF es poco frecuente. (42)

16.1.3.1.3 Pruebas de DNA

En 1.989 la identificación del gen responsable de la FQ y la mutación DF508 (la cual aparece en aproximadamente el 70% de los casos), con variaciones especificas en poblaciones ha hecho posibles la adición del estudio genético a la tamización con TIR, con el objetivo de mejorar la validez diagnóstica de la estrategia de tamización (44)

Se han establecido varios protocolos de tamización que usan las pruebas anteriormente mencionadas solas o en combinación como se describe a continuación:

- Una única prueba TIR tomada durante la primera semana de vida
- Una prueba TIR tomada la primera semana de vida y en los recién nacidos con prueba positiva, se toma una segunda prueba TIR en una muestra de sangre diferente un mes después.
- La combinación de TIR y un panel especifico de mutaciones de DNA tomadas en la misma muestra durante la primera semana de vida

Las sensibilidades y especificidades reportadas en el estudio de Mateu Serra-Prat (44) y costos de las estrategias de tamización estimados para Colombia se muestren en la tabla 83.

Tabla 84 Sensibilidad y especificidad de las pruebas

ESTRATEGIA	SENSIBILIDAD (%)	ESPECIFICIDAD (%)	COSTO ($)
TIR*	85,73 (79,67 – 90,20)	99,66 (99,53 – 99,80)	18.000,00
TIR + TIR	93,64 (88,95 – 96,42)	99,95 (99,94 – 99,97)	18.063,05
TIR + DNA**	94 (87,43 – 97,24)	99,93 (99,90 – 99,96)	24.201,91

Para el caso de las pruebas combinadas, la segunda prueba se aplica solo a los recién nacidos con resultados positivos a la primera prueba. Usando el teorema de bayes se puede calcular la probabilidad de tener una prueba positiva como P (+) = P (ENF)*SEN + (1- P (ENF))*(1-ESP). El costo de las estrategias combinadas corresponde al costo de la primera prueba más la probabilidad de una prueba positiva por el costo de la segunda prueba.

*Costo tir = $18.000

**Costo panel dna = $1.770.500

P(enf) = prevalencia de fibrosis quística que para colombia es 1/8297 (45)

Para la presente evaluación se selecciona la prueba TIR + TIR como estrategia de tamización por tener características operativas comparables con la estrategia TIR + DNA y no ser más costosa que la prueba TIR sola. Adicionalmente, el país no cuenta con un panel de mutaciones, lo cual implicaría la secuenciación de todo el gen para la estrategia TIR + DNA, incrementando significativamente los costos de la tamización.

16.2 Revisión sistemática de eficacia y /o efectividad de la tamización neonatal para la FQ

La información de eficacia de las intervenciones evaluadas, fue extraída de los ensayos clínicos incluidos en las revisiones sistemáticas realizadas para la guía de práctica clínica de la FQ y para la cual se llevó a cabo una búsqueda inicial de guías que respondieran la pregunta de investigación sin obtener resultado. Posteriormente se realizó la búsqueda de revisiones sistemáticas de la literatura, identificando una revisión reciente de alta calidad.

La revisión en mención (Southern 2009), basada en estudios aleatorizados o cuasi aleatorizados comparó cualquier prueba de tamización que permitiera el diagnóstico clínico antes de los tres meses de vida o la presencia de síntomas asociados a la FQ. A continuación se presentan los datos relevantes, para el desarrollo del análisis de costo-efectividad de la tecnología en evaluación de cada uno de los estudios incluidos en el meta-análisis. Los detalles de la metodología de la revisión sistemática son mostrados en la sección de métodos de la GPC de FQ.

Tabla 85 Resumen de la evidencia de la eficacia y/o efectividad de la tamización neonatal en FQ Waters 1999

Intervención y comparadores	Periodo de estudio	Desenlaces	Efecto
Un grupo de 57 pacientes sin tamizaje (julio 1978 a julio de 1981), comparado con 60 niños nacidos entre Julio 1981 a julio 1984. El tamizaje neonatal se realizó tripsina inmunorreactiva (IRT) en sangre seca, la prueba se repitió al encontrarse elevada. A los pacientes con IRT elevada se realizó prueba del sudor para confirmar el diagnóstico de CF.	El seguimiento se realizó hasta los 10 años de edad.	Peso	Al año de edad los pacientes tamizados fueron más pesados al comparar con los que no estaban en el programa (p<0.01). No hubo diferencias estadísticas para la altura a los 5 y 10 años.
		Talla	No hubo diferencias estadísticas para la altura en el primer año. A los 5 y 10 años de edad los pacientes del programa de tamizaje fueron más altos en comparación con el otro grupo (p<0.05), pero al ajustar por suficiencia pancreática, a los 10 años la talla no es estadísticamente significativa.
		Función pulmonar	Todos los parámetros medidos de la función pulmonar fueron estadísticamente significativos a los 5 años de edad ajustados por función pancreática (FEV1: p<0.01; FVC: p<0.05; FEF25-75: <0.01). A los 10 años, se produjo una diferencia media de 9,4% para FEV1 y del 8,4% para FVC, siendo estadísticamente significativo para los pacientes del programa de tamizaje (p<0.05) ajustados por función pancreática.
		CXR score (chest x-ray score)	No hubo diferencias estadísticamente significativas al año, a los 5 y a los 10 años de edad para los dos grupos.
		Shwachman score	Se encontró diferencias estadísticas a favor del programa de tamizaje al año y a los 5 (p<0.01), pero no a los 10 años de edad.

Tabla 86 Resumen de la evidencia de la eficacia y/o efectividad de la tamización neonatal en FQ

Intervención y comparadores	Periodo de estudio	Desenlaces	Efecto
Cohorte de Tamizaje: 24. Cohorte de no tamizaje: 29. Cohorte post-tamizaje: 39. La detección de CF se realizó determinando albúmina en meconio. Esta cohorte (Tamizaje) fue comparada con dos cohortes de pacientes diagnosticados clínicamente: una cohorte nacido durante el programa de cribado (no tamizaje) y otra una cohorte nacida en los 6 años después (post-tamizaje). En todos los pacientes el diagnóstico de FQ fue confirmado por una prueba del sudor.	Se siguieron pacientes con FQ se realizó entre abril de 1980 - Abril de 1997 después de un screening neonatal. Desde 1980-1990 los datos se recogieron de forma prospectiva. Los datos de 1990-1997 se recogieron de forma retrospectiva. La supervivencia se calculó como el período desde el nacimiento hasta el final del período de observación de 1 abril de 1997 (24 años de seguimiento).	Muerte	RR de muerte para grupo de tamizaje en comparación con el grupo de no tamizaje : 0.43
			RR de muerte para grupo de tamizaje en comparación con el grupo de pos tamizaje : 0.35
			RR de muerte para grupo de pos-tamizaje en comparación con el grupo de no tamizaje : 1.23
		Peso	Los pacientes de la cohorte de tamizaje presentaron mayor peso a los 6 años de edad comparado con el grupo de no tamizaje y fue estadísticamente significativos (p=0.06). A los 6 años hay diferencias en el peso de los pacientes post-tamizaje comparado con la cohorte de no tamizaje (p<0.01).
		Talla	No hay diferencias significativas en la talla en tres cohortes a los 12 años.
		VEF1	El cambio en el VEF1 fue significativamente diferente favoreciendo el grupo del grupo de tamizaje y post-tamizaje comparado el de no tamizaje a los 6 años, (p<0.05). El cambio en el VEF1 entre el grupo de tamizaje y el post-tamizaje no fue diferente ni a los 6 y 12 años.
		Niveles de IgG	El grupo de tamizaje y de post-tamizaje presentaron significativamente menores niveles de IgG que el grupo de no tamizaje a los 6 años (p<0.01).
		Estado nutricional	No hay diferencias significativas en el estado nutricional hasta la edad de 12 años entre la cohorte de tamizaje y el grupo de post-tamizaje.
		CV (vital capacity)	La capacidad vital (VC) a los 12 años en el grupo de tamizaje fue significativamente más altos que la cohorte de no tamizaje (p = 0,03).

Tabla 87 Resumen de la evidencia de la eficacia y/o efectividad de la tamización neonatal en FQ

Intervención y comparadores	Periodo de estudio	Desenlaces	Efecto
ECA, publicados y no publicados aleatorios y cuasi aleatorios	Niños tamizados con FQ y padres portadores de niños con FQ tamizados	VEF1 a los 7 años	Las diferencias en la función pulmonar entre grupos participantes se informaron sólo como valores de p (No se incluyen)
			El% del valor de FEV1 y FVC no fueron significativamente diferentes (P = 0,54).
			A los 7 años el 88% del grupo de tamizaje y el 75% grupo de control estaban dentro de los límites normales.
		VEF1 Hasta los 16 años de edad	FEV1 o FVC (P = 0,32)
			VEF1 (P = 0,18),
			FEF25–75 (P = 0.37)
		Mortalidad	Wisconsin no informa (UK Trial 1991, reporta 7, de los cuales 4 tenían bajo riesgo pero en el grupo de no tamizaje. (P < 0.05)
		Número de ingresos hospitalarios	No se informa
		Número de días de hospitalización	
		Número de complicaciones respiratorias	
		Número de exacerbaciones	
		calidad de vida :Health	Puntuaciones de la escala CHQ fueron similares entre dos grupos

	Questionnaire (CHQ) - (Wisconsin)	Cambio de salud: mediana 100 para tamizaje VS 75 grupo control (P = 0,02)
	Riesgo de bajo peso (grupo control)	OR MA: 4.12 (95% 1.64 - 10.38)
	Riesgo de baja altura	OR MA: 4.62 (95% CI 1.69 to 12.61).

16.3 Revisión sistemática de costo-efectividad

A continuación se describe de forma detallada, la metodología y los resultados de la revisión sistemática de evaluaciones económicas relacionadas con la pregunta de investigación (Paso 7). La revisión fue llevada a cabo con el propósito de identificar y evaluar los estudios disponibles que puedan proporcionar información relacionada con los modelos usados, supuestos, información de efectividad de las intervenciones, entre otro tipo de información que puede ser útil para la estudio de costo-efectividad desarrollado.

Se desarrolló una revisión sistemática de estudios de evaluación económica para la siguiente pregunta de investigación:

Tabla 88 Estrategia PICOT

Población	Recién nacidos
Intervención	Tamización neonatal
Comparador	No tamización neonatal
Resultado en salud	Años de vida ganados
Tipo de estudios	Costo-efectividad, costo-utilidad, costo-beneficio y minimización de costos

16.3.1 Protocolo de Búsqueda

Se realizó una revisión sistemática de literatura científica a cerca de evaluaciones económicas en las que se evaluara la costo-efectividad, costo-utilidad o costo-beneficio del uso de la tamización neonatal para FQ en recién nacidos.

16.3.2 Bases de datos consultadas

Las bases de datos bibliográficos consultadas fueron:

- MEDLINE a través de la interfaz de PUBMED
- COCHANE LIBRARY
- EMBASE.

16.3.3 Estrategias de búsqueda

Los términos de búsqueda para cada base de datos se describen en las tablas 88, 89 y 90.
La selección de artículos se restringió a estudios publicados en idiomas inglés y español disponibles hasta diciembre de 2013 sin límite temporal inferior.

Tabla 89 Estrategia de búsqueda PUBMED

#1	(clinical[All Fields] ("diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[Mesh] OR diagnosis[tw]))
#2	("neonatal screening"[Mesh] OR neonatal screening[tw])
#3	("cystic fibrosis"[Mesh] OR cystic fibrosis[tw])
#4	("Cost-Benefit Analysis"[Mesh] OR cost-effectiveness[tw] OR "cost benefit"[tw] OR "cost utility"[tw] OR "cost minimization"[tw] OR economics[tw] OR cost[tw])
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4

Tabla 90 Estrategia de búsqueda EMBASE

#1	'clinical':ab
#2	'diagnosis':ab
#3	'neonatal screening':ab
#4	'cystic fibrosis':ab
#5	'Cost-Benefit Analysis' OR 'cost-effectiveness' OR 'cost benefit' OR 'cost utility' OR 'cost minimization' OR 'economics' OR 'cost'
#6	#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5

Tabla 91 Estrategia de búsqueda COCHRANE

#1	((cystic fibrosis):TI AND (neonatal screening):TI)
#2	((Systematic review:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Systematic review:ZDT and Abstract:ZPS) OR (Cochrane review:ZDT) OR (Cochrane related review record:ZDT) OR (Economic evaluation:ZDT and Bibliographic:ZPS) OR (Economic evaluation:ZDT and Abstract:ZPS) OR Project record:ZDT OR Full publication record:ZDT) IN DARE, NHSEED, HTA
#3	#1 AND #2

16.3.4 Criterios de inclusión

Los artículos seleccionados debían cumplir con los siguientes criterios:

- Los pacientes objetivo son recién nacidos.
- Artículos que analicen la efectividad de la tamización neonatal en el diagnóstico de la FQ.
- Los análisis deben realizarse a través de evaluaciones económicas de costos efectividad, costo utilidad, costo beneficio o minimización de costos.

16.3.5 Selección de estudios

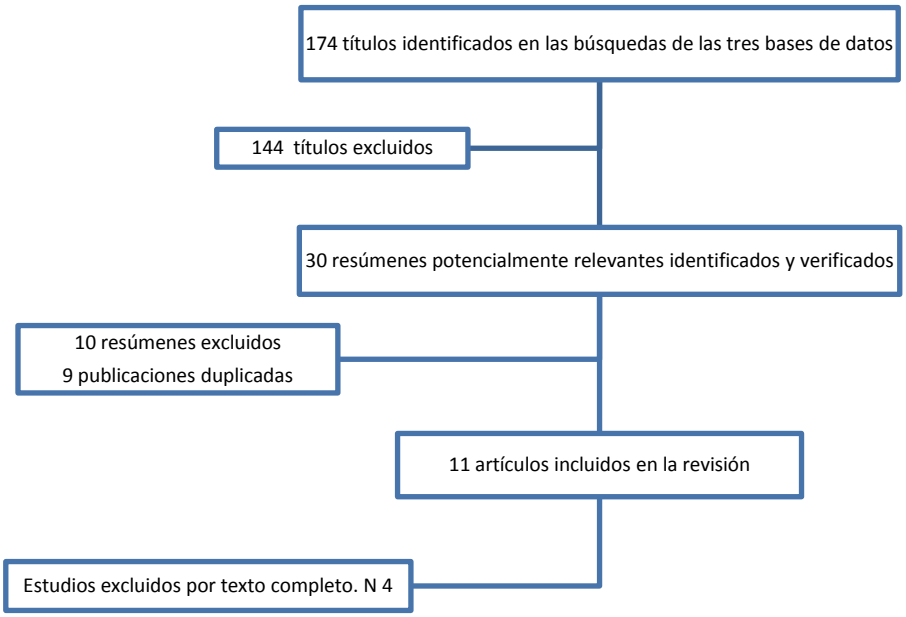


Figura 8 Diagrama de flujo (Revisión sistemática Tamización)

En la figura anterior se muestra el proceso de selección de artículos para el análisis de texto completo y extracción de datos. Se identificaron 174 artículos, seleccionando 30 artículos por título, de éstos se excluyeron 19 más. 9 de ellos fueron descartados porque pese al filtro usado obedecían a publicaciones repetidas en las diferentes bases, y 10 más que correspondieron a publicaciones resumidas de la evaluación económica que finalmente no cumplieron con los criterios de inclusión determinados previamente.

16.3.6 Extracción de datos

Una vez seleccionado el número de artículos definitivos que cumplieron criterios de inclusión se extrajeron los datos relevantes que se presentan en la tabla 91.

Tabla 92 Tabla de evidencia estudios de costo-efectividad

Autor	Titulo	Tipo de estudio	Población	Método de recolección de datos	Intervención	Resultados	Conclusiones
Neil Simpson, Rob Anderson, Franco Sassi, Alexandra Pitman4, Peter Lewis5, Karen Tu6 and Heather Lannin (2005)	The cost-effectiveness of neonatal screening for Cystic Fibrosis: an analysis of alternative scenarios using a decision model	Costo efectividad	Corte hipotética de niños simulada, población de 500.000 y tasa bruta de natalidad de 12 por 1.000 habitantes por año.	Simulación	Tamización vs no realizarla	Bajo los supuestos iniciales, la tamización neonatal (mediante un tripsina / ADN de dos protocolo de tamización fase inmunorreactiva) cuesta £ 5.387 por niño diagnosticado o £ 1.83 por niño blindado (1998 costos). La tamización neonatal para la fibrosis quística produce un incremento de coste-efectividad de £ 6864 por AVAC ganado, en nuestro escenario base (un beneficio supuesto de un retraso de 6 meses en la aparición de los síntomas). Una diferencia de 11 meses o más en la aparición de los síntomas (y la supervivencia media) significa que la tamización neonatal es a la vez menos costosa y produce mejores resultados que no tamizar.	Es un proceso costoso, es costo efectivo si se cumple la hipótesis de retardar 6 meses la aparición de los síntomas.

Mateu Serra-Prat (2000)	Neonatal screening for cystic fibrosis	Revisión sistemática	20 artículos de revisión	Revisiones sistemáticas como fuentes de información.	a. Una única determinación de IRT durante el primera semana de vida, con la proyección considerado como positivo, en un punto de corte determinado. b. La realización de una primera IRT en la primera semana de vida, y en los recién nacidos con la proyección positiva, la conducta de una segunda prueba de IRT en otra muestra de sangre un mes más tarde. c. La combinación de una prueba de IRT y un estudio de las mutaciones específicas de ADN en la misma muestra de sangre obtenida durante la primera semana de vida.	No hay diferencias significativas en la validez diagnóstica entre el IRT estrategia frente a la estrategia de ADN IRT +. El último, sin embargo, tiene la ventaja de utilizar la misma muestra de sangre para hacer dos análisis, evitando posible pérdidas durante el seguimiento y, en consecuencia proporciona una mayor eficacia.	Los resultados de esta revisión indican que la evidencia científica disponible sobre la eficacia de la tamización neonatal de la FQ es limitada y heterogénea en el diseño y en los resultados. Por lo tanto, si bien se han logrado avances en el conocimiento y en un efecto positivo de esta acción, aún persiste cierta incertidumbre en cuanto a este mismo efecto, lo que significa que la evidencia científica debe mejorar la calidad, proporcionando datos empíricos comparando los resultados clínicos en corto, plazo largo medio y para los recién nacidos con un diagnóstico precoz de la FQ a través de un programa de tamización frente a los pacientes con FQ diagnosticados clínicamente.

J Murray, H Cuckle, G Taylor, J Littlewood OBE, J Hewison	Screening for cystic fibrosis		Dos ensayos aleatorios de detección, cinco casos-estudios de control, un estudio de pares de hermanos y un ensayo de profiláctico versus tratamiento sintomático de principios enfermedad proporcionar toda la información pertinente	Prueba única o repetida; manchas de sangre fetal o meconio; inmunorreactiva tripsinógeno (IRT) o ADN	La capacidad de la detección temprana de alterar a largo plazo el pronóstico de la FQ no se ha demostrado de forma concluyente. Sin embargo, esto es a corto plazo o sujetas al fuerte sesgo estadístico, dada la variabilidad de los datos y los resultados.	La experiencia detallada de la tamización de FQ ha sido reportada por 20 programas, incluyendo seis en el Reino Unido. Los protocolos varían: prueba única o repetida; manchas de sangre fetal o meconio; inmunorreactiva tripsinógeno (IRT) o ADN. En total más de cinco millones de recién nacidos fueron examinados con un bajo tasa de falsos positivos (0,5 por 1.000), aceptable tasa de detección (90%), y positiva favorable valor predictivo (33%).
IHE Report	Screening Newborns for Cystic Fibrosis	Revisión sistemática	3 estudios primarios y 2 revisiones sistemáticas	Una prueba de cloruro en el sudor para la confirmación de la FQ (prueba IRT individual), Medición IRT Segundo (IRT / IRT), Prueba de ADN (IRT / ADN), Proteína asociada a la pancreatitis (PAP) (IRT / PAP), o La lactasa (LACT) test (IRT / LACT).	A partir de dos ensayos controlados aleatorios incluidos en las dos revisiones sistemáticas se indicó que existen beneficios nutricionales y de crecimiento de un tratamiento precoz, pero no en la mejora pulmonar.Dos revisiones sistemáticas y tres estudios primarios fueron incluidos en este informe; los resultados de estos estudios no son concluyentes.	La elección del protocolo (IRT / IRT, IRT / ADN, IRT / ADN / IRT o IRT / PAP) debe tener en cuenta varios factores, como la tolerancia a las altas tasas de falsos positivos, los retos éticos, y la continuidad de los padres en el proceso.

Nshimyumukiza L , Bois A , Daigneault P	COST EFFECTIVENESS OF NEWBORN SCREENING FOR CYSTIC FIBROSIS: A SIMULATION STUDY	Costo efectividad		Se diseñó un modelo de Markov para simular la costo efectividad de distintas opciones para un programa CF-NBS hipotético en un horizonte temporal de 5 años asumiendo su integración en un programa de NBS universal actual.	6 tipos de tamización	IRT-PAP con un corte de IRT en el percentil 96 es la opción más favorable con una proporción de $ 28 432 Dólares Canadienses por cada CF detectado. La siguiente alternativa más favorable es la Opción IRT1-IRT2 con un corte IRT1 en el percentil 96. La opción de no-detección es dominada por todos los protocolos de tamización NBS considerados. Los resultados fueron robustos en los análisis de sensibilidad.	Este estudio sugiere que el NBS para la fibrosis quística es una estrategia costo-efectiva en comparación con realizar tamizaje neonatal. El algoritmo IRT-PAP de evaluación del recién nacido con un IRT corte en el percentil 96 es el más rentable enfoque NBS para Quebec.
M. Elske van den Akker-van Marle, Hinke M. Dankert, Paul H. Verkerk and Jeannette	Cost-effectiveness of 4 Neonatal Screening Strategies for Cystic Fibrosis	Simulación	Una cohorte hipotética de 200.000 recién nacidos, el número aproximado de niños nacidos anualmente en el Países Bajos.	Se diseñó una simulación.	IRT + IRT, IRT + DNA, IRT + DNA + IRT, IRT+ DNA + DGGE	Tripsina inmunorreactiva + tripsina inmunorreactiva tenía la relación más favorable de costo-efectividad de 24 800 euros por año de vida ganado.	Examen para fibrosis quística en los recién nacidos es una buena opción económica, con desenlaces positivos en salud. Tripsina inmunorreactiva + inmunorreactiva tripsina y tripsina inmunorreactiva + ADN + desnaturalizante en gel con gradiente electroforesis son las estrategias más rentables.
Janelle Wells, Marjorie Rosenberg, Gary Hoffman, Michael Anstead and Philip M.	A Decision-Tree Approach to Cost Comparison of Newborn Screening Strategies for Cystic Fibrosis	Simulación	Simula una cohorte de 100.000 recién nacidos	Se diseñó una simulación con árboles de decisión	Compara (IRT) de detección seguido de una segunda prueba en contra de IRT con IRT / ADN	Las simulaciones revelaron un número sustancial de potenciales casos perdidos de diagnósticos para el sistema IRT + IRT frente IRT / ADN. IRT / IRT es una estrategia que ofrece una media general ahorro de $ 2.30 por recién nacido, los gastos para la sociedad demostraron altos costos del bolsillo de las familias. Se identificaron los fallos potenciales del sistema provocando diagnósticos tardíos en relación con los protocolos de detección y el sistema de seguimiento.	El algoritmo de detección IRT / IRT reduce los costos para los laboratorios y compañías de seguros pero tiene más fallas del sistema. IRT / ADN ofrece ventajas, como un menor número de diagnósticos tardíos y menores costos del bolsillo de las familias

16.4 Metodología evaluación económica

Se desarrolló un modelo de Markov para evaluar la costo efectividad de la tamización neonatal para la detección temprana de la FQ. La metodología usada en el análisis se muestra a continuación.

El estudio tuvo por objetivo dar respuesta a la siguiente pregunta:

¿Cuál es la costo-efectividad de la tamización neonatal para FQ comparada con el diagnóstico clínico de la enfermedad en Colombia?

Tabla 93 Estrategia PICOT

Población:	**Recién nacidos**
Intervención:	Tamización
Comparador:	No tamización
Resultado:	Años de vida ganados
Tiempo	Expectativa de vida
Recursos:	Costo estrategia de tamización, costo tratamiento de la enfermedad

16.4.1 Enmarcación de la evaluación económica

De acuerdo al manual metodológico este paso incluye la identificación y descripción de:

1. Ámbito de comparación de la evaluación económica.
2. Población objetivo.
3. Perspectiva de análisis a ser adoptada.
4. Horizonte temporal.
5. Opciones de salud consideradas.
6. Consecuencias en salud.
7. Costos asociados.
8. Descuento.
9. Modelamiento.
10. Análisis.

16.4.1.1 Ámbito de comparación

El ámbito de comparación fue intra patología, que para la presente guía fue FQ.

16.4.1.2 Población objetivo

La población objetivo fue recién nacidos.

16.4.1.3 Perspectiva

Siguiendo las recomendaciones de la guía metodológica y considerando que esta patología supone un costo significativo para el sistema de salud, la perspectiva utilizada fue la del tercer pagador.

16.4.1.4 Horizonte temporal

El horizonte temporal utilizado fue hasta la expectativa de vida. La tamización neonatal busca mejorar los desenlaces en salud en los pacientes con FQ a través de un diagnóstico y tratamiento temprano. Pacientes no tamizados tienen desenlaces más críticos dada la dificultad para realizar el diagnóstico de forma temprana. La detección temprana debe mejorar los desenlaces finales de los pacientes con FQ, por lo tanto, se requiere un horizonte largo (expectativa de vida) para evaluar los costos y resultados en salud de las tecnologías evaluadas.

16.4.1.5 Alternativas clínicas relevantes

16.4.1.5.1 Intervenciones

- Tamización neonatal a través del esquema TIR – TIR, el cual consiste en una primera prueba en la primera semana de vida, y en aquellos recién nacidos con resultados positivos a la primera prueba se realiza una segunda prueba, en una muestra diferente de sangre, después del primer mes de vida. Los pacientes con resultados positivos en la segunda prueba, se realiza la prueba confirmatoria de sudor (dos pruebas simultáneas).

Como se mencionó en la sección de descripción de tecnologías, las otras alternativas de tamización no fueron evaluadas al ser más costosas y no mostrar diferencias en las características operativas (TIR + DNA) o ser menos efectivas y no mostrar diferencial apreciables en los costos (TIR sola). Es importante tener presente que en Colombia a la fecha no se realiza tamización con la prueba TIR.

16.4.1.5.2 Comparador

Actualmente en el POS no existe una alternativa de tamización que se sustituya por la alternativa en evaluación, por lo tanto, la no tamización fue usada como comparador.

16.4.1.6 Evaluación de los desenlaces

Los años de vida ganados (AVG) fueron usados como medida de resultado en salud. La intervención tiene efecto sobre los resultados respiratorios (VEF1), y sobre el percentil del peso, que han sido descritos como predictores de mortalidad para esta enfermedad (5), por lo tanto, se espera que la intervención en evaluación tenga efecto sobre la expectativa de vida de los pacientes con FQ que la usen.

Los años de vida ajustados por calidad (AVAC) no fueron usados como medida de efectividad, al no tener estimaciones, para el contexto colombiano, de los pesos de estados de salud para la

FQ, necesarios en el cálculo de éstos. Al ser los pesos de estados de salud dependientes del contexto, no se consideró adecuado usar los estimados para otros países.

16.4.1.7 Datos clínicos

Este estudio hace parte de la guía de atención integral en FQ. Se identificaron los estudios que soportaban las recomendaciones generadas en esta guía, estos estudios correspondieron a revisiones sistemáticas de la literatura, ensayos clínicos con asignación aleatoria, los cuales fueron presentados en la sección de resumen de la evidencia de eficacia y/o efectividad. En la tabla 93 se muestran los datos usados en el análisis.

Tabla 94 Datos clínicos usados en el análisis

Descripción	Media	Inf	Sup	BETA		LogNormal		Normal		
				alfa	Beta	u	sd	u	sd	Fuente
Probabilidad de exacerbación si el VEF1 >67,5%	0,042	0,008	0,076	5,702	128,754					Boer K 2014
Probabilidad de exacerbación si el VEF1 está entre 59% - 67,5%	0,15	0,094	0,206	23,047	130,617					Boer K 2014
Probabilidad de exacerbación si el VEF1 < 59%	0,309	0,232	0,385	43,284	96,934					Boer K 2014
Diferencia absoluta en la pendiente a la que disminuye el VEF1 por la tamización*	2,74	0,06	5,43					2,740	1,37	Merrelle 2001
Incidencia fibrosis quística	0,0001205	0,000119	0,000154	182,62	1515014					
Sensibilidad algoritmo de tamización TIR + TIR	0,968	0,943	0,982	308,879	10,317					Mateu Serra-Prat 2000
Especificidad algoritmo de tamización TIR + TIR	1	0,999	1	85.284	42,663					Mateu Serra-Prat 2000

Percentil del peso para la tamización	0,35			1,016	1,886			Farrell 2001
Percentil del peso para la no tamización	0,24			0,648	2,051			Farrell 2001
HR mortalidad percentil del peso <5	3,9	2,1	7,3			1,306	0,33	Emerson J 2002
HR mortalidad percentil del peso 5 – 15	2,4	1,2	4,8			0,807	0,37	Emerson J 2002
HR mortalidad percentil del peso 15 – 50	1,5	0,8	2,9			0,345	0,35	Emerson J 2002

*** $\Delta m = m_{tamización} - m_{no\ tamización}$**

Para el cálculo de los parámetros de la distribuciones usadas, se estimó el error estándar (EE) de acuerdo a los descrito por Briggs AH(11), donde el EE se aproxima a: EE≈ (s – i) / (2*1,96); con s e i, igual a los límites superior e inferior de la variable.

La media y DE de la distribución Log Normal se estiman de acuerdo a las siguientes ecuaciones:

Mediana = ln(base) – ln((EE^2/base^2) + 1)/2

Media= ln(mediana)

DE = (2*ln(base/mediana))

Los parámetros alfa y beta de la distribución beta se estiman como:

alfa= base^2(1-base)/EE^2

beta= base(1-base)/EE^2 – alfa*

16.4.1.8 Incorporación del efecto de las intervenciones

El VEF1 cambia a través del tiempo de acuerdo a la siguiente:

$$VEF1\ (t) = 100\% - m*t$$

Donde *m* es la pendiente a la cual desciende el VEF1 por año, bajo el supuesto que el VEF1 inicial (tiempo cero) es del 100%.

La pendiente con la intervención sería igual:

$$\Delta m = m_{tamización} - m_{no\ tamización}$$

$$m_{tamización} = m_{no\ tamización} - \Delta m$$

Por lo tanto el VEF1 con intervención al tiempo t sería:

$VEF1_{tamización}(t) = 100\% - m_{tamización} * t$

Como se explica en la sección del modelo de historia natural, el riesgo de exacerbación depende del nivel de VEF1 y a su vez la velocidad a la que disminuye el VEF1 depende del número de exacerbaciones. Por lo tanto, la pendiente a la que disminuye el VEF1 para el grupo sin intervención sería:

$m_{no\ tamización} = m_{inicial} * (1 + prVEF1_{exa})^{\wedge nNT}$

Donde
$prVEF1_{exa}$= porcentaje de cambio de la pendiente por exacerbación

nNT= número de exacerbaciones sin tamización

Con intervención la pendiente sería:

$m_{tamización} = m_{inicial} * (1 + prVEF1_{exa})^{\wedge nT}$

Donde

nT= número de exacerbaciones con tamización

El riesgo de muerte dependió de la severidad de la enfermedad y del percentil del peso, su estimación se muestra en la sección del modelo de historia natural.
Las probabilidades estimadas fueron parametrizadas usando la distribución beta, debido a que esta distribución solo permite valores entre 0 y 1, con lo cual se garantiza no tener probabilidades negativas o mayores de 1. Los cambios absolutos sobre la pendiente a la que desciende el VEF1 fueron parametrizados usando la distribución normal.

16.4.1.9 Estimación de costos

Se estimaron los costos del manejo de las exacerbaciones (que requieren hospitalización) y del manejo ambulatorio de pacientes con FQ usando las metodologías que se describen a continuación.

16.4.1.9.1 Costo exacerbación

La perspectiva utilizada en la evaluación económica fue la de tercer pagador, solo se incluyeron costos directos expresados en pesos colombianos. Los costos asociados al tratamiento

incluyen: el personal asistencial, los tratamientos médicos y el tratamiento de las complicaciones. Los costos de hospitalización se calcularon mediante un modelo Boostrapping no paramétrico(27).

El modelo fue construido a partir de la información registrada, en facturas, de 13 pacientes con FQ que fueron hospitalizados en una institución de tercer nivel de la ciudad de Bogotá. El método consiste en un proceso de re-muestreo con reemplazamiento, generando 10.000 registros a partir de la información disponible. El estimador de media poblacional se define como:

–)

Y con un error de muestreo

Se obtienen los costos poblacionales de hospitalización.

Donde,

= estimador bootstrap de la media poblacional

X= población

B= tamaño de la muestra

)= remuestreo bootstrap

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 94.**¡Error! No se encuentra el origen de la eferencia.**

Tabla 95 Resultados Modelo Boostrapping

RESULTADOS	COSTO DE HOSPITALIZACIÓN
ESTIMADOR BOOTSTRAP DE LA MEDIA POBLACIONAL	$13.648.555
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	$9.531.695
MEDIANA	$9.590.689

Los costos mensuales de tratamiento se calcularon usando la información registrada de 53 pacientes con FQ seguidos de forma ambulatoria en una institución de tercer nivel de la ciudad de Bogotá.

De esta cohorte de pacientes se identificaron los eventos generadores de costos en consultas, medicamentos y procedimientos. De los registros se cuantifico la cantidad utilizada de cada recurso identificado.

16.4.1.9.1.1 Valoración monetaria

La valoración monetaria se realizó usando las siguientes fuentes:

- Manuales ISS 2001+30% y SOAT (28,29)
- SISMED 2013 para medicamentos(30)
- La Circular 04 de 2012 y en la base consolidada de precios de medicamentos contenidas en las Circulares 04, 05, 06, 07 del 2013 y 01 del 2014 (31)

A continuación se presenta el procesamiento realizado en cada una de las fuentes de información para la obtención de los datos de costo usados en el análisis.

16.4.1.9.1.1.1 Manuales ISS 2001 y SOAT

Los procedimientos identificados: consultas, laboratorios, imágenes diagnósticas y pruebas como espirometría fueron expresados en Unidades de Valor Relativo (UVR) para el manual ISS + 30%; y en número de salarios mínimos legales diarios para el manual SOAT (28,29). El valor de la UVR usado fue el determinado en el manual ISS (29), teniendo en cuenta las variaciones de éste de acuerdo a las características de los procedimientos. Para el caso del manual SOAT (28), fue usado el valor del salario mínimo legal vigente para Colombia en el 2014 ($20.533).

Se realizó una homologación de los procedimientos identificados, entre los manuales ISS 2001 y

SOAT. En los procedimientos en precio base, mínimo y máximo correspondió al manual ISS 2001+30%, ISS 2001 sin ajuste y SOAT respectivamente.

16.4.1.9.1.1.2 Base SISMED

La metodología realizada para la estimación de los costos de los medicamentos a través de la base SISMED inicia excluyendo los medicamentos que se encuentran con topes de precio informado en la circular 04 de 2012 y en la base consolidada de precios de medicamentos contenidas en las circulares 04, 05, 06, 07 del 2013 y 01 del 2014 (31).

Los medicamentos fueron codificados usando la clasificación Anatómica, Terapéutica, Química (ATC). Dado que un mismo principio activo puede tener varias presentaciones y ser producido por diferentes compañías farmacéuticas, se estimó un costo ponderado por dosis del medicamento usando como ponderador las unidades reportadas. Se estimó el costo por miligramo del medicamento.

Para la estimación del costo ponderado por dosis, se desarrolló una herramienta en Excel que realiza el cálculo expresado en la siguiente :

—

Donde

C= costo por dosis ponderado

n = número de presentaciones del medicamento (la presentación quedo definida por los miligramos por tableta, vial, etc. y la marca, por lo tanto, una misma marca podía tener más de una presentación)

ci= es el costo por dosis de la i-ésima presentación del medicamento, con i = 1, 2,…,n

ni= número de unidades reportadas para i-ésima presentación del medicamento, con i = 1, 2,…,n

N= total de unidades reportadas para el medicamento.

En los medicamentos el precio base corresponde a la información reportada en la columna precio de la base SISMED. Los costos mínimos y máximos corresponden a las columnas denominadas de igual forma en esta base, para los medicamentos con precio techo éste fue

usado como precio máximo.

16.4.1.9.2 Costo ambulatorio

A continuación se presentan los resultados correspondientes al costo del manejo ambulatorio de pacientes con FQ. Se incluye el costo de dornasa alfa, todos los antibióticos inhalados, protectores gástricos, terapia enzimática de reemplazo, suplementos nutricionales y consultas. En las tablas 95 y 96 se muestran los costos del manejo ambulatorio, las dosis dadas a la cohorte de 53 pacientes durante 3 meses y el costo promedio mensual por paciente respectivamente.

Tabla 96 Manejo ambulatorio al tratamiento de Fibrosis Quística.

MEDICAMENTO	PRECIO BASE	PRECIO MINIMO	PRECIO MAXIMO	DOSIS TRIMESTRAL PROMEDIO POR PACIENTE
ACIDO URSODESOXICOLICO	$6.424	$6.424	$59.340	92,55
AMIODARONA CLORHIDRATO	$1.300	$1.150	$1.500	1,70
AMOXICILINA + ÁCIDO CLAVULÁNICO	$57.027	$52.412	$62.992	0,53
AZITROMICINA DIHIDRATO	$17.473	$17.375	$23.923	2,49
BECLOMETASONA DIPROPIONATO	$46.045	$35.249	$125.620	0,42
BUDESONIDA MICRONIZADA	$83.921	$22.158	$123.335	0,11
BUDESÓNIDA, FORMOTEROL FUMARATO DIHIDRATO	$143.627	$138.511	$177.945	0,58
CALCIO CARBONATO+VITAMINA D	$231	$200	$610	22,08
CARVEDILOL	$5.530	$1.270	$9.080	6,79
CHOLECALCIFEROL (VIT. D3 1000 UI) 10 MG MAGNESIO CARBONATO	$5.022	$1.288	$38.092	1,70
CIPROFLOXACINO CLORHIDRATO	$27.257	$27.257	$39.394	2,57
COMPLEMENTO ALIMENTICIO	$31.046	$185	$95.026	1,87
CORTICOSTEROIDES INHALADOS	$46.045	$35.249	$125.620	0,23
ESOMEPRAZOL MAGNESICO TRIHIDRATO 45,47 MG	$29.969	$29.969	$38.850	6,79
ESPORAS DE BACILLUS CLAUSII	$17.495	$100	$55.030	3,40
FITOMENADIONA K1	$14.875	$14.875	$14.875	43,25
FLUTICASONA PROPIONATO	$37.817	$37.817	$105.922	0,62
FLUTICASONA PROPIONATO,SALMETEROL XINAFOATO	$105.767	$61.922	$145.960	1,34
FORMULA COMPLETA POLIMERICA NORMOPROTEICA HIPERCALORICA	$8.925	$7.600	$10.920	25,47

FORMULA ESPECIALIZADA PARA PACIENTE CON INTOLERANCIA A LOS CARBOHIDRATOS	$75.199	$32.496	$110.000	42,68
FORMULA POLIMERICA COMPLETA	$14.965	$7.299	$28.944	44,30
FORMULA POLIMERICA COMPLETA ESPECIALIZADA PARA PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL	$12.842	$150	$26.871	1,70
FUROATO DE MOMETASONA	$8.537	$8.537	$8.537	0,94
LANSOPRAZOL	$3.094	$2.515	$21.946	1,70
LEVOTIROXINA SODICA	$2.409	$288	$23.150	0,57
METOPROLOL TARTRATO	$69.090	$69.090	$69.090	1,70
MONTELUKAST SÓDICO	$2.929	$2.929	$9.190	3,40
MULTIVITAMINICOS CON MINERALES	$4.908	$1.325	$26.310	94,38
MULTIVITAMINICOS CON MINERALES PARA PACIENTES PACIENTES DIABETICOS O CON INTOLERANCIA A LA GLUCOSA	$39.629	$26.250	$55.113	0,85
PANCREATINA	$13.407	$12.212	$60.203	549,43
PRINCIPIO CANTIDAD UNIDAD DE MEDIDA SULFATO DE ZINC	$12.079	$12.079	$28.900	0,72
PROPIONATO DE FLUTICASONA	$88.313	$88.313	$168.275	0,06
SILDENAFIL CITRATO	$1.530	$764	$2.070	5,09
SALBUTAMOL INH	$2.599	$1.824	$31.856	1,91
LEVO SALBUTAMOL INH	$5.774	$3.200	$38.400	0,13
SULFAMETOXAZOL – TRIMETOPRIM	$17.000	$17.000	$17.000	2,72
TRIMEBUTINA MALEATO	$3.083	$1.477	$45.216	1,70
DORNASA ALFA	$62.407	$59.473	$62.407	64,87
TOBRAMICINA NEBULIZADA	$137.226	$121.113	$137.226	17,96
TOBRAMICINA POHALER	$137.226	$121.113	$137.226	42,26
COLISTINA NEB	$71.804	$60.040	$87.922	11,62
SALBUTAMOL NEBULIZADO	$29.755	$14.773	$45.176	4,25
BROMURO DE IPRATROPIO	$18.104	$3.031	$60.612	4,04
BECLOMETASONA NASAL	$8.788	$5.669	$28.623	0,11
VITAMINA E	$3.711	$647	$12.942	102,45
CALCIO+VITAMINA D	$14.876	$14.875	$14.875	139,25
OMEGA 3	$11.400	$11.400	$11.400	6,79
CALCITRIOL	$312	$55	$430	49,25
CIPROHEPTADINA	$7.966	$7.512	$10.250	1,70
OMEPRAZOL	$32.812	$19.800	$34.930	46,42
TRIMETROPINSULFA SUSP	$1.192	$990	$1.380	0,06
LOVASTATINA	$648	$90	$1.920	1,70
PREDNISOLONA 5 MG	$9.370	$4.453	$9.370	109,85
PREDNISOLONA 50 MG	$11.226	$5.556	$24.435	0,19

COMPLEJO B	$14.434	$14.434	$14.434	1,70
POLIETILENGLICOL	$7.335	$5.500	$29.450	1,25
DEFLAZACORT	$88.199	$37.221	$121.238	1,13
FUROSEMIDA	$28.300	$28.300	$28.300	1,70
NIFEDIPINO	$12.574	$2.875	$25.800	1,70
NEZUCAR	$12.842	$150	$26.871	0,06
CONSULTA MEDICA ESPECIALIZADA	$ 24896	$12.510	$33.700	1,00
ESPIROMETRIA	$33.360	$33.360	$75.900	1,00

16.4.1.9.2.1 Resultados

Tabla 97 Costos mensuales de tratamiento por paciente.

	PRECIO BASE	PRECIO MÍNIMO	PRECIO MÁXIMO
PROMEDIO	$10.973.301,32	$8.836.481,77	$23.569.531,53
MEDIANA	$6.641.212,47	$4.541.226,73	$21.956.801,00
DESVIACIÓN ESTÁNDAR	$11.332.811,06	$9.396.845,36	$16.823.269,42

Se estimó el costo promedio y el mínimo y máximo para los análisis de sensibilidad determinísticos. Los costos fueron parametrizados usando la distribución Log Normal, debido a que esta solo permite valores positivos y es sesgada a la derecha, permitiendo valores extremos que es una característica de la información de costos. Los parámetros de las distribuciones se estimaron de la misma forma como fue mencionado anteriormente. En la tabla 97 se muestran los costos usados en el análisis.

Tabla 98 Costos usados en el análisis

DESCRIPCIÓN	BASE ($)	INF ($)	SUP ($)	LOGNORMAL	
				u	sd
COSTO TRIPSINÓGENO INMUNORREACTIVO*	18.000	7.500	22.000		
COSTO PRUEBA DE SUDOR	150.000	120.000	180.000		
COSTO EXACERBACIÓN	13.605.675,75	4.547.880	36.485.832	16,273	0,554
COSTO PAQUETE MENSUAL DE ATENCIÓN	5.879.126,86	5.223.921,797	6.609.139,149	15,585	0,060

***COSTO DE LA PRUEBA TIR HOMOLOGADO A COLOMBIA A PARTIR DE LOS ESTUDIOS DE COSTO-EFECTIVIDAD REVISADOS, YA QUE NO SE TIENE LA PRUEBA EN EL PAÍS.**

16.4.1.10 Descuento

Para las evaluaciones económicas de esta guía se aplicó tasa de descuento del 3% como lo recomienda el manual metodológico. En los análisis de sensibilidad se observó cómo se afectan los resultados al aplicar una tasa entre el 0% y el 6% a los costos y a los efectos.

16.4.1.11 Modelamiento

Se simuló una cohorte 870.000 recién nacidos los cuales pueden o no tener FQ, de acuerdo a la prevalencia de esta enfermedad reportada para Colombia. Los recién nacidos sin fibrosis quística se les estimó la expectativa de vida usando una tabla de vida estimada a partir de la información de mortalidad reportada por el DANE. Los recién nacidos con fibrosis quística, ingresaron al modelo de Markov de la historia natural de la FQ, descrito en la sección modelo de historia natural. Los individuos inician en el estado sin colonización crónica y progresan a los distintos estados de severidad, determinados por la velocidad a la que disminuye el VEF1, de acuerdo a como se modifican la pendiente a la que desciende el VEF1 por las intervenciones en evaluación y por el número de exacerbaciones como se explicó anteriormente. En cualquier estado del modelo (excepto muerte) los individuos podían presentar exacerbaciones, cuyo riesgo depende del nivel del VEF1. El riesgo de muerte depende del estado en el cual se encuentre el individuo y del percentil del peso, incrementándose a medida que aumenta la severidad de la enfermedad y el percentil del peso disminuye. Los pacientes fueron seguidos en ciclos mensuales hasta la muerte.

El principal supuesto realizado para esta evaluación, aparte de los usados en el modelo de historia natural, fue que la efectividad de las intervenciones se mantiene en el tiempo.

16.4.1.12 Análisis

Se calcularon razones de costo-efectividad y costo efectividad incremental, definida la primera como el cociente entre los costos y resultados de una alternativa y la segunda como el cociente entre la diferencia de costos y la diferencia de resultados entre dos alternativas. Se realizaron análisis de sensibilidad determinísticos en una vía sobre los costos (intervenciones en evaluación), los efectos (efecto absoluto sobre la pendiente a la que disminuye el VEF1) y las tasas de descuento. El objetivo de estos análisis fue observar el efecto del cambio de una variable mientras las otras permanecen constantes. Se usó el programa TreeAge (licenciado) para la construcción de los modelos. Este programa permite la solución de un modelo de Markov a través de micro simulación. Debido a que se realizó simulación a nivel individual, los resultados agregados convergen a la media y por lo tanto en la curva de aceptabilidad, la intervención más costosa y más efectiva comenzara a ser costo-efectiva en el punto exacto que alcance la RCEI, no aportando información adicional, razón por la cual no se calcula.

Se realizaron análisis umbral de acuerdo a los umbrales establecidos por la OMS en relación al PIB. La OMS considera que una intervención es muy costo-efectiva si el costo por unidad de efectividad (años de vida perdidos ajustados por discapacidad (AVAD) está por debajo del PIB,

costo-efectiva si está entre 2 a 3 veces el PIB y no costo-efectiva si está por encima de 3 veces el PIB. Con este análisis podemos determinar, para una alternativa que esté por encima de estos umbrales a qué precio sería costo-efectiva para el país. El PIB de Colombia para el 2012 reportado por el DANE fue de $14.264.641.

16.4.2 Resultados caso base

De acuerdo a la prevalencia de FQ se esperarían 105 casos de la enfermedad en la cohorte simulada, para costos por caso detectado de $ 151.103.942,31. En la tabla 98 se muestra el costo por año de vida ganado de pasar de no tamización a tamización. De las estrategias evaluadas, la tamización fue la más costosa y más efectiva, el costo por año de vida adicional fue de $205.175.452 y $78.185.367,67 con descuento y sin descuento respectivamente.

Tabla 99 Resultados análisis de costo-efectividad

ESTRATEGIA	COSTO ($)	COSTO INCREMENTAL ($)	EFECTO (AVG*)	EFECTO INCREMENTAL (AVG)	RCEI** ($/AVG)
CON TASA DE DESCUENTO DEL 3%					
NO TAMIZACIÓN	177.229,20		0,002183		
TAMIZACIÓN	219.310,31	42.081,11	0,002388	0,000205	$205.175.452
SIN TASA DE DESCUENTO					
NO TAMIZACIÓN	$326.997,74		0,0037		
TAMIZACIÓN	$437.587,63	$110.589,89	0,0051	0,00141	$78.185.367,67

*AVG: Años de Vida

**RCEI: Razón de Costo Efectividad Incremental

16.4.3 Análisis de sensibilidad

En la tabla 99 se muestran los resultados del análisis de sensibilidad de una vía en donde se observa que la variable que más afecta los resultados es el costo de la estrategia de tamización. Para un precio de $7.500 por prueba, el costo por año de vida ganado adicional fue de $74.581.300. Sin embargo, para ninguna de las variables analizadas la tamización sería costo-efectiva si se toma como umbral tres veces el PIB per cápita de Colombia ($42.793.923).

Tabla 100 Resultados análisis de sensibilidad

ESTRATEGIA	RCEI ($/AVG)		
		No tamización	Tamización
COSTO TRIPSINÓGENO INMUNORREACTIVO	Costo mínimo C= 7.500	Ref	74.581.300
	Costo máximo C= 22.000	Ref	154.801.005
COSTO PRUEBA DE SUDOR	Costo mínimo C= 120.000	Ref	97.789.427
	Costo máximo C= 180.000	Ref	151.214.485
ESPECIFICIDAD ALGORITMO DE TAMIZACIÓN CON TIR	Inferior= 0,999	Ref	131.929.608
	Máxima=1,000	Ref	143.029.915
SENSIBILIDAD ALGORITMO DE TAMIZACIÓN CON TIR	Inferior= 0,943	Ref	101.068.618
	Máxima= 0,982	Ref	165.568.394
DIFERENCIA ABSOLUTA EN LA PENDIENTE POR LA TAMIZACIÓN	Inferior= 0,060	Ref	151.668.102
	Máxima= 5,43	Ref	529.439.637

Donde

Dom: Dominada

Ref: Estrategia de menor costo

Se realizaron análisis de umbral para determinar a qué precios la alternativa en evaluación sería costo-efectivas para el país, usando como umbral 3 veces el PIB de Colombia ($42.793.923). La tamización sería costo efectiva si el costo por prueba es de aproximadamente $4.000.

16.4.4 Discusión

La tamización neonatal de la FQ sería costo-efectiva para Colombia si el umbral de disponibilidad a pagar por AVG es mayor a $ 206.000.00. Los resultados fueron sensibles al precio de la estrategia de tamización, donde se encuentra que si el precio de la prueba de tamización es de $4.000 esta sería costo-efectiva para el país cuando se usa un umbral igual a tres veces el PIB per cápita de Colombia. La tamización no fue costo-efectiva para ninguno de los análisis de sensibilidad realizados usando el umbral antes mencionado. El alto costo de la estrategia se explica por la baja incidencia que tiene la enfermedad en Colombia, sobre los 870.000 casos simulados se diagnosticarían 104 pacientes, para un costo por caso detectado de 152.000.000. Sin embargo, y dadas las características de enfermedades huérfanas como la FQ, vale la pena considerar si el umbral establecido y comúnmente utilizado para determinar la costo-efectividad de las tecnologías evaluadas, pudiese ser replanteado para este tipo de

patologías, teniendo en cuenta que por lo general, son las primeras o únicas alternativas disponibles para mejorar la condición de los pacientes que sufren estas enfermedades tal como lo describe la literatura (32).

El estudio tuvo limitaciones relacionadas con la calidad de la evidencia, las medidas de resultado en salud usadas y los supuestos del modelo. Los resultados reportados de efectividad de la tamización neonatal no son conclusivos, en primer lugar la calidad de los estudios es baja, no reportando resultados finales de salud, en su lugar usan resultados intermedios como la mejoría de VEF1 y el mejor estado nutricional, sin encontrar evidencia concluyente de beneficios sobre la mortalidad. Adicional a la calidad de los estudios, existe incertidumbre si los efectos observados en el corto plazo se mantendrán en el largo plazo, nosotros asumimos en nuestro modelo que se mantenía, por lo tanto podemos estar subestimando la verdadera RCEI de la tamización.

Otra debilidad del estudio fue no incluir en la medida de resultados en salud la calidad de vida, sin embargo, en nuestro país no existe estimaciones de pesos de estados de salud definidos para FQ, necesarios para el cálculo de los AVAC. En ausencia de medidas de calidad de vida los años de vida ganados son una medida adecuada ya que representa un resultado final en salud (mejora de la sobrevida). Nosotros usamos medidas intermedias de resultados en salud, para luego extrapolarlas a medidas finales, esto se realizó por la evidencia encontrada la cual midió los resultados en salud en términos de mejoría del VEF1 y mejoría del estado nutricional. A pesar de que esto se puede considerar como una debilidad del estudio, existe evidencia que asocia el nivel del VEF1 y los percentiles del peso con la mortalidad.

Desde el punto de vista de política pública, la tamización neonatal puede ser una alternativa costo-efectiva para el país, si el precio de la prueba de tamización es bajo. Es importante mencionar, como no existe una cura para la enfermedad a diferencia de otras enfermedades que se tamizan en la etapa neonatal (hipotiroidismo), se requiere que los paciente detectados se refieran a centros especializados en el manejo de la enfermedad, de lo contrario el beneficio potencial de diagnóstico temprano se perdería por un manejo inadecuado de ésta. Por lo tanto, en el proceso de evaluación para la implementación de esta estrategia de debe indagar sobre la existencia de centros especializados, la oportunidad que ofrecen estos para la atención de esta población, antes de iniciar una estrategia poblacional de tamización.

Finalmente se requieren, más estudios clínicos con periodos largos de seguimiento, que permitan evaluar los efectos de la tamización a largo plazo y con ello tener mayor certeza sobre la eficacia de la intervención en mejorar la sobrevida de estos pacientes.

16.4.5 Conclusión

La tamización n eonatal de la FQ, sería costo-efectiva para Colombia si el umbral de disponibilidad a pagar por AVG es mayor a $ 206.000.000. Si el umbral es menor, la no tamización sería la opción a elegir. Los resultados del estudio muestran que si el precio de la prueba de tamización es de $4.000, ésta puede ser una alternativas costo-efectiva para el país usando como umbral 3 veces el PIB per cápita de Colombia, la decisión dependerá además de la disponibilidad a pagar, del impacto a los presupuestos de salud y de la comparación de esta tecnología con otras que compiten por los mismos recursos.

17 BIBLIOGRAFÍA COMPONENTE ECONÓMICO

1. Colciencias-PROESA. Guía metodológica para la realización de evaluaciones económicas en el marco de Guías de Práctica Clínica [Internet]. 2014 [cited 2014 Jul 13]. Available from: http://www.iets.org.co/manuales/Manuales/Guía Metodológica Realización de Evaluaciones Económicas en el marco de Guías de Práctica Clínica - Versión final completa.pdf
2. Pittman JE, Calloway EH, Kiser M, Yeatts J, Davis SD, Drumm ML, et al. Age of Pseudomonas aeruginosa acquisition and subsequent severity of cystic fibrosis lung disease. Pediatric pulmonology [Internet]. 2010 Dec 30 [cited 2014 Jul 13];504(July 2010):497–504. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21194167
3. Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, Ramsey B, Gibson RL. Pseudomonas aeruginosa and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. Pediatric pulmonology [Internet]. 2002 Aug [cited 2014 Jul 13];34(2):91–100. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12112774
4. Slieker MG, van den Berg JMW, Kouwenberg J, van Berkhout FT, Heijerman HGM, van der Ent CK. Long-term effects of birth order and age at diagnosis in cystic fibrosis: a sibling cohort study. Pediatric pulmonology [Internet]. 2010 Jun [cited 2014 Jul 13];45(6):601–7. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20503286
5. Schluchter MD, Konstan MW, Davis PB. Jointly modelling the relationship between survival and pulmonary function in cystic fibrosis patients. Statistics in medicine [Internet]. 2002 May 15 [cited 2014 Jul 13];21(9):1271–87. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12111878
6. Briggs a H. Handling uncertainty in cost-effectiveness models. PharmacoEconomics [Internet]. 2000 May;17(5):479–500. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10977389
7. Cystic Fibrosis Foundation. Fibrosis Foundation Patient registry 2012 annual data report bethesda, Maryland , 2013 . [Internet]. [cited 2014 Jul 14]. Available from: http://www.cff.org/UploadedFiles/research/ClinicalResearch/PatientRegistryReport/2012-CFF-Patient-Registry.pdf
8. Burns JL, Saiman L, Whittier S, Larone D, Krzewinski J, Liu Z, et al. Comparison of agar diffusion methodologies for antimicrobial susceptibility testing of Pseudomonas aeruginosa isolates from cystic fibrosis patients. Journal of clinical microbiology [Internet]. 2000 May [cited 2014 May 13];38(5):1818–22. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=86597&tool=pmcentrez&rendertype=abstract
9. Conole D, Keating GM. Colistimethate Sodium Dry Powder for Inhalation: A Review of Its Use in the Treatment of Chronic Pseudomonas aeruginosa Infection in Patients with Cystic Fibrosis. Drugs [Internet]. 2014 Mar [cited 2014 May 9];74(3):377–87. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24510624
10. Kereme E, Corey M. Risk factors for Pseudomonas aeruginosa colonization in cystic fibrosis patients. The Pediatric … [Internet]. 1990 [cited 2014 May 13];9(7):494–8. Available from: http://journals.lww.com/pidj/abstract/1990/07000/risk_factors_for_pseudomonas_aeruginosa.8.aspx

11. Cantón R, Olmos AF, Gómez E, Pedrosa G De, Campo R, Meseguer A. Infección bronquial crónica: el problema de Pseudomonas aeruginosa. Archivos de Bronconeumología. 2011;47(Supl 6):8–13.
12. Ryan G, Jahnke N, Remmington T. Inhaled antibiotics for pulmonary exacerbations in cystic fibrosis (Review). Cochrane Database Syst Rev. 2012;(12).
13. Høiby N. Recent advances in the treatment of Pseudomonas aeruginosa infections in cystic fibrosis. BMC medicine [Internet]. 2011 Jan [cited 2014 May 12];9:32. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3087692&tool=pmcentrez&rendertype=abstract
14. Begg EJ, Barclay ML. Aminoglycosides--50 years on. British journal of clinical pharmacology [Internet]. 1995 Jun [cited 2014 May 9];39(6):597–603. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1365070&tool=pmcentrez&rendertype=abstract
15. Robinson P. Cystic fibrosis. Thorax [Internet]. 2001 Mar [cited 2014 May 9];56(3):237–41. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1758774&tool=pmcentrez&rendertype=abstract
16. Ting L, Aksenov S, Bhansali SG, Ramakrishna R, Tang P, Geller DE. Population pharmacokinetics of inhaled tobramycin powder in cystic fibrosis patients. CPT: pharmacometrics & systems pharmacology [Internet]. 2014 Jan [cited 2014 Apr 29];3:e99. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3944114&tool=pmcentrez&rendertype=abstract
17. Tappenden P, Harnan S, Uttley L, Mildred M, Carroll C, Cantrell a. Colistimethate sodium powder and tobramycin powder for inhalation for the treatment of chronic Pseudomonas aeruginosa lung infection in cystic fibrosis: systematic review and economic model. Health technology assessment (Winchester, England) [Internet]. 2013 Dec [cited 2014 May 9];17(56):v–xvii, 1–181. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24290164
18. Lam J, Vaughan S, Parkins MD. Tobramycin Inhalation Powder (TIP): An Efficient Treatment Strategy for the Management of Chronic Pseudomonas Aeruginosa Infection in Cystic Fibrosis. Clinical medicine insights. Circulatory, respiratory and pulmonary medicine [Internet]. 2013 Jan [cited 2014 May 5];7:61–77. Available from: http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3836451&tool=pmcentrez&rendertype=abstract
19. NICE. Colistimethate sodium and tobramycin dry powders for inhalation for treating pseudomonas lung infection in cystic fibrosis [Internet]. [cited 2014 May 12]. Available from: http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14134/63269/63269.pdf
20. Garcia J, Muñoz J. Colistimetato: un viejo antimicrobiano recuperado por nuevas evidencias científicas. Revista Española de … [Internet]. 2005 [cited 2014 May 9];18(N° 1):11–3. Available from: http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=1159762&orden=37820&info=link
21. Lim LM, Ly N, Anderson D, Yang JC, Macander L, Jarkowski A, et al. Resurgence of colistin: a review of resistance, toxicity, pharmacodynamics, and dosing. Pharmacotherapy [Internet]. 2010 Dec [cited 2014 May 9];30(12):1279–91. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21114395

22. Dhariwal AK, Tullu MS. Colistin: re-emergence of the “forgotten” antimicrobial agent. Journal of postgraduate medicine [Internet]. [cited 2014 May 9];59(3):208–15. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24029199
23. Luque, S. Grau, S. Berenguer, N. Horcada, JP. Sorlí, L. Montero, MM. Salas E. Luces y sombras en el uso de colistina: falta mucho por conocer. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica [Internet]. [cited 2014 May 9];Volume 29(Issue 4):287–96. Available from: http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?_f=10&pident_articulo=90002591&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=28&ty=161&accion=L&origen=zonadelectura&web=zl.elsevier.es&lan=es&fichero=28v29n04a90002591pdf001.pdf
24. Littlewood KJ, Higashi K, Jansen JP, Capkun-Niggli G, Balp M-M, Doering G, et al. A network meta-analysis of the efficacy of inhaled antibiotics for chronic Pseudomonas infections in cystic fibrosis. Journal of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society [Internet]. European Cystic Fibrosis Society.; 2012 Sep [cited 2014 Jul 13];11(5):419–26. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22717535
25. Ofman JJ, Sullivan SD, Neumann PJ, Chiou C-F, Henning JM, Wade SW, et al. Examining the value and quality of health economic analyses: implications of utilizing the QHES. Journal of managed care pharmacy: JMCP [Internet]. 2003;9(1):53–61. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14613362
26. Hodson ME, Gallagher CG, Govan JRW. A randomised clinical trial of nebulised tobramycin or colistin in cystic fibrosis. European Respiratory Journal [Internet]. 2002 Sep 1 [cited 2014 Jul 14];20(3):658–64. Available from: http://erj.ersjournals.com/cgi/doi/10.1183/09031936.02.00248102
27. Álvarez Jareno, J A; Coll Serrano V. Estimación de reservas en una compañía aseguradora. Una aplicación en Excel del método Chain-Ladder y Bootstrap. Revista de métodos cuantitativos para la economía y la empresa. [Internet]. 2012;12:124–36. Available from: http://www.upo.es/RevMetCuant/pdf/vol14/art64.pdf
28. Manual Tarifario SOAT. Decreto 2433 del 31 de diciembre de 1996. [Internet]. Available from: http://consultorsalud.com/component/content/article/120-manual-soat-2010.
29. ISS. Manual Tarifario ISS. Acuerdo 256. Colombia; 2001 [Internet]. Available from: http://lexsaludcolombia.files.wordpress.com/2010/10/tarifas-iss-2001.pdf.
30. SISMED. Tarifario SISMED. Colombia2012 [Internet]. 2012. Available from: http://www.sispro.gov.co/?ReturnUrl=http://websvr.sispro.gov.co:80/sismed.
31. Circulares de medicamentos con precios controlados. Available from: http://www.minsalud.gov.co/salud/Paginas/sistema-informacion-precios-medicamentos.aspx
32. Iskrov GG, Raycheva RD, Stefanov RS. Insight into reimbursement decision-making criteria in Bulgaria: implications for orphan drugs. Folia medica [Internet]. [cited 2014 Oct 24];55(3-4):80–6. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24712287
33. Rozov T, Silva FA a E, Santana MA, Adde FV, Mendes RH. A first-year dornase alfa treatment impact on clinical parameters of patients with cystic fibrosis: the Brazilian cystic fibrosis multicenter study. Revista paulista de pediatria: orgão oficial da Sociedade de Pediatria de São Paulo [Internet]. 2013 Dec;31(4):420–30. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24473945
34. Marostica PJC. Dornase alpha use in patients with cystic fibrosis. Revista paulista de pediatria: orgão oficial da Sociedade de Pediatria de São Paulo [Internet]. Associação Paulista de Pediatria; 2013 Dec [cited 2014 May 13];31(4):418–9. Available from:

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-05822013000400418&lng=en&nrm=iso&tlng=en
35. Rubin BK. Mucolytics, expectorants, and mucokinetic medications. Respiratory care [Internet]. 2007 Jul;52(7):859–65. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17594730
36. Wagener JS, Kupfer O. Dornase alfa (Pulmozyme). Current opinion in pulmonary medicine [Internet]. 2012 Nov [cited 2014 May 12];18(6):609–14. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22990660
37. Bakker EM, Volpi S, Salonini E, van der Wiel-Kooij EC, Sintnicolaas CJJCM, Hop WCJ, et al. Improved treatment response to dornase alfa in cystic fibrosis patients using controlled inhalation. The European respiratory journal [Internet]. 2011 Dec [cited 2014 May 12];38(6):1328–35. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21737560
38. Bryson HM, Sorkin EM. Dornase Alfa. Drugs [Internet]. 1994 Dec [cited 2014 May 12];48(6):894–906. Available from: http://link.springer.com/10.2165/00003495-199448060-00006
39. ROCHE. Pulmozyme® Dornasa alfa [Internet]. 2010 [cited 2014 May 12]. Available from: http://www.roche.com.uy/fmfiles/re7220012/prospectos/Pulmozyme_SAMCA_Leaflet_10098205.pdf
40. Jones A, Wallis C. Dornase alfa for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2010 [cited 2014 Jun 11];(3). Available from: http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001127.pub2/pdf/standard
41. Institute of Health Economics. Screening Newborns for Cystic Fibrosis. IHE Report. 2007;2(February).
42. Pollit, RJ; Green A et all. Standing Group on Health Technology. Health Technology Assessment [Internet]. 1998 [cited 2014 Jul 14];1(7). Available from: http://faaborgsygehus.dk/dwn29084.pdf
43. Ministerio de salud. Gobierno de Chile. Guia clínica Fibrosis Quística [Internet]. Reporte Serie de Guias clínicas. 2007. Available from: http://respiratorio.minsal.cl/PDF/FIBROSIS/.../Guia_Clinica_FQ_2012.pdf
44. Mateu S-P. Neonatal screening for cystic fibrosis. BMJ: British Medical Journal. 2000. p. 1–20.
45. Universidad del Rosario. Fibrosis quística.

Guía de Práctica Clínica

para la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de Fibrosis Quística

2014 - **Guía No. 38**

gpc.minsalud.gov.co