



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA UNIDAD XOCHIMILCO

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

LICENCIATURA EN MEDICINA

INFORME FINAL DE SERVICIO SOCIAL

PROGRAMA VINCULACIÓN: CLÍNICA DE FIBROSIS QUÍSTICA

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

SECRETARIA DE SALUD

ASESOR: DR. RAÚL ENRIQUE CASTAÑEDA CASTANEIRA

DR. FRANCISCO JAVIER CUEVAS SCHACHT

PRESENTA:

FLORES TZOMPANTZI DANIEL

PERIODO: 1 DE FEBRERO DE 2019 AL 31 DE ENERO DE 2020

CIUDAD DE MÉXICO, MÉXICO

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	3
MARCO TEÓRICO.....	4
JUSTIFICACIÓN.....	19
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	19
OBJETIVOS.....	20
METODOLOGÍA.....	20
RESULTADOS.....	22
CONCLUSIÓN.....	30
BIBLIOGRAFÍA.....	31

INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística es una de las principales causas de neumopatía crónica; debemos entender que la fibrosis quística ya no es sólo una enfermedad pediátrica y el neumólogo debe estar preparado para reconocer y tratar sus numerosas complicaciones. La fibrosis quística es una enfermedad multiorgánica, crónica, hereditaria, autosómica recesiva, que afecta las glándulas exocrinas, causada por un gran número de mutaciones del gen para una proteína llamada regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) que regula el transporte de cloruro y sodio a través de las membranas epiteliales. Esta enfermedad se caracteriza por provocar una obstrucción de las vías respiratorias de pequeño calibre, las cuales se inflaman y a medida que progresa la enfermedad, las paredes bronquiales aumentan de grosor y se llenan de secreción mucosa, provocando infecciones crónicas y recurrentes que finalmente conducen a bronquiectasias y bronquiolectasias. Otras manifestaciones son insuficiencia pancreática exocrina y disfunción intestinal, funcionamiento anormal de las glándulas sudoríparas y disfunción urogenital.

El tratamiento de la fibrosis quística debe ser multidisciplinario consistiendo en broncodilatadores, fármacos para fluidificar las secreciones pulmonares, tratamientos de desobstrucción de las vías respiratorias, antibióticos, suplementos de enzimas pancreáticas, vitaminas para lograr un peso adecuado y fisioterapia pulmonar. Durante los últimos años los avances en la genética humana han permitido desarrollar nuevos tratamientos completamente personalizados según la mutación de cada paciente.

MARCO TEÓRICO

La fibrosis quística es una enfermedad genética autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen que codifica la proteína reguladora de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR). A nivel clínico, sabemos que existe una infección crónica de las vías respiratorias, prominente inflamación, aumento de la producción de moco en las vías respiratorias y bronquiectasias progresivas que caracterizaran a la fibrosis quística avanzada.^{1,2}

ANTECEDENTES Y EPIDEMIOLOGIA

En 1938, Dorothy Hansine Andersen publicó un artículo, "Fibrosis quística del páncreas y su relación con la enfermedad celíaca: un estudio clínico y patológico", en el American Journal of Diseases of Children. Ella fue la primera en describir la característica fibrosis quística del páncreas y en correlacionarla con la enfermedad pulmonar e intestinal prominente en la FQ. También planteó la hipótesis de que la FQ era una enfermedad recesiva y utilizó por primera vez el reemplazo de la enzima pancreática para tratar a los niños afectados.³

En 1952, Paul di Sant'Agnese descubrió anomalías en los electrolitos del sudor; Se desarrolló y mejoró una prueba de sudor durante la próxima década. ⁴

En 1988, Francis Collins, Lap-Chee Tsui y John R. Riordan descubrieron la primera mutación para la FQ, $\Delta F508$, en el séptimo cromosoma. Investigaciones posteriores han encontrado más de 1,000 mutaciones diferentes que causan FQ. ⁵

Entre las personas de ascendencia europea, la fibrosis quística es la más frecuente de las enfermedades autosómicas recesivas potencialmente fatales. En los Estados Unidos, aproximadamente 30 000 individuos padecen FQ; en su mayoría, son diagnosticados a los seis meses de edad. En Canadá cerca de 4 000 personas padecen FQ. ⁶

En México no existe un registro acerca de la incidencia y prevalencia de esta enfermedad. En 1980 López Corella E y Ridaura Sanz C, informan 32 casos de FQ en 3,260 autopsias consecutivas practicadas en niños mexicanos, lo cual da una incidencia de 1.01% en el material de autopsia. Es importante señalar que en esta

serie únicamente nueve casos fueron diagnosticados en vida y que 27 de los fallecimientos, es decir, la mayoría de ellos, ocurrió antes del segundo año de edad. Los propios autores señalan textualmente que: “en la población latinoamericana, con un importante componente europeo entre sus ancestros, además del componente africano y asiático, es de esperarse que la incidencia de FQ sea mayor que lo que se ha informado. Las razones para explicar su excepcional identificación probablemente se encuentran en la falta de conocimiento de la enfermedad, en la patología intercurrente relacionada con el medio y en la temprana mortalidad de los niños afectados”.⁷

La fibrosis quística en México era considerada inexistente, no es hasta 1989 cuando el destacable Dr. Lorenzo Pérez Fernández, Jefe del Departamento de Neumología y Cirugía de Tórax del Instituto Nacional de Pediatría, analizando 39 casos diagnosticados en vida entre 1981 y 1988, cuyo objetivo fue difundir el perfil clínico de la FQ, los criterios diagnósticos y las perspectivas en su prevención y tratamiento. ⁸

En Norte América alrededor de la década de los 70’s el promedio de vida era de 8 años, incrementando a 37 años en la actualidad según datos de la Cystic Fibrosis Foundation, en contraste con el promedio de vida de 17.5 años reportado en nuestro país. Hasta el momento se han reportado 2000 mutaciones, siendo la mutación más frecuente delta F508, en México y todo el mundo. ⁹

Se ha observado un aumento en la supervivencia relativa de los pacientes con fibrosis quística lo cual ha incrementado las comorbilidades tales como diabetes relacionada a FQ, osteopenia, infertilidad, entre otros.

GENÉTICA

La FQ es una enfermedad con herencia autosómica recesiva. El gen de la FQ codifica una proteína de 1.480 aminoácidos denominada regulador transmembrana de la FQ (RTFQ o CFTR, por sus siglas en inglés) ubicado en el brazo largo del cromosoma 7 (región 7q.31). El RTFQ se expresa, sobre todo, en las células epiteliales de la vía respiratoria, de la vía digestiva (incluido el páncreas y la vía biliar), de las glándulas sudoríparas y del aparato genitourinario. Tiene una función de canal iónico y diversas funciones reguladoras, que se pueden alterar en distinto grado según la mutación. Más de 1.500 polimorfismos del RTFQ están asociados al síndrome de FQ. La mutación más prevalente del RTFQ es un único residuo de alanina en el aminoácido 508 (F508del).¹⁰

En los casos especiales se tiene que secuenciar el gen del RTFQ para determinar el genotipo.

La identificación de mutaciones en Fibrosis Quística por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) ha facilitado el estudio de la población de F508del. En México se encontró una frecuencia del 45% para DF508 en 40 pacientes, haciéndola la más común en una muestra de pacientes mexicanos. Otras cinco mutaciones (G542X, 3849 + 10 kb C→T, N1303K, S549N y 621 + 1 G→T) fueron detectados, y estos representaron el 11.25%.¹¹

Las mutaciones de CFTR se han dividido en cinco clases en función de cómo la mutación afecta a la función o el procesamiento de la proteína CFTR. Los pacientes con mutaciones de clase I, II, o III, se considera que tienen un genotipo más grave que da como resultado poca o ninguna función de CFTR, mientras que los pacientes con una o dos mutaciones de clase IV o V se considera que tienen un genotipo más leve que se asocia con una función residual de CFTR. Sin embargo, no hay una relación estricta entre las mutaciones específicas y la manifestación de la enfermedad, de modo que las pruebas clínicas (es decir, de la función del órgano) en lugar de la genotipificación es una mejor guía para el pronóstico.^{12,13}

Clase 1, con ausencia de producción de la proteína (ejemplo, p.Gli542X o p.G542X)

Clase 2, con defecto de procesamiento de la proteína (ejemplo, p.F508del)

Clase 3, con defecto en la regulación del canal (ejemplo, p.Gli551Asp o p.G551D)

Clase 4, con defecto en la conductancia (ejemplo, p. Arg117His o p.R117H)

Clase 5, por alteración del splicing o “empalme” (ejemplo c. 621+1G>T).

FISIOPATOGENIA

Fisiopatológicamente, cuatro son los factores importantes: la incapacidad de eliminar las secreciones mucosas, la escasez de agua en las secreciones mucosas, el elevado contenido en sal del sudor y de otras secreciones serosas y la aparición de infecciones crónicas en la vía respiratoria. Además, existe una mayor diferencia de potencial negativo en los epitelios respiratorios de pacientes con FQ que en los controles.

También se demostraron trastornos en las propiedades eléctricas del epitelio de los conductos de las glándulas salivales en la FQ. Las membranas de las células en pacientes con FQ no pueden secretar iones cloro en respuesta a las señales mediadas por la adenosinmonofosfato cíclico (AMPc), lo que explicaría que, al menos en la vía respiratoria, unas cantidades excesivas de sodio sean absorbidas por las membranas. La posible fisiopatología del trastorno epitelial de las vías respiratorias consiste en una incapacidad para secretar sal y, de forma secundaria, agua, en presencia de una reabsorción excesiva de sal y agua. La consecuencia de este trastorno es la presencia de una cantidad insuficiente de agua en la superficie de las vías respiratorias para hidratar las secreciones. Dichas secreciones desecadas se vuelven más viscosas y elásticas (gomosas), y su eliminación por los mecanismos mucociliar u otros se hace más difícil. Este trastorno de la reología del moco se puede agravar cuando el nivel de HCO_3^- es bajo y el pH más ácido. 14

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los pacientes con FQ presenta signos y síntomas de la enfermedad en la infancia. Cerca de 20% comienza en las primeras 24 h de vida con obstrucción del aparato digestivo, el denominado íleo meconial. Otros cuadros comunes durante los dos primeros años de vida son los síntomas respiratorios con predominio de tos persistente, infiltrados pulmonares recurrentes (o ambos) y retraso del crecimiento. Sin embargo, un grupo significativo de pacientes (casi 5%) se diagnostica después de los 18 años de edad.

RESPIRATORIO

La enfermedad pulmonar es el resultado de la obstrucción de las vías respiratorias debido a la acumulación de moco, disminución del aclaramiento mucociliar y la inflamación resultante.

Algunos pacientes permanecen asintomáticos durante largos períodos de tiempo o parecen tener infecciones respiratorias agudas intermitentes, pero prolongadas.

Otros pacientes desarrollan tos a las pocas semanas de vida o tienen neumonías repetidas. De manera inexorable, los periodos de estabilidad clínica se ven interrumpidos por “exacerbaciones”, definidas por aumento de la tos, pérdida de peso, febrícula, aumento de volumen del esputo y reducción de la función pulmonar. En etapas posteriores, las exacerbaciones se hacen más frecuentes y la recuperación de la función pulmonar perdida es menos completa, dando lugar a insuficiencia respiratoria, y cambios en la arquitectura del pulmón (bronquiectasia). Otros signos incluyen tos con sangre (hemoptisis), presión arterial alta en los pulmones (hipertensión pulmonar), insuficiencia cardíaca, dificultades para llevar suficiente oxígeno al cuerpo (hipoxia) e insuficiencia respiratoria. 15

Por lo general, se cree que las infecciones respiratorias en la FQ son causadas por bacterias como *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* y *Pseudomonas aeruginosa*. *S. aureus* se cultiva comúnmente poco después del diagnóstico y hasta en un 30% de los lactantes durante los primeros 6 meses de vida. 16 Cuando se cultivan desde el tracto respiratorio inferior en bebés y niños pequeños, estos

organismos se asocian con inflamación pulmonar incluso en ausencia de síntomas o signos clínicos. La prevalencia de infección aumenta a lo largo de los años preescolares, siendo *S. aureus* la bacteria más común identificada por el cultivo estándar. Las especies de *Aspergillus* y *Streptococcus pneumoniae* también están asociadas con la inflamación pulmonar en niños pequeños con FQ, pero el papel de estos organismos en el desarrollo y la progresión de la enfermedad pulmonar estructural y la disminución de la función pulmonar en la FQ sigue siendo desconocido. 17

Pseudomonas aeruginosa es un patógeno significativo en términos de disminución clínica y aumento de la mortalidad, aunque el papel de este organismo en el establecimiento o exacerbación de la enfermedad pulmonar temprana aún no está claro. La infección inicial con *P. aeruginosa* ocurre temprano en la vida, con una mediana de edad de la primera detección alrededor de los 2 años y tan pronto como a los 3 meses de edad. 18 Los datos recientes sugieren que el medio ambiente, además de los factores bacterianos y del huésped, desempeña un papel en la adquisición de infección con este organismo.

La erradicación exitosa de la infección de *P. aeruginosa* de las vías respiratorias inferiores (detectada en el líquido BAL) se puede lograr en la mayoría de los niños y bebés en edad preescolar y se asocia con una menor prevalencia de infección crónica por *P. aeruginosa* en la edad adulta. 19 La detección de *P. aeruginosa* en cultivos de vías aéreas superiores es un mal predictor de infección respiratoria inferior, y la serología de *P. aeruginosa* no mejora la capacidad de predecir la primera adquisición.20

Cuando se cultiva, generalmente no se intenta la erradicación de *S. aureus* (organismos sensibles o resistentes a la meticilina) o *H. influenzae*, aunque ambos están asociados con la disminución de la función pulmonar.21

Mika y colegas informaron que en 461 muestras de 30 bebés, la abundancia relativa de *Staphylococcus* aumentó y la abundancia relativa de *Corynebacteriaceae* y

Pasteurellaceae se redujo. El tratamiento con antibióticos se asoció con una disminución de *S. aureus* y un aumento de los estafilococos coagulasa negativos.²² Lo que destaca nuevamente el potencial de alteraciones significativas en la microbiota asociada con el tratamiento. Actualmente se está explorando la composición de la microbiota de las vías aéreas inferiores muy temprana en lactantes con FQ y su desarrollo a lo largo del tiempo. ²³ Es probable que el tratamiento de los patógenos tradicionales de la FQ, incluidos los intentos de erradicarlos en la vida temprana, tenga un impacto en la microbiota.

La infección crónica con especies complejas de *Burkholderia cepacia* sigue siendo un problema importante para los médicos que tratan a personas con fibrosis quística. La colonización con especies complejas de *Burkholderia cepacia* está relacionada con una disminución más rápida de la función pulmonar y aumenta la morbilidad y la mortalidad. No existen pautas objetivas para las estrategias para erradicar el complejo de *Burkholderia cepacia* en la enfermedad pulmonar por fibrosis quística, ya que estos son inherentemente resistentes a la mayoría de los antibióticos y ha habido muy poca investigación en esta área.^{24,25}

La aspergilosis pulmonar es una complicación muy grave en pacientes con fibrosis quística (FQ) debido a la gran variedad de sus presentaciones clínicas y al hecho de que empeora el pronóstico. Podemos distinguir lo siguiente: colonización de *Aspergillus* (AC), infección por *Aspergillus* (AI) y aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA). La colonización de *Aspergillus* (AC) se define como el aislamiento de *Aspergillus* spp. de 50% o más de muestras de esputo durante seis meses a un año sin observar deterioro en la función pulmonar y un aumento de síntomas respiratorios como la tos. La infección por *Aspergillus* (AI) se diagnostica en sujetos con colonización por *Aspergillus* y una disminución de la función pulmonar, exacerbación respiratoria con y sin tos o con una respuesta incompleta a un ciclo de 2-4 semanas de antibióticos de amplio espectro apropiados. *Aspergillus* también puede causar aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA). Los criterios diagnósticos clásicos de la aspergilosis broncopulmonar alérgica en la fibrosis

quística se establecieron durante la Conferencia de la Fundación de Fibrosis Quística en 2001.²⁶

A medida que avanza la enfermedad, sobrevienen cambios reversibles e irreversibles en la capacidad vital forzada (forced vital capacity, FVC) y el volumen espiratorio forzado en 1 segundo (forced expiratory volume in 1 s, FEV1). El componente reversible refleja la acumulación de secreciones intraluminales o la reactividad bronquial, que se manifiestan en 40 a 60% de los pacientes con CF. El componente irreversible refleja la destrucción crónica de la pared de las vías respiratorias y la bronquiolitis.

La primera alteración pulmonar en estos enfermos en la radiografía de tórax es la hiperinsuflación, reflejo de la obstrucción de las pequeñas vías respiratorias. Posteriormente se observan signos de impactación luminal de moco y, finalmente, bronquiectasias. Por razones todavía desconocidas, el lóbulo superior derecho muestra las alteraciones más precoces e intensas. ¹⁵

Casi todas las personas con FQ desarrollarán rinosinusitis crónica (SRC) y se presentarán con el moco viscoso característico, el aclaramiento mucociliar deteriorado y la inflamación / infección crónica de la cavidad sinonasal. Si bien algunas personas con FQ pueden parecer relativamente asintomáticas en términos de su enfermedad sinusal, los síntomas comúnmente reportados incluyen anosmia, dolor de cabeza, dolor facial, obstrucción nasal, congestión crónica y secreción nasal. La endoscopia nasal generalmente revela edema de la mucosa, secreción purulenta y poliposis nasal. Las imágenes de tomografía computarizada (TC) demuestran clásicamente los hallazgos distintivos de hipoplasia o aplasia sinusal con opacificación generalizada, abultamiento medial de la pared lateral del seno y un proceso uncinado desmineralizado. El tratamiento actual para la sinusitis por FQ incluye el uso de solución salina hipertónica, esteroides tópicos y sistémicos, antibióticos y cirugía endoscópica. ²⁷ Considere si la aparición de pólipos nasales es antes de los 16 años de edad; los pólipos nasales se desarrollan en 20% de los

pacientes con fibrosis quística; la enfermedad se caracteriza por inflamación con neutrófilia. 28

GASTROINTESTINAL

La disfunción del CFTR ocasiona un bloqueo en la secreción de cloro con aumento en la absorción de sodio y sodio unido a nutrientes. El resultado es una deshidratación del contenido luminal, lo cual contribuye a muchas de las manifestaciones gastrointestinales de la enfermedad, incluyendo íleo meconial y el síndrome de obstrucción intestinal distal. 29

El íleo meconial por obstrucción del íleon por meconio viscoso puede ser el primer signo y se observa en el 13-18% de los recién nacidos afectados por FQ. Por lo general, se manifiesta por distensión abdominal, vómitos y falta de eliminación de meconio. Algunos lactantes presentan perforación intestinal, con signos de peritonitis y shock. Pueden tener signos de obstrucción similares o síntomas muy leves y transitorios que pasan inadvertidos. Los pacientes de edad avanzada pueden tener episodios de estreñimiento o desarrollar episodios recurrentes y a veces crónicos de obstrucción parcial o completa del intestino delgado o grueso (síndrome de obstrucción intestinal distal). Los síntomas incluyen dolor abdominal tipo cólico, cambio en el patrón de las deposiciones, disminución del apetito, y a veces vómitos.

En lactantes sin íleo meconial, el retraso en recuperar el peso de nacimiento y el aumento de peso inadecuado a las 4-6 semanas de edad pueden anunciar el comienzo de la enfermedad. 30

Por lo general, la insuficiencia pancreática se manifiesta clínicamente en etapas tempranas de la vida y puede ser progresiva. Las manifestaciones consisten en deposiciones frecuentes de heces voluminosas, grasosas y de olor fétido, distensión abdominal y patrón de crecimiento deficiente, con disminución del tejido subcutáneo y la masa muscular pese a un apetito normal o voraz. Puede haber manifestaciones clínicas secundarias a deficiencia de vitaminas liposolubles.

ENDOCRINOLOGIA

Además de la insuficiencia pancreática exocrina, se pueden observar datos de hiperglucemia y glucosuria, con poliuria y pérdida de peso, sobre todo en la segunda década de la vida. Ocho por ciento de los pacientes de 11-17 años y 18% de los de 18-24 años tiene diabetes insulín dependiente. No suele producirse cetoacidosis, aunque se han descrito complicaciones oculares, renales y vasculares en los pacientes que sobreviven al menos 10 años desde el comienzo de la hiperglucemia.³¹

En pacientes adultos con fibrosis quística, el metabolismo óseo puede verse alterado por múltiples mecanismos, como la homeostasis anormal del calcio, la desnutrición, la inflamación crónica o la inactividad en el curso de la insuficiencia respiratoria. Los principales determinantes de un valor T bajo fueron el estado nutricional deficiente, las concentraciones séricas bajas de calcio o fosfato y la función pulmonar gravemente deteriorada como indicador de la progresión de la enfermedad. ³²

OTRAS MANIFESTACIONES

Los hombres con fibrosis quística (FQ) tienen ausencia bilateral de los conductos deferentes que causan una azoospermia obstructiva que no es susceptible de corrección quirúrgica. Los avances en el campo de la medicina reproductiva permiten la adquisición de espermatozoides viables y facilitan la fertilización y el embarazo en parejas donde el hombre tiene FQ. ³³

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de FQ se basa en la combinación de criterios clínicos y la función anormal de la CFTR según se demuestra mediante pruebas de sudor, determinaciones de la diferencia de potencial (PD) nasal y análisis de mutación de CFTR. La concentración elevada de cloruro en el sudor es un dato casi patognomónico de CF. Estos son los distintos métodos para diagnóstico de FQ:

-Dos pruebas de cloro en sudor en días alternos, realizadas por el método de iontoforesis con pilocarpina descrito por Gibson y Cooke, donde se demuestre elevación en los niveles de Cl.

-Identificar la mutación del gen CFTR en ambos alelos mediante estudio molecular.

-Incremento en la diferencia en el potencial transepitelial de membrana nasal.

La determinación de cloro en sudor por el método de iontoforesis cuantitativa con pilocarpina descrito por Gibson y Cooke, es considerado como el método bioquímico más concluyente (estándar de oro) para confirmar el diagnóstico de FQ. Resultados en la determinación de cloro menores a 40 mmol/L/cloro en una muestra de 50 a 100 mg de sudor, descartan el diagnóstico, un resultado entre 40 y 60 mmol/L/cloro es dudoso y resultados mayores a 60 mmol/L/cloro en dos determinaciones distintas, confirman el diagnóstico. ³⁴

Es necesario recordar que FQ es una enfermedad autosómico recesiva y que por lo tanto para que un individuo presente la enfermedad son necesarias dos copias del gen CFTR mutado y que los portadores o heterocigotos tienen un alelo con una copia del gen mutado y uno sano en el otro alelo, lo cual los protege de la enfermedad. Por lo tanto, para hacer diagnóstico de FQ desde el punto de vista genético, es necesario identificar por estudio molecular ambas mutaciones del gen CFTR.

Otra prueba diagnóstica es el incremento de las diferencias de potencial en el epitelio nasal, la pérdida de esta diferencia con la aplicación de amilorida tópica y la ausencia de una respuesta de voltaje ante la administración de un agonista beta-adrenérgico permiten confirmar el diagnóstico en pacientes con un cloro en sudor dudoso o normal. ³⁵

El tamiz neonatal para FQ identifica valores altos de tripsinogeno en sangre del recién nacido. En caso de ser positivo se requiere realizar una segunda determinación a las 2 semanas del resultado inicial o estudio molecular. El TIR es una herramienta de escrutinio, por lo que identifica a los recién nacidos en riesgo.

No es una prueba diagnóstica por lo que un resultado positivo requiere confirmación con pruebas diagnósticas: cloro en sudor o estudio molecular. 36

TRATAMIENTO

El tratamiento de la Fibrosis Quística debe ser multidisciplinario. los principales objetivos del tratamiento de la CF son favorecer la eliminación de las secreciones y controlar la infección pulmonar, así como proporcionar una nutrición adecuada y evitar la obstrucción intestinal.

La aerosolterapia se emplea para administrar medicamentos e hidratar las vías respiratorias bajas. Los inhaladores de dosis medida pueden administrar algunas sustancias, como los broncodilatadores y corticoides, El principal fundamento de este tratamiento es la administración intermitente empleando un compresor que controla un nebulizador manual. Un avance importante ha sido la eficacia de la solución salina hipertónica inhalada (7%) para restablecer la eliminación de moco y la función pulmonar en estudios a corto plazo y su eficacia para reducir las exacerbaciones agudas en estudios a largo plazo (un año). La solución salina hipertónica es segura, pero provoca broncoconstricción en algunos pacientes, la cual se previene administrando al mismo tiempo broncodilatadores. 37

La ADNasa recombinante humana (2,5 mg) administrada en una dosis única diaria mediante aerosol mejora la función pulmonar, reduce el número de exacerbaciones pulmonares y da al paciente una sensación de bienestar cuando la enfermedad es moderada y se producen secreciones purulentas. 38

Se recomiendan las medidas de limpieza de las vías respiratorias, que consisten en drenaje postural, percusión, vibración y tos asistida (fisioterapia torácica) en el momento del diagnóstico y deben realizarse en forma regular. En pacientes mayores, pueden ser eficaces medidas alternativas de limpieza de las vías respiratorias, como ciclos activos de respiración, drenaje autógeno, dispositivos de presión espiratoria positiva y oscilación de alta frecuencia de la pared torácica. Se recomienda el ejercicio aeróbico regular; que también puede ayudar a limpiar las vías respiratorias. 39

La protección frente a la exposición a *S. aureus* resistente a meticilina, *P. aeruginosa*, *B. cepacia* y otros gramnegativos resistentes es fundamental, incluyendo las técnicas de aislamiento y la atención cuidadosa a la esterilización del equipo de tratamiento inhalado.

Los avances en la genética humana han permitido desarrollar tratamientos completamente personalizados. Los correctores y potenciadores de moléculas pequeñas están dirigidos a corregir el defecto del CFTR. Las indicaciones para ivacaftor, umacaftor/ivacaftor y elexacaftor/ivacaftor/tezacaftor se basan en las mutaciones de CFTR. 40, 41

El principal objetivo del tratamiento antibiótico es prevenir, erradicar o controlar la infección respiratoria, los principales agentes que infectan a los pacientes de FQ son: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Burkholderia cepacia*. El germen más frecuentemente aislado fue *Pseudomonas aeruginosa*, que se acompañó de mayor daño pulmonar por Brasfield y a mayor lapso entre el inicio de los síntomas y el establecimiento del diagnóstico. 42

La colonización temprana con *Pseudomonas aeruginosa* afecta inversamente proporcional a la función pulmonar y la supervivencia de los pacientes. Esto es valorado mediante el volumen espiratorio forzado donde los pacientes con un porcentaje significativamente menor tienen mayor riesgo de exacerbaciones. 43

Erradicación

El tratamiento de erradicación consiste en dar tobramicina nebulizada 300 mg inhalado cada 12 horas por 28 o 56 días con o sin ciprofloxacino oral (30mg/kg/día) o antibióticos intravenosos por 10 a 14 días estos tratamientos son independientes de la edad e independientes de la presencia de síntomas. 44

Exacerbación

La definición exacta de una exacerbación no existe, pero puede incluir incremento de la tos, de la producción de esputo, falta de aire, dolor torácico, pérdida de apetito, peso y declinación de la función pulmonar.

Las exacerbaciones pueden ser clasificadas en leves, moderadas y graves de acuerdo a criterios clínicos y/o espirométricos. Las “exacerbaciones leves” se definen por la intensificación de la tos y la producción de moco, se tratan con antibióticos orales según la sensibilidad del cultivo. Los medicamentos orales que se utilizan para erradicar a *Staphylococcus* comprenden una penicilina semisintética o una cefalosporina. La ciprofloxacina oral reduce los recuentos bacterianos de *Pseudomonas* y controla los síntomas, pero su utilidad clínica es limitada por el surgimiento rápido de microorganismos resistentes. Por consiguiente, a menudo se combina con un antibiótico inhalado, sea tobramicina (300mg cada 12 h) o colistina (75 mg cada 12 h).

En la exacerbación moderada se debe de tratar con antibióticos orales (ciprofloxacina) durante 21 días, más antibiótico nebulizado (tobramicina 300mg cada 12 horas) por 28 días, y cultivo al final del tratamiento, si persiste cultivo positivo iniciar tratamiento oral a largo plazo (supresivo) y tobramicina nebulizada por 28 días alternando con un mes de suspensión para reiniciar el ciclo a largo plazo.

Las exacerbaciones graves, o las originadas por bacterias resistentes a antibióticos orales, requieren de antibióticos intravenosos. El tratamiento intravenoso se administra tanto en el medio hospitalario como en pacientes ambulatorios. Por lo general se utilizan dos medicamentos con diferentes mecanismos de acción (p. ej., una cefalosporina y un amino glucósido) para tratar *P. aeruginosa* y minimizar el surgimiento de microorganismos resistentes. 45

La Aspergilosis broncopulmonar, complicación que se produce en el 5-10% de los pacientes y puede cursar con sibilancias, agravamiento de la tos, disnea e intensa hiperinsuflación. En algunos pacientes aparecen infiltrados focales nuevos en la radiografía de tórax. La presencia de un esputo de color herrumbroso, la

demostración de *Aspergillus* en el esputo, la demostración de anticuerpos precipitantes o específicos de tipo inmunoglobulina E (IgE) e IgG frente a *A. fumigatus* o la aparición de eosinófilos en una muestra reciente de esputo confirman el diagnóstico. El nivel de IgE en el suero suele ser alto. El tratamiento trata de controlar la reacción inflamatoria con corticoides y de evitar las bronquiectasias centrales. Los casos refractarios pueden tratarse con voriconazol o itraconazol oral.
46,47, 48

La mayor parte de los individuos tiene unas necesidades calóricas superiores a las normales, pues presentan un mayor trabajo respiratorio y, posiblemente, poseen un metabolismo basal aumentado por la deficiencia de base. Cuando se produce una anorexia por una infección crónica, estos pacientes pierden peso. 14

Cuando la enfermedad pulmonar se encuentra evolucionada, la estabilización o un incremento del peso requiere en ocasiones la alimentación del niño por la noche a través de una sonda nasogástrica, una enterostomía percutánea o mediante hiperalimentación intravenosa a corto plazo.

La alimentación por sonda enteral complementaria se usa ampliamente en todo el mundo para mejorar el estado nutricional en personas con fibrosis quística. Los métodos más utilizados, la alimentación nasogástrica o de gastrostomía, son caros y pueden tener un efecto negativo en la autoestima y la imagen corporal. El uso informado de la alimentación por sonda enteral sugiere que resulta en una mejora nutricional y respiratoria; pero, la eficacia no ha sido evaluada completamente.⁴⁹

El reemplazo de enzimas pancreáticas debe administrarse con todas las comidas y colaciones a los pacientes con insuficiencia pancreática. La dosis inicial en lactantes es de 2.000 a 4.000 UI de lipasa por 120 mL de fórmula o por cada toma de leche materna. Después de la lactancia, se utiliza la dosis basada en el peso a partir de 1.000 UI de lipasa/kg por comida en niños < 4 años y de 500 UI de lipasa/kg por comida en los > 4 años.

Las dosis de enzimas no deben rebasar las 2 500 U/kg por comida para evitar el riesgo de colonopatía fibrosante; debe ajustarse de acuerdo con el aumento de peso, los síntomas abdominales y las características de las heces. En pacientes

con altos requerimientos de enzimas, la supresión ácida con un bloqueante H₂ o un inhibidor de la bomba de protones puede mejorar su eficacia. 50

La diabetes relacionada con fibrosis quística (DRFQ) es causada por insuficiencia de insulina y comparte características de la diabetes tipo 1 y tipo 2. La insulina es el único tratamiento recomendado. El tratamiento incluye un régimen de insulina, asesoramiento en nutrición, un programa de educación para el autocontrol de la diabetes, y el seguimiento de las complicaciones microvasculares. 51

JUSTIFICACIÓN

En México, la fibrosis quística se consideró durante mucho tiempo una condición relativamente rara. En los últimos años se han diagnosticado varios casos de fibrosis quística que presentan problemas reales de atención para estos niños.

Por lo tanto, el aumento en el número de niños que sufren de fibrosis quística, la gravedad de esta enfermedad y la mejora en la esperanza de vida nos han llevado a llevar a cabo este trabajo para:

Estudiar las características epidemiológicas y clínicas de la fibrosis quística.

Informe las mutaciones más frecuentes en nuestra muestra poblacional.

Estudiar las modalidades de tratamiento y las dificultades terapéuticas encontradas.

Analizar el resultado de los pacientes mexicanos con esta enfermedad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con Fibrosis Quística atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de 1 de enero de 2000 a enero de 2020 son similares a las reportadas en la literatura mundial?

OBJETIVOS

Objetivo General:

- Estudiar y documentar las características epidemiológicas, clínicas, genéticas y los desafíos terapéuticos de la fibrosis quística en pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría

Objetivos Específicos:

- Determinar la incidencia, prevalencia, sobrevida en pacientes con fibrosis quística en el Instituto Nacional de Pediatría.
- Comparar los resultados obtenidos de los pacientes con fibrosis quística en el Instituto Nacional de Pediatría con la bibliografía consultada.
- Conocer el pronóstico de un paciente con fibrosis quística en México.

METODOLOGÍA

Este es un estudio retrospectivo de 2000 a enero 2020 (241 meses), descriptivo y observacional.

Se tomó una muestra de 77 pacientes con diagnóstico de Fibrosis Quística del Departamento de Neumología y Cirugía de Tórax del Instituto Nacional de Pediatría con base en pruebas de cloro en sudor positivas o la presencia de una mutación en el estado homocigoto dos mutaciones heterocigotas en el gen que codifica la proteína CFTR.

Los expedientes fueron consultados en formato físico y electrónico en el departamento de Archivo del Instituto Nacional de Pediatría.

Se tomaron datos como: género, edad, lugar de residencia, mutación, cloros en sudor, cultivos bacteriológicos y micológicos positivos, uso de antibióticos, colonización por *Pseudomonas aeruginosa*, colonización por *Staphylococcus aureus*, colonización por *Aspergillus spp*, cultivo positivo a *Burkholderia cepacia*, peso, talla, IMC, pruebas de función pulmonar, FEV 1, número de exacerbaciones, fecha de exacerbaciones, días de estancia intrahospitalaria, edad de diagnóstico, diabetes relacionada a FQ, oclusión intestinal e íleo meconial, gastrostomía, vacunación contra influenza, hallazgos y fecha de broncoscopia.

Analizamos los datos clínicos en el momento del diagnóstico y durante el seguimiento, así como los resultados reportados en los expedientes clínicos. Se reportaron cultivos de esputo, aspirado nasofaríngeo, lavado broncoalveolar y aspirado bronquial para bacterias y hongos, que hayan reportado en el expediente, cuando se realizó el momento del diagnóstico, durante una exacerbación respiratoria aguda y / o durante la monitorización. Las pruebas de función pulmonar se realizaron por pletismografía. Se basaron en la medición de la resistencia específica de las vías respiratorias para los niños mayores de cuatro años y en la espirometría para los mayores de cinco años. La determinación de iones de cloruro en el sudor se realizó en el Instituto Nacional de Pediatría y la Asociación Mexicana de Fibrosis Quística por iontoforesis con pilocarpina. Se analizaron las mutaciones y se definieron cinco clases de mutaciones más frecuentes en la población mexicana, en función de sus repercusiones en la síntesis, la progresión intracelular y la función proteica. A través de la secuenciación de los exones 11 y 12 del gen CFTR por muestra de sangre periférica o mucosa oral se identificaron otras mutaciones no determinadas entre las 5 frecuentes las cuales se llevaron a cabo en el laboratorio de Biología Molecular del Instituto Nacional de Pediatría.

Los datos se ingresaron utilizando el software Excel como valores cualitativos y cuantitativos, se realizó una tabla en donde se registraron para posteriormente compararlos. Las variables se expresaron como porcentajes.

Para la función de supervivencia relativa se utilizó el método de Kaplan Meier realizado por medio del programa IBM SPSS Statistics Version 22.0 para Windows.

RESULTADOS

Se tiene una muestra (n=77) pacientes diagnosticados con Fibrosis Quística en el Instituto Nacional de Pediatría, de los cuales 36 (47%) son mujeres y 41(53%) son hombres.

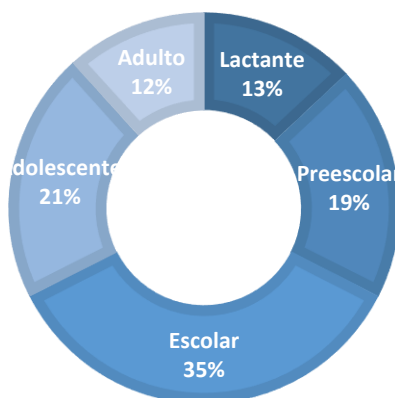
GÉNERO		
MASCULINO	41	53%
FEMENINO	36	47%

En el Instituto Nacional de Pediatría, el 35% de los pacientes atendidos se encuentra en la etapa escolar.

GRUPO ETARIO	
LACTANTE	10
PREESCOLAR	15
ESCOLAR	27
ADOLESCENTE	16
ADULTO	9

ETAPAS

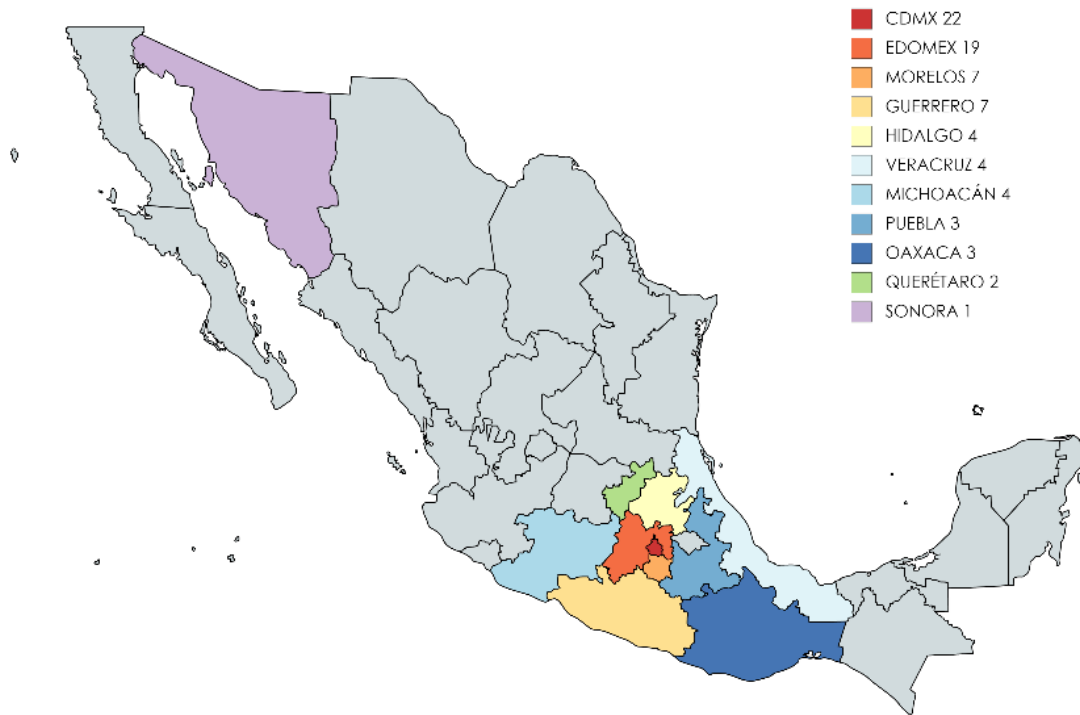
■ Lactante ■ Preescolar ■ Escolar ■ Adolescente ■ Adulto



El diagnóstico se realizó durante el primer año de vida en 41 casos. La edad de diagnóstico del grupo en general fue de 12.8 meses +/- 3.3 meses en promedio con una mediana de 3 meses. Nuestro paciente sobreviviente con mayor edad tiene 25 años.

La incidencia de fibrosis quística del Instituto Nacional de Pediatría se estimó en 9 casos nuevos/año.

El Instituto Nacional de Pediatría atiende en su mayor parte pacientes de la zona Centro Sur, Oriente y Sur Oeste de México.

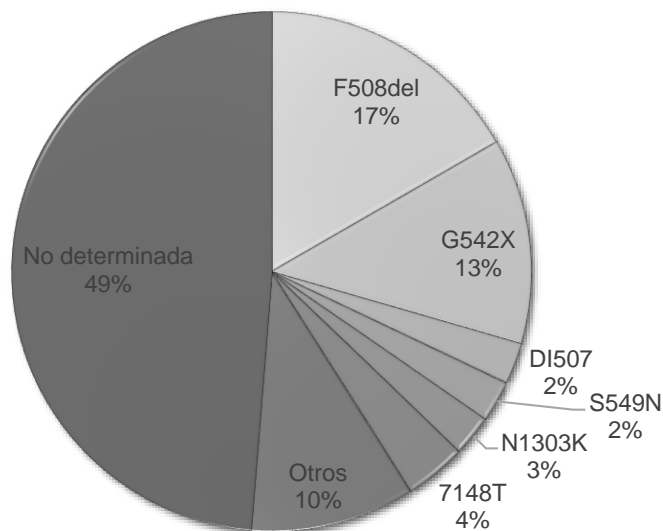


Se encontró íleo meconial u oclusión intestinal en 13 casos, diabetes relacionada a FQ en 8 casos, alteración en el metabolismo de los carbohidratos en 13 casos, y colocación de gastrostomía en 6 casos.

La prueba de cloruro en sudor fue positiva en 62 pacientes (80.51%).

La mutación más frecuente fue F508del (33% de los casos) seguida de G542X (25% de los casos) de los pacientes con mutación determinada. En el Instituto Nacional de Pediatría 51% de los pacientes atendidos se ha detectado sus mutaciones.

Mutación



MUTACIONES	
F508del	13
G542X	10
DI507	2
S549N	2
N1303K	2
S542N	1
7148T	3
c.233dupT (p.Trp79LeufsTer32)	1
3231_3232del Phe1078Profs*77	1
P. Arg75Ter/P.Val470Met	1
R3334W/- IPE	1
1976del Asn659Ilefs*4	1
3199DEL6	1
No determinada	38

La supervivencia relativa (sobrevida) de nuestros pacientes es 17.5 años. Entre nuestros 77 pacientes, 8 pacientes (10.38%) fallecieron, principalmente debido a sepsis seguido de insuficiencia respiratoria. Entre nuestros 77 pacientes, 8 pacientes fallecieron a una edad promedio de 9 años y 6 meses.

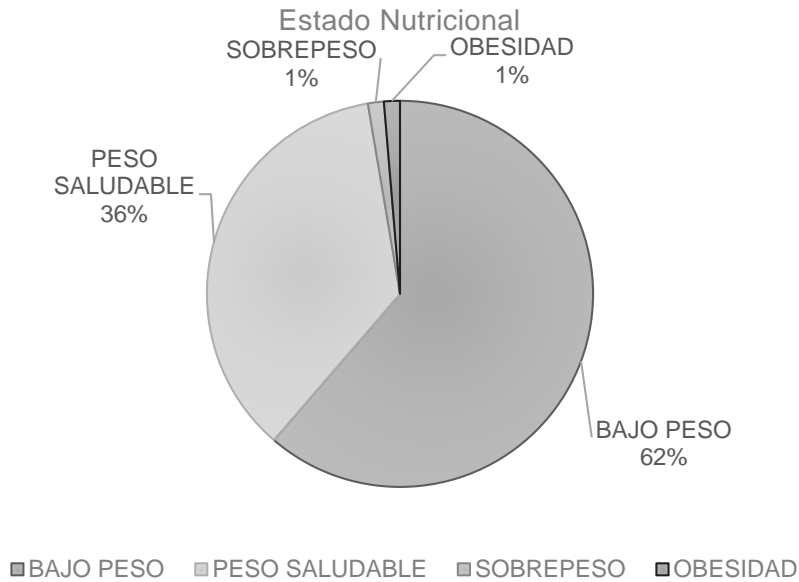
La bacteria más común identificada por el cultivo estándar es *Staphylococcus aureus*, resultando 23 pacientes activos con colonización crónica por dicha bacteria. *Pseudomonas aeruginosa* es el segundo patógeno más aislado con 19 casos con colonización crónica. *Aspergillus spp.* en un 29.78% de pacientes activos y *Burkholderia cepacia* en 7 casos.

COLONIZACIÓN CRÓNICA				
	ACTIVOS(47 PACIENTES)		TOTAL(77 PACIENTES)	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	19	40.42%	34	44.15%
<i>Staphylococcus aureus</i>	23	48.93%	33	42.85%
<i>Aspergillus spp.</i>	14	29.78%	20	25.97%
<i>Burkholderia cepacia</i>	7	14.89%	15	19.48%

Dentro de los pacientes con diagnóstico de colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa* 29.78% se encuentran con uso de tobramicina nebulizada 300mg cada 12 hrs, y 12.76% con uso de gentamicina nebulizada. La fisioterapia respiratoria, prescrita en todos los casos, se realizó con regularidad. Ningún paciente tuvo un trasplante pulmonar.

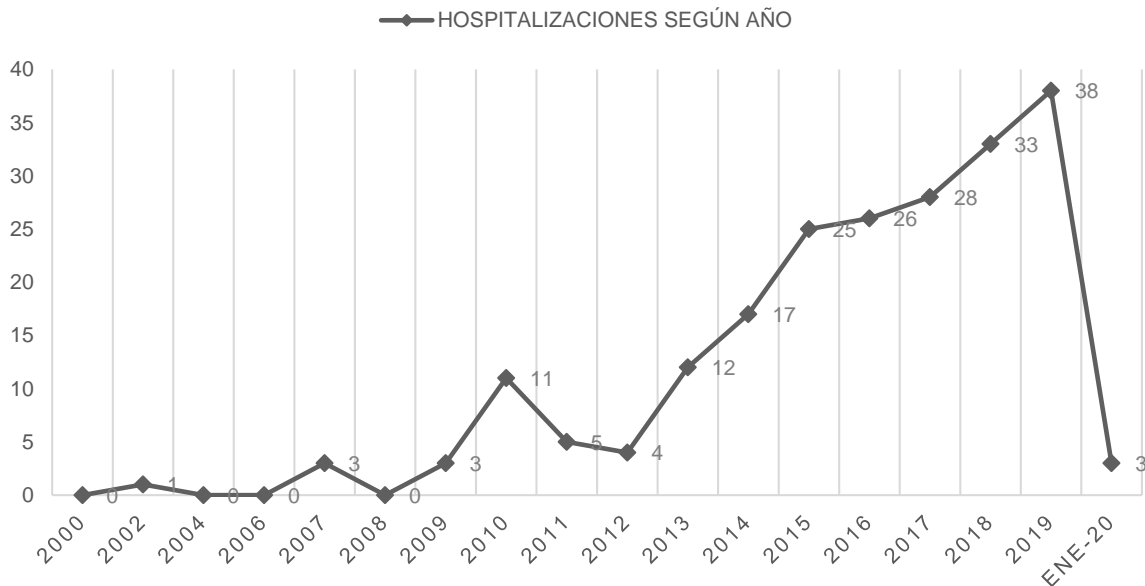
PACIENTES ACTIVOS CON USO DE TOBRAMICINA	14	29.78%
PACIENTES ACTIVOS CON USO DE GENTAMICINA	6	12.76%

Respecto al estado nutricional 62% de 77 pacientes se encuentran con bajo peso y 36% con peso saludable.

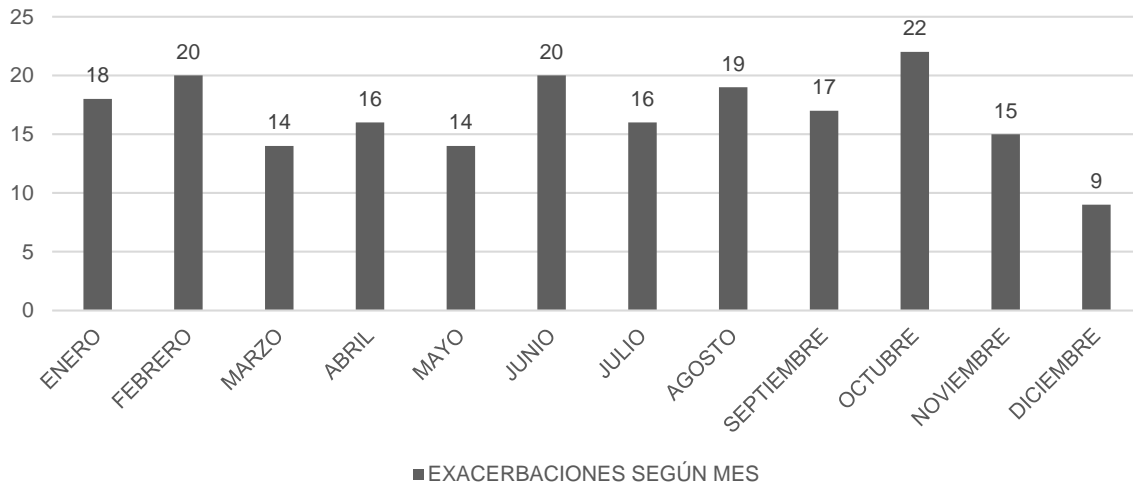


El número de hospitalizaciones en el periodo comprendido 2000 a enero 2020 fue de 207 destacando el aumento de hospitalizaciones en los últimos años. El mes con mayor número de exacerbaciones es octubre, seguido de febrero y junio.

HOSPITALIZACIONES SEGÚN AÑO



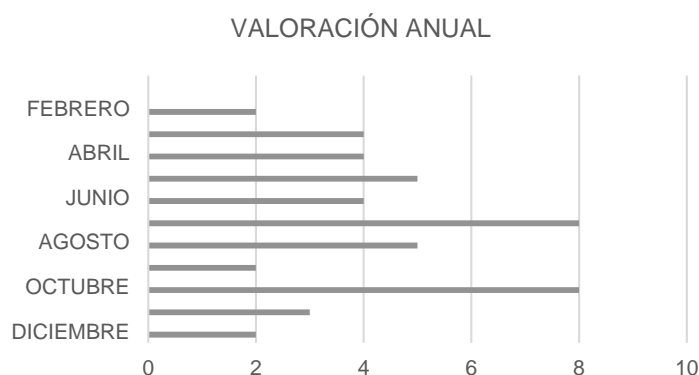
EXACERBACIONES SEGÚN MES



La función pulmonar de los pacientes fue valorada por medio de parámetros espirométricos en el Instituto Nacional de Pediatría, se encontró 5 casos con FEV 1 grave y 2 casos muy grave.

FEV 1	TOTAL	ACTIVOS
LEVE $\geq 80\%$	12	11
MODERADO 50-79 %	12	8
GRAVE 30-49%	9	5
MUY GRAVE $<30\%$	4	2
NO DETERMINADA	40	21

El 61% de los pacientes con FQ en el INP se encuentran con esquema de vacunación contra influenza. La valoración anual o washout de los pacientes con FQ en el INP se realiza con mayor frecuencia en los meses de julio y octubre.



El estudio de broncoscopia con fin diagnóstico y terapéutico fue realizado en 65.95% de los pacientes activos con FQ en 2019. Los principales hallazgos son traqueoendobronquitis leve, supuración broncopulmonar con mayor afección en lóbulo superior derecho.

BRONCSCOPIAS	
Enero 2020	2
2019	31
2018	33
2017	35
2016	31

BRONCSCOPIAS 2018	
ENERO	2
FEBRERO	1
MARZO	4
ABRIL	3
MAYO	1
JUNIO	7
JULIO	2
AGOSTO	4
SEPTIEMBRE	2
OCTUBRE	5
NOVIEMBRE	2
DICIEMBRE	0
TOTAL	33

BRONCSCOPIAS 2019	
ENERO	0
FEBRERO	3
MARZO	0
ABRIL	1
MAYO	4
JUNIO	3
JULIO	4
AGOSTO	3
SEPTIEMBRE	1
OCTUBRE	2
NOVIEMBRE	6
DICIEMBRE	4
TOTAL	31

DISCUSIÓN

La prevalencia de la Fibrosis Quística está aumentando en todo el mundo. En México se consideró durante mucho tiempo una condición relativamente rara. Se observa un retraso considerable en el diagnóstico en comparación con estudios en países desarrollados, a pesar de la introducción del tamiz en el periodo neonatal en nuestro país. Cabe destacar que el Instituto Nacional de Pediatría es un hospital de referencia de tercer nivel, donde se concentran los casos de difícil diagnóstico y mayor complejidad.

Las manifestaciones pulmonares son las más frecuentes sobre las gastrointestinales, por lo cual el Neumólogo Pediatra y Médico General debe sospechar el diagnóstico de Fibrosis Quística dentro del protocolo de un paciente con neumopatía crónica.

Las políticas de Salud Pública en México deben permitir mayor accesibilidad en el diagnóstico de esta enfermedad; la complejidad del tratamiento y elevados costos de esta enfermedad, la baja condición socioeconómica y bajo nivel educativo de los cuidadores, va en relación directa con un peor pronóstico. Se debe reconocer y tratar la enfermedad desde edades tempranas para evitar pérdida irreversible de la función pulmonar, un diagnóstico oportuno y temprano puede hacer la diferencia. Identificar y tratar anticipadamente las complicaciones de esta enfermedad puede aumentar la sobrevida de estos pacientes, por lo cual el clínico debe emplear de forma eficiente, exacta y oportuna todos sus recursos.

Con base en la sobrevida de los pacientes mexicanos con FQ en el INP en este estudio podemos inferir que dista mucho de los países desarrollados donde supera >40 años, en México aún no están disponibles el uso de los correctores y potenciadores de moléculas pequeñas dirigidos a corregir el defecto del CFTR.

El concepto de manejo nutricional en pacientes con FQ en el Instituto Nacional de Pediatría debe cambiar y debe seguir un protocolo por el servicio correspondiente, dado que el 62% se encuentran en bajo peso dada la importancia de la correlación entre un peso saludable y un mejoramiento de la función pulmonar.

CONCLUSIÓN

El pronóstico de la fibrosis quística en México es malo para la vida y la función de los pacientes en comparación con los países desarrollados debido a la demora diagnóstica más prolongada y las opciones terapéuticas limitadas. Por lo tanto, se debe garantizar una mejor formación de los médicos en formación para un diagnóstico temprano de la enfermedad; se debe garantizar la transición gradual y continuidad del tratamiento en la vida adulta de los pacientes con FQ, consolidando la colaboración entre Neumólogos Pediatras y Neumólogos de Adultos. Se debe fortalecer el registro nacional de los pacientes con fibrosis quística para obtener datos epidemiológicos más precisos y aumentar el número de publicaciones científicas relacionadas a esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Riordan JR, Rommens JM, Kerem BS, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989; 245:1066- 73. [Erratum, *Science* 1989;245:1437.]
2. Stoltz, D. A., Meyerholz, D. K., & Welsh, M. J. (2015). Origins of Cystic Fibrosis Lung Disease. *New England Journal of Medicine*, 372(4), 351–362.
3. Andersen DH (1938). "Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: a clinical and pathological study". *Am J Dis Child*. 56 (2): 344–399.
4. Di Sant'Agnese PA, Darling RC, Perera GA, Shea E (November 1953). "Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas; clinical significance and relationship to the disease". *Pediatrics*. 12 (5): 549-63.
5. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, Zielenski J, Lok S, Plavsic N, Chou JL (September 1989). "Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA". *Science*. 245 (4922): 1066–73.
6. Tobias, Edward (2011). *Essential Medical Genetics*. John Wiley & Sons. p. 312. ISBN 978-1-118-29370-6.
7. López CE, Ridaura SC, López CG. Cystic fibrosis in mexican children. A report of 32 cases in 3260 consecutive pediatric autopsies. *Patol* 1980;18:167-81.
8. Pérez Fernández LF, Flores Rojas C, López Corella E, Parra Cardeño W, Lezana Fernandez JL. Cystic fibrosis in Mexican children. *Intern Ped* 1989;4:266-70.
9. Cystic Fibrosis Foundation: Patient Registry 2014 Annual Data Report. 2015. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation.
10. Massie, John; Delatycki, Martin B. Cystic fibrosis carrier screening. *Paediatric respiratory reviews*, ISSN: 1526-0550, Vol: 14, Issue: 4. 2013

11. Villalobos-Torres, C., Rojas-Martínez, A., Villareal-Castellanos, E., Cantú, J. M., Sánchez-Anzaldo, F. J., Saiki, R. K., & Barrera-Saldaña, H. A. (1997). Analysis of 16 cystic fibrosis mutations in Mexican patients. *American Journal of Medical Genetics*, 69(4), 380–382
12. McAuley DF, Elborn JS. Cystic fibrosis: basic science. *Paediatr Respir Rev* 2000;1:93- 100.
13. Consortium TCFG-P. Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1993;329:1308-13.
14. Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. Nelson, Tratado de Pediatría. 20 edición. Barcelona, España: Elsevier, 2016.
15. Loscalzo J. Harrison. Neumología y Cuidados Instensivos. 1 ra ED. Mc Graw Hill. 2013.
16. Sly PD, Brennan S, Gangell C, et al. Australian Respiratory Early Surveillance Team for Cystic Fibrosis (AREST-CF). Lung disease at diagnosis in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:146–152
17. Ranganathan, S. C., Hall, G. L., Sly, P. D., Stick, S. M., & Douglas, T. A. (2017). Early Lung Disease in Infants and Preschool Children with Cystic Fibrosis. What Have We Learned and What Should We Do about It? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 195(12), 1567–1575.
18. Mott LS, Park J, Murray CP, Gangell CL, et al; AREST CF. Progression of early structural lung disease in young children with cystic fibrosis assessed using CT. *Thorax* 2012;67:509–516.
19. Frederiksen B, Koch C, Høiby N. Antibiotic treatment of initial colonization with *Pseudomonas aeruginosa* postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1997;23:330–335.
20. Daines, C., VanDeVanter, D., Khan, U., Emerson, J., Heltshe, S., McNamara, S., Rosenfeld, M. (2014). Serology as a diagnostic tool for predicting

initial *Pseudomonas aeruginosa* acquisition in children with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*, 13(5), 542–549.

21. Ramsey KA, Ranganathan S, Park J, Skoric B, Adams AM, Simpson SJ, Robins-Browne RM, Franklin PJ, de Klerk NH, Sly PD, et al.; AREST CF. Early respiratory infection is associated with reduced spirometry in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2014;190:1111–1116.
22. Mika, M., Korten, I., Qi, W., Regamey, N., Frey, U., Casaulta, C., ... Hilty, M. (2016). The nasal microbiota in infants with cystic fibrosis in the first year of life: a prospective cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 4(8), 627–635.
23. Frayman KB, Armstrong DS, Carzino R, Ferkol TW, Grimwood K, Storch GA, Teo SM, Wylie KM, Ranganathan SC. The lower airway microbiota in early cystic fibrosis lung disease: a longitudinal analysis. *Thorax*. 2017
24. Blanchard, A. C., & Waters, V. J. (2019). Microbiology of Cystic Fibrosis Airway Disease. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 40(06), 727–736.
25. Regan, K. H., & Bhatt, J. (2019). Eradication therapy for *Burkholderia cepacia* complex in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
26. Walicka-Serzysko K¹, Sands D. The clinical presentations of pulmonary aspergillosis in children with cystic fibrosis - preliminary report. *Dev Period Med*. 2015 Jan-Mar;19(1):66-79.
27. Woodworth BA, Poetker DM, Reh DD (eds): Rhinosinusitis with Nasal Polyposis. *Adv Otorhinolaryngol*. Basel, Karger, 2016, vol 79, pp 29-37
28. Hopkins, C. (2019). Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *New England Journal of Medicine*, 381(1), 55–63
29. Berschneider HM¹, Knowles MR, Azizkhan RG, Boucher RC, Tobey NA, Orlando RC, Powell DW. Altered intestinal chloride transport in cystic fibrosis. *FASEB J*. 1988 Jul;2(10):2625-9

30. O'Loughlin EV, Hunt DM, Gaskin KJ . Abnormal epithelial transport in cystic fibrosis jejunum. *Am J Physiol.* 1991 ; 260: G709-G716.
31. Hart, N. J., Aramandla, R., Poffenberger, G., Fayolle, C., Thames, A. H., Bautista, A., ... Powers, A. C. (2018). Cystic fibrosis-related diabetes is caused by islet loss and inflammation. *JCI insight*, 3(8), e98240.
32. Lang SM, Fischer R, Stratakis DF, Huber RM. Hohe Osteoporose-Prävalenz bei erwachsenen Patienten mit zystischer Fibrose (High prevalence of osteoporosis in adult cystic fibrosis patients). *Dtsch Med Wochenschr.* 2004 Jul 9;129(28-29):
33. McCallum, Theresa J. et al. Fertility in Men With Cystic Fibrosis, *CHEST*, Volume 118, Issue 4, 1059 - 1062
34. Concepts in Care. The diagnosis of cystic fibrosis: Consensus Statement. Cystic Fibrosis Foundation, Bethesda, Maryland. Vol II. 1996.
35. Alton EFWF, Currie D, Logan R, Warner J. Nasal potential difference: a clinical diagnostic test for cystic fibrosis, *Eur Respir* 1990; 3: 922-926.
36. Farrell PM, Beryl J, Rosenstein, White T. Guidelines for Diagnosis of CysticFibrosis in newborns through Older Adults: Cystic Fibrosis Foundation Report. *J Pediatr* 2008.
37. Kuver R, Lee SP (April 2006). "Hypertonic saline for cystic fibrosis". *N. Engl. J. Med.* 354 (17): 1848–51
38. Yang CL, Chilvers M, et al. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2017; 21:65-67.
39. López JA, Morant P. Fisioterapia respiratoria: indicaciones y técnica. *An Pediatr Contin* 2004;2(5):303-6
40. Whitting, P., Al, M., Burgers, L., Westwood, M., Ryder, S., Hoogendoorn, M Kleijnen, J. (2014). Ivacaftor for the treatment of patients with cystic fibrosis and the G551D mutation: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health technology assessment*

41. Bear CE. A Therapy for Most with Cystic Fibrosis. *Cell*. 2020 Jan 23;180(2):211.
42. Cuevas F, Pérez L, Ruíz JM, Sosa M. Microbiología del lavado broncoalveolar en niños con fibrosis quística. *Acta Pediatr Méx*, 2000;21(5):145-8
43. Emerson, J., Rosenfeld, M., McNamara, S., Ramsey, B., & Gibson, R. L. (2002). *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*, 34(2), 91–100.
44. Ratjen F, Munck A, Kho P. Short and long-term efficacy of inhaled tobramycin in early *P. aeruginosa* infection: the ELITE study. *Pediatr Pulmonol* 2008;(suppl 31):319-20
45. Flume P, Mogayzel P, Robinson K, Goss C, Rosenblatt R, et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Treatment of Pulmonary Exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180: 802-8.
46. Fortún J, Meije Y, Fresco G, Moreno S. Aspergilosis. Formas clínicas y tratamiento. *Revista Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. Vol 30. Elsevier. Madrid, España.
47. Segal B. Aspergillosis. *N Engl J Med*, 360 (2009), 1870-1884.
48. Agarwal, R. Allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest*, 135 (2009), pp. 805-826
49. Morton, A., & Wolfe, S. (2015). Enteral tube feeding for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*
50. Altman, K, McDonald, CM, Michel, SH, Maguiness, K. Nutrition in cystic fibrosis: From the past to the present and into the future. *Pediatric Pulmonology*. 2019; 54: S56– S73
51. Moran A, Pillay K, Becker D, Granados A, Hameed S, Acerini CL. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018 Oct;19 Suppl 27:64-74

ACTIVIDADES REALIZADAS

- Participar activamente en la Consulta Externa de la Clínica de Fibrosis Quística del Instituto Nacional de Pediatría, brindando una atención de calidad.
- Supervisar que la atención a cada paciente con fibrosis quística se proporcione con profesionalismo y calidez, promoviendo el empleo del protocolo de atención y asegurando que este se cumpla.
- Brindar apoyo a los pacientes y sus familias, informándoles sobre la enfermedad y los cuidados necesarios.
- Realización de talleres y capacitación adecuada en Rehabilitación pulmonar con supervisión de la Dra. María Del Carmen García, Médico Adscrito al servicio de Rehabilitación del Instituto Nacional de Pediatría.
- Incorporación al Registro Nacional de pacientes con fibrosis quística, el cual pondrá en perspectiva la situación de la enfermedad en nuestro país.
- Recopilación de datos de 77 pacientes con diagnóstico de Fibrosis Quística atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría del año 2000 a 2020.
- Participar en las sesiones de investigación de Fibrosis Quística realizadas en el Instituto Nacional de Pediatría.
- Asistencia a clases teóricas de Neumología Pediátrica.
- Asistencia en el pase de visita diario de los pacientes hospitalizados en el Departamento de Neumología y Cirugía de Tórax.

<ul style="list-style-type: none">• Asistencia a los cursos, simposios, congresos, sesiones culturales y generales impartidos en el Instituto Nacional de Pediatría.
<ul style="list-style-type: none">• Asistencia a las sesiones anatómo-patológicas Dr. Lorenzo Pérez Fernández en el Departamento de Patología del Instituto Nacional de Pediatría.
<ul style="list-style-type: none">• Protocolo de investigación: Fibrosis quística en pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría: una revisión de 77 niños.
<ul style="list-style-type: none">• Asistencia en el Curso Actualización Tópicos Selectos en Neumología Pediátrica impartido por el Dr. Francisco Javier Cuevas Schacht.