



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARIA DE SALUD**

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA SUBESPECIALIDAD DE

GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA

**EVOLUCIÓN CLÍNICA Y BIOQUÍMICA DE LAS
MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES EN NIÑOS
CON FIBROSIS QUISTICA ATENDIDOS EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE PEDIATRÍA DE ENERO 2002 A ENERO 2012**

PRESENTA

DRA. SILVIA GUADALUPE ORTIZ AGUIRRE

TUTOR DE TESIS:

DRA FLORA E. ZARÁTE MONDRAGÓN



MEXICO, D.F 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

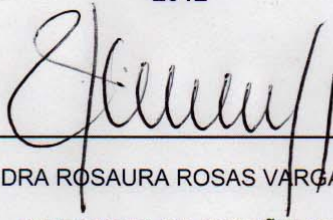
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TÍTULO

**EVOLUCIÓN CLÍNICA Y BIOQUÍMICA DE LAS MANIFESTACIONES
GASTROINTESTINALES EN NIÑOS CON FIBROSIS QUISTICA ATENDIDOS
EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DE ENERO 2002 A ENERO
2012**



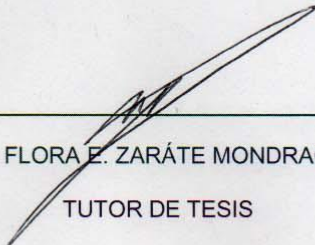
DRA ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR JAIME RAMIREZ MAYANS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE GASTROENTEROLOGIA Y NUTRICIÓN
PEDIATRICA



DRA FLORA E. ZARÁTE MONDRAGÓN
TUTOR DE TESIS

DEDICATORIAS

A Dios, por haberme acompañado y guiado a lo largo de mi carrera, por ser mi fortaleza en todo momento y brindarme una vida llena de aprendizajes y sobre todo de felicidad.

A mi Padre ^f por acompañarme siempre, gracias por tanto. A toda mi familia por su infinito amor.

A mis maestros, que me inspiraron para querer ser como ellos. En especial al Dr. Mayans, quien ha hecho del servicio de Gastroenterología y Nutrición una Gran Familia.

A la Dra. Zarate, gracias por ser un ejemplo de dedicación, constancia y amabilidad, gracias por todo.

A mis niños, con quien aprendí entre risas y juegos.

**EVOLUCIÓN CLÍNICA Y BIOQUÍMICA DE LAS MANIFESTACIONES
GASTROINTESTINALES EN NIÑOS CON FIBROSIS QUISTICA ATENDIDOS
EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DE ENERO 2002 A ENERO
2012**

ÍNDICE

Resumen estructurado	6
Pregunta de investigación	9
Marco teórico	9
Planteamiento del problema	40
Justificación	41
Objetivos	42
Diseño del estudio	43
Material y métodos	44
Población objetivo y elegible	44
Criterios de inclusión y exclusión	45
Variables	46
Análisis estadístico e interpretación de resultados	47
Consideraciones éticas	47
Resultados	48
Discusión de resultados	55
Conclusiones	60
Anexos	62
Bibliografía.....	70

RESUMEN

Introducción:

La fibrosis quística (FQ) enfermedad autosómica recesiva que afecta la función del páncreas exocrino, involucra varios órganos, y presenta una variedad de síntomas. Según datos de la Asociación Mexicana de Fibrosis Quística, cada año nacen en México aproximadamente de 300 a 400 casos con esta enfermedad de los cuales 85% muere antes de los cuatro años de edad por falta de diagnóstico oportuno y tratamiento, y sólo 15% de los casos se diagnostica a tiempo para su tratamiento.

Esta realidad contrasta con lo reportado en los países desarrollados donde la esperanza de vida supera los 40 años con una mejor calidad de vida; esto se debe a los notables avances en el conocimiento de la fisiopatología y a los esfuerzos científicos llevados a cabo por grupos multidisciplinarios de clínicos e investigadores, para generar evidencia firme para el diagnóstico y tratamiento en ensayos clínicos controlados.

La enfermedad digestiva en la fibrosis quística es, después de la afección respiratoria, la causa más importante de morbilidad, sobre todo en pacientes menores de seis años con insuficiencia pancreática exocrina, representando la principal causa de desnutrición. El epitelio intestinal regula el transporte de nutrientes, electrolitos y agua. La proteína CFTR presente en la membrana luminal del enterocito es crucial en este proceso. 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. La insuficiencia pancreática exocrina es la manifestación más común de la enfermedad gastrointestinal en la fibrosis quística, pero la malabsorción puede estar también originada por la inactivación de las enzimas pancreáticas secundaria a hiperacidez y la presencia de peptidasas en el intestino superior, degradación de sales biliares y enteropatías asociadas.

Actualmente no existe un estudio en el INP que reporte las manifestaciones gastrointestinales de estos pacientes ni su evolución. El objetivo de este estudio es conocer la evolución y las manifestaciones gastrointestinales más frecuentes en pacientes con fibrosis quística atendidos en este instituto. **Material y métodos.** Se realizó una cohorte retrospectiva, longitudinal, observacional y analítica, incluyendo todos los pacientes que fueron atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría con diagnóstico de fibrosis quística, la cual se diagnóstica mediante realización de cloro en sudor, en el periodo comprendido de 1 de enero del 2002 al 1 de enero del 2014. Se revisaron los expedientes de todos los pacientes y se registraron las manifestaciones gastrointestinales que presentan al momento del diagnóstico de fibrosis quística, a los 6 meses, al año y a los 3 años. **Análisis estadístico:** Las variables se capturaron en un formato de recolección de datos. El análisis de las variables se realizó con apoyo del programa SPSS versión 16.0, en el cual se capturó la base de datos de los resultados obtenidos. Se comparon las

variables cualitativas en cuanto a evolución realizando Chi cuadrada y para las cuantitativas se realizó t de student.

Pregunta de investigación

¿Cuál es la evolución clínica y bioquímica de las manifestaciones gastrointestinales más frecuentes en pacientes con diagnóstico de fibrosis quística, en el Instituto Nacional de Pediatría de enero 2002 a enero 2012?

Marco teórico:

La fibrosis quística fue descrita por primera vez en 1938 por Dorothy Andersen¹ quien en 1938 publicó una detallada revisión de sus características clinicopatológicas. En 1945 Farber² propuso el término de mucoviscidosis, al observar en estudios anatomopatológicos el defecto en las secreciones glandulares mucosas, que ocasionan obstrucción y pérdida de la función en los distintos órganos afectados. En ese entonces, el diagnóstico de fibrosis quística se establecía mediante la demostración de patología pulmonar crónica e insuficiencia pancreática exocrina. Fue hasta 1953 en que di Sant'Agnese³ reportó que los niveles de sodio y cloro en el sudor se encontraban elevados; posteriormente en 1959 Gibson y Cooke⁴ describieron la prueba de inducción del sudor mediante iontoforesis cuantitativa con pilocarpina y la titulación de cloro como el método estándar para el diagnóstico de fibrosis quística.

En México hasta antes de 1980 se consideraba una enfermedad inexistente o muy poco frecuente. Las publicaciones nacionales eran escasas y de casos aislados.

⁵⁻⁹ En 1980 López Corella¹⁰ reportó 32 casos de fibrosis quística en 3,260 autopsias consecutivas practicadas en niños mexicanos, para una incidencia de

1% en el material de autopsia estudiado. En 1989¹¹ se describió el perfil clínico de 46 niños, siendo semejante al que ha sido descrito en la población infantil de los países desarrollados.

EPIDEMIOLOGIA

Esta entidad se describe en todo el mundo, en Europa central y occidental la incidencia estimada es de uno por cada 2,000 a 2,600 nacidos vivos.¹² En Estados Unidos se ha descrito en uno de cada 1,900 a 2,500 nacidos vivos, aunque estudios recientes de tamiz neonatal sugieren una incidencia de uno por cada 3,500 nacidos vivos. En grupos no caucásicos se han descrito amplias variaciones en cuanto a su incidencia.¹³

En México, Orozco y colaboradores,^{14,15} establecieron la alta heterogeneidad genética en nuestra población de pacientes con fibrosis quística, probablemente relacionada a una composición étnica compleja con genes amerindios, caucásicos y negros, así como el patrón genotípico predominante y la identificación de nuevas mutaciones de gen CFTR.

ALTERACIONES GENETICAS

La clonación y secuenciación del gen de la FQ en 1989 permitió identificar en el brazo largo del cromosoma 7 (región q31) un gen con 250 kb de ADN genómico constituido por 37 exones e igual número de intrones, que transcribe para un ARNm de 6.5 kb, el cual codifica para una proteína de 1,480 aminoácidos conocida como proteína reguladora de conductancia transmembranal de fibrosis quística (CFTR). La secuenciación del gen CFTR demostró la ausencia de una

tripleta de bases que codifican para una fenilalanina en la posición 508 de la proteína CFTR. Esta mutación, conocida como delta F508 se observa en 70% de la población caucásica con fibrosis quística. Se han descrito, sin embargo, más de 1,500 mutaciones del CFTR¹⁶ las cuales están asociadas a diferentes formas fenotípicas o expresión de la enfermedad. Cerca de 30 de estas mutaciones han sido reportadas con una frecuencia mayor a 0.1% de los alelos identificados; el resto son mutaciones extremadamente raras y frecuentemente limitadas a uno o dos individuos, o bien han sido descritas en grupos étnicos específicos (G551D en francocanadienses, W128X en judíos ashkenazi).¹⁷ Existe una gran variabilidad en la incidencia de las distintas mutaciones en los diferentes grupos étnicos, por ejemplo la Δ F508 se encuentra desde 22% en judíos ashkenazi, hasta 90% en enfermos de las islas Faore en Dinamarca y es precisamente la presencia de la mutación Δ F508 el factor que incrementa la frecuencia de fibrosis quística en la población blanca en relación a otras razas.¹⁸

La frecuencia de la mutación Δ F508 en nuestra población de pacientes con fibrosis quística varía de 34.4% en el estudio de Flores-Martínez y colaboradores¹⁹ hasta 40.72% reportado por Orozco y colaboradores,²⁰ quienes además encuentran como segunda mutación más frecuente la G542X (6.18% de los alelos), la D1507 y la S549N con 2.57% cada una y finalmente la N1303K, presente en 2.06% de los 194 alelos estudiados. En este mismo estudio, el análisis de 34 diferentes mutaciones, incluyendo cinco de novo (W1098C, P750L, 846delT, 4160insGGGG y 297-16-A) con una frecuencia de 0.51% cada una, se identificaron solamente 74.58% de los cromosomas para fibrosis quística. Estos estudios demuestran la enorme heterogenicidad de la población en México y

Latinoamérica; en este sentido Pérez y colaboradores, publicaron un trabajo que incluyó el análisis de 89 mutaciones en 4,354 alelos de pacientes con fibrosis quística, identificando solamente 62.8% de ellos.²¹

Estructura y función del CFTR.

Glucoproteína de 1,480 aminoácidos (170,000 daltons), que funciona como un canal de cloro dependiente de AMP cíclico en la membrana apical de las células epiteliales y pertenece a la familia de proteínas transportadoras de membrana.²²

Formada por dos dominios transmembranales (TM1 y TM2), cada uno de los cuales atraviesa seis veces la doble capa lipídica de la membrana celular para anclar la proteína. Dos sitios de unión a ATP (NBF1, NBF2) y un dominio regulador con múltiples sitios de fosforilación (nueve en total), dependientes de AMP cíclico mediante los cuales controla la actividad del canal.²³ El primer dominio transmembrana (TM1) es el soporte físico del canal. La abertura y cierre del canal CFTR se activa por fosforilación del dominio R por una proteincinasa dependiente de AMP cíclico; parece ser que la fosforilación parcial de R al mismo tiempo que ocurre la fosforilación de NBF1 estabiliza la apertura del canal y permite la salida de Cl a favor de un gradiente mientras que la salida de Cl a favor de un gradiente mientras que la fosforilación del dominio R y de NBF2 conduce al cierre del canal. El CFTR normal también funciona como regulador de canales de Na, estableciendo un balance entre absorción de Na y secreción de HCO₃ para hidratar la superficie de la vía aérea.²⁴

La expresión de la proteína CFTR está altamente regulada en células epiteliales del pulmón, páncreas, intestino, ductos biliares, riñón, glándulas salivales y del

sudor, testículo y útero. Cualquiera que sea la mutación en el gen CFTR, cada paciente presenta las siguientes anomalías en distintos grados: a) Una concentración anormal de iones en las secreciones de las glándulas serosas, manifestada por aumento en la concentración de cloro y sodio en el sudor. b) Un incremento en la viscosidad de las secreciones de las glándulas secretoras de moco, asociada con obstrucción y pérdida secundaria de la función glandular. c) Un aumento en la susceptibilidad a colonización endobronquial crónica por grupos específicos de bacterias (*Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*).

De esta forma, los defectos funcionales de la proteína CFTR en las células epiteliales han sido agrupados en cinco clases y en ellas se pueden incluir la mayoría de las más de 1,500 mutaciones descritas:²⁵

Tipo 1. Mutaciones que producen una proteína truncada por terminación prematura de la transcripción del ARN mensajero (codón de terminación), resultando en una proteína que no alcanza el retículo endoplásmico, inestable o que no se expresa. Estas alteraciones representan el 5% de las mutaciones del CFTR descritas en pacientes con fibrosis quística. Las mutaciones G542X, R553X y W128X, son un ejemplo de este grupo y provocan un fenotipo grave.

Tipo 2. Son mutaciones que producen proteínas anormales que no pueden ser procesadas en el retículo endoplásmico donde son atrapadas y degradadas en forma prematura sin poder alcanzar la membrana apical celular. Los ejemplos más característicos de este grupo son las mutaciones Δ F508 N1303, consideradas también como fenotipos graves.

Tipo 3. Son mutaciones que afectan primariamente los dos dominios de unión a nucleótidos de la proteína CFTR (NBF1 y NBF2), o en el dominio R, es decir la proteína alcanza la membrana celular pero no hay una regulación adecuada por niveles anormalmente bajos de ATP, esencial para iniciar el proceso de abertura del canal de cloro. Un ejemplo de este tipo de mutaciones es la G551D, la cual típicamente se asocia a insuficiencia pancreática y fenotipo grave.

Tipo 4. En este caso la proteína CFTR llega a la membrana celular y el canal de cloro puede ser activado, pero existe una disminución en la conductancia para este ión, debido a una alteración en los dominios transmembranales (TM1 y TM2), los cuales anclan la proteína en la membrana apical. Ejemplos de estas mutaciones son la R347P, R117H, A455E, R334W las cuales provocan en fenotipo leve con insuficiencia pancreática.

Tipo 5. Estas mutaciones resultan en una disminución en la cantidad de proteína funcional debido a un acoplamiento anormal o alternativo, de manera que se producen pequeñas cantidades de proteína y por lo tanto se expresan con un fenotipo leve y suficiencia pancreática. El ejemplo más característico de este grupo es la mutación 3849+10kbC-T.

MANIFESTACIONES CLINICAS

La enfermedad digestiva en la fibrosis quística es, después de la afección respiratoria, la causa más importante de morbilidad, sobre todo en pacientes menores de seis años con insuficiencia pancreática exocrina, representando la principal causa de desnutrición.

El epitelio intestinal regula el transporte de nutrientes, electrólitos y agua. La proteína CFTR presente en la membrana luminal del enterocito es crucial en este proceso. 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. La insuficiencia pancreática exocrina es la manifestación más común de la enfermedad gastrointestinal en la fibrosis quística, pero la malabsorción puede estar también originada por la inactivación de las enzimas pancreáticas secundaria a hiperacidez y la presencia de peptidasas en el intestino superior, degradación de sales biliares y enteropatías asociadas.²⁶

La manifestación más temprana en la fibrosis quística está relacionada a la insuficiencia pancreática exocrina, presente en aproximadamente 85% de los pacientes.

En lactantes con insuficiencia pancreática, el daño en el páncreas parece iniciar in útero, manifestado por la presencia de tapones mucosos en el interior de los conductos acinares pancreáticos y una reducción del volumen acinar.²⁷

En casos graves el ácino está reemplazado por grasa y/o tejido fibrótico con preservación del tejido endocrino hasta estadios avanzados de la enfermedad. En casos leves la morfología está preservada pero la gravedad de la alteración histológica y funcional es variable y tiende a incrementar con la edad.

Los signos de compromiso pancreático en la fibrosis quística parecen estar correlacionados en mayor o menor extensión con la expresión del tripsinógeno pancreático.²⁸

Se requiere del CFTR para la secreción de bicarbonato por el conducto pancreático y el epitelio duodenal. El CFTR es primariamente un canal de cloro estimulado por AMP cíclico, que intercambia la secreción de este ión por bicarbonato en la membrana apical de las células. La alcalinización deficiente del duodeno es consecuencia de una reducción en la secreción de bicarbonato, tanto en el conducto pancreático, como en el líquido duodenal.²⁸

La insuficiencia pancreática exocrina se puede presentar como consecuencia de una falla acinar-ductal (insuficiencia primaria) o por una inadecuada señalización neuroendócrina del páncreas exocrino (insuficiencia secundaria).

El desarrollo de un estado funcional de insuficiencia pancreática en un paciente previamente suficiente pancreático parece ser un proceso multifactorial, mucho más complejo que la simple obstrucción de los conductos pancreáticos acinares con secreciones espesas, en el que intervienen además genes modificadores.²⁹

Un número muy reducido de pacientes son los que conservan la función pancreática intacta durante toda su vida. Las mutaciones pertenecientes a las clases funcionales 1 y 2 cursan con insuficiencia pancreática de inicio temprano, mientras que las clases funcionales 4 y 5 tienen cierta función residual de la proteína. Este hecho demuestra el papel parcialmente protector, con cierto grado de función ductal y acinar en pacientes heterocigotos compuestos, es decir, con la mutación Δ F508 en uno de sus alelos y otras mutaciones clase 4 o 5 en el otro alelo.

La fibrosis quística puede presentarse en el periodo neonatal como una obstrucción intestinal (íleo meconial) en 10 a 15% de los casos, asociada o no con peritonitis secundaria a perforación. En todo neonato con íleo meconial debe considerarse el diagnóstico de fibrosis quística. La ictericia prolongada en el periodo neonatal puede también ser su primer signo aislado de fibrosis quística, y se presenta en 50% de los pacientes con íleo meconial.

COMPLICACIONES DIGESTIVAS

- 1.- Reflujo gastroesofágico. Presente en 30% de los pacientes
- 2.- Íleo meconial. Se presenta como manifestación inicial de la enfermedad en 10 a 15% de los casos.
- 3.- Síndrome de obstrucción intestinal distal. Lo presentan aproximadamente 2% de los pacientes menores de cinco años y 30% de los adolescentes y adultos.
- 4.- Prolapso rectal. En un estudio retrospectivo se demostró que el 3.6% de los pacientes con prolapso rectal tenían fibrosis quística y 3.5% de los pacientes con fibrosis quística tuvieron prolapso rectal.³⁰
- 5.- Litiasis vesicular. Presente en 12% de los escolares y 27% de los adultos.
- 6.- Cirrosis biliar focal. Presente en 7% de los pacientes; sin embargo, existen amplias variaciones en los distintos grupos etáreos. Existe afección subclínica en 18 a 37% de todos los casos. El diagnóstico se establece mediante la determinación de enzimas hepáticas: gamma glutamil transpeptidasa, isoenzima hepática de fosfatasa alcalina, glutatión S transferasa sérica.
- 7.- Pancreatitis: 3 a 5% de los pacientes.
- 8.- Diabetes insulino dependiente: 3 a 7%

El desarrollo clínico de las complicaciones hepáticas es generalmente silente, debido a la sobreposición de las manifestaciones respiratorias y las anomalías pancreáticas. La identificación clínica de la enfermedad hepática es compleja debido principalmente a la ausencia de síntomas tempranos y la carencia de estudios lo suficientemente sensibles.

El gen CFTR se expresa en el epitelio de los conductos biliares intra y extrahepáticos, así como en la vesícula biliar. La proteína CFTR se localiza en la membrana apical de las células, no se expresa en hepatocitos u otras células del hígado. Por lo tanto, el CFTR regula la secreción de cloro y sodio a nivel ductal. Las mutaciones del gen CFTR condicionan la ausencia, la baja regulación o la disfuncionalidad del canal de cloro dependiente de AMP cíclico en el epitelio del ducto biliar,³¹ impidiendo la salida de cloro a través de la membrana celular y un aumento en la absorción de sodio y agua, provocando alteraciones en la composición, hidratación, consistencia, alcalinidad y libre flujo del líquido biliar en los canalículos, contribuyendo a la patogenia de las lesiones hepáticas observadas en el paciente con fibrosis quística. La patogenia de la enfermedad hepática crónica en la fibrosis quística culmina con una lesión característica, consistente en una cirrosis biliar focal semejante a la descrita en la obstrucción parcial biliar.³¹ El taponamiento de los conductos intrahepáticos también es de características similares a las descritas en los pancreáticos. El espectro de lesiones hepatobiliares es amplio en la fibrosis quística, siendo lo más relevante desde el punto de vista clínico, el desarrollo de obstrucción biliar y fibrosis periportal.³² Otras lesiones hepáticas en pacientes con fibrosis quística incluyen

colestasis neonatal y esteatosis hepática. La primera ocurre generalmente acompañado de íleo meconial complicado y al uso de nutrición parenteral, está caracterizada por secreciones espesas eosinofílicas en los ductos biliares portales. La esteatosis hepática está relacionada con desnutrición, deficiencia de ácidos grasos esenciales y otros factores dietéticos.

DIAGNÓSTICO

Análisis mutacional.

El diagnóstico de fibrosis quística está basado en una combinación de características clínicas específicas y evidencia de disfunción del CFTR, demostrada por la prueba del sudor, el estudio mutacional o la medición de la diferencia de potencial de membrana nasal.

Para establecer el diagnóstico de fibrosis quística es necesario considerar lo siguiente:³³

- a) Es deseable realizar el estudio biología molecular y establecer la mutación.
- b) Para confirmar el diagnóstico es necesario identificar el gen CFTR mutado en ambos alelos (homocigoto).
- c) En ausencia de síntomas relacionados con fibrosis quística la identificación de una mutación en uno de los alelos y la exclusión de una mutación relacionada con fibrosis quística en el otro alelo descarta la enfermedad (Portador). En presencia de síntomas la identificación de una mutación en uno de los alelos, obliga a establecer el diagnóstico mediante otras pruebas de disfunción del CFTR.

d) Un individuo puede tener la misma mutación en sus alelos o bien dos mutaciones diferentes en cada uno de los alelos.

e) La imposibilidad de identificar mutaciones relacionadas en un paciente no descarta el diagnóstico. Es necesario recordar que la sensibilidad del estudio mutacional está en relación directa con el número de mutaciones estudiadas.

f) El estudio que confirma el diagnóstico es la determinación de las concentraciones de cloro en el sudor (estándar de oro).

g) El análisis mutacional puede ser utilizado para confirmar el diagnóstico, detectar portadores, para consejo genético, como predictivo de ciertas características fenotípicas (insuficiencia pancreática), como estudio complementario al tamizaje neonatal para aumentar su sensibilidad y en protocolos de investigación.

En el periodo neonatal, la radiografía abdominal muestra la imagen clásica de “vidrio despulido” o apariencia de burbujas con asas de intestino distendidas sin niveles hidroaéreos, el cual se hace evidente con el medio de contraste, así como la presencia de microcolon. En el escolar la radiografía de abdomen muestra datos de oclusión o suboclusión con niveles hidroaéreos.

Existen varios mecanismos que llevan a desnutrición en fibrosis quística, estos se pueden agrupar en tres grupos principales, incluyendo pérdida de energía debido a la enfermedad, inadecuada ingesta calórica, y aumento del catabolismo. La desnutrición observada en estos pacientes es resultado de déficits causados por la malabsorción enfermedad hepática relacionada con fibrosis quística, diabetes relacionada con fibrosis quística, varios aspectos psicosociales incluyendo estrés y

falta de apego al manejo médico. La insuficiencia pancreática exocrina es la complicación gastrointestinal más frecuente, se presenta en el 85-90%.³⁵

TALLA BAJA EN NIÑOS CON FIBROSIS QUISTICA

El crecimiento es un proceso dinámico que se inicia en la concepción y termina después del desarrollo puberal completo. La evaluación del crecimiento en niños con fibrosis quística es fundamental para el seguimiento, bienestar, actividad de la enfermedad, y la respuesta al tratamiento.

La falta de crecimiento es el fracaso para alcanzar la velocidad de crecimiento adecuado para la edad y la etapa de la pubertad (a la velocidad de crecimiento entre los percentiles 25 y 75 se considera en general normal). Esto significa una caída en centil altura con mediciones en serie, la línea de crecimiento no es paralela a la normal.³⁶ La falta de crecimiento se define como más de 2 desviaciones estándar (DE) debajo de estándares de crecimiento de la Organización de la Salud (OMS).³⁷

La desnutrición se produce cuando el peso porcentual para la altura es de 85% - 90%, mientras que puede ser clasificado como malnutrición si el peso porcentual de altura es <85%.³⁸

El pobre crecimiento lineal, aumento de peso insuficiente, y desnutrición o malnutrición son problemas muy comunes niños con fibrosis quística.

Desde la década de 1950 se describió la reducción de peso al nacer de los lactantes con fibrosis quística en comparación con los bebés no afectados (250 g menos del promedio y en los siguientes estudios.

El retraso en el desarrollo es una de las características de la fibrosis quística, así como después del período neonatal presentan pobre incremento de peso y escaso crecimiento lineal, el cual se presenta desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico.³⁹

Se ha observado en lactantes diagnosticados por cribado neonatal, alrededor de la sexta semana, una reducción en la longitud a una media de aproximadamente el percentil 35 y mayor reducción en el peso.^{40,41}

El pobre crecimiento longitudinal en pacientes con fibrosis quística fue documentado en 1964 por Sproul y Huang quienes observaron que en los niños con fibrosis quística, la mediana para el crecimiento lineal fue el percentil 10 de la curva de crecimiento normal, con mayor retraso en el crecimiento en adolescentes y preadolescentes.⁴²

El deterioro del crecimiento en pacientes con fibrosis quística es más grave durante la adolescencia, comparado con la infancia y la edad prepuberal (percentiles 10-25).⁴³ Y se asocia con un retraso en la maduración esquelética, inicio de la pubertad, estirón puberal de crecimiento, y dificultad para alcanzar la talla adulta.⁴⁴

Esto se debe a una serie de pequeños eventos acumulativos; como malabsorción crónica, mal funcionamiento pulmonar, entre otros que se analizarán más adelante.⁴⁵

Varios estudios han informado la recuperación del crecimiento después del diagnóstico.⁴⁶

Algunos autores observaron la recuperación del crecimiento longitudinal era casi normal a la edad de 1-2 años.⁴⁷

También mejoró el peso a la edad de 1-5 años. Para otros, a pesar de la recuperación del crecimiento observado después del diagnóstico, una mejor gestión y apoyo nutricional, se persiste con déficits de longitud / talla y peso hasta la edad adulta.⁴⁷

De una encuesta transversal de 3.056 pacientes con fibrosis quística en el Reino Unido, Morison et al, señalaron que el peso fue de aproximadamente 0,5 DE por debajo de la población, entre 1 y 10 años de edad y se desvió más a partir de entonces. El IMC se redujo en los niños después de los 10 años de edad y en las niñas después de 5 años de edad talla para la edad, velocidad-altura para la edad, el peso para la edad, la talla se-peso e IMC) se han construido, basada en la altura.

PATOGÉNESIS DE LA FALTA DE CRECIMIENTO

La falta de crecimiento siempre afecta a las enfermedades crónicas, y su etiología es multifactorial. Los factores más importantes que intervienen son desnutrición o malnutrición, inflamación crónica y la enfermedad pulmonar crónica, el tratamiento con corticosteroides orales o inhalados, todos ellos estrechamente interrelacionados.⁴⁸ Sin embargo, los factores genéticos, trastornos glucometabólico y participación hormonal también pueden tener un papel importante en la patogénesis de la falta de crecimiento. En la Figura 1 se ilustra la patogénesis de la falta de crecimiento.

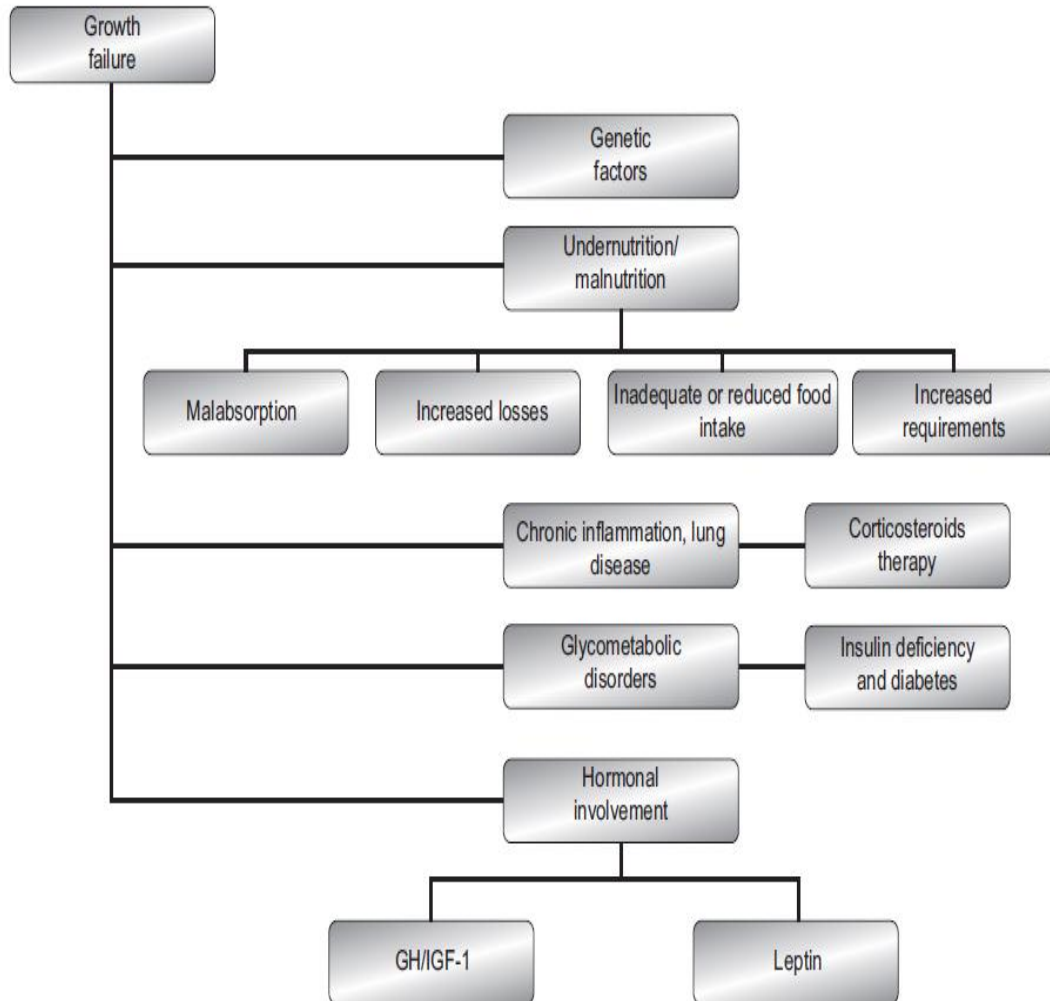


Figura 1. Patogénesis de la falta de crecimiento.

FACTORES GENÉTICOS

Ningún estudio hasta la fecha ha analizado las posibles correlaciones entre crecimiento deficiente en niños con fibrosis quística y factores específicos genéticos como mutaciones del gen *CFTR*. Sin embargo, el curso clínico variable de los pacientes con fibrosis quística puede ser atribuido al menos en parte, a específicos genotipos en el locus del gen *CFTR* DF508 es la mutación principal que causa la enfermedad.

Se ha descrito una estrecha relación entre la mutación F508 y la insuficiencia pancreática.⁴⁸ Este vínculo podría explicar el fracaso del crecimiento en pacientes con esta mutación, especialmente en los niños con homocigotos para esta mutación, estos niños no llegan a normalizar su crecimiento con el tiempo.

Sin embargo, en un estudio reciente Kastner-Cole et al.⁴⁹ demostraron sobrepeso y obesidad en los pacientes con fibrosis quística homocigotos para la mutación F508.

Decaestecker et al.⁵⁰ observaron que los pacientes con la delección G85E/F508 en comparación con los pacientes con la delección F508, tenían mayor prevalencia de insuficiencia pancreática y peor altura.

Otro estudio encontró que los pacientes heterocigotos para 3905insT tenían alta morbilidad y mortalidad similar a pacientes homocigotos para DF508, incluyendo bajo peso y pobre crecimiento.⁵¹

Enfermedades recesivas, tales como fibrosis quística, se pueden asociar con disomía uniparental materna o paterna para el cromosoma 7 (UPD7). Hay pocos casos reportados con un diferente fenotipo.

Se ha observado en UPD7 materna, resultados de impronta prenatal y retraso en el crecimiento postnatal, más grave que en los pacientes con solo fibrosis quística.⁵²

En la UPD7 paterna, no hay ningún efecto en el crecimiento, y los efectos fenotípicos se limitan a trastornos autosómicos recesivos heredados de un padre heterocigótico, debido principalmente a la tasa de portadores de fibrosis quística de talla alta en poblaciones caucásicas.⁵³

Se necesitan más estudios para aclarar la existencia de una mutación específica asociada a la falta de crecimiento en pacientes con fibrosis quística.

DESNUTRICIÓN

La mayor proporción de niños con desnutrición se encuentra en la adolescencia (11-18 años).⁵⁴

La desnutrición puede ser el resultado de mala absorción y aumento de las pérdidas, ingesta inadecuada de alimentos o pobre ingesta y al aumento de los requerimientos.⁵⁵

La pérdida de energía en los niños con fibrosis quística tiene muchas causas: inadecuada administración de suplementos de enzimas pancreáticas, la reducción de la permeabilidad intestinal a los nutrientes debido a la pérdida de cloruro y a la mucosa intestinal viscosas en el lumen, con disminución de la zona de absorción, y en pacientes con alteración de la motilidad por resección intestinal, especialmente en aquellos con íleo meconial y vólvulo.⁵⁶

Los pacientes con fibrosis quística pueden sufrir una pérdida sustancial de energía debido a la esteatorrea, y a que presentan una pobre ingesta de alimentos y al aumento de las necesidades de energía colocándolos en alto riesgo de desnutrición. Como en otras enfermedades gastrointestinales, esto resulta en un círculo vicioso de desnutrición, lo que resulta en deterioro de la función inmunológica y en un mayor riesgo de infección.⁵⁷

Lai et al.⁵⁸ observaron el crecimiento de pacientes con fibrosis quística diagnosticados mediante el cribado neonatal antes de las 12 semanas de edad: pacientes sin íleo meconial, los cuales, alcanzaron el crecimiento normal desde el

nacimiento a los 12 años de edad. Pacientes con íleo meconial tenía significativo deterioro del crecimiento.

Los bajos niveles de ácido linolenico fueron reportados por Johannesson et al.⁵⁹ en las adolescentes con fibrosis quística, lo que sugiere una influencia del estado ácido graso esencial en el crecimiento y la pubertad.

La deficiencia de ácidos grasos esenciales también ha sido identificada en pacientes bien nutridos, incluidos en los que son suficientes pancreáticos.⁶⁰

La desnutrición proteico-energética y deficiencias de vitaminas liposolubles (especialmente vitaminas A, E, y K) y minerales (Incluyendo el zinc y el magnesio) se pueden desarrollar en los niños con fibrosis quística como resultado de deficiencia de páncreas y puede conducir a una mayor susceptibilidad a las infecciones y mayor deterioro clínico.⁶¹ Los bajos niveles de vitaminas son a menudo subclínicos.

INFLAMACIÓN CRÓNICA, ENFERMEDAD PULMONAR, TERAPIA CON CORTICOESTEROIDES ORALES O INHALADOS

La función pulmonar deficiente, infecciones repetidas, aumentaron la carga respiratoria, y la gravedad de la neumopatía crónica se han implicado en el retraso del crecimiento.⁶²

La enfermedad pulmonar y la desnutrición se encuentran vinculados.⁶³

La desnutrición puede causar efectos negativos significativos sobre la función pulmonar,⁶⁴ y la enfermedad pulmonar crónica puede conducir a un crecimiento deficiente y retraso en el desarrollo.

La deficiencia nutricional puede llevar a un pobre crecimiento de pulmón, y el aumento de la infección, la mala función pulmonar también causa un incremento de la utilización de energía y el fracaso de crecimiento.

La enfermedad pulmonar, mediada a través de CFTR anormal y la infección y la inflamación de vías respiratorias, afecta probablemente el peso y la altura a través de la supresión del apetito y aumento del gasto de la energía.⁶⁵

Los pacientes con infecciones incontroladas del tracto respiratorio inferior parecen ser aquellos con la mayor pérdida de peso.⁶⁶

Los beneficios de un tratamiento prolongado con glucocorticoides en términos de la función pulmonar en pacientes con fibrosis quística deben sopesarse con los posibles efectos adversos del tratamiento, tales como deterioro del crecimiento, anomalías en el metabolismo de la glucosa,⁶⁷ la supresión adrenal,⁶⁸ y la formación de cataratas.⁶⁹

De estos efectos adversos, retraso del crecimiento es el más común y es de particular preocupación en los niños.

El grado de supresión del crecimiento varía con la forma de administración (inhhalada u oral) y la duración del tratamiento, así como con el tipo y la dosis de glucocorticoides utilizado.⁷⁰

TRASTORNOS GLUCOMETABÓLICO

Diabetes relacionada con la fibrosis quística (CFRD), causada principalmente por la deficiencia de las células beta, es frecuente, temprano en la vida y se asocia con una alteración del estado nutricional y el crecimiento, el aumento de las tasas de la insuficiencia respiratoria terminal y la muerte.⁷¹

Aunque la fibrosis quística se sabe que está asociado con un crecimiento pobre⁷² hay pocos datos sobre el impacto de DRFQ en el crecimiento en comparación con los niños con fibrosis quística con el metabolismo normal de la glucosa.⁷³

DRFQ puede estar asociada con una reducción en la función del pulmón y la supervivencia media, y la detección temprana de DRFQ es importante porque, una vez tratada con insulina, la función del pulmón puede volver al estado prediabético. Sin embargo, se desconoce si el tratamiento con insulina revierte cualquier efecto adverso sobre el crecimiento.⁷⁴

Algunos autores apoyan el impacto de DRFQ en el crecimiento durante la infancia y la adolescencia, con el deterioro de altura y la velocidad de crecimiento durante los dos años previos al diagnóstico.⁷⁵

La relativa deficiencia de insulina más que la privación nutritiva o mala situación clínica, parece estar implicado en el crecimiento lineal precario de estos niños con relativamente estable enfermedad pulmonar.⁷⁶

La deficiencia progresiva de insulina documentada en sujetos con fibrosis quística durante la infancia podrían ser el vínculo entre anomalías del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) y sus proteínas de unión y la disminución en el IMC.⁷⁷ Se puede afectar adversamente el crecimiento que se altere el eje GH/IGF-1 como resultado de la reducción de los niveles de proteína de crecimiento similar a la insulina (IGFBP) 3 y el aumento de los niveles de inhibidor IGFBP-1.

Los niveles de IGFBP-1 están inversamente relacionados con los de la insulina, particularmente durante la pubertad, y se ha postulado que esto puede proporcionar un mecanismo que permita a la regulación del crecimiento.

La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia en ayunas son características establecidas de la pubertad normal que resulta en reducidos niveles de IGFBP-1, el aumento de la bioactividad de IGF, y crecimiento en estatura conservado. En los sujetos con fibrosis quística, los niveles de insulina aumentan durante la pubertad tardía, quizás reflejando el desarrollo de resistencia a la insulina, pero los niveles siguen siendo más bajos que en los controles. En estos sujetos, la bioactividad de IGF la disminución es similar a la observada en sujetos con diabetes dependiente de insulina.⁷⁸

PARTICIPACIÓN HORMONAL

La desnutrición proteica calórica es capaz de frenar el crecimiento y producir retraso ponderal. El sistema hormonal entero, especialmente insulina, hormonas tiroideas, cortisol, la hormona del crecimiento (GH), y los ejes hipotálamo-hipofisario-gonadal, están profundamente implicados en el proceso de adaptación.⁷⁹

La hipoinsulinemia es probablemente la señal que comienza este proceso. Un frecuente hallazgo de la desnutrición crónica. Mientras que un aumento en los niveles de GH en suero acelera la lipólisis y la liberación de ácidos grasos libres y Glicerol.⁷⁹ El aumento en la secreción de GH es probablemente debido a modificaciones en la secreción hipotalámica de la hormona liberadora de GH y / o somatostatina, además de una disminución del efecto negativo de IGF-1.

Ambos niveles de IGF-1 y IGFBP-3 se ha observado que se correlacionan con la altura y el IMC como marcadores del estado nutricional, también disminuyen con

la edad, en paralelo a la caída en el IMC con aumento de la edad.⁸⁰ Sus bajos niveles pueden reflejar retraso del crecimiento en fibrosis quística.

Los niveles séricos de leptina, producidas por el tejido adiposo y implicado en la regulación del balance energético, disminuyen en pacientes con malnutrición.⁸¹ La leptina podría ser una de los mediadores entre el estado nutricional y el eje hipotálamo-pituitarias-gónadas y entre el eje GH y el estado nutricional, teniendo en cuenta la excelente correlación entre sus niveles de GH y los de proteínas de unión así como su posible papel en la regulación de la secreción de GH.

La leptina y el IGF-1 son a menudo más bajos en niños con fibrosis quística y están asociados con condiciones clínicas y la composición corporal.⁸²

Los pacientes con fibrosis quística tienen niveles elevados de citoquinas sistémicas que puede atenuar la liberación de GH y el crecimiento somático. Existe una relación entre en estado inflamatorio y un efecto de estas interacciones en el crecimiento longitudinal.⁸³

El incremento del gasto energético en reposo es otro factor característico de la desnutrición y la que se observa en muchos estudios en los pacientes con fibrosis quística en comparación con los grupos de control sanos.⁸⁴

ALTERACIONES BIOQUIMICAS EN NIÑOS CON FIBROSIS QUISTICA

ANEMIA EN FIBROSIS QUISTICA

En adultos con fibrosis quística la deficiencia de hierro es común y se considera secundaria a inflamación crónica.⁸⁵⁻⁸⁷ También se ha sugerido como etiología la presencia de *Pseudomonas aeruginosa*, ya que es capaz de obtener el hierro

extracelular directamente de los tejidos del huésped, estimular la producción de citocinas circulantes, las cuales pueden alejar el hierro de la síntesis de hemoglobina y promover la acumulación de hierro como ferritina causando deficiencia de hierro.⁸⁸

Existen pocos estudios en niños con fibrosis quística y la presencia de anemia, el más reciente se publicó a principios del 2014, donde se describen a 53 niños (29 femeninos y 24 masculinos, con edades de 0 a 18 años, encontrando la presencia de anemia al año del diagnóstico de fibrosis quística en el 18.95% de la población estudiada, se refiere una mayor prevalencia de anemia en niños con fibrosis quística comparado con niños sanos.⁸⁹ La anemia en niños con fibrosis quística se atribuye a una combinación de factores, incluyendo pobre ingesta, malabsorción de hierro secundaria a insuficiencia pancreática,⁹⁰ y pérdidas gastrointestinales secundarias a reflujo gastroesofágico o hipertensión portal.^{91,92} En este estudio no se encontró asociación entre anemia y colonización por *Pseudomonas aeruginosa*.

COLESTASIS Y ELEVACION DE TRANSAMINASAS

Goss et al.,⁹³ reportan elevación de alanino aminotransferasa (ALT) en 16% y aspartato amino transferasa (AST) en 11% de los 663 pacientes, de 6 a 18 años con fibrosis quística, al momento del diagnóstico. Lindblad et al. Siguieron a 124 pacientes con pruebas de función hepática anual de 1976 a 1993, encontrando que más del 50% de los pacientes tuvieron pruebas de función hepática alteradas durante la infancia las cuales se normalizaron en la edad adulta.⁹⁴ La enfermedad hepática que afecta la vida en fibrosis quística es un raro evento con una tasa de incidencia de 1.8% (95% CI: 1.3-2.4) (número de casos por 100 personas año).⁹⁵

La colestasis afecta el 5.7% de los recién nacidos con fibrosis quística, el principal factor de riesgo es la presencia de ileo meconial 27.1% en comparación con los recién nacidos sin ileo meconial (1.2%) ($p < 0.001$).⁹⁶

El desarrollo de cirrosis biliar en pacientes con fibrosis quística se atribuye a obstrucción de los ductos biliares intrahepáticos por la secreción mucosa anómala o la bilis espesa, debido a la ausencia del regulador de conductancia transmembrana en las células epiteliales biliares.⁹⁷ La acumulación de ácidos biliares hidrofóbicos y compresión del ducto biliar distal por la fibrosis pancreática o por la colangitis esclerosante puede representar un mecanismo adicional en la progresión del daño hepático.^{98, 99}

Debido a la supervivencia de los pacientes con fibrosis quística ha mejorado en las pasadas décadas, la enfermedad hepática ha aumentado su prevalencia y en la actualidad se considera la tercera causa de muerte en estos pacientes.¹⁰⁰

La prevalencia reportada de enfermedad hepática asociada a fibrosis quística en niños y adolescentes varía ampliamente, debido a si el diagnóstico se basa en la clínica (hepato esplenomegalia), bioquímico (elevación de las enzimas hepáticas) y/o criterio ultrasonográfico.^{101,102,103}

Lamireu et al,¹⁰⁴ realizaron un seguimiento a 244 pacientes de la clínica de Fibrosis Quística del Hospital de Sainte –Justine de 1972 a 2001, reportando desarrollo de enfermedad hepática en 85 pacientes, el diagnóstico se realizó con una media de 3 años posterior al diagnóstico de fibrosis quística y fue revelado por un incremento en las transaminasas, ya sea aislado (63 pacientes, 74%) o asociado con hepatomegalia en 1.2% o debido a alteraciones en el ultrasonido (15%). En los 63 pacientes con elevación aislada de las transaminasas en el

momento del diagnóstico, las alteraciones en el ultrasonido ocurrieron en 20 pacientes después de un seguimiento medio de 71 meses. En los otros 43 pacientes, el incremento de las transaminasas permaneció de manera aislada durante 97 meses. En 19 niños (22.3%) se presentó cirrosis en una edad media de 10 años (rango 4.5-14), con una incidencia de 2.28 por paciente con enfermedad hepática por año. Cuatro niños tenían cirrosis al momento del diagnóstico de enfermedad hepática y en quince niños la cirrosis ocurrió en un tiempo de seguimiento medio de 5 años.

MANEJO DE LA FALLA PARA CRECER

Los aspectos más importantes para el manejo de la falla para crecer son el soporte nutricional y el tratamiento con rhGH, que son esencial para el mejor manejo de los niños con fibrosis quística. Los objetivos son optimizar la ingesta de nutrientes para promover la normalidad, el crecimiento y el estado nutricional, evitar la deficiencia de nutrientes y modular la inflamación. Sin embargo, cuando se producen la desnutrición y la falta de crecimiento, los niños con fibrosis quística pueden beneficiarse de los efectos anabólicos de la terapia con hormona de crecimiento.

APOYO NUTRICIONAL

Diversas directrices se han publicado en los últimos años acerca de recomendaciones internacionales de nutrición en los pacientes con fibrosis quística.¹⁰⁵

Los niños con fibrosis quística deben valorarse de manera rutinaria cada 3-4 meses y con más frecuencia si los procesos de enfermedades activas son presente. En cada cita clínica, la nutrición debería ser evaluada y medida antropométrica, incluyendo peso, talla y circunferencia media del brazo. En los que no aumentan de peso o la altura es anormal para la edad, se deben tomar evaluaciones más detalladas, balance de energía, determinación de la ingesta de energía, coeficiente de absorción de grasas, y gasto de energía.

En los bebés que están creciendo lentamente, se puede emplear fórmulas lácteas de alta densidad calórica. Las directrices nutricionales europeas y americanas recomiendan la lactancia materna para el primer año de vida en pacientes con fibrosis quística, ya que puede protegerlos contra el deterioro de la función pulmonar. El informe del consenso sobre evaluación y gestión nutricional en la fibrosis quística¹⁰⁶ ha reconocido que algunos lactantes con fibrosis quística pueden sostener el crecimiento normal con la leche humana, pero el informe recomienda que se preste atención a dos potenciales complicaciones, hipoproteïnemia y alcalosis hiponatremia, y complementar así a los niños amamantados con cloruro de sodio, especialmente en los meses de verano, la controversia sigue siendo, en relación con los beneficios nutricionales de un fórmula hidrolizada.¹⁰⁷

Para los niños mayores de 2 años, la Fundación de fibrosis quística recomienda la ingesta de energía mayor que el estándar para la población en general para apoyar el aumento de peso en un tasa apropiada en niños. Para mejorar el estado de peso, han encontrado en las ingestas que van desde 110% a 200% de las necesidades de energía para la población sana de semejante edad y sexo; los

pacientes a menudo requieren una mayor ingesta de grasa (35% -40% de la energía) para lograr la energía objetivo recomendada.

Para niños de 1-12 años con déficit de crecimiento, el tratamiento intensivo con una intervención conductual en combinación con consejos de nutrición debe ser utilizado para promover ganancia de peso y el uso de suplementos nutricionales.

Además de la ingesta alimentaria habitual puede mejorar la tasa de aumento de peso. En aquellos que tienen una infección activa o que están creciendo mal, las tomas de energía de hasta el 180% pueden ser requeridas.

Para niños de 13 años o mayores con déficit de crecimiento y para los adultos con déficit de peso, la Fundación fibrosis quística carece de la evidencia necesaria para hacer una recomendación en relación con el tratamiento intensivo.

Los suplementos de vitamina debe ajustarse según sea necesario de acuerdo con los niveles de sangre. Los niveles bajos de vitamina A son asociados con un peor estado clínico y la función pulmonar. Su precursor, b caroteno, también tiene propiedades antioxidantes; sin embargo, su suplementación sigue siendo controvertido. Una dosis diario de 0,5-1 mg / kg puede ser necesario en caso de niveles bajos en plasma de b caroteno.¹⁰⁸

Distintos resultados son reportados describiendo el efecto de la vitamina E sobre la función pulmonar en pacientes con fibrosis quística.¹⁰⁹ Los requerimientos de vitamina E aumentan por estrés oxidativo, que acompaña a la infección respiratoria crónica.

Los niveles de vitamina E son frecuentemente bajos en la fibrosis quística, incluso poco después nacimiento, lo que puede reflejar la secreción alterada de la

glutación antioxidante, que llega a las superficies epiteliales. La dosis de suplementos de partida de la vitamina E es 100-400 UI / día.

La deficiencia de vitamina D no suele ser importante ya que el paciente tiene una exposición adecuada a la luz solar, excepto cuando existe enfermedad hepática concomitante. La deficiencia de la vitamina K es probablemente un importante factor que contribuye a la osteopenia, que se ve a menudo en la fibrosis quística y que correlaciona pobremente con los niveles de vitamina D. La dosis óptima de la vitamina K para niños con fibrosis quística aún no se ha definido. Las dosis tienen un rango de 0,3 a 0,5 mg al día a 1 mg al día a 10 mg semanales, se recomienda el uso de marcadores de la salud ósea para evaluar la adecuación.¹¹⁰

Debido al aumento de la pérdida de sodio y cloruro al sudar, la suplementación diaria de sal en forma individual se debe dar durante la fiebre, ejercicio vigoroso, o alta temperatura ambiental. La suplementación de hierro, zinc o selenio sólo es necesario cuando hay evidencia bioquímica de deficiencia.

La administración de suplementos de zinc empírico por 6 meses ha sido recomendado para los niños con fibrosis quística con falta de crecimiento y deficiencia de vitamina A.¹¹¹

La administración de ácidos grasos esenciales en fibrosis quística se ha demostrado que mejora el estado nutricional y el crecimiento.¹¹²

Los ácidos grasos omega 3 son de particular interés por sus propiedades anti-inflamatorias en la fibrosis quística, como en muchas enfermedades con inflamación crónica. En la fibrosis quística, la administración de ácidos grasos omega 3 disminuye el leucotrieno B4 en suero.¹¹³

En los pacientes con insuficiencia de páncreas, se requieren suplementos de enzimas pancreáticas¹²⁹) en la siguiente dosis: 500-2500 U de lipasa por kilogramo de peso corporal por comida, <10.000 U de lipasa por kilogramo de peso corporal por día, o <4.000 U de lipasa por gramo de grasa dietética por día.

Los estimulantes del apetito, sólo debe recetarse si la disminución de ingesta de alimentos es secundaria a inadecuado apetito y es la causa principal de la desnutrición y todos los demás factores que contribuyen se han evaluado. Se deben utilizar sólo después de que todas las otras causas de pérdida de peso y la falta de crecimiento se han excluido.¹¹⁴

HORMONA DE CRECIMIENTO

Debido a un estado de insensibilidad GH relativa, el anabólico y efectos promotores del crecimiento de IGF-1 humana recombinante (RhIGF-1) y el tratamiento con rhGH, se han estudiado en niños con fibrosis quística.

Las mejoras en el crecimiento y la masa magra con rhGH pueden ser debidas a la mejora de catabolismo de las proteínas de todo el cuerpo y mejora de eficiencia de la totalidad de la cinética de proteínas del cuerpo. La rhGH tiene efectos positivos en el balance de nitrógeno.

Múltiples estudios han demostrado que los niños tratados con rhGH muestran una mejora significativo en la altura, especialmente en la velocidad de crecimiento y la altura Z-score, y en el peso corporal.¹¹⁴

Varios informes sugieren que los resultados del tratamiento con rhGH en la mejora de función pulmonar, la tolerancia al ejercicio¹¹⁵ y el estado clínico, medido por la disminución de las hospitalizaciones y cursos de antibióticos por vía intravenosa

La hormona de crecimiento se ha utilizado a dosis (0,3 mg / kg / semana) y el tiempo de tratamiento (12-24 meses).¹¹⁶

La rhGH tiene un papel potencial para el tratamiento a corto plazo en los niños con fibrosis quística con discapacidad grave del crecimiento para reducir al mínimo cualquier un rápido deterioro en la enfermedad pulmonar.

En pacientes con enfermedad hepática relacionada con fibrosis quística, IGF-1 puede estar aún más reducido. La administración de rhGH puede mejorar el crecimiento mediante la estimulación de la síntesis de IGF-1 en el hígado y el hueso, así como estimulando directamente la diferenciación de precondrocitos.

Hay una fuerte correlación entre el IGF-1 y la altura, peso, y el catabolismo de proteínas. Los niveles de IGF-1, por lo tanto, tienen una relación muy estrecha con el crecimiento, promueven el efecto anti-catabólico de la GH. ¹¹⁷

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La fibrosis quística es una enfermedad que puede generar una amplia variedad de manifestaciones clínicas a nivel gastrointestinal, aunque el fenotipo clásico presenta enfermedad pulmonar obstructiva progresiva, insuficiencia pancreática exocrina y elevación de los niveles de cloro y sodio en sudor, puede haber presentaciones atípicas con manifestaciones poco frecuentes y que en muchas ocasiones pueden pasar inadvertidas.

Por muchos años, debido al poco conocimiento de la fisiopatología de la fibrosis quística y a la gran variedad de mutaciones causantes de la misma, la expectativa de vida en estos pacientes alcanzaba apenas los nueve años. Sin embargo con la caracterización de las diferentes mutaciones, las implicaciones clínicas de las mismas y con el descubrimiento de nuevas terapias, la supervivencia ha aumentado.

El Instituto Nacional de Pediatría, siendo un hospital de tercer nivel de atención, recibe en promedio de 10 casos nuevos de fibrosis quística con diferentes manifestaciones clínicas a nivel gastrointestinal. Por lo que es importante reconocer las manifestaciones gastrointestinales que presentan estos pacientes al momento del diagnóstico, y conocer cuál es su evolución clínica y bioquímica en este Instituto.

JUSTIFICACIÓN

En nuestro país no existe registro del inicio y de la evolución de las manifestaciones gastrointestinales, por lo que al ser un país muy heterogéneo genéticamente es imprescindible reportar la evolución en nuestra población y la prevalencia de estas.

Teniendo en cuenta la amplia población con la que cuenta el Instituto Nacional de Pediatría, siendo un hospital de tercer nivel de atención en salud, el poder determinar los elementos que caracterizan a estos pacientes (características personales, forma de presentación, edad de diagnóstico, tratamiento médico establecido, la presencia de desnutrición), se constituirá en una base de datos muy significativa para la población médica, ya que se presentarían datos reales de la población mexicana y que serían herramientas útiles para el pediatra y el gastroenterólogo, en su diagnóstico precoz y administración del tratamiento, que de acuerdo a la evidencia generada, tenga el mejor efecto a largo plazo en la calidad de vida de los pacientes.

A su vez permitirá conocer la evolución clínica, las principales comorbilidades, la evolución de la afectación hepática y la evolución del estado nutricional de estos pacientes. El contar con una base de datos de nuestra población y de su evolución permitirá al personal de salud realizar diagnósticos oportunos, brindar tratamientos eficaces y realizar adecuado seguimiento identificando de manera oportuna en las principales complicaciones.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar las principales manifestaciones gastrointestinales al momento de realizarse el diagnóstico de fibrosis quística y su evolución clínica y bioquímica a los 6, 12 y 36 meses, en el Instituto Nacional de Pediatría del 1 de enero del 2002 al 1 de enero del 2012.

OBJETIVO ESPECIFICOS

- Establecer la edad promedio en la que se realiza el diagnóstico.
- Describir la presencia de infecciones a los 6, 12 y 36 meses del diagnóstico.
- Determinar la presencia de enfermedad hepática asociada a fibrosis quística a los 6, 12 y 36 meses del diagnóstico.
- Describir el estado nutricional al diagnóstico de fibrosis quística, y su evolución a los 6, 12 y 36 meses del diagnóstico.
- Determinar la frecuencia de pancreatitis al diagnóstico y a los 6, 12 y 36 meses del diagnóstico
- Describir la frecuencia de síndrome de obstrucción intestinal distal al diagnóstico y a los 6, 12 y 36 meses del diagnóstico.

- Describir la presencia de afectación pulmonar al diagnóstico y a los 6,12 y 36 meses.
- Determinar las principales causas de morbi-mortalidad y el tiempo de presentación en relación al diagnóstico de fibrosis quística.
- Determinar la presencia de anemia al diagnóstico y a los 6,12 y 36 meses del diagnóstico de fibrosis quística.
- Determinar la elevación de enzimas hepáticas al diagnóstico y su evolución a los 6,12 y 36 meses.
- Determinar la presencia de colestasis al diagnóstico y su evolución a los 6,12 y 36 meses.
- Determinar la presencia de malabsorción midiendo grasas en heces y su evolución a los 6,12 y 36 meses.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio:

Se realizará una cohorte retrospectiva, longitudinal, observacional y analítica.

Población de estudio:

Todos los pacientes con diagnóstico de fibrosis quística.

Población elegible:

Los pacientes de 1 a 18 años con diagnóstico de fibrosis quística atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría, en el periodo de 1 de enero del 2002 al 1 de enero del 2012.

Criterios de inclusión:

- Expedientes de pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría con diagnóstico de fibrosis quística en el periodo comprendido entre el 1 de enero del 2002 al 1 de enero del 2012. Para poder ser incluidos en el estudio, el expediente debe estar completo, el diagnóstico de fibrosis quística se debe realizar mediante la prueba de electrolitos en sudor y los pacientes deberán tener un seguimiento mínimo de 36 meses a partir de la fecha del diagnóstico.

Criterios de exclusión:

- Pacientes en cuyos expedientes se encuentre documentado alguna otra patología que afecte la función pancreática o función hepática.
- Expedientes en los que se encuentre documentado intervención quirúrgica a nivel abdominal y que posteriormente presenten malabsorción intestinal.

Tamaño de la muestra:

No se realiza cálculo de tamaño de muestra, ya que por ser una patología poco frecuente se incluirá a todos los pacientes que hayan ingresado al Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo de tiempo señalado, por lo cual es una muestra a conveniencia.

VARIABLES:

Anexo I

MÉTODO E INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

Anexo II

Procedimiento para la recolección y procesamiento de datos.

Se solicitará el listado en el archivo clínico de los expedientes con diagnóstico de fibrosis quística en el período comprendido entre el 1 de enero de 2002 y al 1 de enero de 2012.

Se utilizará un formato de recolección de datos previamente establecido y el mismo nos ayudará a obtener la información de los expedientes clínicos. Al

momento de revisar los expedientes se buscará obtener las características personales, manifestaciones clínicas, abordaje diagnóstico y terapéutico utilizado en cada uno de los pacientes, así como su evolución clínica y bioquímica a los 6, 12 y 36 meses posteriores al diagnóstico, registrando las principales causas de morbi mortalidad y el tiempo en el que se presentan.

Se realiza en estos intervalos de tiempo ya que coinciden con sus visitas de seguimiento en el Instituto, las cuales se realizan mensualmente en el primer año posterior al diagnóstico y después cada tercer mes según las recomendaciones de manejo de la Fundación de Fibrosis Quística lo cual coincide con todas las guías de manejo de estos niños. Se obtiene la primera medición a los 6 meses debido a que se considera que en este periodo de tiempo puede existir cambios significativos en el estado de nutrición de estos niños, la segunda medición al año del diagnóstico debido a que en estudios previos se ha observado la presencia de anemia en niños con fibrosis quística en este periodo de tiempo, también se cree que se puede encontrar elevación de enzimas hepáticas desde el diagnóstico y se pretende estudiar su evolución a lo largo del tiempo, realizando la última medición a los 3 años posterior al diagnóstico como medición final y un tanto a conveniencia, debido a que es el máximo de años en el que se da seguimiento a los niños diagnosticados en el 2012 ya que esta investigación concluirá en el 2015 para así poder conocer su evolución clínica hasta la fecha actual.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

El análisis de las variables se realizará con apoyo del programa SPSS versión 16.0, en el cual se capturará la base de datos de los resultados obtenidos.

Por ser un estudio descriptivo, se analizará mediante estadística descriptiva utilizando medidas de tendencia central, de dispersión y pruebas de normalidad para las variables cuantitativas y frecuencias y porcentajes para las variables categóricas.

Se comparan las variables cualitativas en cuanto a evolución realizando Chi cuadrada y para las cuantitativas se realizará una t de Student si existe distribución normal.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

La Ley General de Salud en Materia de Investigación, define en el Artículo 17 las investigaciones sin riesgo por lo que este estudio está clasificado como un proyecto de investigación "sin riesgo". Dentro de las consideraciones éticas se tomarán las precauciones necesarias para evitar que la información confidencial sea expuesta a personas no relacionadas directamente con la investigación. La base de datos no incluirá los nombres de los pacientes, solo su número de expediente guardando la confidencialidad de los datos obtenidos, los cuales solo serán empleados para fines de ésta investigación.

RESULTADOS

Se revisaron 323 expedientes con diagnóstico de fibrosis quística, de los cuales solo en 48 se confirmó este diagnóstico, se eliminaron 7 por no cumplir con el seguimiento médico.

De los 41 pacientes estudiados, 29 masculinos (70%) y 12 femeninos (29.3%). La mediana de edad al momento del diagnóstico fue de 43 meses, con un mínimo de 1 y máximo de 168 meses.

En tabla 1, se observan las características demográficas y clínicas de los pacientes con fibrosis quística al momento del diagnóstico. La principal manifestación clínica fue esteatorrea. Llama la atención que al momento del diagnóstico 27/41 (65.9%) presentaron afectación pulmonar.

En ningún paciente se encontró pancreatitis, sangrado, síndrome de obstrucción intestinal distal (DIOS), ni obesidad al momento del diagnóstico.

En cuanto al estado nutricional al momento del diagnóstico 30 niños (70.3%) con desnutrición; 14 (34.1%) con desnutrición moderada, 13 pacientes (31.4%) desnutrición leve y 5 (12.2%) severa; 1 (2.4%) con sobrepeso y eutróficos eran 10 (24.3%), ningún paciente presentaba obesidad.

Es importante señalar que en el momento del diagnóstico 3 pacientes (7.3%) presentaban anemia.

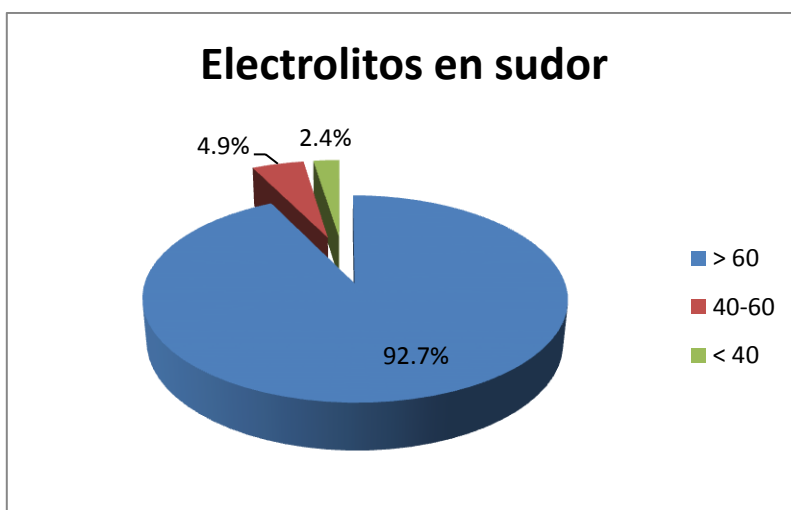
La principal mutación encontrada fue la D508 en el 60.9% (25 pacientes).

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes con fibrosis quística al momento del diagnóstico.

Manifestaciones clínicas gastrointestinales	Esteatorrea	27 (65.9%)
	Diarrea	24 (58.5%)
	RGE	10 (24.4%)
	Íleo meconial	2 (4.9%)
	Colestasis	2 (4.9%)
	Prolapso rectal	1 (2.4%)
	Cirrosis	1 (2.4%)
Afectación pulmonar		27 (65.9%)
Anemia		3 (7.3%)
Mutación	D508	25 (60.9%)
	N1303K	4 (9.75%)
	G542X	3 (7.3%)
	D507	2 (4.8%)
	S549N	1 (2.4%)
	No determinada	6 (14.6%)

Al momento del diagnóstico, 38 pacientes (92.7%) mostraron electrolitos en sudor mayor a 60, dos pacientes (4.9%) 40 a 60 y solo un paciente menor a 40 (2.4%), en este caso, el diagnóstico se obtuvo por sospecha clínica y se confirmó por la determinación de la mutación. Gráfica 1.

Grafica 1. Electrólitos en sudor al momento del diagnóstico



El estado nutricional mejoró durante el seguimiento médico, al diagnóstico 73.2% pacientes presentaron algún grado de desnutrición, a los 12 meses disminuyó a 22 niños (53.7%) y a los 3 años solo 17 niños (41.5%); de los cuales 10 niños (24.4%) tenían desnutrición leve, moderada en 6 casos (14.6%) y solo un paciente (2.4%) desnutrición severa. Al realizar una comparación con la T Student se encontró que el estado nutricional a los 36 meses presentó mejoría estadísticamente significativa con respecto al estado nutricional al diagnóstico t de -3.58 (p 0.001).

La edad al diagnóstico se correlacionó con el estado nutricional, donde a mayor edad del diagnóstico mayor afectación del estado nutricional. Al diagnóstico un paciente (2.4%) presentó sobrepeso y persistió hasta los 3 años de seguimiento y ningún paciente fue obeso.

Durante su evolución a los 6 meses del diagnóstico, la diarrea se incrementó de 58.5% a 85.4% y mostró un descenso a los 12 meses 36.6% (15 pacientes) a los tres años disminuyó a 7.3% (3 pacientes). La esteatorrea disminuyó a los 3 años del diagnóstico a un 7.3% (3 pacientes). Al realizar Anova de muestras relacionadas se encontró una diferencia estadísticamente significativa de los pacientes que presentaron diarrea al diagnóstico y a los 36 meses con una t de -5.928 (p 0.00). Y también se observa diferencia estadísticamente significativa en la presencia de esteatorrea al diagnóstico y a los 36 meses t de -.85 (p 0.00).

Durante su seguimiento solo un niño (2.4%) presentó síndrome de obstrucción intestinal distal al año del diagnóstico.

La afectación pulmonar sufrió variaciones a lo largo de la evolución: al diagnóstico 27 pacientes (65.9%), a los 6 meses 29 (70.7%), disminuyendo a 21 afectados (51.2%) a los 12 meses y a los 36 meses presenta un discreto incremento a 23 (56.1%).

Un paciente ingresó con datos de hepatopatía crónica a los 62 meses de vida, debutando con cirrosis al diagnóstico, su endoscopia se encontraba sin varices

esofágicas, a los 3 años del seguimiento presentó varices esofágicas grado I, actualmente no ha presentado sangrado gastrointestinal. A los 6 meses dos pacientes con cirrosis (4.9%).

Al diagnóstico dos niños (4.9%) presentaron colestasis, posterior remitió en un paciente (2.4%). Las enzimas hepáticas tuvieron una evolución variable ya que al diagnóstico se encontraban afectadas en 8 niños (19.5%) y a los 3 años persistieron afectadas en 5 pacientes (12.1%).

Bioquímicamente estos pacientes al diagnóstico solo 3 presentaron anemia (7.3%), a los 6 meses 15 niños (36.6%), al año 23 pacientes (56.1%) y a los 3 años de evolución 19 niños presentaron anemia (46.3%). Existe diferencia estadísticamente significativa en la presencia de anemia al diagnóstico y a los 36 meses T de 4.26 (p 0.00).

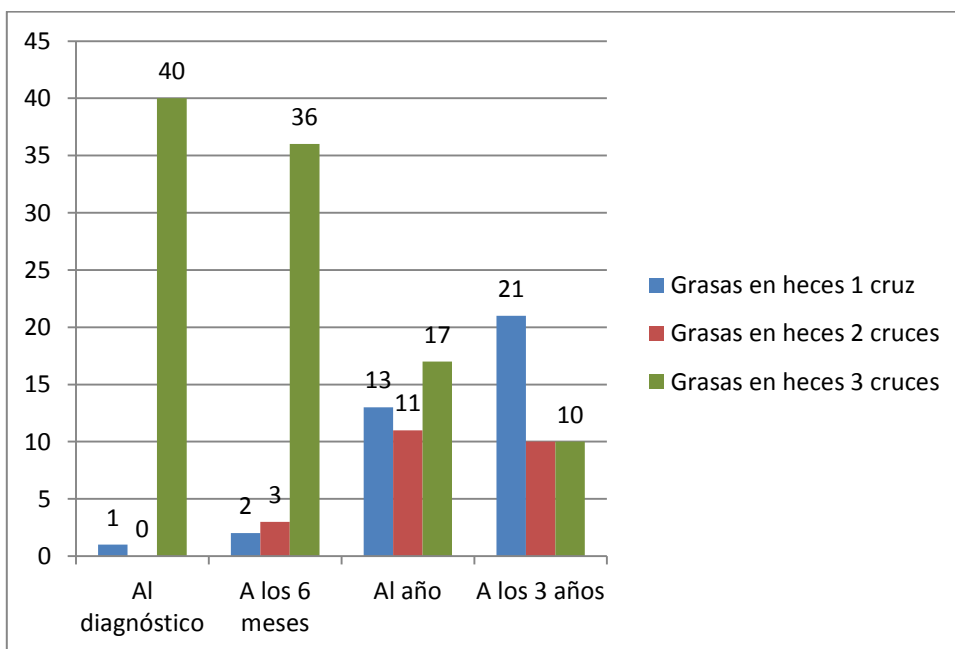
Un paciente falleció a los 12 meses del diagnóstico debido a insuficiencia respiratoria durante la exacerbación pulmonar en su sexto episodio. Un paciente presentó diabetes relacionada a fibrosis quística a los 3 años del seguimiento y otro colecistitis litiasica al año del diagnóstico. Ninguno presentó sangrado, ni pancreatitis. El resto de características clínicas y su evolución se describen en la tabla 2.

Tabla 2. Evolución clínica y bioquímica de los pacientes con fibrosis quística

N:41	Diagnóstico n (%)	6 meses n (%)	12 meses n (%)	36 meses n (%)
Diarrea	24 (58.5%)	35 (85.4%)	15 (36.6%)	3 (7.3%)
Esteatorrea	27 (65.9%)	32 (78%)	14 (34.1%)	3 (7.3%)
Cirrosis	1 (2.4%)	2 (4.9%)	2 (4.9%)	2 (4.9%)
DIOS	0 (0%)	0 (0%)	1 (2.4%)	0 (0%)
Íleo meconial	2 (4.9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
RGE	10 (24.4%)	8 (19.5%)	2 (4.9%)	1 (2.4%)
Prolapso rectal	1 (2.4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Desnutrición	30 (73.2%)	29 (70.7%)	22 (53.7%)	17 (41.5%)
Sobrepeso	1 (2.4%)	2 (4.9%)	1 (2.4%)	1 (2.4%)
Obesidad	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Afectación pulmonar	27 (65.9%)	29 (70.7%)	21 (51.2%)	23 (56.1%)
Colestasis	2 (4.9%)	1 (2.4%)	1 (2.4%)	1 (2.4%)
Anemia	3 (7.3%)	15 (36.6%)	23 (56.1%)	19 (46.3%)
Afectación transaminasas	8 (19.5%)	5 (12.1%)	7 (17.07%)	5 (12.1%)
Fallecimiento	0 (0%)	0 (0%)	1 (2.4%)	0 (0%)

En la gráfica 2 se muestra la evolución de las grasas en las evacuaciones, obteniendo que al diagnóstico 40 pacientes (97.5%) tenían 3 cruces de grasas y estas disminuyeron paulatinamente, a los 6 meses 36 pacientes (87.8%), a los 12 meses 17 niños (41.4%) y a los 3 años solo 10 niños (24.3%). Al realizar Anova de muestras relacionadas existe diferencia estadísticamente significativa entre el grupo al diagnóstico (2.95) y a los 36 meses (1.73) con una T de 9.167 (p 0.00).

Gráfica 2. Evolución de las grasas en evacuaciones.



No existe diferencia estadísticamente significativa entre el grado de esteatorrea y el grado de desnutrición al diagnóstico, 6 meses, 12 meses y 36 meses.

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La mediana de edad al momento del diagnóstico fue de 43 meses, menor a la publicada previamente por el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratoria¹¹⁸ (48 meses) y mayor a la reportada en un estudio realizado en varios países latinoamericanos (36 meses).¹¹⁹ Sin embargo, en países donde se realiza el tamiz neonatal la mayoría de pacientes se diagnostican a los 5 meses de vida;¹²⁰ Siendo su pronóstico favorable, por lo que es de vital importancia el diagnóstico temprano de esta enfermedad.

En la literatura se reporta al íleo meconial como la manifestación inicial de fibrosis quística en 10 a 15% de los casos,¹²¹ en nuestro estudio se encontró que se presentó solo en 2 pacientes (4.9%). El 24.4% (10/41) presentaron reflujo gastroesofágico en el 30%, similar a lo reportado, el resto de las manifestaciones clínicas más frecuentes correlacionan con la literatura.¹²²

Uno de nuestros pacientes (2.4%) debutó con prolapso rectal, El Chammas et al. en su revisión de 10 años publicada en el 2015 señaló que 3.6% de los pacientes con prolapso rectal tenían fibrosis quística y 3.5% de los pacientes con fibrosis quística tenían prolapso rectal.¹²³

En un paciente (2.4%) se hizo el diagnóstico de síndrome de obstrucción intestinal distal al año del diagnóstico, esto coincide con la literatura, que señala que aproximadamente 2% de los pacientes menores de cinco años y 30% de los adolescentes y adultos, presentan este diagnóstico.¹²⁴

En contraste con lo que señala la literatura que 3-5% de los pacientes con fibrosis quística presentan pancreatitis, en nuestro estudio no se presentó en ningún paciente.¹²⁵

Se ha descrito a la mutación delta F508 en 70% de la población caucásica,¹²⁶ en esta muestra también fue la principal mutación encontrada en el 60.9%, la segunda mutación más frecuente fue la N1303K en 4/41 niños (9.75%) y la tercera G542X 3/41 (7.3%), Orozco y colaboradores, encontraron como segunda mutación más frecuente la G542X (6.18% de los alelos), la DI507 y la S549N con 2.57% cada una y finalmente la N1303K, presente en 2.06% de los 194 alelos estudiados.¹²⁷

Existen pocos estudios en niños con fibrosis quística y la presencia de anemia, el más reciente se publicó a principios del 2014, donde se describen a 53 niños (29 femeninos y 24 masculinos, con edades de 0 a 18 años, encontrando la presencia de anemia al año del diagnóstico de fibrosis quística en el 18.95% de la población estudiada, se refiere una mayor prevalencia de anemia en niños con fibrosis quística comparado con niños sanos.¹²⁸ En nuestro estudio al diagnóstico se encontró anemia en 3 niños (7.3%), a los 6 meses en 15 (36.6%), al año en 23 (56.1%) y a los 36 meses en 19 niños (46.3%).

Goss et al.,¹²⁹ reportan elevación de alanino aminotransferasa (ALT) en 16% y aspartato amino transferasa (AST) en 11% de los 663 pacientes, de 6 a 18 años con fibrosis quística, al momento del diagnóstico. En nuestros niños existió

afectación de transaminasas en 19.5% (8/41) al momento del diagnóstico. Lindblad et al. Siguió a 124 pacientes con pruebas de función hepática anual de 1976 a 1993, encontrando que más del 50% de los pacientes tuvieron pruebas de función hepática alteradas durante la infancia las cuales se normalizaron en la edad adulta.¹³⁰ En contraste, en este estudio durante el seguimiento médico existió afectación de transaminasas solo en el 17.07% de los pacientes al año y disminuyó al 12.1% a los 3 años.

La colestasis afecta el 5.7% de los recién nacidos con fibrosis quística, el principal factor de riesgo es la presencia de íleo meconial 27.1% en comparación con los recién nacidos sin íleo meconial (1.2%) ($p < 0.001$).¹³¹ En nuestro estudio solo se encontraron a dos pacientes con colestasis (4.9%). Y un paciente debuto con cirrosis biliar debido a obstrucción de los ductos biliares intrahepáticos.

En los últimos 30 años se ha realizado énfasis en el rol del estado de nutrición de los niños con FQ y su sobrevida. En una revisión sistemática reciente del manejo nutricional en pacientes con fibrosis quística, se encontró buena evidencia que el estado nutricional normal en los primeros años de la vida se asocia con mejor función pulmonar.¹³²

La desnutrición en estos pacientes puede ser el resultado de mala absorción y aumento de las pérdidas, ingesta inadecuada de alimentos o pobre ingesta y al aumento de los requerimientos. La pérdida de energía en los niños con fibrosis

quística tiene muchas causas: inadecuada administración de suplementos de enzimas pancreáticas, la reducción de la permeabilidad intestinal a los nutrientes debido a la pérdida de cloruro y a la mucosa intestinal viscosa en el lumen, con disminución de la zona de absorción, y a alteración de la motilidad por resección intestinal, especialmente en aquellos con íleo meconial y vólvulo. Los pacientes con fibrosis quística pueden sufrir una pérdida sustancial de energía debido a la esteatorrea, y a que presentan una pobre ingesta de alimentos y al aumento de las necesidades de energía colocándolos en alto riesgo de desnutrición. Como en otras enfermedades gastrointestinales, esto resulta en un círculo vicioso de desnutrición, lo que resulta en deterioro de la función inmunológica y en un mayor riesgo de infección. Los niños con fibrosis quística deben valorarse de manera rutinaria cada 3-4 meses y con más frecuencia si presentan enfermedades activas. En cada cita médica, la nutrición debe ser evaluada y medida antropométrica, incluyendo peso, talla y circunferencia media del brazo. En los que no aumentan de peso o la altura es anormal para la edad, se deben tomar evaluaciones más detalladas, balance de energía, determinación de la ingesta de energía, coeficiente de absorción de grasas, y gasto de energía.¹³²

Las directrices nutricionales europeas y americanas recomiendan la lactancia materna para el primer año de vida en pacientes con fibrosis quística, ya que puede protegerlos contra el deterioro de la función pulmonar. Es importante complementar con cloruro de sodio, especialmente en los meses de verano.¹³³

Para los niños mayores de 2 años, la Fundación de fibrosis quística recomienda una ingesta de energía de 110% a 200% de las necesidades de energía para la población sana de semejante edad y sexo; los pacientes a menudo requieren mayor ingesta de grasa (35% -40% de la energía). Los suplementos de vitaminas y minerales se deben ajustarse según las necesidades, considerando que estos pacientes pueden presentar anemia.¹³⁴

CONCLUSIONES

El diagnóstico temprano de esta enfermedad es de suma importancia por lo que se debería de implementar el tamiz ampliado en todos los recién nacidos del país.

Por otro lado, es muy importante que el personal de salud esté familiarizado con la múltiple gama de presentaciones clínicas de la fibrosis quística y que no solo sospeche este diagnóstico cuando el cuadro clínico clásico se presenta (desnutrición, diarrea crónica, esteatorrea y afectación pulmonar). Debe de tener presente al nacimiento la presentación como ileo meconial, en el periodo neonatal como síndrome colestasico, en pacientes pre-escolares y escolares la presencia de prolapso rectal, hepatopatía crónica y diarrea con esteatorrea. Al tener la sospecha de fibrosis quística, le permitirá realizar de manera oportuna estudios complementarios encaminados a confirmar esta entidad y refiera de manera temprana a estos pacientes a hospitales de tercer nivel donde puedan recibir un adecuado tratamiento multidisciplinario que abarque el Gastroenterólogo, Nutriólogo y Neumólogo; para lograr una buena calidad de vida y disminuir morbi mortalidades.

Dado que las manifestaciones más frecuentes a nivel gastrointestinal en este estudio fueron desnutrición, diarrea e insuficiencia pancreática exocrina, es de vital importancia realizar una adecuada intervención nutricional en estos pacientes, para mantenerlos eutróficos, esto ayudará a que el pronóstico a corto, mediano y largo plazo mejore, debido a que disminuirá la aparición de exacerbaciones a nivel pulmonar y riesgo de infecciones a otros niveles.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES						
	DICIEMBRE 2014	ENERO 2015	FEBRERO 2015	MARZO 2015	ABRIL 2015	MAYO 2015
Revisión y aprobación de protocolo por el Comité de Investigación						
Recolección de datos						
Análisis estadístico						
Elaboración de informe final						
Elaboración de artículo para su posible publicación.						

Anexo I (Variables)

Variabl e	Tipo de variable	Categorí a	Definición operacional	Definición conceptual
Género	Cualitativa nominal, dicotómica	Masculin o/ Femenin o	Se clasificará en masculino o femenino	Clasificación de los hombres o mujeres, teniendo en cuenta características fenotípicas y genotípicas
Edad	Cuantitativa nominal	Meses	Se determinara el número de meses de edad	Tiempo de existencia desde el nacimiento
Peso	Cuantitativa continua	Kilogram os	Valor en kilogramos que presentaba el paciente al momento del diagnóstico	Unidad de medida que hace referencia al peso de una persona
Talla	Cuantitativa continua	Centímetr os	Valor en centímetros que presentaba el paciente al momento del diagnóstico	Unidad de medida que hace referencia a la estatura o altura de una persona
Desnutrición	Cualitativa, nominal		1 .Desnutrición Leve: peso del niño de -1 a -1.99 desviaciones estándar, edad. 2. Desnutrición Moderada: peso -2 a -2.99 3. Desnutrición Grave: peso -3 desviaciones estándar.	Desequilibrio celular entre el suministro de nutrientes y la energía y la demanda del cuerpo para que puedan garantizar el crecimiento, mantenimiento y funciones específicas.
Índice de masa corporal	Cuantitativa continua		Muy Alto Peso: con IMC mayor o igual a Z 3 Alto Peso: mayor o igual a Z 2 y menor a Z 3 Peso Adecuado: mayor a Z -1,5 y	Refleja el peso relativo con la talla para cada edad; con adecuada correlación con la grasa corporal. Se calcula con la división del peso sobre la talla ² o bien más prácticamente el peso dividido por la talla, a su vez dividido por la talla.

			menor a Z 2. Bajo Peso: menor o igual a Z -2 y mayor a Z -3 Muy Bajo Peso: menor o igual a z -3	
Peso para la talla	Cuantitativa continua		Desviaciones estándar debajo de la mediana, déficit 10 a 20% desnutrición leve, 20 a 30% desnutrición moderada, mayor a 30% desnutrición severa.	Refleja el peso relativo para una talla dada y define la probabilidad de la masa corporal, independientemente de la edad.
Talla para la edad	Cuantitativa continua		Talla Alta: por mayor o igual (\geq) a Z 2 Talla Adecuada: entre Z -1,5 y z 2 Talla Alerta: entre menor o igual (\leq) a Z -1,5 y mayor a Z -2 Talla Baja: menor o igual a Z -2 y mayor a Z -3 Talla Muy Baja: igual o menor a Z -3	Refleja el crecimiento lineal alcanzado en relación con la edad cronológica y sus déficits. Se relaciona con alteraciones del estado nutricional y la salud a largo plazo.
Íleo meconial	Cualitativa nominal dicotómica		Presente o ausente	El íleo meconial es una obstrucción intestinal intraluminal del íleon terminal que ocurre en etapa prenatal o neonatal temprana, producto de un meconio anormalmente espeso
Síndro	Cualitativa		Presente o	Obstrucción, parcial o

me de obstrucción intestinal distal	nominal dicotómica		ausente	completa, del íleon distal o del colon ascendente, causada por materia fecal espesa
Electrolitos en sudor	Cuantitativa continua		Cl menores a 40 mmol/L en una muestra de 100 mg en sudor descartan el diagnóstico. 40 y 60 mmol/L de Cl es dudoso y resultados mayores a 60 mmol/L en dos determinaciones distintas, confirman el diagnóstico.	Consiste en introducir una cantidad conocida de pilocarpina en la piel a través de una pequeña corriente eléctrica de 5 mAmp (ionoforesis), a fin de estimular las glándulas del sudor. La muestra de sudor es colectada, pesada y en ella se determinan las concentraciones de sodio y/o cloro ya sea mediante un clorímetro o por el método de Schales y Schales
Reflujo gastroesofágico	Cualitativa, nominal dicotómica		Presente o ausente Se tomaran en cuenta las manifestaciones de reflujo patológico, como son regurgitaciones frecuentes con o sin vómitos, pérdida de peso o pobre ganancia de peso, irritabilidad, pirosis, hematemesis, disfagia, odinofagia, sibilancias, estridor, tos, disfonía.	El reflujo gastroesofágico es el paso del contenido gástrico hacia el esófago con o sin vómitos o regurgitación, esta última se diferencia del vómito porque se realiza sin esfuerzo y no se presenta en forma explosiva. El RGE es un fenómeno fisiológico que ocurre en todas las edades pero principalmente en el lactante, en que la mayoría de los episodios de RGE duran menos de tres minutos, ocurren en período post prandial y cursan con pocos o ningún síntoma. La regurgitación se produce a diario en el 50% de los niños menores de tres meses y es el síntoma más visible del RGE madurativo o fisiológico, que generalmente se resuelve espontáneamente en la

				mayoría de los lactantes sanos a los 12 a 14 meses de edad.
Prolapso rectal	Cualitativa nominal dicotómica		Presente o ausente	El prolapso rectal completo, es la salida del recto con todas sus capas, a través del ano.
Pancreatitis	Cualitativa nominal dicotómica		Presente o ausente	Enfermedad inflamatoria del páncreas exocrino, causada por la activación, liberación intersticial y autodigestión de la glándula por sus propias enzimas. Se caracteriza por un dolor abdominal de inicio súbito asociado con el aumento de los niveles de las enzimas pancreáticas en sangre más de 3 veces su valor normal. Así como alteraciones en el ultrasonido. Dos de tres criterios. La pancreatitis crónica presenta destrucción del tejido pancreático exocrino, fibrosis y, en algunos casos, pérdida función.
Cirrosis	Cualitativa nominal dicotómica		Presente o ausente	La cirrosis es una enfermedad crónica difusa e irreversible del hígado, caracterizada por la presencia de fibrosis y por la formación de nódulos de regeneración, que conducen a una alteración de la arquitectura vascular, así como de la funcionalidad hepática
Diarrea	Cualitativa nominal dicotómica		Presente o ausente	Disminución en la consistencia y aumento en el número de deposiciones, cuando dura más de 14 días la OMS la define como diarrea persistente.
Afecta-	Cualitativa		Presente o	Presencia de afectación

ción pulmonar	nominal dicotómica		ausente	pulmonar, acorde al servicio de neumología.
Esteatorrea	Cualitativa nominal dicotómica		Existen estudios paraclínicos para precisar la esteatorrea en el niño, como el Sudan III en heces, el esteatocrito y el método de Van de Kramer.	La esteatorrea es un término utilizado para definir la pérdida de grasa en las heces.
Colestasis	Cualitativa nominal dicotómica		Presente o ausente	La definición bioquímica de colestasis es la presencia de bilirrubina directa de más de 2 mg/dl de bilirrubina conjugada o de más del 20% del total de la hiperbilirrubinemia, con concentración de ácidos biliares de 2 a 3 veces por arriba de valores normales.
Anemia	Cualitativa nominal dicotómica		Presente o ausente	La OMS define anemia como cifras de hemoglobina sobre el nivel de mar menores a: De 6 a 59 meses <11mg/dl, de 5 a 11 años <11.5mg/dl, de 12 a 14 años < 12 mgdl. La concentración de hemoglobina es determinada previamente por el laboratorio del INP, encuentra en los expedientes.
ALT alanino aminotransferasa	Cuantitativa nominal	Unidades internacionales por litro UI/L	Rango normal 10-30 UI/L	Enzima que se encuentra en mayores cantidades en el hígado, su incremento sugiere daño hepático. Se obtiene mediante muestra de sangre, la cual es procesada en el laboratorio del INP mediante y el resultado se encuentra en

				los expedientes de los pacientes. El rango normal es de 10-30 UI/L
AST Aspartato amino transferasa	Cuantitativa nominal	Unidades internacionales por litro UI/L	Rango normal 10-30 UI/L	Enzima que se encuentra en el hígado, corazón, tejido muscular, su incremento sugiere daño hepático. Se obtiene mediante muestra de sangre, la cual es procesada en el laboratorio del INP mediante y el resultado se encuentra en los expedientes de los pacientes. El rango normal es de 10-30 UI/L

Anexo II
Hoja de recolección de datos

Paciente No: _____ Registro: _____ Edad: _____ en meses (diagnóstico).
Género: Femenino (0) Masculino (1) Peso: _____ Kg Talla: _____ cm

Niveles de electrolitos en sudor, al diagnóstico: 1) < 40 2) 40 a 60 3) > a 60
Manifestaciones clínicas: 1) Si 2) No

Manifestación	Al diagnóstico	A los 6 meses	12 meses	36 meses
Diarrea				
Esteatorrea				
Cirrosis				
Pancreatitis				
Síndrome de obstrucción intestinal distal				
Reflujo gastroesofágico				
Prolapso rectal				
Presencia de desnutrición.				
Grado de desnutrición (leve, moderado o severo)				
Tipo de desnutrición (aguda o crónica)				
Presencia de sobrepeso				
Presencia de obesidad				
Sangrado				
Fallecimiento				
Etiología fallecimiento				
Presencia de afectación pulmonar.				

Manifestaciones bioquímicas

Parámetro	Al diagnóstico	A los 6 meses	12 meses	36 meses
Grasas en química en heces				
Colestasis				
Anemia				
ALT				
AST				

Bibliografía:

1. Lezana J, et al. Fibrosis quística, guías clínicas para el diagnóstico y tratamiento, Intersistemas editores, 2008, pp 1-112.
2. Farber S. Pancreatic function and disease in early life, V. Pathologic changes associated with pancreatic insufficiency in early life, Arch Pathol; 2009; 37:238-50
3. Di Sant'Agnese P, Darling R, Perera G y col, Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas, Pediatrics 2008; 12:549-63.
4. Gibson LE, Cooke RE, A test for concentration of electrolyte in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by ionophoresis, Pediatrics, 2009; 1959; 23:545-9.
5. García MO, Velasco CL, Fibrosis quística del páncreas en el recién nacido, Ginecol Obstet Mex. 2002;20:811-15.
6. Gómez MS, Riojas DU, Correlación clínico-radiológica de 18 casos de mucoviscidosis en niños, Rev Mex Pediatr, 2001;39:213-8.
7. Cuéllar A, Rangel L, Alemán O, Mucoviscidosis, Descripción de un caso con especial atención al diagnóstico y tratamiento, Rev Mex Pediatr. 2001;40:477-90.
8. Armendarés S, Cortés R, De la Rosa L, El componente genético en la mortalidad infantil, Rev Invest Clin Mex, 1974;26:3-18.
9. García HN, Espinoza SL, Hava KJ, Fibrosis quística en el adulto, Prensa Med Mex. 2001;43:239-41

10. López CE, Ridaura SC, López CG, Cystic fibrosis in Mexican children, A report of 32 cases in 3260 consecutive pediatric autopsies, *Patología* 1980;18: 167-81.
11. Pérez-Fernández L, Flores RC, López CE, Parra W, Lezana-Fernández JL. Cystic fibrosis in Mexican children, *International Pediatrics*. 2000; 4:266-70.
12. Morral N, Bertranpetit J, Estivill X y col, The origin of the major cystic fibrosis mutation (F508) un European populations, *Nat Genet*. 2006; 7: 169.
13. Ghoss CH, Children and Young adults with cystic fibrosis in the USA have better lung function compared with the UK, *Thorax* 2014; 5; 13-18
14. Orozco L, Zielenki J, Markiewicz D y col. Two novel frameshift deletion (1924del7,2055del9-A) in CFTR gene in Mexican cystic fibrosis patients, *Human mutation*. 1997; 10:239-40.
15. Orozco L, Lezana JL, Villarreal MT, Chávez M, Carnevale A, Mild cystic fibrosis disease in three Mexican delta F508/G551S compound heterozygous siblings, *Clin Genet*. 1995: 47: 96-8.
16. Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium: population variation of common cystic fibrosis mutations, *Hum Mutat*. 2008; 4: 167-77.
17. Kerem E, Kalman YM, Yahav Y, Shoshani T, Abeliovich D. Highly variable incidence of cystic fibrosis and different mutation distribution among different Jewish ethnic groups in Israel, *Hum Genet*. 2005; 96: 193-7.
18. Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium 2006; <http://www.genet.sickkids.om.ca/cftr/>
19. Flores-Martínez SE, Dean M, Saiki RK, Gallegos-Arréola MP, Morán-Moguel MC, Sánchez-Corona J, Molecular analysis of northwestern

- Mexican patients with cystic fibrosis: screening of 10 known mutations, Mutations in brief no. 185, Hum Mutat. 1998; 12:217-8.
20. Orozco L, Velázquez R, Zielenski J, Tsui LP. Spectrum of CFTR mutations in Mexican cystic fibrosis patients: identification of five novel mutations (W1098C, 846delT, P750L, 416insGGGG and 297-IG-A), Hum Genet 2008; 106: 360-5.
21. Pérez MM, Luna MC, Pivetta OH, Keyeux G. J Cyst Fibros 2007; 6: 194-208.
22. El Hiani Y, Linsdell, Conformational changes opening and closing the CFTR chloride channel: Insights from cysteine scanning mutagenesis, Biochem Cell Biol 2014; 12:1-8
23. Ostedgaard I, Baldursson o, Welsh MJ. Regulation of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator Cl⁻ channel by its R domain, J Biol Chem 2007; 276: 7689-92.
24. Welsh MJ, Smith AE. Molecular mechanism of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis, Cell 2005; 73: 1251-4.
25. Sheppard DN, Rich DP, Ostedgaard L, Gregory RJ, Smith A, Welsh MJ. Mutations in CFTR associated with mild-disease-form Cl⁻ channels with altered pore properties, Nature 2011; 362: 160-4.
26. DiMugno EP. Gastric acid suppression and treatment of severe exocrine pancreatic insufficiency, Best Pract Res Clin Gastroenterol 2010; 15: 477-86.
27. Harris A. The duct cell in cystic fibrosis. Ann NY Acad Sci 1999; 880: 17-30.

28. Lindley KJ. Pancreatic involvement: Clinical manifestations, pathophysiology and new treatments, En: Bush A, Alton EFWF, Davies JC, Griesenbach U, Jaffe A, editores. Cystic fibrosis in the 21st Century, Prog Respir Res. Basel: Karger; 2006; vol 34. P. 242-50.
29. Salvatore F, Scudeiro O, Castaldo G. Genotype-phenotype correlation in cystic fibrosis. The role of modifier genes. Am J Med Genet 2009; 111: 88-95.
30. El-Chammas, Khalil I, Rectal prolapse and cystic fibrosis, JPGN 2014;3: 15-8
31. Parisi F. et al, Liver Disease in Cystic Fibrosis: An Update, HepM 2013;8:17
32. Colombo C, Battezzati PM, Liver involvement in cystic fibrosis: primary organ damage or innocent bystander? J Hepatol 2004; 41: 1041-4
33. Sermet-Gaudelus I, Mayell SJ. Guidelines on the early management of infants diagnosed with cystic fibrosis following newborn screening. J Cyst Fibros 2010; 9 : 323-9
34. Szanne Culhane, Carolyn G, Malnutrition in cystic Fibrosis: A Review, Nutr Clin Pract 2013; 28: 677-83
35. Davis PB. Cystic fibrosis since 1938. Am J Resp Crit Care MEd 2006; 173;5: 475-82
36. Patel L, Dixon M, David TJ. Growth and growth charts in cystic fibrosis. J R Soc Med 2003; 96 (suppl 43): 35-41
37. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO child growth standards: length/height for age, weight-for-age, weight-for-length, weight for

height and body mass index for age: methods and development. Geneva: World Health Organization, 2006.

38. Özaltın E, Hill K, Subramanian SV. Association of maternal stature with offspring mortality, underweight, and stunting in low to middle income countries. *J Am Med Assoc* 2010; 303: 1507-16
39. Sproul A, Huang N. Growth patterns in children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2005; 65: 664-76
40. Haeusler G, Frisch H, Waldhör T, Götz M. Perspectives of longitudinal growth in cystic fibrosis from birth to adult age. *Eur J Pediatr* 2004;153:158–63.
41. Lai HC, Kosorok MR, Sondel SA, Chen ST, FitzSimmons SC, et al. Growth status in children with cystic fibrosis based on the National Cystic Fibrosis Patient Registry data: evaluation of various criteria used to identify malnutrition. *J Pediatr* 2008;132(Pt 1): 478–85.
42. Laursen EM, Koch C, Petersen JH, Müller J. Secular changes in anthropometric data in cystic fibrosis patients. *Acta Paediatr* 2009;88:169–74.
43. Greer R, Shepherd R, Cleghorn G, Bowling FG, Holt T. Evaluation of growth and changes in body composition following neonatal diagnosis of cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;13:52–8
44. Pederzini F, D’Orazio C, Tamiazzo G, Faraguna D, Giglio L, et al. Growth evaluation at one year of life in infants with cystic fibrosis diagnosed by neonatal screening. *Pediatr Pulmonol Suppl* 2007;7:64–8.

45. Hardin DS. Growth problems and growth hormone treatment in children with cystic fibrosis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15(Suppl 2):731–5.
46. Karlberg J, Kjellmer I, Kristiansson B. Linear growth in children with cystic fibrosis. I. Birth to 8 years of age. *Acta Paediatr Scand* 2008;80:508–14
47. Keller BM, Aebischer CC, Kraemer R, Schöni MH. Growth in prepubertal children with cystic fibrosis, homozygous for the Delta F508 mutation. *J Cyst Fibros* 2003;2:76–83.
48. Borgo G, Mastella G, Gasparini P, Zorzanello A, Doro R, et al. Pancreatic function and gene deletion F508 in cystic fibrosis. *J Med Genet* 2010;27:665–9.
49. Kastner-Cole D, Palmer CN, Ogston SA, Mehta A, Mukhopadhyay S. Overweight and obesity in deltaF508 homozygous cystic fibrosis. *J Pediatr* 2005;147:402–4.
50. Decaestecker K, Decaestecker E, Castellani C, Jaspers M, Cuppens H, et al. Genotype/phenotype correlation of the G85E mutation in a large cohort of cystic fibrosis patients. *Eur Respir J* 2004;23:679–84.
51. Schibler A, Bolt I, Gallati S, Schöni MH, Kraemer R. High morbidity and mortality in cystic fibrosis patients compound heterozygous for 3905insT and deltaF508. *Eur Respir J* 2001;17:1181–6
52. Höglund P, Holmberg C, de la Chapelle A, Kere J. Paternal isodisomy for chromosome 7 is compatible with normal growth and development in a patient with congenital chloride diarrhea. *Am J Hum Genet* 2004;55:747–52.

53. Pan Y, McCaskill CD, Thomson KH, Hicks J, Casey B, et al. Paternal isodisomy of chromosome 7 associated with complete situs inversus and immotile cilia. *Am J Hum Genet* 2008;62:1551–5.
54. Fares F, David M, Lerner A, Diukman R, Lerer I, et al. Paternal isodisomy of chromosome 7 with cystic fibrosis and overgrowth. *Am J Med Genet A* 2006;140: 1785–8.
55. Le Caignec C, Isidor B, de Pontbriand U, David V, Audrezet M-P, et al. Third case of paternal isodisomy for chromosome 7 with cystic fibrosis: a new patient presenting with normal growth. *Am J Med Genet A* 2007;143A: 2696–9.
56. Pozo J, Argente J. Delayed puberty in chronic illness. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2002;16: 73–90.
57. Fried MD, Durie PR, Tsui LC, Corey M, Levison H, et al. The cystic fibrosis gene and resting energy expenditure. *J Pediatr* 2007;119:913–6
58. Lai HC, Kosorok MR, Laxova A, Davis LA, FitzSimmon SC, et al. Nutritional status of patients with cystic fibrosis with meconium ileus: a comparison with patients without meconium ileus and diagnosed early through neonatal screening. *Pediatrics* 2000;105(Pt 1):53–55
59. Johannesson M, Gottlieb C, Hjelte L. Delayed puberty in girls with cystic fibrosis despite good clinical status. *Pediatrics* 2007;99: 29–34.
60. Aswani N, Taylor CJ, McGaw J, Pickering M, Rigby AS. Pubertal growth and development in cystic fibrosis: a retrospective review. *Acta Paediatr* 2003;92:1029–32

61. Abrams SA. Chronic pulmonary insufficiency in children and its effects on growth and development. *J Nutr* 2001;131:938S–41S
62. Byard PJ. The adolescent growth spurt in children with cystic fibrosis. *Ann Hum Biol* 2004;21: 229–40.
63. Borowitz D. The interrelationship of nutrition and pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2006;2: 457–61.
64. Milla CE. Association of nutritional status and pulmonary function in children with cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2004;10: 505–9.
65. Steinkamp G, Wiedemann B, On behalf of the German CFQA Group. 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: 596–601.
66. 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(Pt 1):588–92
67. Allen DB, Mullen M, Mullen B. A meta-analysis of the effect of oral and inhaled corticosteroids on growth. *J Allergy Clin Immunol* 2004;93: 967–76.
68. Todd G, Dunlop K, McNaboe J, Ryan MF, Carson D, et al. Growth and adrenal suppression in asthmatic children treated with high dose fluticasone propionate. *Lancet* 2006;348:27–9
69. Cumming RG, Mitchell P, Leeder SR. Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracts. *N Engl J Med* 1997;337:8–14
70. Zemel BS, Kawchak DA, Cnaan A, Zhao H, Scanlin TF, et al. Prospective evaluation of resting energy expenditure, nutritional status, pulmonary

- function, and genotype in children with cystic fibrosis. *Pediatr Res* 2006;40:578–86.
71. Fried MD, Durie PR, Tsui LC, Corey M, Levison H, et al. The cystic fibrosis gene and resting energy expenditure. *J Pediatr* 2007;119:913–6
72. Auerbach HS, Williams M, Kirkpatrick JA, Colten HR. Alternateday prednisone reduces morbidity and improves pulmonary function in cystic fibrosis. *Lancet* 2005;2: 686–8.
73. Eigen H, Rosenstein BJ, FitzSimmons S, Schidlow DV, Cystic Fibrosis Foundation Prednisone Trial Group. A multicenter study of alternate-day prednisone therapy in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2005;126: 515–23.
74. Allen DB. Growth suppression by glucocorticoid therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2006;25: 699–717.
75. Allen DB. Influence of inhaled corticosteroids on growth: a pediatric endocrinologist's perspective. *Acta Paediatr* 2008;8:123–9.
76. Doull IJ, Freezer NJ, Holgate ST. Growth of prepubertal children with mild asthma treated with inhaled beclomethasone dipropionate. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;151:1715–9.
77. Allen DB, Mullen M, Mullen B. A meta-analysis of the effect of oral and inhaled corticosteroids on growth. *J Allergy Clin Immunol* 2004;93: 967–76.
78. Todd G, Dunlop K, McNaboe J, Ryan MF, Carson D, et al. Growth and adrenal suppression in asthmatic children treated with high dose fluticasone propionate. *Lancet* 2006;348:27–9

79. Taylor AM, Bush A, Thomson A, Oades PJ, Marchant JL, et al. Relation between insulin-like growth factor-I, body mass index, and clinical status in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2007;76: 304–9.
80. Ozen M, Cokugras H, Ozen N, Camcioglu Y, Akcakaya N. Relation between serum insulin-like growth factor-I and insulinlike growth factor-binding protein-3 levels, clinical status and growth parameters in prepubertal cystic fibrosis patients. *Pediatr Int* 2004;46: 429–35.
81. Mohan K, Israel KL, Miller H, Grainger R, Ledson MJ, et al. Long-term effect of insulin treatment in cystic fibrosis-related diabetes. *Respiration* 2008;76:181–6.
82. Argente J, Barrios V, Chowen JA, Sinha MK, Considine RV. Leptin plasma levels in healthy Spanish children and adolescents, children with obesity and adolescents with anorexia and bulimia nervosa. *J Pediatr* 1997;131:833–8
83. Ahme ML, Ong KK, Thomson AH, Dunger DB. Reduced gains in fat and fat-free mass, and elevated leptin levels in children and adolescents with cystic fibrosis. *Acta Paediatr* 2004;93:1185–91
84. Stallings VA, Tomezsko JL, Schall JI, Mascarenhas MR, Stettler N, et al. Adolescent development and energy expenditure in females with cystic fibrosis. *Clinical Nutrition* 2005;24:737–45
85. O'Connor TM, Mc Grath DS, Short C. Subclinical anemia of chronic disease in adult patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2002; 1: 31-34

86. Fischer r, Simmerlein R, Huber RM. Lung disease severity, chronic inflammation, iron deficiency, and erythropoietin response in adults with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42: 1193-7
87. Keevil B, Rowlands D, Burton I, Assessment of iron status in cystic fibrosis patients. *Ann Clin Biochem* 2000;37: 662-5
88. 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: 48-54
89. Lieke Uijterschout, Marianne Nuijsink, Hendriks. Iron deficiency occurs frequently in children with cystic fibrosis.. *Pediatric Pulmonology* 2014;49: 458-62
90. Zempsky WT, Rosenstein BJ, Carroll JA. Effect of pancreatic enzyme supplements on iron absorption. *Am J Dis Child* 2002; 143 969-72
91. Ehrhardt P, Miller MG, Littlewood JM. Iron deficiency in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2001; 62: 185-7
92. Cucchiara S, Santamaria F, Andreotti MR, Minella R, Ercolini P, Oggero V, Mechanisms of gastro-oesophageal reflux in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2001; 66: 617-22
93. Goss H, Mayer N, Kronmal AR, Williams J, Ramsey BW, Laboratory parameter profiles among patients with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* 2007; 6: 117-23
94. Lindlad A, Glaumann H, Strandvik B. Natural history of liver disease in cystic fibrosis. *Hepatology* 1999;30:1151-8

95. Colombo C, Battezzati PM, Crosignani A, Morabito A, Constantini D, et al. Liver disease in cystic fibrosis: a prospective study on incidence, risk factors, and outcome. *Hepatology* 2002; 36: 1374-82
96. Leeuwen L, Magoffin AK, Fitzgerald DA, Cholestasis and meconium ileus in infants with cystic fibrosis and their clinical outcomes *Arch Dis Child* 2014; 5: 443-7
97. Cohn JA, strong TV, Picciotto MR, Localization of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in the human bile duct epithelial cells. *Gastroenterology* 2003;105; 1857-64
98. Gaskin KJ, Waters DL, Howman R, de Silva M, Liver disease and common bile duct stenosis in cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2005: 318: 340-6
99. Setchell KD, Smethurst P, Giunta AM, Colombo C. Serum bile acid composition in patients with cystic fibrosis . *Clin Chim Acta* 2000, 151:101-8
100. Foundation CF, Patient Registry 2000 Anual Report. In: Cystic fibrosis Foundation, 2000, Bethesda, MD
101. Scott R, Lama M, Tanner MS. Prevalence of liver disease in cystic fibrosis. *Arch dis child* 2007; 66:698-701
102. Colombo C, apostolo MG, Ferrari M. Analysis of risk factors for the development of liver diasease associated with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2004;124: 393- 9
103. Lindbland A, Glauman H, Strandvik B. Natural history of liver disease in cystic fibrosis. *Hepatology* 2005; 30: 1151-8
104. Lamireu T, Monnereau S, Martin S. Epidemiology of liver disease in cystic fibrosis: a longitudinal study. *J Hepatology* 2004; 41: 920-5

105. Ramsey BW, Farrell PM, Pencharz PB, the Consensus Committee. Nutritional assessment and management in cystic fibrosis: a consensus report. *Am J Clin Nutr* 2007;55:108–16.
106. Ellis L, Kalnins D, Corey M, Brennan J, Pencharz P, et al. Do infants with cystic fibrosis need a protein hydrolysate formula? A prospective, randomized, comparative study. *J Pediatr* 2008;132: 270–6.
107. Dodge JA, Turck D. Cystic fibrosis: nutritional consequences and management. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20:531–46
108. Hakim F, Kerem E, Rivlin J, Bentur L, Stankiewicz H, et al. Vitamins A and E and pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45:347–53
109. Michel SH, Maqbool A, Hanna MD, Mascarenhas M. Nutrition management of pediatric patients who have cystic fibrosis. *Pediatr Clin North Am* 2009;56:1123–41
110. Ramsey BW, Farrell PM, Pencharz PB, the Consensus Committee. Nutritional assessment and management in cystic fibrosis: a consensus report. *Am J Clin Nutr* 2002;55: 108–16.
111. Nasr SZ, Drury D. Appetite stimulants use in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2008;43:209–92
112. Hardin DS, Ellis KJ, Dyson M, Rice J, McConnell R, et al. Growth hormone decreases protein catabolism in children with cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86: 4424–8.

113. Hardin DS, Sy JP. Effects of growth hormone treatment in children with cystic fibrosis: the National Co-operative Study experience. *J Pediatr* 2007;131(Pt 1):S65–9
114. Huseman CA, Colombo JL, Brooks MA, Smay JR, Greger NG, et al. Anabolic effect of biosynthetic growth hormone in cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol* 2006;22:90–5
115. Schnabel D, Grasemann C, Staab D, Wollmann H, Ratjen F, German Cystic Fibrosis Growth Hormone Study Group. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the metabolic and respiratory effects of growth hormone in children with cystic fibrosis. *Pediatrics* 2007;119:e1230–8.
116. Hardin DS, Ferkol T, Ahn C, Dreimane D, Dyson M, et al. A retrospective study of growth hormone use in adolescents with cystic fibrosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005;62:560–6
117. Bucuvalas JC, Chernausek SD, Alfaro MP, Krug SK, Ritschel W, et al. Effect of insulinlike growth factor-1 treatment in children with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33:576–81
118. Vázquez K, Alejandre A, Sancho M. Descripción clínica de pacientes con fibrosis quística en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias 1995-2008 *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2009; 22:84-91
119. Macri CN, de Gentile AS, Manterola A, et al. Epidemiology of cystic fibrosis in Latin America: preliminary communication. *Pediatr Pulmonol* 1991; 10: 249-53
120. Yen E, Quinton MS, Browitz D. Better Nutritional Status in early Childhood is Associated with Improved clinical Outcomes and survival in Patients with Cystic Fibrosis *J Pediatr* 2013; 162:530-5

121. Park R, Grand R. Gastrointestinal manifestations in cystic fibrosis. *Gastroenterology* 2001;81:1143-61
122. Khalil L, El Chammas, Nisreen Rumman, Vi Lier Goh Rectal prolapse and cystic fibrosis *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 60: 110-2
123. Heine C, Parada M, Gil R Síndrome de obstrucción intestinal distal en pacientes con fibrosis quística. *Rev Med Chile* 2010;138:68-72
124. Lindley KJ. Pancreatic involvement: Clinical manifestations, pathophysiology and new treatments, En: Bush A, Alton EFWF, Davies JC, Griesenbach U, Jaffe A, editores. *Cystic fibrosis in the 21st Century*, *Prog Respir Res*. Basel: Karger; 2006; vol 34. P. 242-50.
125. Lay R, Vásquez M, Puga Y Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium: population variation of common cystic fibrosis mutations *Hum Mutat* 2008; 4: 167-77.
126. Orozco L, Velázquez R, Zielenski J, Tsui LP. Spectrum of CFTR mutations in Mexican cystic fibrosis patients: identification of five novel mutations *Hum Genet* 2008; 106: 360-5.
127. Uijterschout L, Nuijsink M, Hendriks L Iron deficiency occurs frequently in children with cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology* 2014;49: 458-62
128. Goss H, Mayer N, Kronmal A, Williams J, Ramsey BW Laboratory parameter profiles among patients with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis* 2007; 6: 117-23
129. Lindlad A, Glaumann H, Strandvick B. Natural history of liver disease in cystic fibrosis. *Hepatology* 1999;30:1151-8
130. Leeuwen L, Magoffin AK, Fitzgerald DA Cholestasis and meconium ileus in infants with cystic fibrosis and their clinical outcomes *Arch Dis Child* 2014; 5: 443-7
131. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA Clinical Practice Guidelines on Growth and Nutrition Subcommittee, Evidence based practice recommendations for nutrition related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J Am Diet Assoc* 2008;108:832-9

132. Zemel BS, Kawchak DA, Cnaan A, Zhao H, Scanlin TF, et al. Prospective evaluation of resting energy expenditure, nutritional status, pulmonary function, and genotype in children with cystic fibrosis. *Pediatr Res* 2006;40:578–86.
133. Ellis L, Kalnins D, Corey M, Brennan J, Pencharz P, et al. Do infants with cystic fibrosis need a protein hydrolysate formula? A prospective, randomized, comparative study. *J Pediatr* 2008;132:270–6.
134. Ramsey BW, Farrell PM, Pencharz PB The Consensus Committee. Nutritional assessment and management in cystic fibrosis: a consensus report. *Am J Clin Nutr* 2007;55:108–16.