



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**“ALTERACIONES HIDROELECTROLÍTICAS COMO MANIFESTACIÓN
CLÍNICA DE FIBROSIS QUÍSTICA EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA EN LOS ÚLTIMOS 10 AÑOS”**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

Dr. Nelson Santiago Reina Bedon.

TUTOR:

Dr. Gabriel Gutiérrez Morales





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

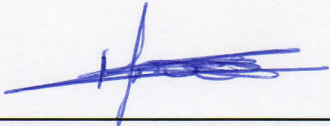
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

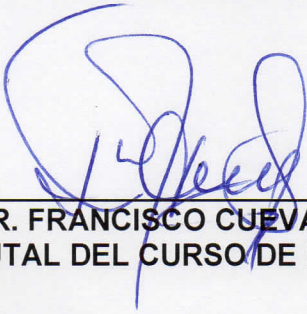
“ALTERACIONES HIDROELECTROLÍTICAS COMO MANIFESTACIÓN CLÍNICA DE FIBROSIS QUÍSTICA EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA EN LOS ÚLTIMOS 10 AÑOS”



DR. JOSE M. REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



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



DR. FRANCISCO CUEVAS SCHACHT
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA



TUTOR DE TESIS
DR. GABRIEL GUTIERREZ MORALES

Dedicatoria:

A mi madre, quien siempre tengo presente y a quien extraño mucho.
A mi padre, ejemplo de trabajo y superación.
A mis hermanos por su apoyo incondicional.

A mi hija y esposa quienes dieron sentido a mi vida y la razón por la cual hacen
que todo valga la pena.

INDICE

1.- ANTECEDENTES.....	5
2.- EPIDEMIOLOGÍA	5
3.- GENÉTICA.....	6
4.- FISIOPATOLOGÍA	7
5.- MANIFESTACIONES CLÍNICAS	8
6.- MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN LA ESFERA RESPIRATORIA.....	8
7.- MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN LA ESFERA GASTROINTESTINAL.....	10
8.- MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN LA ESFERA NUTRICIONAL.....	11
9.- OTRAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	12
9.1 ALTERACIONES HIDROELECTROLÍTICAS	12
9.2 SÍNDROME DE PSEUDO-BARTTER (hiponatremia, hipocloremia, hipopotasemia y alcalosis metabólica).....	13
10.- DIAGNÓSTICO.....	14
11.- TRATAMIENTO	15
12.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	18
13.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	19
14.- JUSTIFICACIÓN.....	19
15.- OBJETIVO GENERAL.....	20
16.- OBJETIVOS ESPECÍFICOS	20
17.- MATERIAL Y MÉTODO	21
18.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	27
19.- RESULTADOS.....	28
20.- DISCUSIÓN.....	41
21.- CONCLUSIONES.....	44
22.- BIBLIOGRAFÍA	45
23.- CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	49
24.- ANEXOS	50

RESUMEN

Título	Alteraciones hidroelectrolíticas como manifestación clínica de fibrosis quística en pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en los últimos 10 años.
Objetivo general Objetivos específicos	<p>- Determinar la frecuencia de trastornos hidroelectrolíticos como presentación clínica inicial en pacientes diagnosticados con FQ en el Instituto Nacional de Pediatría INP en los últimos 10 años.</p> <p>-Establecer el número de pacientes que cumplieron con los criterios diagnósticos de alguno o de todos los siguientes trastornos hidroelectrolíticos: hiponatremia, hipocloremia, hipopotasemia, hiperbicarbonatemia, SSB y FQ.</p> <p>-Identificar que alteración hidroelectrolítica predomina en los pacientes ingresados al estudio.</p> <p>-Especificar el tipo de tratamiento y la duración necesaria para corregir él o los disturbios hidroelectrolíticos antes mencionados en pacientes con FQ</p>
Métodos	Se revisó la base de datos de los pacientes atendidos en el departamento de Neumología del Instituto Nacional de Pediatría con el diagnóstico de Fibrosis quística (FQ). Con las variables seleccionadas; se estructuró una base de datos en el programa Excel que luego fue exportado al programa estadístico SPSS versión 21, en el cual se llevó a cabo el análisis descriptivo. Para las variables cuantitativas continuas: edad, hiponatremia, hipopotasemia, hipocloremia, e hiperbicarbonatemia se expresa en medidas de tendencia central y con gráficos de en cajas y bigotes. Para las variables cualitativas nominales dicotómicas y politómicas se expresan en tablas de frecuencias, porcentajes y gráficos de barras.
Resultados	El total de expedientes atendidos en el Departamento de Neumología con diagnóstico de FQ fue 84. De estos, 22 cumplieron con criterios de síndrome de Pseudo Bartter, se excluyeron 5 por falta de datos. 17 se incluyeron en el análisis final. La incidencia de SSB en FQ fue de 20.2%. La edad promedio de diagnóstico de SSB fue 4.94 meses. 52% fueron masculinos y 47% femeninos. Casi la mitad del total (41%) son provenientes del Estado de México. A todos se realizó estudio molecular, se encontró 6 variables patológicas en 8 pacientes. El 70% fueron diagnosticados de SSB en primavera y verano. Síntomas respiratorios se presentaron en el 52% y síntomas digestivos en el 64%. El 70% (n=12) presentaron SSB como primera manifestación clínica de FQ. De estos; en 8 se sospechó FQ como causa subyacente del SSB. En los 4 restantes no se sospecho de FQ. El promedio de estancia hospitalaria cuando se diagnosticó SSB fue 36.7 días.
Conclusiones	La alcalosis metabólica hiponatrémica, hipopotasémica e hipoclorémica se considera una forma de presentación clínica poco frecuente en FQ, por lo que todo médico de primer contacto, pediatra o especialista debe estar sensibilizado con esta información; ya que puede ser una oportunidad para realizar una sospecha diagnóstica oportuna de FQ; permitiendo la instauración de un tratamiento temprano, estrategia que ha demostrado mejorar el pronóstico a largo plazo en estos pacientes.

1.- ANTECEDENTES

La Fibrosis Quística (FQ) es considerada una enfermedad crónica multisistémica de herencia autosómica recesiva que afecta la función del gen regulador de conductancia transmembrana epitelial (CFTR por sus siglas en inglés); el cual funciona como un transportador de iones en células epiteliales de distintos tejidos, y su disfunción genera entre otras cosas; secreciones más viscosas y deshidratadas que condiciona cambios locales y sistémicos, generando complicaciones a corto y largo plazo con una disminución importante en la calidad y esperanza de vida en aquellos individuos que la padecen.¹

Los primeros indicios de esta enfermedad se registran a finales del siglo XV con un refrán irlandés que reza: <<Ay de aquel niño que al ser besado en la frente sabe salado. Él está embrujado y pronto morirá>>.¹ Considerando a esta enfermedad producto de embrujos y hechizos. Por fortuna, y con el pasar del tiempo, poco a poco se fueron describiendo hallazgos característicos que permitieron la comprensión y el entendimiento que actualmente poseemos sobre FQ; desde 1936 donde Guido Fanconi von Grebel utilizó por primera vez el término “fibrosis quística” para describir la asociación entre insuficiencia pancreática exocrina y enfermedad pulmonar crónica en niños, pasando por los años 80 cuando se descubrió el gen y la primera mutación en CFTR, hasta el desarrollo de terapias moleculares y genéticas.^{1 2}

2.- EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que a nivel mundial existen 70000 personas que sufren FQ con una elevada prevalencia en el Norte de América, Europa y Australia.³ La incidencia de esta enfermedad difiere de manera importante según la región estudiada, por lo que en el pasado se pensaba que era exclusiva de población caucásica. Así, FQ es el trastorno genético más frecuente en población blanca americana 1:3500 nacidos vivos, en Europa 1 por cada 2000 a 3000 nacidos vivos, pero en Japón es de 1:100000-35000 nacidos vivos.³ Hoy se conoce que ningún grupo étnico está libre de ser afectado por esta enfermedad. En América Latina se estima que 1 de cada 1600-14000 nacidos vivos sufre de FQ; y la incidencia pueden variar desde 1:8500

nacidos vivos en México, 1:6000-7000 nacidos vivos en Argentina, a 1:4000 nacidos vivos en Chile.⁴

Este comportamiento heterogéneo dentro de las distintas poblaciones mundiales puede obedecer al gran espectro de mutaciones del gen CFTR y además a la composición étnica presente en cada región. Por ejemplo, en poblaciones caucásicas donde la mutación Delta F508 es sumamente frecuente; la búsqueda de 5 mutaciones en el gen CFTR (Delta F508, G542X, N1303K, R553X y G551D) logra la detección del 90% de los alelos de FQ, mientras que en la población mexicana se requiere el análisis de 34 mutaciones para la caracterización de apenas 75% de todos los cromosomas afectados; demostrando la gran diversidad étnica mexicana.⁵ De hecho, Orozco y col. reportó que México es uno de los países con mayor número de mutaciones; incluso siete de ellas se reportaron por primera vez en este país: 2055del9→A, 1924del7, W1098C, 846delT, P750L, 4160insGGGG y 297-1G→A.⁶

3.- GENÉTICA

La FQ es una enfermedad ocasionada por variantes patogénicas en el gen que codifica para la proteína CFTR, localizada en el brazo largo del cromosoma 7.⁷ Esta proteína funciona como un canal de cloruro; que a su vez regula otros canales iónicos distribuidos en distintos tejidos del organismo entre ellos: pulmones, páncreas, hígado, intestino, glándulas sudoríparas y epidídimo.⁸ La mutación del CFTR se ha dividido en 6 diferentes clases; dependiendo del lugar donde se lleva a cabo la lectura, ensamblaje, biosíntesis y función de esta proteína; es decir, desde la transcripción de la información en el núcleo hasta la expresión en la superficie celular como CFTR “madura” pero disfuncional o con una vida media más corta.⁹

La **figura 1** esquematiza una proteína CFTR normal, los defectos en CFTR y ejemplos específicos de mutaciones para cada grupo.

4.- FISIOPATOLOGÍA

La ausencia, estructura anormal o disfunción del CFTR presenta repercusiones a distintos niveles en los órganos y tejidos que en condiciones normales expresan esta proteína. Así, por ejemplo; a nivel pulmonar esta disfunción será responsable de cambios en la reología del moco que recubre las vías aéreas produciendo secreciones más espesas viscosas y adherentes que dificultan su eliminación.¹⁰ Dichos cambios ocasionan obstrucción progresiva de la vía aérea, y susceptibilidad a colonización e infecciones recurrentes por patógenos (*Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* y *P. aeruginosa*) que generan una respuesta caracterizada por un infiltrado celular inflamatorio; especialmente neutrófilos que liberan enzimas proteolíticas y elastasas responsables de producir mayor inflamación y daño local, debilitando la pared estructural de los bronquios y generando moco más espeso por las grandes cantidades de Ácido desoxirribonucleico (ADN) y proteínas de matriz celular liberados por la degranulación de estas células. Lo que predispone a la formación de bronquiectasias y a un círculo vicioso caracterizado por obstrucción, inflamación e infección.¹⁰

A nivel gastrointestinal, un mal funcionamiento del CFTR genera alteraciones en el flujo de las secreciones a nivel biliar y pancreático ocasionando datos de mala absorción intestinal (falta de medro, déficit de vitaminas liposolubles, esteatorrea, heces explosivas y abundantes). Así como enfermedad hepática y pancreática progresiva. En el intestino las secreciones más espesas predisponen a obstrucción intestinal y prolapso rectal.¹¹

En las glándulas sudoríparas existe una pérdida aumentada de cloruro de sodio (NaCl) en las secreciones producidas por dichas glándulas; lo que constituye la base para el diagnóstico de esta enfermedad.¹² La **Figura 2** esquematiza la pérdida de NaCl en sudor por disfunción del CFTR.

5.- MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cuadro clínico característico de un paciente que sufre FQ incluye la obstrucción pulmonar, las infecciones pulmonares frecuentes y la insuficiencia pancreática que ocasiona inadecuada ganancia ponderal con datos de mala absorción intestinal y esteatorrea, junto con niveles de cloruro en sudor elevados. Sin embargo, el espectro de la enfermedad puede ser más amplio; e incluir presentaciones atípicas con síntomas poco comunes. En este sentido se puede describir características clínicas según la edad de presentación; así por ejemplo se han descrito hallazgos prenatales como intestino hiperecogénico, o calcificaciones peritoneales secundarias a peritonitis por meconio; hasta cuadros que se presentan en la adolescencia o edad adulta con infertilidad.¹³

En lactantes y preescolares el cuadro clínico puede incluir íleo meconial, síntomas respiratorios caracterizados por neumopatía con síntomas supurativos, datos de sobre distensión pulmonar en radiografías, pruebas de función respiratoria con patrón obstructivo, y falla de medro. A medida que progresa la enfermedad se produce bronquiectasias, infecciones pulmonares recurrentes por aumento de la carga bacteriana ocasionando tos, fiebre, taquipnea, cambios en la reología del moco, anorexia y pérdida de peso junto a una pérdida aguda de la función pulmonar.¹⁴

6.- MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN LA ESFERA RESPIRATORIA

6.1 Enfermedad sinopulmonar. - la mayoría de los pacientes con FQ desarrollan enfermedad de los senos nasales. Las radiografías revelan una opacificación de los senos paranasales en el 90 al 100 por ciento de los pacientes mayores de ocho meses. La poliposis nasal se observa en el 10 al 32 por ciento de los pacientes. La enfermedad de los senos nasales puede presentarse con congestión nasal crónica, dolores de cabeza, tos causada por goteo retro nasal crónico y trastornos del sueño. Las infecciones de los senos nasales pueden desencadenar una exacerbación de las vías respiratorias inferiores en algunos pacientes, aunque los

organismos que se encuentran en los senos nasales no siempre coinciden con los obtenidos de los pulmones.¹⁵

6.2 Enfermedad supurativa endobronquial crónica. - las manifestaciones respiratorias de la FQ generalmente comienzan con una tos recurrente que gradualmente se vuelve persistente. En los lactantes, esto puede manifestarse como episodios prolongados o recurrentes de bronquiolitis con taquipnea y sibilancias. Con el tiempo, la tos se produce a diario, se vuelve productiva y, a menudo, paroxística. La naturaleza productiva de la tos puede pasarse por alto en los niños pequeños, que tienden a tragar esputo.¹⁶

6.3 Bronquiectasias. - es una anomalía del árbol bronquial, asociada con un deterioro del aclaramiento mucociliar en las vías respiratorias. Comienza como una dilatación leve de áreas de las paredes bronquiales (bronquiectasias fusiformes) y puede progresar a expansiones casi globulares del árbol bronquial (bronquiectasias saculares); el taponamiento mucoso crónico y la infección crónica causan cambios irreparables en las vías respiratorias y el daño avanza a la etapa de bronquiectasias irreversibles e insuficiencia respiratoria progresiva.¹⁶

6.4 Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA): aunque la enfermedad fúngica invasiva es rara en pacientes con FQ, la ABPA se reconoce cada vez más en pacientes con FQ. Los síntomas son similares a los de la enfermedad pulmonar progresiva típica de la FQ. Sin embargo, la exacerbación marcada de las sibilancias o el deterioro inexplicable de la función pulmonar a pesar de la terapia con antibióticos en pacientes con FQ debe dar lugar a una evaluación cuidadosa de este trastorno. Se caracteriza patológicamente por impactación mucoide de los bronquios, neumonía eosinofílica y granulomatosis broncocéntrica, además de las características histológicas del asma. Los criterios clínicos obligados para su diagnóstico deben incluir: niveles de IgE detectables contra *Aspergillus fumigatus* (> 0,35 kU / L), positividad de la prueba cutánea de *Aspergillus*, concentración sérica total elevada de IgE (típicamente > 1000 UI / ml, pero si el paciente cumple con todos los demás criterios, un valor de IgE <1000 UI / ml puede ser aceptable). Entre los criterios adicionales se encuentran: precipitación de anticuerpos séricos contra A.

fumigatus o niveles elevados de IgG específica de *Aspergillus fumigatus* (> 27 mg / L), opacidades pulmonares radiográficas compatibles con ABPA y recuento total de eosinófilos > 500 células / microlitro en pacientes sin tratamiento previo con glucocorticoides.¹⁷

6.5 Hipertensión pulmonar. - la enfermedad pulmonar crónica avanzada en la FQ puede complicarse por hipertensión pulmonar, que se correlaciona con la gravedad de la enfermedad pulmonar, probablemente mediada por hipoxemia alveolar, acidosis, hipercapnia e inflamación sistémica crónica. Se asocia con una supervivencia significativamente peor. En la mayoría de los casos, los pacientes tienen un compromiso pulmonar severo (Volumen espiratorio forzado en un segundo [FEV 1] <40 por ciento del predicho, hipoxemia o hipercapnia).¹⁸

7.- MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN LA ESFERA GASTROINTESTINAL

La insuficiencia pancreática exocrina está presente desde el nacimiento en aproximadamente dos tercios de los pacientes y un 25% adicional desarrolla insuficiencia pancreática durante los primeros años de vida, de modo que la mayoría de los pacientes presentan malabsorción de grasas al año de edad.¹⁹

La pancreatitis aguda o recurrente secundaria a la secreción pancreática ductular y acinar defectuosa se desarrolla en aproximadamente el 10% de los pacientes con FQ con suficiencia pancreática, pero es poco común entre aquellos con insuficiencia pancreática sintomática.²⁰

EL íleo meconial se presenta en el 10 al 20 % de los recién nacidos con FQ. El síndrome de obstrucción intestinal distal (DIOS) que se caracteriza por dolor abdominal tipo cólico en fosa ilíaca derecha, secundario a una obstrucción total o parcial del intestino delgado se puede presentar a cualquier edad y hasta en un 47% en pacientes con FQ.²¹

El prolapso rectal ocurre en aproximadamente el 3% de los niños y a la inversa, el 3% de los niños con prolapso rectal tienen FQ. Está asociado a desnutrición,

estreñimiento y diarrea. Ocurre con más frecuencia en niños pequeños, pero puede afectar a cualquier edad.²²

La afección hepática puede tener una amplia gama de manifestaciones clínicas que van desde elevaciones intrascendentes de transaminasas hasta cirrosis con hipertensión portal. Su diagnóstico suele ser difícil ya que pueden permanecer asintomáticos hasta estados avanzados de la enfermedad, por lo que se recomienda control periódico con enzimas pancreáticas y estudios de imagen.²³

Los trastornos reportados de la vesícula biliar asociados con FQ son micro vesícula, colelitiasis y colecistitis. Los litos en vesícula se han reportado hasta en el 12% de los pacientes y por lo general son asintomáticos. El cólico biliar recurrente o severo puede justificar una colecistectomía.²⁴

8.- MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN LA ESFERA NUTRICIONAL

Los niños y adolescentes con FQ con frecuencia tienen un retraso en el crecimiento causado por la combinación de malabsorción, aumento de las necesidades energéticas y reducción del apetito, lo que convierte a este ámbito en uno de los pilares del tratamiento. Se informa una amplia gama de requisitos de energía en personas con FQ, que van desde lo normal hasta el 150 por ciento de lo normal. Al igual que en resto de la población pediátrica un indicador de adecuado crecimiento y por ende buen estado nutricional es el índice de masa corporal (IMC); Los niños con un IMC entre el percentil 10 y 50 son generalmente considerados en riesgo nutricional, y aquellos con un IMC por debajo del percentil 10 requieren de rehabilitación nutricional. Como se indicó anteriormente la disfunción pancreática provocan malabsorción de grasas, lo que predispone a los pacientes a deficiencias de las vitaminas liposolubles: A, D, E y K.²⁵

La salud ósea es parte fundamental dentro de la evaluación nutricional en niños con FQ y su alteración puede condicionar enfermedad. La enfermedad ósea en FQ se caracteriza por disminución de la densidad mineral, aumento de las tasas de fracturas y cifosis, incluso entre aquellos con suficiencia pancreática. Por lo que se recomienda una determinación anual de los niveles de calcio, fósforo, hormona

paratiroidea y 25-hidroxivitamina D. Además, los niños deben tener una evaluación de la densidad ósea utilizando absorciometría de energía dual de rayos X (DXA) a partir de ocho años de edad.²⁶

9.- OTRAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS

9.1 ALTERACIONES HIDROELECTROLÍTICAS

FQ por si sola puede provocar alguno de estos trastornos: hiponatremia (< 134 mmol/l), hipopotasemia (< 3.5 mmol/l), hipocloremia (< 100 mmol/l) e hiperbicarbonatemia (>27 mmol/l). Sin embargo, existe pocos documentos que analicen este problema. En una revisión de 262 pacientes con FQ y alteraciones hidroelectrolíticas; en 223 se midió cloro sérico (219 presentaban hipocloremia). En 218 se midió sodio (206 presentaban hiponatremia), en 199 se midió potasio (161 tuvo hipopotasemia) y en 205 se midió bicarbonato (188 presentaron hiperbicarbonatemia).²⁷ En esta serie se excluyeron a aquellos sujetos que registraban uso de medicamentos (por ejemplo, diuréticos), comorbilidades como diabetes mellitus o pérdidas intestinales como diarrea aguda. Tres cuartas partes de los pacientes tenían menos de 2.5 años de edad cuando desarrollaron los disturbios hidroelectrolíticos y aproximadamente el 60% de los pacientes debutaron con alguno de estos trastornos hidroelectrolíticos antes de que se sospechara de FQ. Al momento del diagnóstico de FQ los pacientes pueden presentar alteraciones hidroelectrolíticas; por ejemplo: la hiponatremia se registró en 19 de 20 pacientes al momento del diagnóstico de FQ en Brasil. En Jordania se encontró hipopotasemia, hiponatremia e hiperbicarbonatemia en 10 de 110 pacientes al momento del diagnóstico de FQ, en 4 de 13 pacientes peruanos y cinco de 120 pacientes indios.²⁷

La fisiopatología responsable de los disturbios hidroelectrolíticos encontrados en pacientes con FQ responden a varias teorías:

aumento en la pérdidas de cloruro de sodio a través del sudor o aporte inapropiado de sodio o líquidos en la dieta, que en conjunto ocasiona una depleción de volumen extracelular, anudado a que los pacientes con FQ presentan un cuadro clínico menos evidente de esta depleción de volumen (piel pálida, llenado capilar

prolongado, pérdida de turgencia en la piel o ausencia de lágrimas y mucosas secas) comparados con sujetos sanos. En los pacientes con FQ y que aparentan un adecuado estado de hidratación; presentaban excreciones de sodio urinario bajos y aumento en los niveles de renina y aldosterona, proponiendo un estado de condición crónica donde predomina la depleción de volumen.²⁸

9.2 SÍNDROME DE PSEUDO-BARTTER (hiponatremia, hipocloremia, hipopotasemia y alcalosis metabólica).

Como se mencionó en el apartado de fisiopatología; la disfunción del CFTR genera pérdidas excesivas de cloruro de sodio (NaCl) a través del sudor, generando una depleción de sal en estos niños. En respuesta a este estímulo se activa el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) con el objetivo de producir una reabsorción compensatoria de sodio por la aldosterona, sin embargo; al mismo tiempo esta hormona también ocasiona la secreción de potasio K⁺ e hidrogeniones H⁻ en los conductos colectores renales generando hipopotasemia y alcalosis metabólica. La agrupación de estos disturbios electrolíticos: hiponatremia, hipocloremia, hipopotasemia y alcalosis metabólica se conoce como síndrome de Pseudo-Bartter (SSB). Estos trastornos pueden estar presentes y ser recurrentes incluso antes de que se sospeche en FQ.²⁹

La fisiopatología del SSB se resume en la **Figura 3**. Inicia con disfunción del CFTR, seguido por la pérdida de cloruro de sodio en sudor, depleción de sal, activación del SRAA y finalmente hipopotasemia y alcalosis metabólica.

SSB puede ser la manifestación clínica inicial de FQ por lo que se debe tener en mente como diagnóstico diferencial en todo lactante con hipopotasemia inexplicable, hiponatremia, hipocloremia y alcalosis metabólica.

El nombre de SSB es debido a que estas alteraciones tienen un gran parecido con las que se producen en las tubulopatías hereditarias conocidas como síndrome de Bartter y síndrome de Gitelman. Sin embargo, en estas últimas la función tubular renal está alterada, a diferencia de la función tubular en el niño con FQ y SSB que se mantiene intacta. En este sentido en el síndrome de Bartter existe una absorción defectuosa de NaCl en la rama ascendente del asa de Henle, y en el síndrome de

Gitelman el defecto radica en un cotransportador defectuoso de NaCl sensible a tiazidas localizado en el túbulo contorneado distal. Los pacientes con SSB y Bartter clásico se pueden diferenciar ya que en estos últimos la enfermedad suele presentarse de manera más temprana, la alcalosis metabólica tiende a ser más grave y tienen una mayor excreción fraccionada de sodio y cloruro.³⁰

Esta presentación clínica peculiar de alteraciones hidroelectrolíticas en pacientes con FQ, ha permitido que ciertos grupos aprovechen estas características para generar una sospecha fundada de FQ; principalmente en países con recursos económicos bajos o en donde las pruebas de cloruro en sudor, o el estudio genético del CFTR no está ampliamente disponible.³¹

Para la prevención de SSB en niños con FQ las guías de atención internacionales recomiendan una suplementación rutinaria de sodio en la dieta; ya que el aporte de este electrolito en la leche humana o en las fórmulas infantiles es insuficiente para el niño con FQ, que como se mencionó anteriormente presenta pérdidas aumentadas de NaCl en el sudor en comparación con niños sin FQ. Se recomienda suplementación de 1 hasta 4 mEq por kilo por día.³²

Todo niño con SSB, falla de medro y deshidratación debe ser ingresado para una terapia de reanimación hídrica por vía intravenosa. Para el manejo se recomienda soluciones cristaloides mixtas, glucosada al 5% y Cloruro de potasio 15 a 25 mEq por litro.³³

10.- DIAGNÓSTICO

Se basa en hallazgos clínicos compatibles con confirmación bioquímica o genética. La prueba de cloruro en sudor es el pilar de la confirmación de laboratorio. Los criterios diagnósticos deben incluir: síntomas clínicos consistentes con FQ en al menos un sistema u órganos o un resultado positivo en el tamiz neonatal o tener un hermano con FQ junto con evidencia de disfunción del CFTR dado por: cloruro en sudor elevado ≥ 60 mmol / L, presencia de dos mutaciones causantes de enfermedad en el gen CFTR, una de cada alelo parental o una diferencia de potencial nasal alterada.³⁴

Cloruro en sudor. - sigue siendo el método de oro para el diagnóstico de FQ. Se realiza mediante la recolección de sudor con iontoforesis de pilocarpina y mediante la determinación química de la concentración de cloruro. Un cloruro en el sudor ≤ 29 mmol / L es normal. Niveles entre 30 a 59 mmol / L es intermedio. Este resultado sugiere una posible FQ y requiere una evaluación adicional repitiendo las pruebas de cloruro en el sudor y también la secuenciación de *CFTR*. Y niveles ≥ 60 mmol / L es anormal. Si se confirma en una segunda ocasión, esto es suficiente para confirmar el diagnóstico de FQ en pacientes con síntomas clínicos.³⁵

Diagnóstico molecular. – es parte del estudio estándar de cribado neonatal en países desarrollados. Si se detectan dos mutaciones que causan FQ y la prueba del sudor es intermedia o positiva, se confirma el diagnóstico de FQ. Si no se identifican dos mutaciones causantes de FQ, debe repetirse la prueba del sudor.³⁶

11.- TRATAMIENTO

FQ es una enfermedad multisistémica que obliga a los cuidadores de salud que ven estos pacientes a trabajar de manera multidisciplinaria formando equipos de trabajo que incluyan médicos, enfermeras, dietistas, terapeutas respiratorios, fisioterapeutas y trabajadores sociales. Quienes tienen la obligación de evaluar a intervalos regulares aspectos como: las infecciones de los senos nasales, el estado nutricional, el control de la glucosa y los problemas psicosociales.

11.1.- Tratamiento de la afección Pulmonar.

Limpieza de las vías respiratorias.- la DNasa es una endonucleasa que disminuye la viscosidad del esputo purulento de la FQ al escindir hebras largas de ADN desnaturalizado que se liberan por la degeneración de los neutrófilos, lo que ayuda a hacer más fluido el esputo de los pacientes con FQ. Su uso redujo la tasa de exacerbaciones agudas en comparación con placebo o ningún tratamiento La solución salina hipertónica inhalada o manitol ayuda a hidratar la mucosidad espesa que está presente en las vías respiratorias de los pacientes con FQ y su uso se sugiere desde edades tempranas.³⁷

Fisioterapia pulmonar. - se debe alentar a todos los pacientes con FQ a que utilicen algún tipo de fisioterapia pulmonar para eliminar las secreciones. Esta recomendación se basa en el reconocimiento de que las secreciones purulentas retenidas son una causa importante de obstrucción del flujo de aire y lesión de las vías respiratorias en la FQ. Se pueden utilizar diversas técnicas para la fisioterapia torácica, y no hay pruebas de que difieran en eficacia.³⁸⁻³⁹

Broncodilatadores. - la obstrucción del flujo de aire es una característica central de la enfermedad pulmonar por FQ y es causada por varios mecanismos, que incluyen taponamiento bronquial por secreciones purulentas, engrosamiento de la pared bronquial debido a inflamación y destrucción de las vías respiratorias. Muchos pacientes con FQ muestran algunos signos de hiperreactividad bronquial, indicados por una mejora aguda en el FEV 1 después de la administración de agonistas beta-adrenérgicos, fármacos anticolinérgicos y / o teofilina ; la mayor respuesta se observa en aquellos que tienen una enfermedad pulmonar general más leve.⁴⁰

Azitromicina. - los beneficios de la terapia crónica con azitromicina para la FQ se han atribuido a un efecto antiinflamatorio. Se sugiere desde los seis años o más que están infectados crónicamente con *P. aeruginosa*, pero también hay evidencia que recomienda iniciar azitromicina en el momento de un primer cultivo positivo para *P. aeruginosa* en niños de tan solo seis meses y continuar durante 18 meses con una dosis de 10 mg / kg (hasta un máximo de 500 mg por dosis) tres veces por semana. Dentro de los beneficios se reporta mejora en la función pulmonar (FEV 1) y reducción de las exacerbaciones pulmonares.⁴¹

11.2.- Tratamiento de las exacerbaciones agudas.

Los pilares fundamentales para el manejo de una exacerbación incluyen: antibióticos sistémicos, manejo de la obstrucción y soporte nutricional. El tratamiento con antibióticos sistémicos de los pacientes con exacerbaciones pulmonares agudas se recomienda en prácticamente todas las guías de consenso y las directrices recomiendan por lo menos un antibiótico para cubrir cada uno de bacterias patógenas que se cultiva a partir de las secreciones respiratorias y dos antibióticos para *P. aeruginosa*.⁴²

11.3.- Tratamiento con moduladores de CFTR.

Los moduladores del regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) son una clase de fármacos que actúan mejorando la producción, el procesamiento intracelular y / o la función de la proteína CFTR defectuosa. Estos fármacos representan un avance importante en el tratamiento de la FQ porque se dirigen a la producción o función de la proteína CFTR mutante más que a sus consecuencias posteriores. Se recomienda para la mayoría de las personas con FQ que tienen 12 años o más y tienen mutaciones genéticas de *CFTR que* responden. Entre sus ventajas se incluyen: mejoran el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV 1) y la calidad de vida relacionada con los síntomas y reducen las exacerbaciones pulmonares agudas.⁴³

11.4.- Prevención y Tratamiento de los disturbios hidroelectrolíticos en FQ.

El contenido de sal de una dieta normal, en la leche materna y en las fórmulas infantiles puede ser inadecuado para satisfacer las necesidades nutricionales generales de los pacientes con fibrosis quística. Por tanto, se ha recomendado que a los lactantes con FQ que se alimentan con leche materna o fórmula láctea se les proporcione normalmente un suplemento de cloruro de sodio de 3 mmol / kg de peso corporal. Esta dosis debe aumentarse a 5-6 mmol / kg de peso corporal en circunstancias como clima caluroso, clima árido, calefacción excesiva de la casa o actividad deportiva.³²

12.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La FQ es una enfermedad potencialmente mortal, con mal pronóstico a corto y largo plazo, que disminuye considerablemente la calidad de vida de quien lo padece y representa una carga familiar importante. En México, no se conocen estadísticas exactas sobre su incidencia, sin embargo, se estima que puede afectar a 1 de cada 8500 nacidos vivos.⁴ Lo que obliga al profesional en atención de salud a mantenerse familiarizado con las características clínicas, las formas de presentación y los métodos diagnósticos actuales; para ofrecer un diagnóstico o referencia oportuno; ya que el inicio temprano del tratamiento puede influir en el pronóstico de la enfermedad.⁴⁴

Una de las características clínicas poco habituales de presentación reportados en niños con FQ, son los disturbios hidroelectrolíticos. En este sentido, los estudios con calidad adecuada que abordan este tema son escasos. Se encontró una revisión sistemática realizada por Scurati-Manzoni y colaboradores, quienes analizaron un total de 101 reportes publicados desde 1951 hasta el 2013 y de estos, solo 9 provinieron de Latinoamérica ²⁷ reflejando la poca frecuencia de esta particular presentación clínica junto a una falta de registro estandarizado de los datos, que permitan un análisis periódico y actualizado, especialmente en países subdesarrollados.

En México en el 2016 se publicó un reporte de una lactante femenina de 5 meses de edad con antecedente de dos eventos de deshidratación. Acudiendo por tercera ocasión debido a tos crónica, mala tolerancia oral, rechazo a las tomas y falla de medro. Se descartó diagnósticos como tuberculosis, enfermedad por reflujo gastroesofágico y alteración en la mecánica de la deglución. Por la persistencia de alcalosis metabólica, hiponatremia, hipocloremia e hipopotasemia se sospechó FQ, confirmándose posteriormente con prueba de cloruro en sudor y estudio genético. Recomendando que, en los pacientes con deshidrataciones hiponatrémicas frecuentes, hipocloremia e hipopotasemia; se debe considerar FQ como un diagnóstico diferencial.⁴⁵

El presente estudio desea conocer la frecuencia de trastornos hidroelectrolíticos ya sea como presentación clínica de inicio o como complicación en pacientes con FQ tratados en un hospital de referencia nacional en la ciudad de México.

13.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Los trastornos hidroelectrolíticos son en verdad una forma de presentación poco frecuente en pacientes con fibrosis quística atendidos en un hospital de referencia nacional en México?

14.- JUSTIFICACIÓN

Las alteraciones hidroelectrolíticas en FQ se empezaron a describir desde hace aproximadamente 60 años.⁴⁶ Una de las primeras series de casos reportada es la de A J Williams y colaboradores quienes describieron 3 casos de FQ y postración por calor en el verano de 1976 en Reino Unido, donde todos se caracterizaron por haber presentado deshidratación hiponatémica.⁴⁷

Hoy sabemos que los pacientes con FQ son más propensos a sufrir disturbios electrolíticos como hiponatremia, hipopotasemia, hipocloremia y elevaciones de bicarbonato en sangre como parte de la evolución natural de su enfermedad y secundario a un aporte inadecuado de líquidos, ingestión pobre de sodio y a un aumento en las pérdidas de cloruro y sodio en sudor, llegando a presentarse como un cuadro de tubulopatía renal, sin embargo, la función tubular renal en estos casos se mantiene intacta.^{29 30} Mas importante aún, es que estas alteraciones pueden ser parte del cuadro clínico inicial o debut de FQ en niños que acuden a urgencias con datos de deshidratación. Como lo demostró Ruddy y colaboradores en 1980; quienes reportaron a 3 lactantes que sufrieron deshidratación y alcalosis metabólica con sodio, cloro y potasio bajos en sangre; permitiendo establecer la sospecha de FQ en dos de ellos, confirmándose posteriormente a través del test de medición de cloruro en sudor. Recomendando desde aquel entonces que se incluya a la FQ como diagnóstico diferencial en niños que se presenten con estas características.⁴⁸

Dichas manifestaciones clínicas son de presentación poco frecuente en niños con FQ y solo se ha reportado pequeñas series de casos⁴⁹ además forman parte de un espectro clínico que en el pasado se denominaba atípico o FQ no clásica, términos actualmente no recomendados por la Fundación de Fibrosis Quística (CFF por sus siglas en inglés) ya que pueden generar confusión en familiares y cuidadores de salud.

Sin embargo, el pediatra, médico de urgencias, o especialista de cualquier rama que atiende a niños y adultos debe estar sensibilizado con la posibilidad de encontrar alteraciones hidroelectrolíticas y deshidratación como presentación clínica inicial de FQ, encontrando una oportunidad para generar una sospecha fundada de esta enfermedad multisistémica crónica y mortal que lo aproxime a un diagnóstico oportuno, especialmente en países de ingresos económicos medios y bajos donde el tamiz metabólico ampliado (estrategia de salud creada para un diagnóstico más temprano) no está disponible de manera universal aunado a la evidencia citada anteriormente, donde se sugiere que el inicio temprano del tratamiento específico de FQ mejora su pronóstico y estado nutricional a largo plazo.⁴⁴

15.- OBJETIVO GENERAL

Determinar la frecuencia de trastornos hidroelectrolíticos como presentación clínica inicial en pacientes diagnosticados con FQ en el Instituto Nacional de Pediatría INP en los últimos 10 años.

16.- OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Establecer el número de pacientes que cumplieron con los criterios diagnósticos de alguno o de todos los siguientes trastornos hidroelectrolíticos: hiponatremia, hipocloremia, hiperpotasemia, hiperbicarbonatemia, SSB y FQ.

Identificar que alteración hidroelectrolítica predomina en los pacientes ingresados al estudio.

Especificar el tipo de tratamiento y la duración necesaria para corregir los disturbios hidroelectrolíticos antes mencionados en pacientes con FQ

17.- MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo y transversal.

17.1.- Criterios de inclusión:

Todos los expedientes clínicos de pacientes que fueron diagnosticados con fibrosis quística a través de la medición de cloruros en sudor por parte del servicio de neumología del Instituto Nacional de Pediatría en los últimos diez años.

Expedientes clínicos de pacientes con FQ que registren alguna de las siguientes alteraciones hidroelectrolíticas: hiponatremia (< 135 mmol/l), hipopotasemia (< 3.5 mmol/l), hipocloremia (<100 mmol/l), hiperbicarbonatemia (> 27 mmol/l) o SSB.

17.2.- Criterios de exclusión:

Expedientes clínicos incompletos que no permitan el análisis adecuado de las variables.

Expedientes clínicos de pacientes con FQ que no hayan sufrido alteraciones hidroelectrolíticas.

Expedientes clínicos de pacientes con FQ que registren el uso de diuréticos o pérdidas gastrointestinales agudas como vómito o diarrea al momento del diagnóstico de hiponatremia, hipocloremia, hipopotasemia, hiperbicarbonatemia o SSB. Se incluirán las siguientes variables:

Tabla 1.- Variables incluidas en el estudio

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	TIPO VARIABLE	DE MEDICIÓN DE LA VARIABLE
Edad al momento del diagnóstico de FQ	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento	Cuantitativa continua	Meses

	hasta el diagnóstico de FQ		
Edad al momento del diagnóstico de síndrome de Pseudo-Bartter (SSB)	Tiempo que ha vivido una persona con FQ desde su nacimiento hasta el diagnóstico de SSB	Cuantitativa continua	Meses
Sexo	Conjunto de peculiaridades y rasgos que caracterizan a un individuo.	Nominal dicotómica	1.- Masculino 2.- Femenino
Grado de desnutrición	Se refiere al déficit de peso expresado en porcentaje que presenta el paciente comparado con el peso que debería tener para su edad. Usa el índice antropométrico peso para la edad. Se clasifica en Leve, Moderado y grave.	Nominal politómica	1.- Leve 2.- Moderado 3.- Grave
Fibrosis Quística	Enfermedad multisistémica de carácter recesivo, crónico y potencialmente mortal producido por alteraciones en la proteína CFTR que presenta una medición por	Nominal dicotómica	1.- Si 2.- No

	iontoforesis cuantitativa de Cl en sudor > 60 mmol/l o estudio genético positivo para variantes patogénicas de CFTR		
Prueba de Cloruro en Sudor	Prueba de oro para el diagnóstico de FQ que consiste en la obtención de una muestra de sudor a través de una estimulación eléctrica y pilocarpina en la piel. Se mide a través de iontoforesis cuantitativa la concentración de Cl en sudor. El resultado se expresa en mmol/L y se clasifica como: negativa < 40 mmol/l, indeterminada de 40 a 59 y positiva > 60 mmol/l	Nominal politómica	1.- Negativa 2.- Indeterminada 3.- Positiva
Síndrome de Pseudo-Bartter	Alteración hidroelectrolítica y del equilibrio ácido	Nominal dicotómica	1.- Si 2.- No

	<p>base que incluye: hiponatremia <135 mmol/l, hipopotasemia < 3.5 mmol/l, hipocloremia <100 mmol/l y alcalosis metabólica (Ph > 7.5 y bicarbonato > 27 mmol/l). Se caracteriza activación del SRAA y aumento en la secreción de K⁺ e H⁻ en los túbulos colectores renales.</p>		
Hiponatremia	<p>Alteración hidroelectrolítica caracterizada por la medición de sodio plasmático en una muestra simple de sangre con niveles inferiores a la normalidad (<135 mmol/L)</p>	<p>Cuantitativa continua</p>	<p>< 135 Milimoles sobre litro (mmol/Litro)</p>
Hipopotasemia	<p>Alteración hidroelectrolítica caracterizada por la medición de potasio plasmático en una muestra simple de sangre con niveles inferiores a la</p>	<p>Cuantitativa continua</p>	<p>< 3.5 Milimoles sobre litro (mmol/Litro)</p>

	normalidad (<3.5 mmol/L)		
Hipocloremia	Alteración hidroelectrolítica caracterizada por la medición de Cloro plasmático en una muestra simple de sangre con niveles inferiores a la normalidad (<100 mmol/L)	Cuantitativa continua	< 100 Milimoles sobre litro (mmol/Litro)
Hiperbicarbonatemia	Medición de bicarbonato plasmático en una muestra simple de sangre con niveles superiores a 27 mmol/l	Cuantitativa continua	>27 Milimoles sobre litro (mmol/Litro)
Alcalemia	Trastorno ácido base caracterizado por la medición del pH sanguíneo en una muestra de sangre arterial por arriba del valor norma (pH > 7,45)	Nominal dicotómica	1.- Si 2.- No
Alcalosis metabólica	Trastorno ácido base caracterizado por aumento en la concentración sérica de bicarbonato y pH medido en una	Nominal dicotómica	1.- Si 2.- No

	muestra simple de sangre. (pH > 7.45 y Bicarbonato más de 27 mmol/litro)		
Pérdidas intestinales de Cloruro de Sodio (NaCl)	Presencia de condiciones patológicas o uso de medicamentos en pacientes con FQ que condicionan aumento en las pérdidas de origen intestinal de NaCl como vómito, diarrea o abuso de laxantes.	Nominal dicotómica	1.- Si 2.-No
Pérdidas renales de Cloruro de Sodio (NaCl)	Presencia de condiciones patológicas o uso de medicamentos en pacientes con FQ que condicionan aumento en las pérdidas de origen renal de NaCl como diuréticos o medicamentos nefrotóxicos.	Nominal dicotómica	1.- Si 2.- No
Fluidoterapia intravenosa	Estrategia terapéutica utilizada para la corrección de alteraciones hidro electrolíticas	Nominal dicotómica	1.- Si 2.- No

Tipo de fluido terapia	Tipo de cristaloides usado para el tratamiento de SSB	Nominal politómica	1.- Solución salina 0.9% 2.- Solución glucosada al 5% 3.- Solución mixta 4.- Otros
Tiempo para la corrección	Tiempo transcurrido desde la instauración de la fluidoterapia hasta la corrección de la alteración hidroelectrolítica y ácido base.	Cuantitativa continua	Horas

18.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Con las variables seleccionadas e incluidas en este estudio; se elaboró una base de datos en el programa Excel que luego fue exportado al programa estadístico SPSS versión 21, en el cual se realizó el análisis descriptivo.

Para las variables cuantitativas continuas: edad al diagnóstico de FQ, edad al diagnóstico de SSB, hiponatremia, hipopotasemia, hipocloremia, e hiperbicarbonatemia se expresan en medidas de tendencia central: promedio, moda, mediana y en medidas de dispersión como desviación estándar.

Para las variables cualitativas nominales dicotómicas y politómicas se expresan en tablas de frecuencias, porcentajes y gráficos de barras.

19.- RESULTADOS

Se revisaron 84 expedientes en la base de datos de los pacientes atendidos en el servicio de Neumología del Instituto Nacional de Pediatría con el diagnóstico de Fibrosis Quística y se obtuvieron los siguientes resultados:

De los 84 expedientes físicos y electrónicos; en 22 se registró el diagnóstico de síndrome de Pseudo Bartter o alcalosis metabólica con hiponatremia, hipopotasemia e hipocloremia. De estos; se excluyeron 5 por estar incompletos o no contener información de las variables a estudiar. Se incluyeron 17 pacientes para el análisis final (20.2%). (figura 1)

Figura 4.- Flujograma de expedientes revisados.

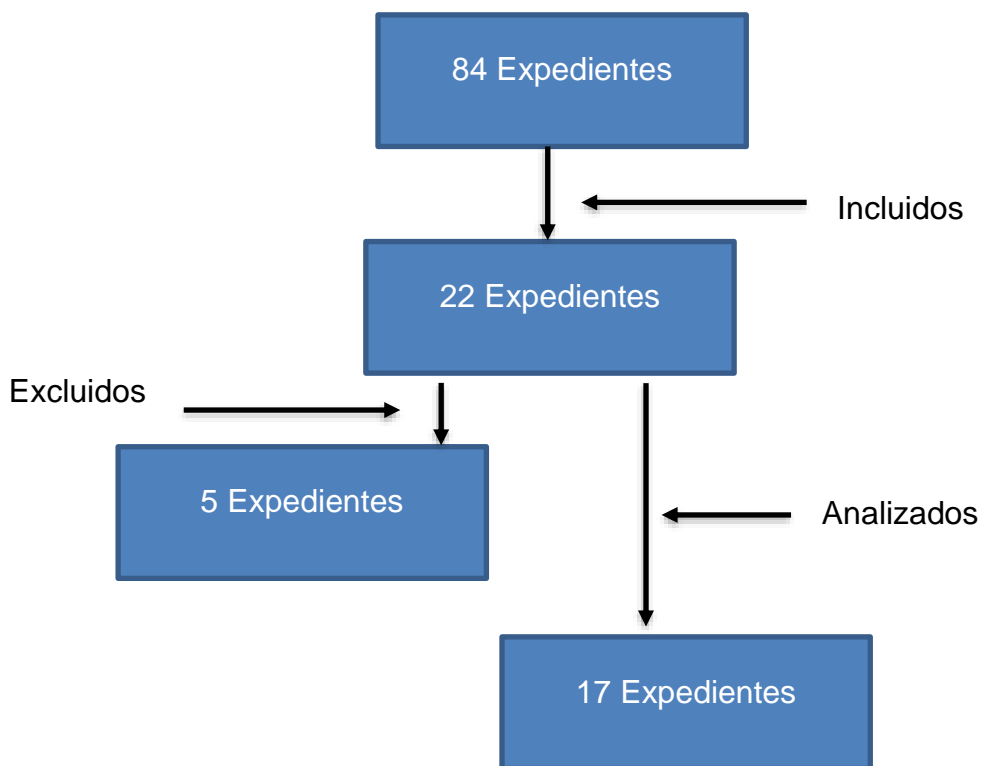


Tabla 2.- Edad en meses al diagnóstico de síndrome de Pseudo Bartter.

N	Válido	17
	Perdidos	0
Media		4,94
Mediana		4,00
Moda		4
Mínimo		2
Máximo		13

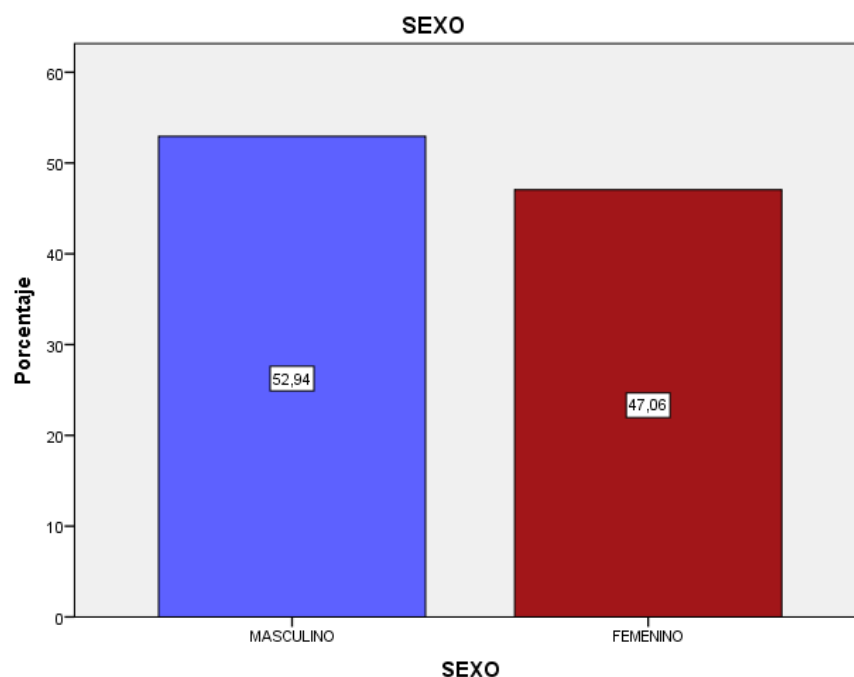
La edad en meses de los pacientes que fueron diagnosticados con SSB fue de 4.9 meses, con un mínimo de 2 meses y un máximo de 13 meses.

Tabla 3. – Frecuencia de pacientes con SSB por sexo

		Frecuencia	Porcentaje
Válidos	MASCULINO	9	52,9
	FEMENINO	8	47,1
	Total	17	100,0

Nueve pacientes con SSB eran masculinos y ocho femeninos.

Gráfico 1. – Porcentaje de pacientes con SSB por sexo



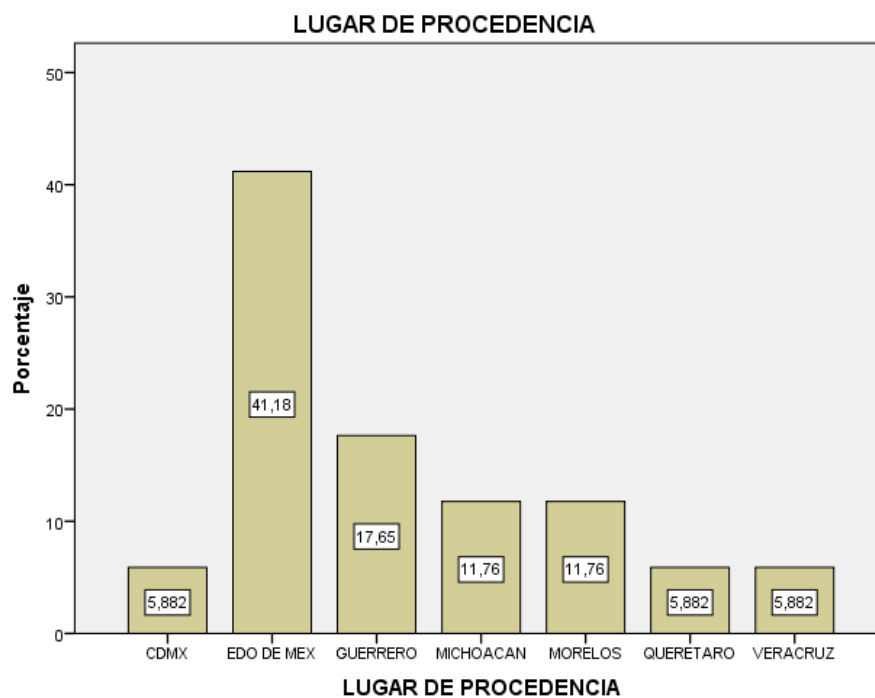
El 52 % de los pacientes en este estudio fueron masculinos y 47% femeninos.

Tabla 4. – Lugar de Origen

LUGAR DE PROCEDENCIA					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	CDMX	1	5,9	5,9	5,9
	EDO DE MEX	7	41,2	41,2	47,1
	GUERRERO	3	17,6	17,6	64,7
	MICHOACAN	2	11,8	11,8	76,5
	MORELOS	2	11,8	11,8	88,2
	QUERETARO	1	5,9	5,9	94,1
	VERACRUZ	1	5,9	5,9	100,0
	Total	17	100,0	100,0	

De las 32 entidades federativas de la República Mexicana; Ciudad de México, Estado de México, Guerrero, Michoacán, Morelos, Querétaro y Veracruz se registran como lugares de origen de los expedientes incluidos en la revisión.

Gráfico 2. – Lugar de origen expresado en porcentaje



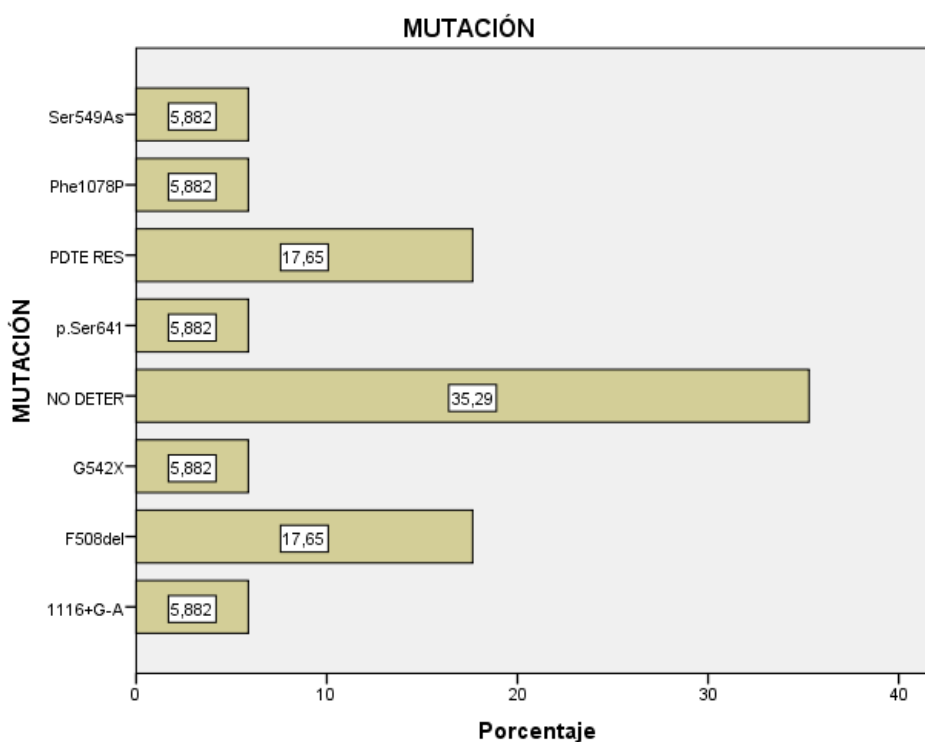
Aproximadamente la mitad de los pacientes (41%) provienen del Estado de México.

Tabla 5. - Número de pacientes a quienes se realizó el estudio genético y los resultados.

		MUTACIÓN			
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	1116+G-A	1	5,9	5,9	5,9
	F508del	3	17,6	17,6	23,5
	G542X	1	5,9	5,9	29,4
	NO DETER	6	35,3	35,3	64,7
	p.Ser641	1	5,9	5,9	70,6
	PDTE RES	3	17,6	17,6	88,2
	Phe1078P	1	5,9	5,9	94,1
	Ser549As	1	5,9	5,9	100,0
	Total	17	100,0	100,0	

A los 17 pacientes se realizó la búsqueda de mutación o variable patológica para FQ. Se encontró 6 variables patológicas en 8 pacientes; F508del en 3, 1116+G-A en uno, G542X en uno, p.Ser641 en uno, Phe1078P en uno y Ser549As en uno. En 3 pacientes se encuentran pendiente el resultado y en 6 no se encontró las mutaciones más frecuentes descritas en México.

Gráfico 3. – Mutaciones genéticas más frecuentes por porcentaje.



En un tercio de los pacientes: 35 % no se encontró las mutaciones genéticas más frecuentes descritas en México. Se encontró 6 variantes patogénicas para FQ en 8 pacientes.

Tabla 6. - Número de pacientes con SSB que presentaron síntomas respiratorios.

SÍNTOMAS RESPIRATORIOS					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	SI	9	52,9	52,9	52,9
	NO	8	47,1	47,1	100,0
	Total	17	100,0	100,0	

Los síntomas respiratorios se caracterizaron por tos productiva, cianosis, desaturación y datos de dificultad respiratoria caracterizados por polipnea y uso de músculos accesorios. 9 pacientes (52,9%) con SSB presentaban uno o la combinación de varios síntomas respiratorios.

Tabla 7. - Número de pacientes con SSB que presentaron síntomas digestivos.

SÍNTOMAS DIGESTIVOS					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	SI	11	64,7	64,7	64,7
	NO	6	35,3	35,3	100,0
	Total	17	100,0	100,0	

Los síntomas digestivos se caracterizaron por vómitos, diarrea, rechazo a las tomas y baja ingesta. 11 pacientes (64,7%) con SSB presentaban uno o la combinación de estos dos síntomas digestivos.

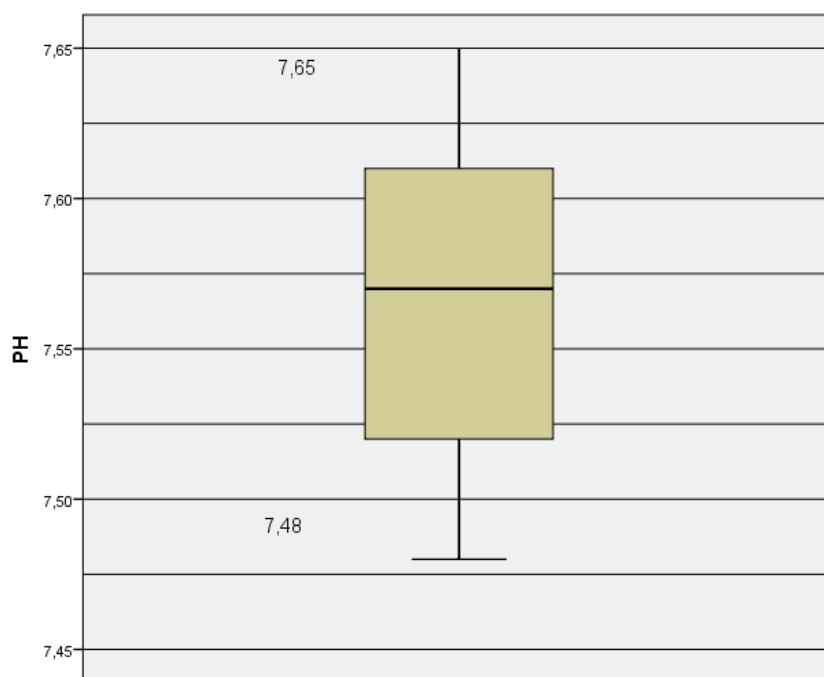
Tabla 8. - Medidas de tendencia central de los valores de gasometría y electrolitos séricos en el diagnóstico de SSB.

		PH*	SODIO*	POTASIO*	CLORO*	BICARBONATO*
N	Válidos	17	17	17	17	17
	Perdidos	0	0	0	0	0
Media		7,5682	120,59	2,782	73,12	36,565
Mediana		7,5700	119,00	2,600	75,00	35,000
Moda		7,57	109	3,1	78	42,0
Mínimo		7,48	109	1,9	52	22,0
Máximo		7,65	134	4,9	94	51,0

*Valores en mmol/l

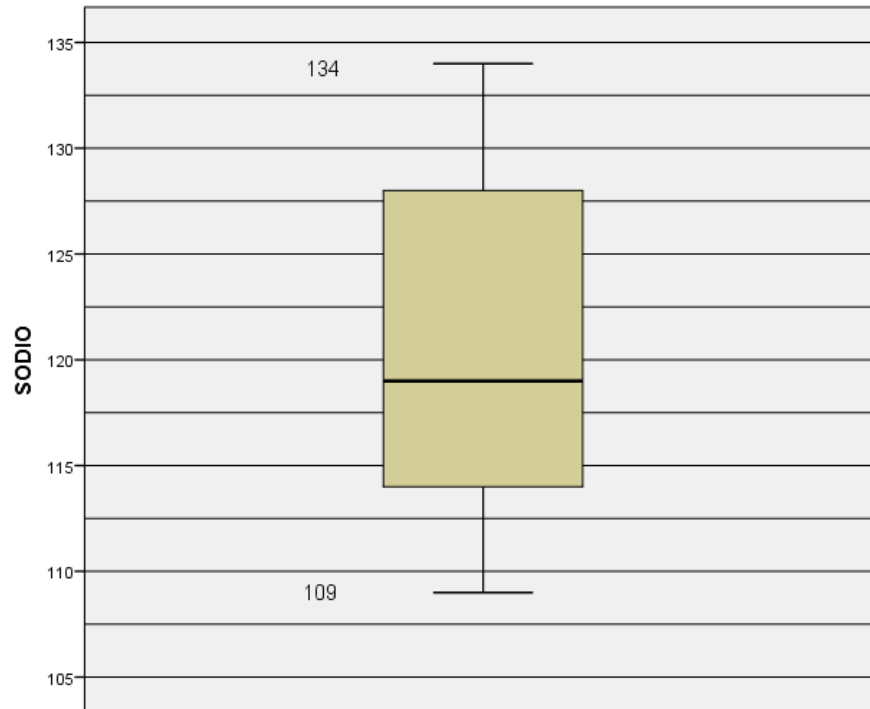
La gasometría arterial o venosa se caracterizó por presentar alcalosis de tipo metabólico y los niveles de electrolitos séricos se encontraron por debajo del límite inferior de la normalidad.

Gráfico 4.- Cajas y bigotes para la variable Ph.



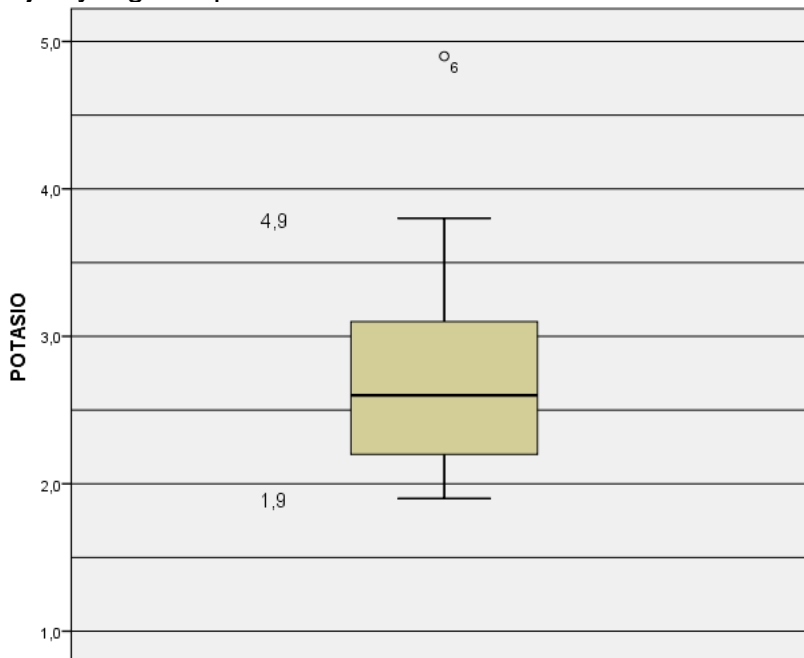
El promedio del Ph encontrado en los 17 pacientes fue 7.56 con un mínimo de 7.48 y un máximo de 7.65.

Gráfico 5.- Cajas y bigotes para la variable Sodio sérico.



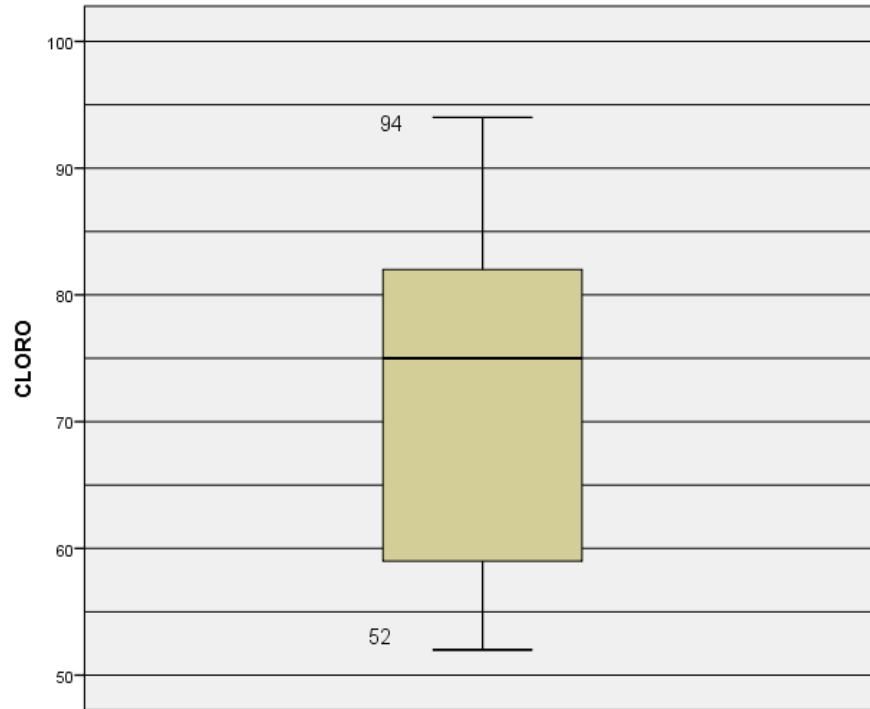
El promedio de Sodio sérico medido en mmol/litro encontrado en los 17 pacientes fue de 120 con un mínimo de 109 y un máximo de 134.

Gráfico 6.- Cajas y bigotes para la variable Potasio sérico.



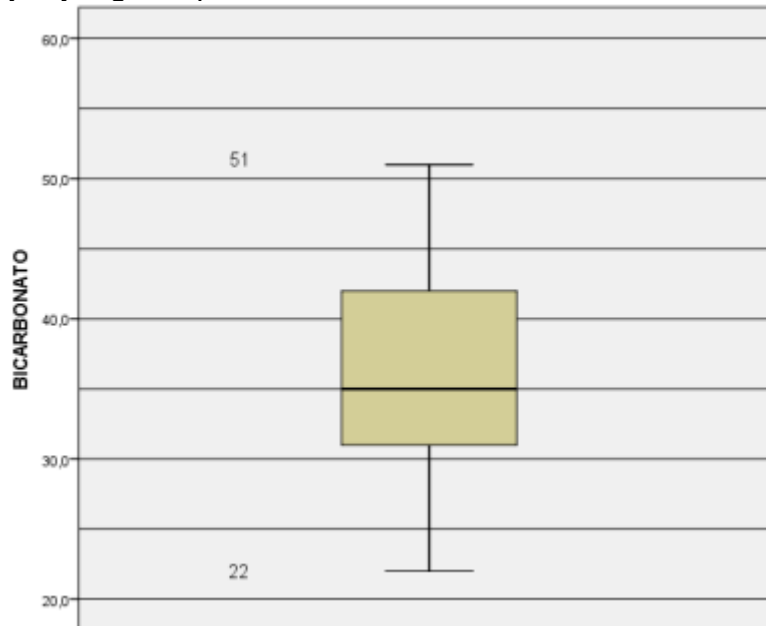
El promedio de Potasio sérico medido en mmol/litro encontrado en los 17 pacientes fue de 2,7 con un mínimo de 1,9 y un máximo de 4,9.

Gráfico 7.- Cajas y bigotes para la variable Cloro sérico.



El promedio de Cloro sérico medido en mmol/litro encontrado en los 17 pacientes fue de 73 con un mínimo de 52 y un máximo de 94.

Gráfico 8.- Cajas y bigotes para la variable Bicarbonato sérico.



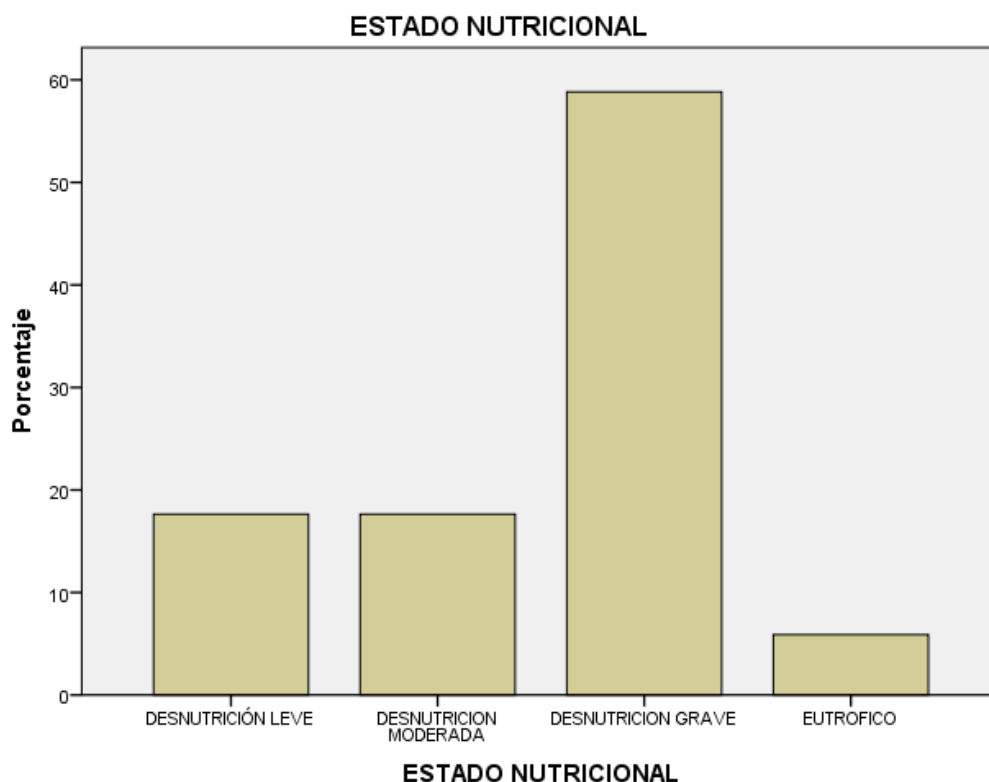
El promedio de bicarbonato sérico medido en mmol/litro encontrado en los 17 pacientes fue de 36.5 con un mínimo de 22 y un máximo de 51.

Tabla 9. – Valoración nutricional

ESTADO NUTRICIONAL					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	DESNUTRICIÓN LEVE	3	17,6	17,6	17,6
	DESNUTRICION MODERADA	3	17,6	17,6	35,3
	DESNUTRICION GRAVE	10	58,8	58,8	94,1
	EUTROFICO	1	5,9	5,9	100,0
	Total	17	100,0	100,0	

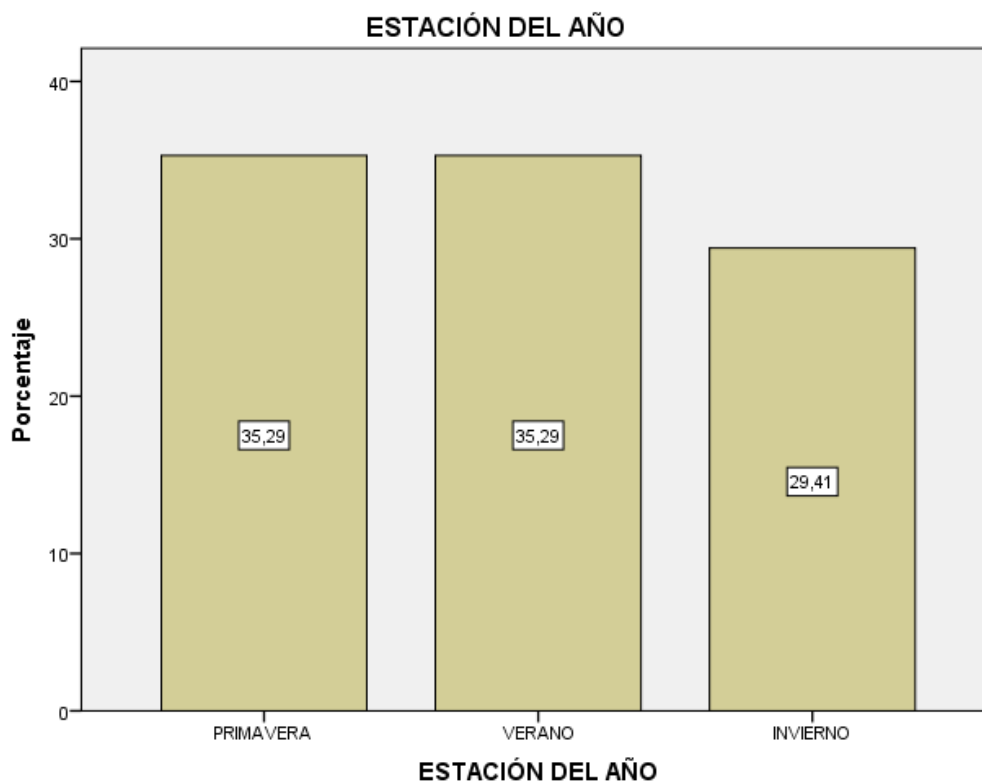
En la valoración nutricional de los pacientes de este estudio; uno llegó eutrófico, 3 en desnutrición leve, 3 en desnutrición moderada y 10 en desnutrición grave.

Gráfico 9. – Valoración nutricional expresada en porcentaje.



EL 94% de los pacientes llegaron con algún grado de desnutrición, y más de la mitad (10 pacientes 58%) presentaron desnutrición severa. Solo un paciente llegó eutrófico.

Gráfico 10. – Estación del año en el que se presentó SSB.



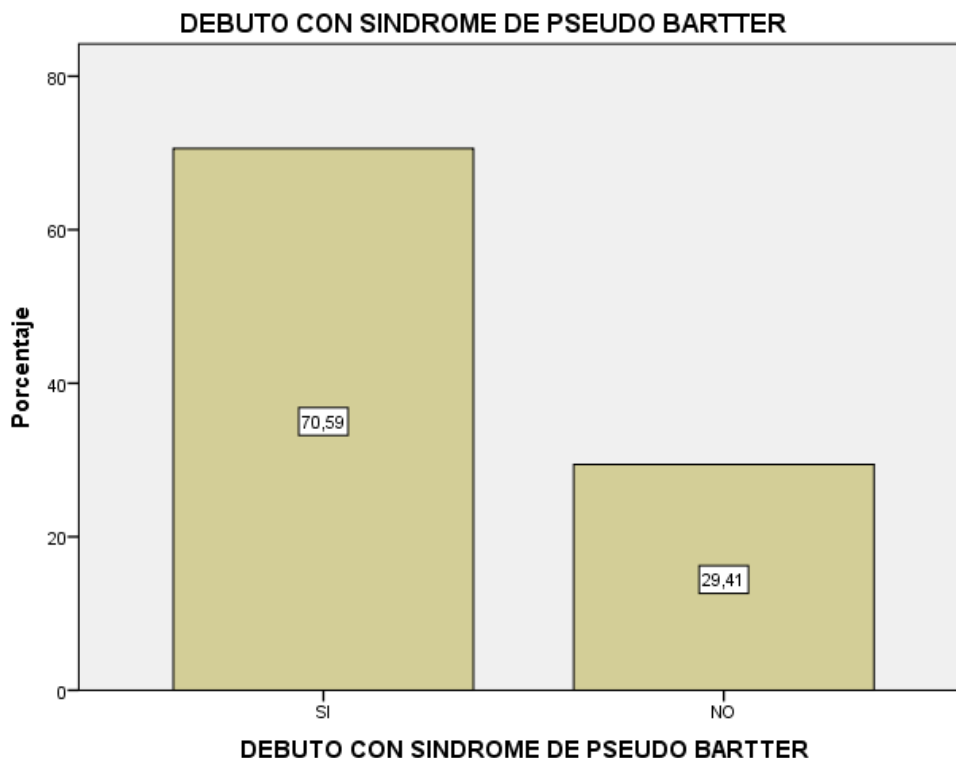
El 70% de los pacientes desarrollaron SSB durante las estaciones de primavera y verano. 5 pacientes (29%) en invierno y ninguno en Otoño.

Tabla 10. – Síndrome de Pseudo Bartter como primera manifestación de FQ.

SINDROME DE PSEUDO BARTTER COMO PRIMERA MANIFESTACIÓN DE FQ					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	SI	12	70,6	70,6	70,6
	NO	5	29,4	29,4	100,0
	Total	17	100,0	100,0	

De los 17 pacientes analizados, 12 desarrollaron como primera manifestación clínica de la enfermedad de FQ; alcalosis metabólica con hiponatremia, hipopotasemia e hipocloremia (SSB). Los 5 restantes desarrollaron SSB después de que se conociera que sufrían de FQ.

Gráfico 11. – Síndrome de Pseudo Bartter como primera manifestación clínica de FQ expresado en porcentaje.



Dos tercios de los pacientes (70.5%) presentaron como primera manifestación clínica de FQ el SSB. En el 29% de los pacientes ya se conocía del diagnóstico de FQ antes que sufrieran SSB.

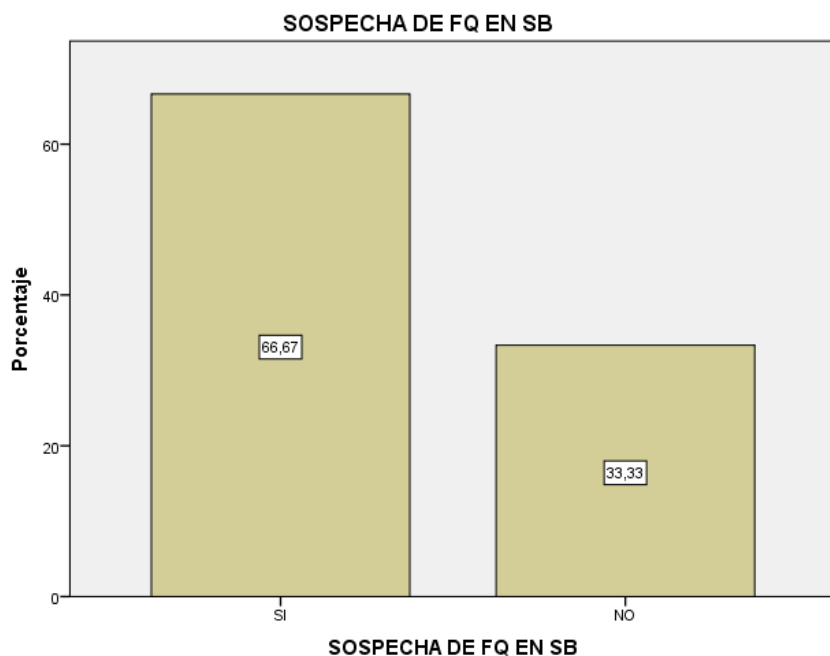
Tabla 11. – Sospecha fundada de FQ en pacientes que desarrollaron SSB.

SOSPECHA DE FQ EN SSB					
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	SI	8	47,1	66,7	66,7
	NO	4	23,5	33,3	100,0
	Total	12	70,6	100,0	
Perdidos	Sistema	5	29,4		
Total		17	100,0		

De los 12 pacientes que presentaron SSB como primera manifestación clínica de la enfermedad; en 8 se sospechó FQ como condición subyacente y en 4 no. Se

eliminaron los 5 expedientes restantes ya que en estos la sospechaba de FQ se realizó antes que desarrollen SSB.

Gráfico 12. – Porcentaje de pacientes en quienes se sospechó de manera fundada FQ cuando el SSB fue la primera manifestación clínica de la enfermedad.



El 66% de los pacientes que tuvieron SSB se sospechó de FQ como causa del desequilibrio hidro electrolítico. En el 33% no se sospechó de FQ.

Tabla 12. – Características y tiempo transcurrido desde el desarrollo de SSB al diagnóstico de FQ en los pacientes que NO se realizó una sospecha fundada de FQ.

NO SE REALIZÓ LA SOSPECHA FUNDADA DE FQ		
Paciente	Tiempo desde SSB a FQ*	Características
1	163	Perdió seguimiento por 14 años, regresó referido por neumopatía crónica y bronquiectasias.
2	152	Seguimiento por 8 años en otros servicios por Síndrome de Barter y Asma. Referido por neumopatía crónica y presencia de bronquiectasias.
3	3.5	Ingresa a otro servicio para abordaje de enteropatía perdedora de proteínas
4	0.5	Ingresa a otro servicio por hiponatremia crónica

*Tiempo en meses

De los 4 pacientes que desarrollaron SSB y no se sospechó de manera fundada FQ; el tiempo transcurrido para llegar al diagnóstico de FQ fue 163 meses en el primero, 152 meses en el segundo, 3.5 meses (105 días) en el tercero y 0,5 meses (15 días) en el cuarto. Uno perdió seguimiento y regresó por complicaciones y los 3 restantes estuvieron en otros servicios siendo abordados por otros diagnósticos diferentes al de FQ.

Tabla 13. – Días de estancia hospitalaria

DIAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA EN PISO		
N	Válidos	17
	Perdidos	0
Media		36,76
Mediana		21,00
Moda		11
Mínimo		5
Máximo		175

El promedio de estancia hospitalaria durante el SSB fue de 36,7 días con un mínimo de 5 y un máximo de 175 días. Los pacientes que necesitaron estar hospitalizados por más de 14 días, presentaban desnutrición importante, exacerbación infecciosa concomitante, descompensación hemodinámica que requirió hospitalización en cuidados intensivos o requirieron algún tipo de intervención quirúrgica.

20.- DISCUSIÓN

La estimación de la frecuencia de SSB en pacientes con FQ aún no está clara, sin embargo, en la literatura se puede encontrar cifras que pueden variar del 10 al 16.8% según la serie de casos publicada. Por ejemplo, Sismanlar E. y colaboradores encontraron una frecuencia de SSB del 10% (n 120) de una total de 1170 pacientes turcos con FQ.⁵⁰ Dahabreh MM. y col. encontraron una frecuencia del 16.3% (18 de un total de 110 pacientes jordanos).⁵¹ En España se reporta 16.8% (n= 13 de 77 pacientes con FQ).⁵² Nuestros hallazgos son similares a los datos comentados, encontrando una frecuencia de SSB del 20.3% de un total de 84 pacientes con FQ atendidos en un hospital de referencia para el manejo especializado de FQ en México. Aún existe escases de datos en países del norte de Europa y Asia.

La edad promedio a la cual se diagnosticó SSB en nuestra cohorte fue de 4.9 meses con un mínimo de 2 y un máximo de 13 meses. Los niños con FQ menores de 2.5 años tienen mayor riesgo de desarrollar SSB o alteraciones en el equilibrio ácido base y electrolitos séricos bajos debido a una disminución en la ingesta de sal en la dieta y al aumento de las pérdidas a través de la piel.²⁷ Sin embargo, existen reportes de casos de SSB en la edad adulta. Por ejemplo, recientemente se publicó un caso de un hombre de 32 años ya conocido por FQ quien desarrollo astenia, anorexia y fatiga. Se expuso a un ambiente cálido en su trabajo, lo que provoco alcalosis metabólica hiponatremia, hipocloremia e hipopotasemia sin perdidas gastro intestinales ni uso de diuréticos.⁵³

En este estudio, no existe predilección en el desarrollo de SSB según el sexo. Sin embargo, Scurati-Manzoni y col. en su revisión sistemática sobre anomalías electrolíticas en FQ encontró cierta predilección por el sexo masculino que por el femenino.²⁷

La descripción de más de 2000 variantes patológicas relacionadas con FQ y la falta de acceso a pruebas moleculares en nuestro medio; han dificultado de manera importante realizar correlaciones entre el genotipo y el fenotipo de FQ. Más difícil aún es el intentar buscar la asociación entre SSB relacionado a FQ y mutación

genética. En nuestra institución se realiza las 5 mutaciones más frecuentes que se estima puede corresponder al 75% de todos los pacientes con FQ en México.⁶ De los 17 pacientes con SSB relacionado con FQ, al 100% se les realizó el estudio en búsqueda de las 5 variantes; no se encontró una mutación determinada en 6 pacientes, la variante DeltaF508 se encontró en 3. Panorama diferente se observa en países con ingresos económicos altos, por ejemplo en una serie de 12 pacientes Chinos que desarrollaron SSB relacionado con FQ, a todos se realizó secuenciación completa del exoma, detectando 19 variantes patogénicas (c.262_266delTTATA [p.L88FfsX21], c.579 + 2insACAT, c.1210-3C> G, c.1733T> C [p.L578P], c.2236_2246delGAGGCGATACTinsAAAAATC [p.E746KfsX8], c.3068T> G [p.I1023R], c.3635delT [p.V1212AfsX16], c.3859delG [p.G1287EfsX2], c.3964- y ΔE23 [c.3718 -? _ 3873+? del]). El c.2909G> A [p.G970D] fue la variante más común en esta serie de pacientes.⁴⁹

El 70% de nuestros pacientes desarrollaron SSB asociado a FQ en primavera y verano, sospechando que existe mayor incidencia de este trastorno en épocas de calor. Así lo demostró Kose M. y col. quienes reportaron una serie de 9 pacientes que desarrollaron SSB relacionado con FQ en un período de 15 días (15 al 31 de agosto 2006). Época en donde se observó una ola de calor de hasta 38°C, la más alta registrada desde 1975 en la región de Ankara, Turquía.⁵⁴ En este mismo sentido; un estudio en Brasil encontró una relación inversa significativa entre la temperatura del medio ambiente y las concentraciones de sodio sérico. El aumento de 1°C en la temperatura ambiente se asoció con una disminución de 0.5 mEq/l en las concentraciones de sodio sérico, concluyendo que los niños con FQ que residen en ambientes con altas temperaturas, tienen un riesgo incrementado de desarrollar disturbios hidro electrolíticos como hiponatremia.⁵⁵

En relación al diagnóstico de SSB como primera manifestación de FQ, el 70,6% (n=12) desarrollaron alcalosis metabólica con hiponatremia, hipopotasemia e hipocloremia. En ocho se sospechó FQ como causa del desequilibrio hidroelectrolítico. En cuatro pacientes, no se sospechó FQ desde un inicio; en ellos se estudió causas diferentes, por ejemplo: síndrome de Bartter, enteropatía

perdedora de proteínas o hiponatremia crónica, lo que retrasó el diagnóstico oportuno. En una serie similar de 18 pacientes que sufrieron SSB relacionado a FQ, el 33% (n=6) fueron inicialmente seguidos por un nefrólogo.⁵¹

En México un reporte de caso de una paciente femenina de 6 meses quien se presentó con cuadro repetidos de alcalosis metabólica con hiponatremia, hipocloremia e hipopotasemia obligó al abordaje adicional y la sospecha de fundada de FQ.⁴⁵ Sin embargo, también se ha reportado casos en adultos con FQ cuya primera manifestación es un disturbio hidroelectrolítico, Raya Cruz y col reportó el caso de un hombre 36 años de edad que acudió a urgencias con astenia, adinamia y anorexia, estudios de laboratorios arrojaron la presencia de alcalosis metabólica hipoclorémica y el antecedente de un hermano fallecido con FQ permitieron realizar una sospecha fundada de FQ que posteriormente se confirmó con determinación de cloruros en sudor.⁵⁶

Los síntomas más frecuentes asociados a la presentación clínica de SSB relacionado con FQ fueron tos, vómitos, evacuaciones disminuidas de consistencias, disminución en la ingesta y rechazo a las tomas al igual que la reportada por estudios similares.^{27 50 51 52}

El paciente desnutrido fue el escenario frecuente en nuestro estudio, sin embargo, en la comparación que hizo Sismanlar Eyuboglu T y col. entre un grupo con FQ y SSB y otro con FQ sin SSB; no se encontró diferencias estadísticamente significativas en cuanto al valor z de peso, talla e IMC entre ambos grupos.⁵⁰

Los médicos de primer contacto deben tener en mente que las alteraciones en el equilibrio ácido base y en los electrolitos séricos pueden ser una forma de presentación poco habitual de FQ, el inicio de suplementos de sal en la dieta, especialmente en lactantes debe ser prioridad con la finalidad de evitar complicaciones relacionadas a dichos disturbios.³²

36 días fue el promedio de estancia hospitalaria en los 17 pacientes de este estudio, con un mínimo de 5 y un máximo de 175 días. La estancia hospitalaria prolongada se observó en pacientes que necesitaron terapia intensiva para corrección de

electrolitos y soporte ventilatorio y en los que sufrieron intervenciones quirúrgicas (gastrostomía y funduplicatura).

21.- CONCLUSIONES

La alcalosis metabólica hiponatémica, hipopotasémica e hipoclorémica se considera una forma de presentación clínica poco frecuente en FQ, por lo que todo médico de primer contacto, pediatra o especialista debe estar sensibilizado con esta información.

El diagnóstico de Fibrosis Quística a través de la sospecha fundada es una oportuna para la instauración de un tratamiento temprano.

La instauración de un tratamiento temprano ha demostrado mejorar el pronóstico a largo plazo en estos pacientes.

22.- BIBLIOGRAFÍA

1. Navarro S. Recopilación histórica de la fibrosis quística [Historical compilation of cystic fibrosis]. *Gastroenterol Hepatol*. 2016 Jan;39(1):36-42. Spanish. doi: 10.1016/j.gastrohep.2015.04.012. Epub 2015 Jun 10. PMID: 26070393.
2. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, Drumm ML, Melmer G, Dean M, Rozmahel R, Cole JL, Kennedy D, Hidaka N, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science*. 1989 Sep 8;245(4922):1059-65. doi: 10.1126/science.2772657. PMID: 2772657.
3. Dickinson KM, Collaco JM. Cystic Fibrosis. *Pediatr Rev*. 2021 Feb;42(2):55-67. doi: 10.1542/pir.2019-0212. PMID: 33526571.
4. Silva Filho LV, Castaños C, Ruíz HH. Cystic fibrosis in Latin America-Improving the awareness. *J Cyst Fibros*. 2016 Nov;15(6):791-793. doi: 10.1016/j.jcf.2016.05.007. Epub 2016 Jun 1. PMID: 27262748.
5. Orozco, Lorena, Chávez, Margarita, Saldaña, Yolanda, Velázquez, Rafael, Carnevale, Alessandra, González-del Ángel, Ariadna, & Jiménez, Silvia. (2006). Fibrosis quística: la frontera del conocimiento molecular y sus aplicaciones clínicas. *Revista de investigación clínica*, 58(2), 139-152.
6. Orozco L, Velazquez R, Zielenski J, Tsui LC, Chavez M, Lezana JL, et al. Spectrum of CFTR mutations in Mexican cystic fibrosis patients: identification of five novel mutations (W1098C, 846delT, P750L, 4160insGGGG and 297-1G A). *Hum Genet* 2000; 106: 360-5.
7. Tsui LC, Buchwald M, Barker D, Braman JC, Knowlton R, Schumm JW, Eiberg H, Mohr J, Kennedy D, Plavsic N, et al. Cystic fibrosis locus defined by a genetically linked polymorphic DNA marker. *Science*. 1985 Nov 29;230(4729):1054-7. doi: 10.1126/science.2997931. PMID: 2997931.
8. Guggino WB, Banks-Schlegel SP. Macromolecular interactions and ion transport in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Oct 1;170(7):815-20. doi: 10.1164/rccm.200403-381WS. PMID: 15447951.
9. Cutting GR. Cystic fibrosis genetics: from molecular understanding to clinical application. *Nat Rev Genet*. 2015 Jan;16(1):45-56. doi: 10.1038/nrg3849. Epub 2014 Nov 18. PMID: 25404111; PMCID: PMC4364438.
10. Boucher RC. New concepts of the pathogenesis of cystic fibrosis lung disease. *Eur Respir J*. 2004 Jan;23(1):146-58. doi: 10.1183/09031936.03.00057003. PMID: 14738247.
11. Littlewood JM. Cystic fibrosis: gastrointestinal complications. *Br Med Bull*. 1992 Oct;48(4):847-59. doi: 10.1093/oxfordjournals.bmb.a072581. PMID: 1458304.
12. GIBSON LE, COOKE RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics*. 1959 Mar;23(3):545-9. PMID: 13633369.
13. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2009 May 30;373(9678):1891-904. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60327-5. Epub 2009 May 4. PMID: 19403164.
14. Goss CH. Acute Pulmonary Exacerbations in Cystic Fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019 Dec;40(6):792-803. doi: 10.1055/s-0039-1697975. Epub 2019 Oct 28. PMID: 31659730; PMCID: PMC7528649.
15. Yung MW, Gould J, Upton GJ. Nasal polyposis in children with cystic fibrosis: a long-term follow-up study. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2002 Dec;111(12 Pt 1):1081-6. doi: 10.1177/000348940211101204. PMID: 12498368.

16. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Oct 15;168(8):918-51. doi: 10.1164/rccm.200304-505SO. PMID: 14555458.
17. Agarwal R, Sehgal IS, Dhooria S, Aggarwal AN. Developments in the diagnosis and treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Expert Rev Respir Med*. 2016 Dec;10(12):1317-1334. doi: 10.1080/17476348.2016.1249853. Epub 2016 Nov 7. PMID: 27744712.
18. Hayes D Jr, Tobias JD, Mansour HM, Kirkby S, McCoy KS, Daniels CJ, Whitson BA. Pulmonary hypertension in cystic fibrosis with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Oct 15;190(8):898-905. doi: 10.1164/rccm.201407-1382OC. PMID: 25222938.
19. Bronstein MN, Sokol RJ, Abman SH, Chatfield BA, Hammond KB, Hambidge KM, Stall CD, Accurso FJ. Pancreatic insufficiency, growth, and nutrition in infants identified by newborn screening as having cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1992 Apr;120(4 Pt 1):533-40. doi: 10.1016/s0022-3476(05)82478-3. PMID: 1552390
20. De Boeck K, Weren M, Proesmans M, Kerem E. Pancreatitis among patients with cystic fibrosis: correlation with pancreatic status and genotype. *Pediatrics*. 2005 Apr;115(4):e463-9. doi: 10.1542/peds.2004-1764. Epub 2005 Mar 16. PMID: 15772171
21. Dray X, Bienvenu T, Desmazes-Dufeu N, Dusser D, Marteau P, Hubert D. Distal intestinal obstruction syndrome in adults with cystic fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004 Jun;2(6):498-503. doi: 10.1016/s1542-3565(04)00169-7. PMID: 15181619.
22. El-Chammas KI, Rumman N, Goh VL, Quintero D, Goday PS. Rectal prolapse and cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015 Jan;60(1):110-2. doi: 10.1097/MPG.0000000000000546. PMID: 25162364.
23. Koh C, Sakiani S, Surana P, Zhao X, Eccleston J, Kleiner DE, Herion D, Liang TJ, Hoofnagle JH, Chernick M, Heller T. Adult-onset cystic fibrosis liver disease: Diagnosis and characterization of an underappreciated entity. *Hepatology*. 2017 Aug;66(2):591-601. doi: 10.1002/hep.29217. Epub 2017 Jun 26. PMID: 28422310; PMCID: PMC5519421.
24. Colombo C, Battezzati PM. Hepatobiliary manifestations of cystic fibrosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1996 Aug;8(8):748-54. PMID: 8864670.
25. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H; Clinical Practice Guidelines on Growth and Nutrition Subcommittee; Ad Hoc Working Group. 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 May;108(5):832-9. doi: 10.1016/j.jada.2008.02.020. PMID: 18442507.
26. Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, Borowitz DS, Boyle MP, Elkin SL, Guise TA, Hardin DS, Haworth CS, Holick MF, Joseph PM, O'Brien K, Tullis E, Watts NB, White TB. Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Mar;90(3):1888-96. doi: 10.1210/jc.2004-1629. Epub 2004 Dec 21. PMID: 15613415.
27. Scurati-Manzoni E, Fossali EF, Agostoni C, Riva E, Simonetti GD, Zanolari-Calderari M, Bianchetti MG, Lava SA. Electrolyte abnormalities in cystic fibrosis: systematic review of the literature. *Pediatr Nephrol*. 2014 Jun;29(6):1015-23. doi: 10.1007/s00467-013-2712-4. Epub 2013 Dec 11. PMID: 24326787.
28. Legris GJ, Dearborn D, Stern RC, Geiss CL, Hopfer U, Douglas JG, Doershuk CF (1998) Sodium space and intravascular volume: dietary sodium effects in cystic fibrosis and healthy adolescent subjects. *Pediatrics* 101:48–56

29. Mantoo MR, Kabra M, Kabra SK. Cystic Fibrosis Presenting as Pseudo-Bartter Syndrome: An Important Diagnosis that is Missed! *Indian J Pediatr.* 2020 Sep;87(9):726-732. doi: 10.1007/s12098-020-03342-8. Epub 2020 Jun 5. PMID: 32504456.
30. Seyberth, H.W., Schlingmann, K.P. Bartter- and Gitelman-like syndromes: salt-losing tubulopathies with loop or DCT defects. *Pediatr Nephrol* 26, 1789–1802 (2011). <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1007/s00467-011-1871-4>
31. Kabra SK, Kabra M, Lodha R, Shastri S. Cystic fibrosis in India. *Pediatr Pulmonol.* 2007;42:1087–94.
32. Turck D, Braegger CP, Colombo C, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr.* 2016;35:557–77.
33. Miozzari HH, Tönz M, von Vigier RO, Bianchetti MG. Fluid resuscitation in infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Acta Paediatr.* 2001;90:511–4.
34. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, Howenstine M, McColley SA, Rock M, Rosenfeld M, Sermet-Gaudelus I, Southern KW, Marshall BC, Sosnay PR. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr.* 2017 Feb;181S:S4-S15.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.09.064. Erratum in: *J Pediatr.* 2017 May;184:243. PMID: 28129811.
35. LeGrys VA, Yankaskas JR, Quittell LM, Marshall BC, Mogayzel PJ Jr; Cystic Fibrosis Foundation. Diagnostic sweat testing: the Cystic Fibrosis Foundation guidelines. *J Pediatr.* 2007 Jul;151(1):85-9. doi: 10.1016/j.jpeds.2007.03.002. PMID: 17586196.
36. Pagin A, Sermet-Gaudelus I, Burgel PR. Genetic diagnosis in practice: From cystic fibrosis to CFTR-related disorders. *Arch Pediatr.* 2020 Feb;27 Suppl 1:eS25-eS29. doi: 10.1016/S0929-693X(20)30047-6. PMID: 32172933.
37. Yang C, Montgomery M. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Sep 6;9(9):CD001127. doi: 10.1002/14651858.CD001127.pub4. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Mar 18;3:CD001127. PMID: 30187450; PMCID: PMC6513278.
38. Amin R, Stanojevic S, Kane M, Webster H, Ratjen F. A randomized controlled trial to evaluate the lung clearance index as an outcome measure for early phase studies in patients with cystic fibrosis. *Respir Med.* 2016 Mar;112:59-64. doi: 10.1016/j.rmed.2016.01.020. Epub 2016 Feb 2. PMID: 26856191.
39. Wilson LM, Morrison L, Robinson KA. Airway clearance techniques for cystic fibrosis: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Jan 24;1(1):CD011231. doi: 10.1002/14651858.CD011231.pub2. PMID: 30676656; PMCID: PMC6353051.
40. Weinberger M. Airways reactivity in patients with CF. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2002 Aug;23(1):77-85. doi: 10.1385/CRIAl:23:1:077. PMID: 12162108.
41. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, Burns JL, Quittner AL, Cibene DA, Coquillotte S, Fieberg AY, Accurso FJ, Campbell PW 3rd; Macrolide Study Group. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003 Oct 1;290(13):1749-56. doi: 10.1001/jama.290.13.1749. PMID: 14519709.
42. Flume PA, Mogayzel PJ Jr, Robinson KA, Goss CH, Rosenblatt RL, Kuhn RJ, Marshall BC; Clinical Practice Guidelines for Pulmonary Therapies Committee. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009 Nov 1;180(9):802-8. doi: 10.1164/rccm.200812-1845PP. Epub 2009 Sep 3. PMID: 19729669.

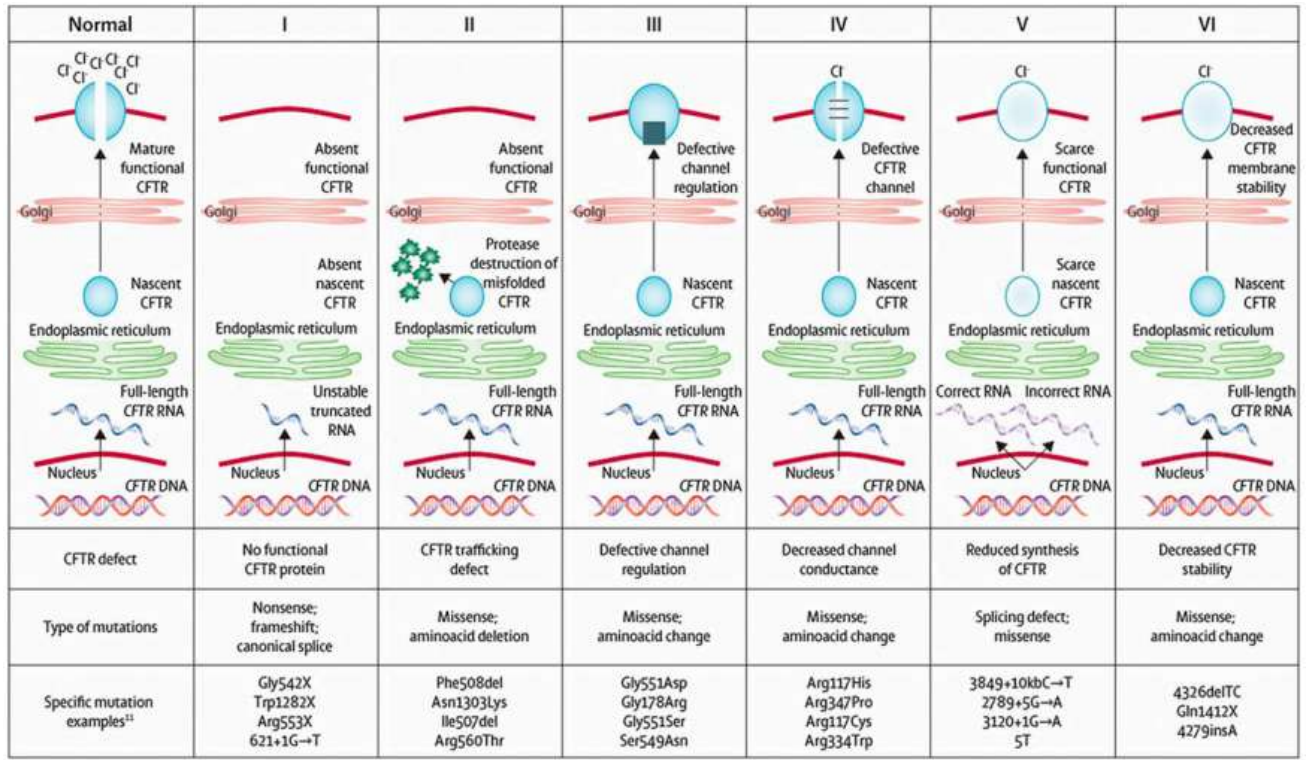
43. Davis PB. Therapy for cystic fibrosis--the end of the beginning? *N Engl J Med*. 2011 Nov 3;365(18):1734-5. doi: 10.1056/NEJMe1110323. PMID: 22047565.
44. Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, Davis SD, Sabadosa KA, Spear SL, Michel SH, Parad RB, White TB, Farrell PM, Marshall BC, Accurso FJ. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2009 Dec;155(6 Suppl):S73-93. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.09.001. PMID: 19914445; PMCID: PMC6324931.
45. Galaviz-Ballesteros MJ, Acosta-Rodríguez-Bueno CP, Consuelo-Sánchez A, Franco-Álvarez I, Olalla-Mera OI, Vázquez-Frias R. Síndrome de pseudo-Bartter como presentación de fibrosis quística con mutación DF508 [Pseudo-Bartter syndrome as manifestation of cystic fibrosis with DF508 mutation]. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2016 Sep-Oct;73(5):331-334. Spanish. doi: 10.1016/j.bmhmx.2016.04.004. Epub 2016 Sep 17. Erratum in: *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2017 Jan - Feb;74(1):79. PMID: 29384126.
46. KESSLER WR, ANDERSEN DH. Heat prostration in fibrocystic disease of the pancreas and other conditions. *Pediatrics*. 1951 Nov;8(5):648-56. PMID: 14891321.
47. Williams AJ, McKiernan J, Harris F. Letter: Heat prostration in children with cystic fibrosis. *Br Med J*. 1976 Jul 31;2(6030):297. doi: 10.1136/bmj.2.6030.297. PMID: 953570; PMCID: PMC1687938.
48. Ruddy R, Anolik R, Scanlin TF. Hypoelectrolytemia as a presentation and complication of cystic fibrosis. *Clin Pediatr (Phila)*. 1982 Jun;21(6):367-9. doi: 10.1177/000992288202100609. PMID: 7075099.
49. Shen Y, Tang X, Liu J, Li H, Zhao S. Pseudo-Bartter syndrome in Chinese children with cystic fibrosis: Clinical features and genotypic findings. *Pediatr Pulmonol*. 2020 Nov;55(11):3021-3029. doi: 10.1002/ppul.25012. Epub 2020 Aug 13. PMID: 32761997.
50. Sismanlar Eyuboglu T, Dogru D, Çakır E, Cobanoglu N, Pekcan S, Cinel G, et al. Clinical features and accompanying findings of Pseudo-Bartter Syndrome in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2020 Aug;55(8):2011-2016. doi: 10.1002/ppul.24805. Epub 2020 May 4. PMID: 32364312.
51. Dahabreh MM, Najada AS. Pseudo-bartter syndrome, pattern and correlation with other cystic fibrosis features. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2013 Mar;24(2):292-6. doi: 10.4103/1319-2442.109579. PMID: 23538352.
52. Ballesteros Y., Hernandez, M. I., Rojo, P., Manzanares, J., Nebreda, V., Carbajosa, H., Baro, M. (2006). Hyponatremic Dehydration as a Presentation of Cystic Fibrosis. *Pediatric Emergency Care*, 22(11), 725–727.
53. Ghimire S, Yerneni H, Oyadomari TA, Sedlacek M. Metabolic Alkalosis and Cystic Fibrosis: A Case Report. *Ann Intern Med*. 2020 Aug 18;173(4):315. doi: 10.7326/L20-0038. Epub 2020 Jun 2. PMID: 32479172.
54. Kose M, Pekcan S, Ozcelik U, Cobanoglu N, Yalcin E, Dogru D, Kiper N. An epidemic of pseudo-Bartter syndrome in cystic fibrosis patients. *Eur J Pediatr*. 2008 Jan;167(1):115-6. doi: 10.1007/s00431-007-0413-3. Epub 2007 Feb 24. PMID: 17323076.
55. Guimarães EV, Schettino GC, Camargos PA, Penna FJ. Prevalence of hyponatremia at diagnosis and factors associated with the longitudinal variation in serum sodium levels in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2012 Aug;161(2):285-9. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.01.052. Epub 2012 Mar 8. PMID: 22404954.
56. Raya Cruz M, Zubillaga IP, Schneider P. Alcalosis metabólica con hiponatremia, hipopotasemia e hipocloremia como forma de presentación de fibrosis quística en un adulto. *Med Clin (Barc)*. 2014 Aug 4;143(3):137-8. Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2013.10.009. Epub 2013 Dec 5. PMID: 24315743.

23.- CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun
Búsqueda bibliográfica	15-31								
MARCO TEORICO Antecedentes Planteamiento del Problema		2-30							
Justificación, Objetivos (General y Específicos)			1-15						
MATERIAL Y METODOS				2-15					
Plan de análisis					2-27				
Recolección de la información						1-15			
Procesamiento de la información							2-30		
Análisis de la información								2-15	
Redacción de la Tesis								15-30	
Presentación de tesis									15

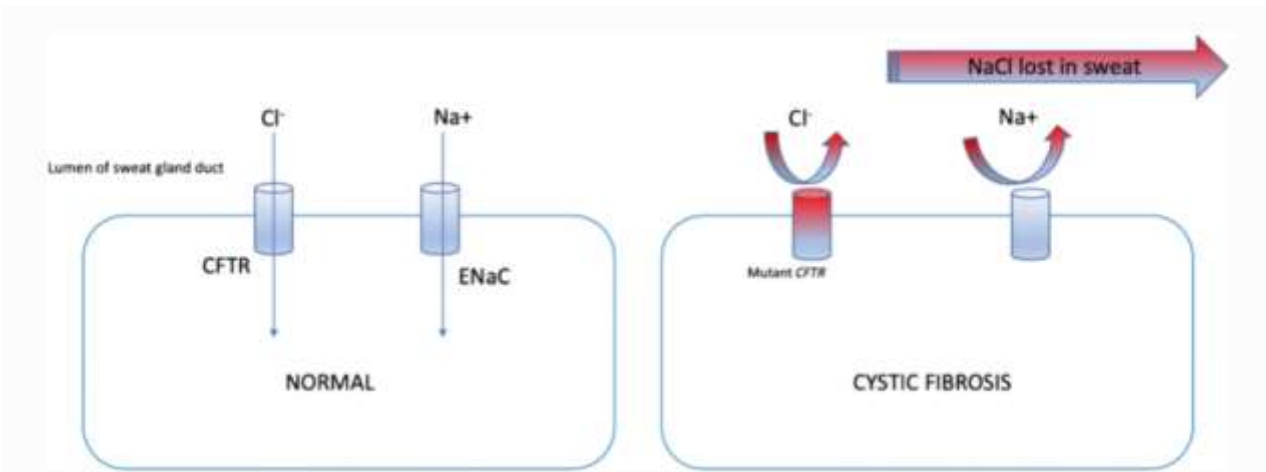
24.- ANEXOS

Figura 1.- Esquema de CFTR normal y las 6 clases de mutaciones.



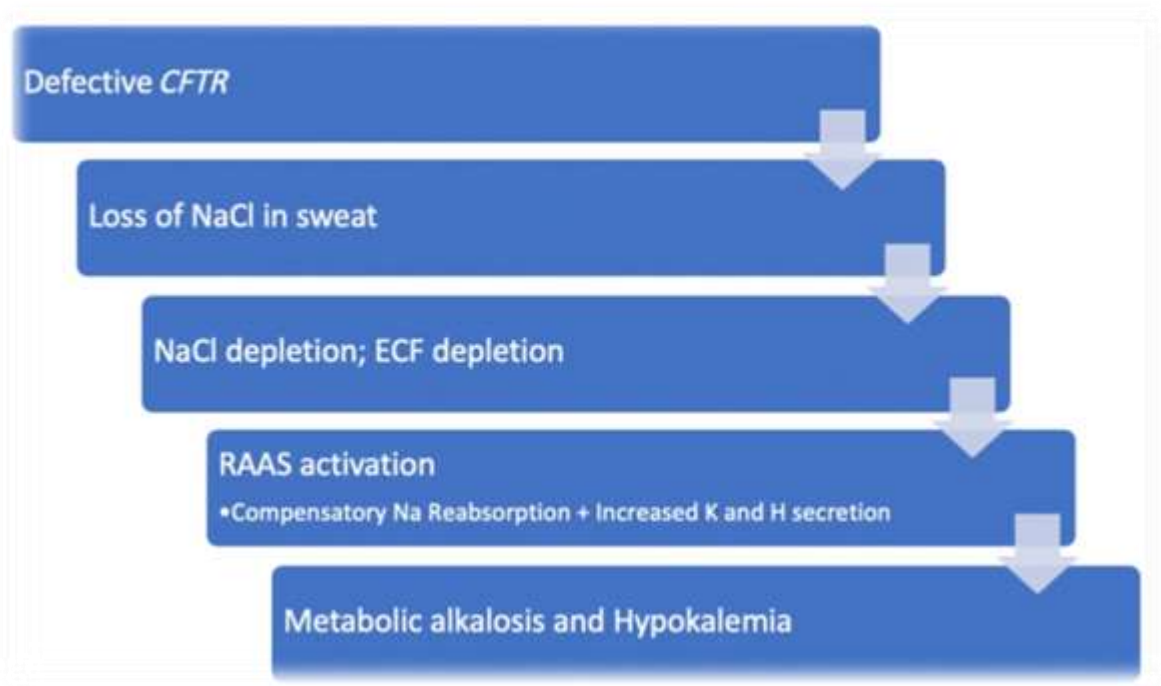
Tomado de: Dickinson KM, Collaco JM. Cystic Fibrosis. *Pediatr Rev.* 2021 Feb;42(2):55-67

Figura 2.- CFTR disfuncional que produce pérdida de NaCl en el sudor en pacientes con FQ.



Tomado de: Mantoo, MR et al. Cystic Fibrosis Presenting as Pseudo-Bartter Syndrome: An Important Diagnosis that is Missed!. *Indian J Pediatr* 87, 726–732 (2020)

Figura 3.- Fisiopatología del síndrome de Pseudo-Bartter.



CFTR regulador de conductancia transmembrana de FQ; ECF fluido extracelular; RASS sistema reína angiotensina aldosterona.

Tomado de: Mantoo, MR et al. Cystic Fibrosis Presenting as Pseudo-Bartter Syndrome: An Important Diagnosis that is Missed!. Indian J Pediatr 87, 726–732 (2020)