



n.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**PERFIL CLÍNICO DE PACIENTES CON FIBROSIS QUISTICA EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE PEDIATRÍA**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA

DR. ALFREDO RODRIGUEZ TEJADA

ASESOR DE TESIS

DR. FRANCISCO JAVIER CUEVAS SCHACHT

MÉXICO DISTRITO FEDERAL AÑO 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.

PERFIL CLINICO DE PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA



DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



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



DR. FRANCISCO JAVIER CUEVAS SCHACHT
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUMOLOGÍA PEDIATRICA
Y
TUTOR DE TESIS

Perfil clínico de pacientes con Fibrosis Quística en el Instituto
Nacional de Pediatría

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN
JUSTIFICACIÓN
HIPOTESIS
OBJETIVOS
MATERIALES Y MÉTODOS
RESULTADOS
DISCUSIÓN
CONCLUSIONES
REFERENCIAS
ANEXOS

Perfil clínico de pacientes con Fibrosis Quística en el Instituto Nacional de Pediatría

INTRODUCCIÓN

Nacen cada año en México cerca de 400 niños con Fibrosis Quística (FQ), lo cual constituye un importante problema pediátrico por la elevada y prematura mortalidad que caracteriza este padecimiento, así como la deficiente calidad de vida que genera en los enfermos debido a las complicaciones que se presentan. La incidencia de FQ en población mexicana es 1/8,500 nacidos vivos, mientras que la esperanza de vida en estos pacientes alcanza los 20 años en promedio.

La fibrosis quística es una enfermedad multisistémica que afecta al sistema digestivo, las glándulas sudoríparas y el aparato reproductor, pero la enfermedad pulmonar progresiva continúa siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad. Los pacientes con FQ tienen transporte anormal de cloruro y de sodio a través del epitelio respiratorio, dando lugar a secreciones de las vías respiratorias viscosas [1,2]. Durante un curso de tiempo muy variables que van de meses a décadas después del nacimiento, los individuos finalmente desarrollan una infección crónica de las vías respiratorias con un conjunto característico de la flora bacteriana, lo que lleva a una insuficiencia respiratoria progresiva e insuficiencia respiratoria posterior [3].

GENÉTICA

La fibrosis quística es causada por mutaciones en un solo gen en el cromosoma 7 que codifica la proteína reguladora de la conductancia transmembrana (CFTR) [4-9]. La enfermedad clínica requiere mutaciones causantes de enfermedad en ambas copias del gen CFTR.

El gen CFTR normal pertenece a la (ATP-Binding Cassette) familia de proteínas, un gran grupo de proteínas relacionadas que comparten las funciones de transporte transmembrana. Proteínas ABC incluyen transportadores bacterianos para aminoácidos y otros nutrientes, proteínas de transporte de agentes tensioactivos, y la resistencia a múltiples fármacos de mamíferos proteína (MDR) (o P-glicoproteína).

Funciones de CFTR como un canal de cloruro regulado, que, a su vez, puede regular la actividad de otros canales de cloruro y de sodio en la superficie celular [10-13]. El gen CFTR se extiende por 250 kilobases en el cromosoma 7, de codificación de 1480 aminoácidos en la proteína madura. La proteína tiene dos grupos de seis regiones que abarcan la membrana, dos pliegues de unión de nucleótidos intracelulares (MNB), y un "dominio R" altamente cargada que contiene múltiples sitios de fosforilación. La activación del canal de cloruro requiere fosfoquinasa A- mediada por la fosforilación del dominio I, y la presencia continua de ATP en los MNB [14,15].

La expresión fenotípica de la enfermedad varía ampliamente, sobre todo en función de la mutación específica (o mutaciones) presente [16-21]. La Base de Datos de Fibrosis Quística Mutación enumera más de 1.300 mutaciones diferentes en el gen CFTR con potencial para causar la enfermedad.

La mutación más común es delta F508 (deleción de tres bases de ADN que codifican para el aminoácido fenilalanina residuo 508a). A modo de ejemplo, cinco mutaciones representan aproximadamente el 97 por ciento de los alelos FQ en la población judía asquenazí [22]. Se recomienda utilizar un subconjunto

de las mutaciones CFTR más frecuentes para la prueba inicial ya que la mayoría de las mutaciones individuales son muy raras [23] .

Las mutaciones del gen CFTR se han dividido en cinco clases diferentes [2,24] . En general , las mutaciones en las clases I a III causa una enfermedad más grave que los de las clases IV y V [19,25] . Sin embargo , las implicaciones clínicas de una combinación específica de las mutaciones son a menudo poco clara , quizás debido a la influencia de los genes modificadores . Correlaciones genotipo -fenotipo son débiles para la enfermedad pulmonar en la FQ , y algo más fuerte para el fenotipo de la insuficiencia pancreática .

En la mayoría de los casos , las mutaciones específicas no deben ser usados para hacer suposiciones acerca de la gravedad de la enfermedad en un paciente individual . El conocimiento de las mutaciones puede ser útil para guiar la terapia inicial, pero las decisiones clínicas debe ser guiada por los parámetros observables de crecimiento , la función pulmonar y el estado nutricional . Algunas terapias de investigación están dirigidos a tipos específicos de mutaciones CFTR.

Clase I: mutaciones de producción de proteínas defectuosas. Este defecto generalmente es causada por mutaciones en sitios de empalme , lo que lleva a la terminación prematura del ARNm y la ausencia completa de la proteína CFTR. Los ejemplos incluyen G542X , W1282X , R553X , 621 + G> T, y 1717 -1G > A [25] . Este tipo de mutación representa para dos a cinco por ciento de los casos de fibrosis quística en todo el mundo .

Clase II : mutaciones de procesamiento de proteína defectuosa: mutaciones en la secuencia de CFTR origina un anormal procesamiento post-traducciona de la proteína CFTR , que impide la correcta localización celular. Esta categoría incluye el F508 (F508del) mutación , que representa el 70 % de los alelos que causan enfermedades en los Estados Unidos. El cincuenta por ciento de los pacientes con FQ son homocigotos para F508del , y 90 por ciento llevará al menos una copia de esta mutación [25] . N1303Lys (N1303K) y A455E también son mutaciones de clase II , este último está asociado con enfermedad pulmonar relativamente leve y suficiencia pancreática.

Clase III : regulación defectuosa; conducen a la actividad del canal disminuida en respuesta a ATP. En muchos de ellos las alteraciones de las regiones del MNB , NBO1 y NBO2 , que pueden retener a diferentes grados al nucleótido vinculante. Otras mutaciones CFTR , también pueden caer en esta categoría . G551D es la mutación más común de clase III en poblaciones caucásicas [25]

Mutaciones Clase IV : conducción defectuosa; la proteína se produce y se localiza correctamente en la superficie de la célula . Sin embargo , a pesar de las corrientes de cloruro en respuesta a la estimulación de AMPc , la tasa de flujo de iones y la duración de la apertura de los canales se reducen en comparación con la función de CFTR normal . R117H es la mutación de clase IV más común en poblaciones caucásicas [25] .

Mutaciones Clase V : cantidades reducidas de proteína CFTR funcional . Incluye mutaciones que alteran la estabilidad del ARNm que altera la estabilidad de la proteína CFTR madura [27,28] . La mutación A455E ha sido clasificado como de clase II [25] o de la clase V [19,29,30] .

Genes modificadores

La asociación inconsistente entre los genotipos y fenotipos de FQ. Estas variaciones genéticas no están directamente relacionadas con el gen CFTR sino que afectan a la gravedad o las manifestaciones clínicas

de la enfermedad . La investigación en una variedad de genes candidatos está en curso . Existe buena evidencia de que los siguientes genes actúan como modificadores en la FQ , y que aproximadamente el 20 por ciento de pacientes con variantes clásicas portan estas alteraciones lo cual exacerba la enfermedad pulmonar [31]

TGF-beta 1 - factor de crecimiento transformante beta (TGF-beta) es un potente supresor de la activación de las células T y puede disminuir la proliferación de células T y la producción de citoquinas . En un estudio de 808 pacientes que eran homocigóticos para la mutación Delta F 508 , con polimorfismos en el gen 1 de TGF-beta se asociaron con la enfermedad a nivel pulmonar presentación más grave [32] .

MBL - lectina manosa vinculante es un componente importante del sistema del complemento , y las deficiencias en esta proteína aumenta el riesgo de infecciones piógenas . En las personas con FQ , los alelos variantes de MBL se asocian con una función pulmonar reducida, mayor riesgo de colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa* y *Burkholderia cepacia* y la muerte temprana [33] . En pacientes jóvenes con FQ e insuficiencia pancreática ,los niveles de MBL- 2 eran más bajos y se asociaron con una tasa más pronunciada de la disminución de la función pulmonar y primera infección de *P. Aeruginosa* a una edad mas temprana [31] .

Fenotipo incompleto: En aproximadamente el 10 % de los pacientes con sospecha de FQ , las manifestaciones de la enfermedad parecen ser inusualmente más leves o limitarse a un sistema de órganos [34] .

PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD

La patogénesis de la disfunción de órganos que se ven afectados en la FQ se ha estudiado en humanos y ratones CFTR - knockout , pero sigue siendo incompletamente entendida [37,38] . Parece que las anomalías físicas y químicas de las secreciones de las vías respiratorias en pacientes con FQ, resultan en una infección crónica con bacterias fenotípicamente únicas , particularmente especies de *Pseudomonas*. Otros factores genéticos, incluyendo los polimorfismos del gen de factor de necrosis tumoral alfa (TNF -a) , pueden aumentar la susceptibilidad a la infección por *P. aeruginosa* y contribuir a las manifestaciones clínicas de la FQ [39] .

Se han observado anomalías en biopsias de tejido de pacientes con FQ que expresan alteración en el metabolismo de los ácidos grasos [40] . Estos cambios , que se traducen en un aumento de los niveles tisulares de ácido araquidónico , también están presentes en el modelo de ratón con FQ , pero no se observan en tejidos de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal . Por lo tanto , el aumento de expresión en el tejido de ácido araquidónico y sus metabolitos puede contribuir a la inflamación característica anormal de CF .

Secreciones anormales: el mal funcionamiento de CFTR en el epitelio respiratorio se asocia con una variedad de cambios en los electrolitos y el transporte de agua . Los mecanismos involucrados y la composición de electrolitos en el líquido superficial de las vías respiratorias es un tema de la investigación en curso [11-13,41-44] . El resultado neto de estos cambios es una alteración en la reología de las secreciones de las vías respiratorias , que se vuelven gruesas y difíciles de eliminar [45] . Un hallazgo asociado es un aumento de la concentración de cloruro en las secreciones sudoríparas, que constituye uno de los métodos de diagnóstico de FQ .

Efectos Gastrointestinales: las secreciones alteradas causadas por el mal funcionamiento de CFTR originan las complicaciones gastrointestinales. Deterioro del flujo de la bilis y secreciones pancreáticas originan mala absorción , así como enfermedad hepática progresiva y enfermedad pancreática , que conduce a la diabetes relacionada con la FQ . A causa de las secreciones intestinales alteradas en los pacientes con FQ son propensos a la obstrucción intestinal (síndrome de obstrucción intestinal distal o invaginación) y prolapso rectal.

Infección pulmonar crónica : La obstrucción de las vías respiratorias crónica causada por secreciones viscosas es seguida por la colonización pulmonar progresiva con bacterias patógenas , incluyendo *Haemophilus influenzae* , *Staphylococcus aureus* , y, finalmente, *P. aeruginosa* y / o *Burkholderia cepacia*.

Una vez establecida la infección , los neutrófilos son incapaces de controlar las bacterias , aunque no se identifica la infiltración masiva de estas células inflamatorias en el tejido pulmonar [46] . Los neutrófilos reclutados liberan elastasa , que sobrepasa las antiproteasas del pulmón y contribuye a la destrucción del tejido en un proceso conocido como " actividad endobronquial proteasa prolongada " [47] . Además , grandes cantidades de ADN y proteínas de la matriz del citosol son liberados por los neutrófilos degranulantes, contribuyendo al aumento de la viscosidad del moco de las vías respiratorias [48] .

La inflamación se ha señalado antes del desarrollo de la colonización bacteriana , y puede ser provocada por infecciones virales [49] . A su vez , la infección crónica parece ser el principal estímulo para una respuesta inflamatoria exuberante pero en última instancia ineficaz que posteriormente da lugar a bronquiectasias [50,51] . La propia respuesta inflamatoria parece contribuir a la progresión de la disfunción pulmonar ; este mecanismo es la base para el uso de algunos agentes anti - inflamatorios en el tratamiento de la enfermedad pulmonar con FQ [52,53] .

Los individuos con fibrosis quística son particularmente propensos a la infección crónica con *P. aeruginosa* , debido en parte a un aumento de la utilización de oxígeno por las células epiteliales , lo que resulta en una tensión de oxígeno anormalmente disminuida dentro de la capa mucosa hiperviscosa [54] . Esta hipoxia local, induce los cambios característicos fenotípicos en *P. aeruginosa* (y algunas otras bacterias gram negativas) , incluyendo la producción de alginato y la pérdida de la motilidad . Este fenotipo es consistente con el desarrollo de macro colonias bacterianas (o " biopelículas ") dentro de las regiones hipóxicas de la capa de moco de las vías respiratorias . Una vez que esto ocurre , la erradicación del organismo es casi imposible .

La colonización frecuente y persistencia de la infección causada por *P. aeruginosa* en pacientes con FQ también está relacionado con la propia proteína CFTR defectuosa [46] . La proteína CFTR normal sirve como el receptor para la unión de *P. aeruginosa* lipopolisacárido (LPS) in vitro , y los extractos de LPS de la superficie del organismo para la endocitosis en células epiteliales [42,56,57] . Esto se traduce en un aumento del factor de transcripción nuclear NF kappa B y la posterior inmunoactivación [56-58] . Este proceso no se produce en la presencia de CFTR anormal o en ratones knock-out de CFTR [58] , lo que puede explicar parcialmente la incapacidad de los pacientes con FQ para controlar estas infecciones . Genes modificadores de la enfermedad parecen afectar aún más la predisposición a la infección por *P. Aeruginosa*.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Presentación: En el pasado , la mayoría de los pacientes fueron diagnosticados con FQ tras presentar síntomas. Debido a la expansión de los programas de cribado neonatal durante la última década , ha habido un aumento dramático en el número de casos identificados con FQ antes de presentar síntomas .

Presentación sintomática en los lactantes y los niños: diagnosticados típicamente tras presentar uno o más de los siguientes síntomas [59] :

El íleo meconial- 20 % de los pacientes

Los síntomas respiratorios - 45 % de los pacientes

Retraso en el desarrollo - 28 % de los pacientes

Para los bebés que presentan íleo meconial , la edad media de diagnóstico fue de dos semanas. Para los que presentan otros síntomas , la edad media de diagnóstico fue de 14,5 meses (rango intercuartil 4,2-65 meses).

Presentación Prenatal : Algunos casos de FQ se presentan con hallazgos anormales en la ecografía prenatal de rutina , incluyendo el intestino hiperecogénico . El riesgo de FQ es más alto si hay evidencia de peritonitis meconial.

Presentación sintomática en la edad adulta: Los pacientes que presentan FQ más tarde en la vida son más propensos a tener síntomas atípicos [59-62] . Un estudio de cohorte retrospectivo con más de 1.000 pacientes con FQ encontró que el 7% fueron diagnosticados en edad ≥ 18 años [60] . Los pacientes diagnosticados en la edad adulta eran más propensos a presentarse con síntomas gastrointestinales, la diabetes mellitus y la infertilidad. Además, los adultos con FQ tenían más probabilidades que los diagnosticados en la infancia a tener mutaciones genéticas poco comunes , la función pancreática normal, y la aparición de resultados normales en las pruebas de cloruro en el sudor .

Afectación del tracto respiratorio: las manifestaciones respiratorias típicas de la fibrosis quística abarcan una tos persistente y productiva , la hiperinflación de los campos pulmonares en la radiografía de tórax y pruebas de función pulmonar que son consistentes con la enfermedad obstructiva de la vía aérea. El inicio de los síntomas clínicos varía ampliamente , debido a las diferencias en el genotipo CFTR y otros factores individuales , pero las anomalías de la función pulmonar a menudo son detectables incluso en ausencia de síntomas . A modo de ejemplo , en una cohorte de niños en gran medida identificados por cribado neonatal , 35 % tenía síntomas respiratorios (tos , sibilancias o dificultad para respirar); las puntuaciones de función pulmonar media eran anormales y disminuyeron durante los dos años siguientes [63] . A medida que la enfermedad progresa , la bronquitis crónica y en la mayoría de los casos desarrollo de bronquiectasias progresivas acompañadas de exacerbaciones agudas , las cuales se caracterizan por aumento de la tos, taquipnea, disnea, aumento de la producción de esputo, malestar general, anorexia y pérdida de peso. El Hipocratismo digital se ve a menudo en los pacientes con enfermedad moderada a avanzada.

La colonización de la vía aérea con bacterias patógenas a menudo ocurre de manera temprana en la vida. *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae* no tipificable son patógenos comunes durante la primera infancia , pero *Pseudomonas aeruginosa* es en última instancia aislada en mayoría de los pacientes. Otros organismos susceptibles a la colonización e infección incluyen *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Burkholderia cepacia*, micobacterias no tuberculosas (especialmente complejo *M. avium* y *M. abscessus*), y el hongo filamentoso *Aspergillus fumigatus*.

Enfermedad sinusal: La mayoría de los pacientes con FQ desarrollan enfermedad sinusal. Las radiografías revelan pan- opacificación de los senos paranasales en el 90 a 100 % de los pacientes mayores de ocho meses de edad [64] . Poliposis nasal se observa en 10 a 32 % de los pacientes [65]

La rinosinusitis crónica puede estar asociada con mutaciones en el gen CFTR. Un estudio de casos y controles de pacientes con rinosinusitis crónica encontró una proporción significativamente mayor de pacientes con una única mutación CFTR en pacientes con rinosinusitis crónica que en la población general (7 frente a 2 %) [66] .

Enfermedad pancreática: está asociada con varios tipos diferentes de enfermedad pancreática :

Insuficiencia pancreática: La insuficiencia del páncreas exocrino está presente desde el nacimiento en aproximadamente dos tercios de los pacientes con FQ , y hasta el 90 % tiene evidencia de laboratorio de mala absorción de grasas al año de edad [67] . La enfermedad de páncreas tiende a ser progresiva , y muchos de los pacientes con la función pancreática aparentemente normal o marginal al nacer desarrollarán pruebas manifiestas de la insuficiencia pancreática en la niñez o la edad adulta. La insuficiencia pancreática clínicamente significativa se desarrolla en aproximadamente el 85 % de las personas con FQ [68] .

Los síntomas comunes y signos de insuficiencia pancreática incluyen esteatorrea, que se caracteriza por frecuentes, voluminosas y malolientes heces que pueden ser de aspecto aceitoso así como retraso en el desarrollo o poco aumento de peso debido a la mala absorción de grasa y proteína . En un paciente con un diagnóstico claro de FQ , el diagnóstico de la insuficiencia pancreática por lo general puede ser establecida en base a los síntomas clínicos, la respuesta clínica a la terapia de reemplazo de enzimas pancreáticas, y / o pruebas de laboratorio (actividad triptica, grasas en heces. Los lactantes con insuficiencia pancreática grave no tratada en ocasiones se presentan con un síndrome de edema, hipoproteinemia, alteración hidroelectrolítica y anemia , debido a la mala absorción de macro y micronutrientes . Tales pacientes también pueden presentar síntomas causados por deficiencias de las vitaminas liposolubles A, D, E , y K. La vitamina K puede presentarse como una coagulopatía y la deficiencia de vitamina D con el raquitismo .

Pancreatitis: La alteración en la secreción pancreática acinar ductal ocasiona daño pancreático progresivo. Esto puede llevar a pancreatitis aguda o recurrente. La pancreatitis se desarrolla en aproximadamente el 10% de los pacientes con FQ con suficiencia pancreática y es poco frecuente entre las personas con insuficiencia pancreática [69] .

La diabetes relacionada con FQ : Los pacientes con insuficiencia pancreática exocrina a menudo desarrollan disfunción del páncreas endocrino , que conduce a intolerancia a la glucosa y a la diabetes relacionada con FQ (DRFQ) . Aproximadamente el 25 % de los pacientes desarrollan DRFQ a la edad de 20 años y hasta un 50 % de los adultos con FQ tienen DRFQ [70] .

El íleo meconial y la obstrucción ileal distal : El íleo meconial se caracteriza por la obstrucción del intestino con meconio en el recién nacido . Se presenta en el 10 al 20 % de los recién nacidos con FQ [71] . Por el contrario , del 80 al 90 % de los recién nacidos con íleo meconial tiene FQ , aunque los bebés prematuros pueden ser más propensos a tener íleo meconial sin FQ [71,72] . El íleo meconial puede ocurrir en pacientes con una variedad de mutaciones CFTR . Una alta tasa de recurrencia familiar sugiere

que otros modificadores genéticos predisponen al desarrollo del íleo meconial [73,74] . En alrededor del 40 % de los casos , está asociado perforación o atresia yeyunal o ileal .

Los episodios de obstrucción del intestino delgado también pueden ocurrir en niños mayores y adultos, y se conoce como el síndrome de obstrucción intestinal distal (DIOS). DIOS se produce en aproximadamente el 15 % de los pacientes adultos con FQ y es más común en pacientes con genotipos CFTR graves y enfermedad pulmonar avanzada . La insuficiencia pancreática está presente en muchos, pero no todos, los pacientes afectados. Cuando se identifica temprano, por lo general se puede controlar médicamente . La intervención quirúrgica se requiere a veces para aliviar la obstrucción severa y puede ser complicado por síntomas recurrentes causados por adherencias.

El prolapso rectal : prolapso rectal ocurre raramente en niños con FQ [75] . Parece estar relacionada con el estreñimiento y / o la malnutrición ; es más probable si la terapia de enzimas pancreáticas eficaz no se ha establecido. En el pasado , el prolapso rectal era mucho más común , ocurriendo en hasta el 20%, presumiblemente a causa de un diagnóstico más tardío y posiblemente un tratamiento subóptimo con terapia de enzima pancreática, en comparación con la práctica actual.

Enfermedad biliar: cirrosis biliar focal causada por la bilis viscosa está presente en muchos pacientes y esto puede causar elevaciones de la fosfatasa alcalina sérica y hepatomegalia lobular . La enfermedad hepática asintomática es un hallazgo común en la autopsia. En una minoría de pacientes, la enfermedad hepática es progresiva, con fibrosis periportal, cirrosis, hipertensión portal sintomática y hemorragia por varices.

La colelitiasis se ha descrito hasta en un 12 % de los pacientes , lo que puede ser el resultado de una pérdida excesiva de ácidos biliares en las heces con la consiguiente producción de bilis litogénica [76] .

Infertilidad : Más del 95 % de los hombres con FQ son infértiles debido a defectos en el transporte de espermatozoides , aunque no se vea afectada la espermatogénesis [77] . La mayoría de estos hombres han desarrollado de forma incompleta estructuras de Wolff , más comúnmente , conductos deferentes ausentes . Estas anomalías reflejan probablemente un papel crítico para CFTR en la organogénesis de estas estructuras . Casi la mitad de todos los hombres con ausencia bilateral congénita de los vasos deferentes y una función pulmonar normal tiene dos mutaciones CFTR [78].

Aspiración microquirúrgica de espermatozoides del epidídimo y la inyección intracitoplasmática pueden permitir los hombres afectados para convertirse en padres biológicos [79].

Las mujeres con FQ son menos fértiles que las mujeres sanas normales. La reducción de la fertilidad es inducida principalmente por la desnutrición y la producción de moco cervical anormal. No obstante , la hipótesis debe ser siempre que las mujeres con FQ pueden quedar embarazadas y los pacientes deben ser aconsejados de acuerdo a las decisiones acerca de la anticoncepción y la maternidad [80,81] . Cuando los pacientes con FQ se embarazan , los resultados maternos y fetales son en general favorables si el FEV1 previo al embarazo supera el 50 a 60 % del valor predicho [81-85] .

Asesoramiento genético cuidadoso es esencial para los futuros padres con FQ ya que todos los hijos serán portadores de mutaciones de FQ y el riesgo de los niños afectados es elevada.

Trastornos musculoesqueléticos : Pacientes con FQ han reducido el contenido mineral óseo por consecuente el aumento de las tasas de fracturas y cifoescoliosis . Reducciones clínicamente significativas en la densidad ósea están presentes en hasta el 30 % de los pacientes con FQ en todos los grupos de edad y hasta un 75% de los adultos con FQ [86,87] . Varios mecanismos parecen contribuir a la enfermedad del tejido óseo, incluyendo la mala absorción de la vitamina D, el mal estado nutricional, actividad física, terapia con glucocorticoides y el retraso de la madurez puberal o hipogonadismo [87] . La evidencia limitada sugiere que los pacientes homocigotos para la mutación delta F508 están particularmente en alto riesgo de disminución de la densidad mineral ósea [88] .

Osteoartropatía hipertrófica es un síndrome caracterizado por la proliferación anormal de la piel y tejido óseo en las partes distales de las extremidades, que se producen en asociación con la formación de hueso perióstico nuevo confirmada radiográficamente . Aunque dedos de manos y pies en palillo de tambor son comunes en pacientes con evolución prolongada, la osteoartropatía hipertrófica es poco frecuente (5 % de los pacientes) [89] .

Artropatía asociada a FQ se produce en 2 a 9 % de los pacientes y se caracteriza por episodios breves de dolor y edema de las articulaciones [90] . Estas características son ocasionalmente acompañados de lesiones cutáneas nodulares dolorosas y púrpura .

Trombosis venosa recurrente ; la FQ parece ser un factor de riesgo para la trombosis venosa recurrente [91,92] . En una revisión de 120 niños y adultos jóvenes con tromboembolismo venoso agudo, la trombosis recurrente ocurrió en el 19% . Entre ellos, seis tenían FQ (en comparación con ninguno de los pacientes sin recurrencia) , y cinco de los seis fueron colonizados con *Burkholderia cepacia* [93] . La mayoría, pero no todos , de los eventos trombosis recurrente se produjo en presencia de un catéter venoso central.

La nefrolitiasis y nefrocalcinosis : son comunes en los pacientes con FQ [94-96] . La prevalencia de la nefrocalcinosis microscópica va del 27 al 92 % [96,97] , y 3 al 6 % de las personas con FQ desarrollan nefrolitiasis , en comparación con 1 a 2 % de los controles de la misma edad sin FQ [98] . Hiperoxaluria entérica (debido a la mala absorción de grasa resultante de la secreción disminuida de las enzimas pancreáticas) y hipocitraturia (debido a la acidosis metabólica crónica) son factores de riesgo [95].

Evaluación del recién nacido

Prueba de tripsina inmuno reactiva (TIR) : La mayoría de los bebés con fibrosis quística tienen niveles elevados en sangre de TRI, que pueden ser cuantificados por radioinmunoensayo o mediante un inmunoensayo ligado a enzimas [99-101] . Los niveles TRI caen rápidamente durante la infancia. Después de ocho semanas de edad, el resultado negativo no descarta enfermedad, un resultado positivo apoya fuertemente un diagnóstico de FQ [100,101] . La prueba TRI inicial es de aproximadamente el 80 % sensible para detectar FQ. Las tasas de resultados falsos positivos y falsos negativos son relativamente altas en muchas series [101-103] . El examen se utiliza principalmente para el cribado neonatal , pero también puede ser útil para los pequeños o desnutridos, lactantes, en quienes la prueba de cloruro en el sudor no se puede realizar con éxito.

Prueba de ADN - el análisis del ADN para las mutaciones en el gen de FQ se utiliza para la evaluación del recién nacido en la mayoría de estados de EE.UU.. Esto puede ser utilizado como una pantalla secundaria para confirmar el diagnóstico en pacientes con TRI en ensayos iniciales anormales (protocolo TRI / ADN), o puede ser utilizado como un método principal de cribado. Muchos protocolos TRI / ADN utilizan un punto de corte de TRI flotante que mejora la sensibilidad a tan alto como 96 % [101] .

Los lactantes con resultados de cribado neonatal de FQ positivos deben someterse a pruebas de cloruro en el sudor [106]. Para una precisión óptima , la prueba del sudor se debe realizar cuando el bebé tenga al menos dos semanas de edad y pese mas de 2 kg.

La justificación de la evaluación del recién nacido es la ventaja de detección precoz de FQ puede dar lugar a una intervención más temprana y la mejora de los resultados, porque los individuos afectados se diagnostican y se tratan temprano en la vida , en comparación con los individuos que son diagnosticados tras presentar FQ sintomática.

Intervención nutricional temprana parece mejorar el resultado neurocognitivo en los lactantes y niños de corta edad con diagnóstico de CF a través de screening neonatal [67,71-74] .

Además de permitir la identificación temprana y el tratamiento de las personas con FQ , el cribado neonatal identifica una población para el estudio del mecanismo de la temprana (preclínicos) lesión pulmonar. En el futuro, la eficacia de las nuevas terapias para retrasar o prevenir la aparición de la enfermedad pulmonar se podrá evaluar en estos pacientes con enfermedad preclínica.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la fibrosis quística se basa en los hallazgos clínicos compatibles con la confirmación bioquímica o genética [107] . La prueba de cloros en sudor es el pilar de la confirmación de laboratorio, aunque las pruebas para mutaciones específicas , diferencia de potencial nasal , la tripsina inmunorreactiva, heces de grasa fecal o secreción de enzimas pancreáticas también pueden ser útiles en algunos casos.

Criterios de diagnóstico: ambos de los siguientes criterios deben cumplirse para diagnosticar la fibrosis quística [108] :

Los síntomas clínicos compatibles con FQ en por lo menos un sistema de órganos, Y

Evidencia de la disfunción de la proteína reguladora de conductancia transmembrana (CFTR) (cualquiera de los siguientes) :

Cloros en el sudor elevadas ≥ 60 mmol / L (en dos ocasiones)

Presencia de dos mutaciones que causen enfermedades en CFTR de cada alelo de los padres

Diferencia de potencial nasal anormal

El criterio de los síntomas clínicos no se requiere para los recién nacidos identificados a través de un programa de cribado o para los hermanos de los pacientes con FQ que son diagnosticados por el genotipo compartido.

La precisión de los cloros en el sudor y mediciones de diferencia de potencial nasal dependen del operador, por lo que es fundamental que las pruebas se realicen en centros experimentados, siguiendo las directrices estándar.

Pruebas de laboratorio: La evidencia de la disfunción del CFTR puede ser proporcionada por las pruebas de cloros en sudor, pruebas moleculares de mutaciones CFTR o mediciones de diferencia de potencial nasal. En la mayoría de los casos, la prueba de cloros en sudor es la primera y más importante. Las pruebas de ADN se utilizan para la confirmación o para una mayor investigación de los pacientes con resultados de cloro en sudor intermedio y con fines pronósticos y epidemiológicos en personas con resultados positivos de la prueba de cloros en el sudor.

Cloros en sudor: La prueba de cloros en sudor sigue siendo la prueba principal para el diagnóstico de FQ, se realiza la recolección de sudor con iontoforesis de pilocarpina y por determinación química de la concentración de cloruro de [109].

Indicaciones: Los pacientes con las siguientes características deben ser sometidos a pruebas de sudor para aclarar un diagnóstico de FQ :

Los lactantes con cribado neonatal positivos (realizado después de dos semanas de edad y > 2 kg si asintomático)

Los niños con síntomas sugestivos de FQ

Los niños mayores y los adultos con síntomas sugestivos de FQ

Los hermanos de un paciente con FQ confirmados

Los lactantes con resultados de cribado neonatal de FQ positivos deben someterse a pruebas de cloruro en el sudor para determinar si tienen FQ. Para una precisión óptima, la prueba del sudor se debe realizar cuando el bebé tenga al menos dos semanas de edad y pese mas de 2 kg. En los recién nacidos sintomáticos (por ejemplo, los que presentan íleo meconial), la prueba del sudor puede llevarse a cabo ya en el segundo día de la vida si las cantidades adecuadas de sudor se pueden recoger, pero los resultados son más propensos a no ser concluyentes a esta edad.

Interpretación - Interpretación de los resultados de cloruro en el sudor depende de la edad del paciente

Para los recién nacidos y los bebés menores de seis meses de edad:

≤ 29 mmol / L : Normal (FQ muy poco probable)

30 a 59 mmol / L : Intermedio (FQ Posible)

≥ 60 mmol / L: Anormal (Diagnóstico de FQ)

Para los recién nacidos ≥ 6 meses, los niños y adultos:

≤ 39 mmol / L : Normal (CF muy poco probable)

40-59 mmol / L : Intermedio (CF Posible)

≥ 60 mmol / L: Anormal (Diagnóstico de CF)

Los rangos de diagnóstico anteriores reflejan los aumentos fisiológicos en concentraciones de cloruro en sudor conforme la edad avanza. Para los recién nacidos y los niños pequeños, se utiliza una amplia gama intermedia. Esto se debe a que las concentraciones de cloros en sudor en los recién nacidos sanos disminuyen gradualmente durante las primeras semanas de vida [110], para luego subir ligeramente a lo largo de la infancia. Concentraciones de cloros en sudor de la población sana de 13 mmol / L en la niñez a 23 mmol / L en los adultos jóvenes [111]. Puede ser apropiado utilizar los valores de corte más bajos para la definición de la enfermedad en los niños pequeños, pero este tipo de valores de referencia

basados en la edad , no se han adoptado . Es de destacar que las directrices europeas utilizan el corte inferior para la gama intermedia (30 mmol / L) para todas las edades , pero esto no cambia la clasificación de la mayoría de los pacientes [112] .

Normal: Un resultado normal de cloros en sudor es suficiente para descartar FQ en la mayoría de los individuos. Sin embargo, una concentración normal de cloro en sudor se observa en aproximadamente el 1 por ciento de los pacientes con FQ , que tienen genotipos inusuales [113]. En los pacientes con síntomas sugestivos, repitiendo cloros en el sudor y / o pruebas de ADN se puede incrementar la sensibilidad diagnóstica.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Nacen cada año en México cerca de 400 niños con Fibrosis Quística, lo cual constituye un importante problema pediátrico por la elevada y prematura mortalidad que caracteriza este padecimiento, así como la deficiente calidad de vida que genera en los enfermos debido a las complicaciones que se presentan. Si bien se conoce el número de pacientes con diagnóstico de fibrosis quística en el Instituto Nacional de Pediatría, no se tiene registro de las características de los mismos. Por lo que identificar edad, sexo, antecedente de infecciones de vías respiratorias, hospitalizaciones previas, presencia de familiares con patología pulmonar o finados por esta causa, tamiz positivo, edad de inicio de sintomatología, edad del diagnóstico, tipo de mutación, colonización de la vía aérea, pruebas de función respiratoria, oximetría, presencia de desnutrición y complicaciones es prevalente en los pacientes con fibrosis quística en el Instituto Nacional de Pediatría nos permitirá mejorar métodos de planeación, control y seguimiento de los mismos. ¿Cuál es el perfil clínico, demográfico, genético, bacteriológico de los pacientes con diagnóstico de fibrosis quística en el Instituto Nacional de Pediatría?

JUSTIFICACIÓN

El conocer las características clínicas, demográficas, genéticas y bacteriológicas de los pacientes con fibrosis quística nos permitirá mejorar métodos de planeación, control y seguimiento de los mismos.

Al identificar mutaciones mas frecuentes podremos predecir pronostico, manifestaciones extra pulmonares y comportamiento de esta enfermedad.

Dentro de la gama de afecciones extra pulmonares el conocer la prevalencia permitirá tomar medidas de prevención, limitación del daño y valorar evolución.

Podremos comparar con literatura internacional el comportamiento de esta patología y nos dará noción de tipo de presentación en niños mexicanos, identificación de colonización por microorganismos permitirá la valoración de intervenciones, pronostico y su relación con la sobrevida de los pacientes con diagnóstico de fibrosis quística.

La obtención de estos resultados permitirá iniciar nuevos protocolos de investigación enfocados en conocer mas el comportamiento de pacientes con fibrosis quística en niños mexicanos.

HIPOTESIS

El perfil clínico de los pacientes con diagnóstico de Fibrosis Quística en el Instituto Nacional de Pediatría es igual a lo reportado en la literatura.

OBJETIVOS

General

Identificar si el perfil clínico, demográfico, genético, bacteriológico de los pacientes con diagnóstico de fibrosis quística en el Instituto Nacional de Pediatría es igual a lo reportado en la literatura.

Específicos

Determinar características demográficas.

Determinar antecedentes clínicos sugestivos de inicio de enfermedad antes del diagnóstico.

Identificar antecedentes en periodo neonatal, antecedente de enfermedad pulmonar familiar.

Determinar factores de riesgo y pronóstico de severidad de la enfermedad.

Identificar cual es tipo de mutación más frecuente.

Conocer la prevalencia de alteración en pruebas de función respiratoria y oximetría.

Identificar la frecuencia de colonización de la vía aérea y por cuales microorganismos en pacientes con FQ.

Identificar presencia de desnutrición y complicaciones.

METODOLOGIA

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, transversal.

Criterios de inclusión

Pacientes con diagnóstico de fibrosis quística y que estén actualmente seguimiento en el departamento de Neumología y Cirugía de Tórax del Instituto Nacional de pediatría.

Criterios de Exclusión

Aquellos que no cuenten con mas del 80% del cuestionario de recolección de datos en el expediente.

VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN	DESCRIPCIÓN	ESCALA
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina.	Cualitativa, nominal, dicotómica	Masculino Femenino
Edad	Tiempo que ha vivido una persona.	Cuantitativa, numérica, continua.	Número de meses
Infecciones respiratorias previas	Número de infecciones respiratorias antes de establecer el diagnóstico de fibrosis quística.	Cuantitativa, numérica, continua.	Número de infecciones
Hospitalizaciones previas	Número de hospitalizaciones por cualquier motivo antes de establecer el diagnóstico de fibrosis quística.	Cuantitativa, numérica, continua.	Número de hospitalizaciones previas.
Familiares con padecimientos pulmonares:	Presencia de familiares en cualquier grado con diagnóstico de fibrosis quística.	Dicotomica, categorica	Presencia o ausencia de familiares con diagnóstico de fibrosis quística.
Edad de inicio de síntomas:	Tiempo en que aparecen síntomas respiratorios y digestivos que puedan ser atribuidos a fibrosis quística aun sin el diagnóstico.	Cuantitativa, numérica, continua.	Número de meses
Edad de diagnostico:	Tiempo en el que se realiza el diagnóstico de fibrosis quística	Cuantitativa, numérica, continua.	Número de meses
Cloros en sudor:	Cuantificación de cloro en sudor	Cuantitativa, numérica, discreta.	Mmol/ L
Mutación:	Identificación de alteracion cromosomica que condiciona la enfermedad.	Cualitativa	Mutación genética identificada
Colonización:	Crecimiento de la misma bacteria en dos cultivos consecutivos.	Cualitativa.	Bacteria aislada
Bronquiectasias:	Dilatación anormal de la vía aérea identificada en tomografía axial computada.	Dicotomica, cualitativa	Si No
FEV1:	Valor espirometrico, Espiración forzada durante el primer segundo	Cuantitativa, numérica, continua.	L/s
FVC:	Valor espirometrico, Capacidad Vital Forzada	Cuantitativa, numérica, continua.	L/s
FEV1/FVC:	Valor espirometrico, razón entre valores espirometricos	Cuantitativa, numérica, continua.	L/s
Oximetría:	Medición de la saturación de oxihemoglobina en pulso.	Cuantitativa, numérica, continua.	Porcentaje de saturación
Desnutrición:	Valor del IMC menor al percentil 5	Cuantitativa, numérica, continua.	Presencia o ausencia

IMC	Relación entre el peso y el cuadrado de la talla	Cuantitativa, numérica, continua.	Kg/m ²
Grasas en heces	Presencia de grasas en heces	Cualitativa	Presencia Ausencia

Método

A partir de la base de datos existente en el servicio de Neumología y Cirugía de Tórax se realizará búsqueda de todos aquellos pacientes con diagnóstico de Fibrosis Quística que actualmente se encuentren en seguimiento por parte de este servicio. Una vez obtenido el nombre y registro, se revisarán los expedientes clínicos de estos pacientes, en donde se obtendrán sexo, edad, cobertura social, antecedente de íleo meconial, infecciones respiratorias previas, presencia de familiares con padecimientos pulmonares, realización de prueba de tripsina inmuno reactiva, edad de inicio de síntomas, edad del diagnóstico, determinación de cloros en sudor, mutación, colonización, presencia de bronquiectasias, FEV1, FVC, relación FEV1/FVC, oximetría de pulso, presencia de desnutrición, presencia de grasas en heces positiva, complicaciones.

La prevalencia se calculará considerando en el numerador, el número de sujetos con la característica a determinar y en el denominador de número de sujetos con diagnóstico de fibrosis quística en el servicio de neumología en el mismo período.

Aspectos éticos

De acuerdo a la legislación vigente en materia de investigación en seres humanos el presente estudio, dado que la unidad de estudio son expedientes, es un estudio con riesgo menor que el mínimo. Por lo anterior no requiere carta de consentimiento informado.

El investigador principal y sus colaboradores se comprometen a respetar y salvaguardar la confidencialidad y el anonimato de los pacientes cuyos expedientes sean revisados con motivo de este proyecto de investigación.

CRONOGRAMA

Antes de presentarlo a los comités, se realizará la investigación bibliográfica, definición del diseño metodológico y preparación del protocolo. Se presentara a los comités de investigación y ética, una vez que sea aprobado se considerarán los meses a partir del evento para llevar a cabo el proyecto.

	1er mes	2do mes	3er mes
Diseño, redaccion y preparación del protocolo	PREVIO		
Aprobación de comités			
Captura de datos	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXXXXXX	
Análisis de datos			XXXXXXXXXXXXXX

RESULTADOS

Se revisaron 50 expedientes de pacientes con diagnóstico de Fibrosis Quística, los cuales cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. Se identifica predominio de sexo masculino con un porcentaje de 64% (32 pacientes), sexo femenino 36% (18 pacientes). El lugar de procedencia más frecuente corresponde al Distrito Federal y Área Metropolitana (48%, 14 pacientes DF, 10 Estado de México), procedentes de otros estados de la República con 52% (26 pacientes). Aquellos pacientes que cuentan con algún tipo de seguridad social corresponde solo al 10% de los pacientes (5 pacientes). Quedando el resto sin cobertura.

Dentro de las características demográficas la edad media de los pacientes con FQ es de 8.1 años (± 5.3). Presentan síntomas atribuidos a fibrosis quística antes del diagnóstico desde los 1.4 años (± 2.3). Realizándose el diagnóstico a una edad promedio de 3.6 años (± 3.9). Aquellos pacientes con presencia de ileo meconial al nacimiento corresponde al 7.1 % (3 pacientes). El 65.9% de los pacientes presentaron infecciones de vías respiratorias de repetición sin considerar gravedad de las mismas, antes del diagnóstico de FQ. Con antecedente de familiares de cualquier grado con presencia de Neumopatía representa el 34.1 % (15 pacientes). Aquellos que ameritaron hospitalización por cualquier motivo 69.1 % (29 pacientes). Identificándose presencia de bronquiectasias a través de Tomografía Axial Computada y referidas en el expediente el 65% de los pacientes la presentan (26). Con alteración en la absorción e identificación de grasas en heces se presentan en el 86.9% (40) de los niños con FQ.

El diagnóstico a través de tripsina inmuno reactiva solo fue realizado en un solo paciente (2%). El valor promedio de cloros en sudor esta en el rango de 108 (± 21.3). Fallecieron 5 pacientes con diagnóstico de FQ (11.4%). Aquellos pacientes mayores de 6 años y con capacidad de realizar pruebas de función respiratoria presentan valores en relación a la cifra predicha para edad, sexo y talla, con capacidad vital forzada con media de 88.9 (± 27.4), Espiración forzada en el primer segundo 81.9 (27.2). Conservando una relación entre FEV1/FVC 0.85 (± 0.14). Los pacientes presentan un promedio de saturación de oxígeno del 92.8% (± 3.4). Las complicaciones son identificadas en el 94% de los pacientes (47). Siendo la insuficiencia pancreática 85% (40) la más frecuente. Oclusión intestinal (DIOS) 10% (5), Cirrosis 10%(5), Diabetes 6.4% (3). Aspergilosis Broncopulmonar Alérgica 8.5% (4). Presentando comorbilidad con depresión 2.1% (1). La caracterización del defecto genético no fue determinada en el 62% (31), F508 12% (6), G542X 4% (2), Delta 1 508 (2%), heterocigotos Delta1508/F508 (2%). Con colonización con agentes aislados se encuentran el 72% (36), siendo la Pseudomonas spp la más frecuente 91.7% (33). S. Aureus 25% (9), Burkordelia Cepaccia 5.6% (2), Aspergillus spp 8.3% (3).

DISCUSIÓN

Los niños con diagnóstico de fibrosis quística del Instituto Nacional de Pediatría estudiados a través de el análisis de expedientes presentan datos que concuerdan con información descrita en la literatura internacional. Se identifica predominio de sexo masculino 64%, con lugar de origen fuera del Distrito Federal y Área Metropolitana en un 52%, contando con seguridad social solo el 10.9% de los pacientes; lo cual tiene congruencia al ser un centro de referencia nacional de tercer nivel de atención, que nos explica lugar de origen del interior de la República y ausencia de cobertura social.

La población pediátrica cuenta con una edad media de 8 años (± 5.3) lo cual reviste la importancia del adecuado manejo y seguimiento de los pacientes así como necesidad de políticas en salud que beneficien a este tipo de pacientes. El diagnóstico se realiza en promedio en los niños del INP a la edad de 3.6 años (± 3.9) y con síntomas atribuidos a FQ desde 1.4 años (± 2.3), con un retraso en la identificación temprana y que pudiera tener un impacto en la evolución de este tipo de pacientes (tabla 1), esto denota la necesidad de conocimiento y diagnóstico oportuno, el cual en una situación ideal debería de ser en el periodo perinatal, en nuestra población solo el 2% tuvo identificación con tripsina inmuno reactiva.

El debut con íleo meconial en el periodo neonatal es referido en el 7% de los pacientes, concordando con lo reportado en la literatura. El desarrollo de síntomas respiratorios recurrentes (65.9%) así como necesidad de hospitalización por cualquier situación (69.1%) y presencia de alguna Neumopatía en familiares (34.1%), que pudieran ser datos que nos orienten al diagnóstico, gravedad y necesidad de abordaje, es presentado en la mayoría de nuestros pacientes (tabla 2). El diagnóstico con cloros en sudor tiene un valor promedio de 108.4 mmol/L (± 21.3) Con datos de malabsorción intestinal, reflejado como grasa positiva en heces es manifestado en un 86% de la población estudiada. La afección anatómica manifestada como bronquiectasias es referida en el 65% (26) en algún momento de su evolución, en aquellos pacientes capaces de realizar pruebas de función respiratoria presentan valores de capacidad vital forzada (88.9 ± 27.4) y volumen espiratorio en el primer segundo (81.9 ± 27.2) con promedios variables, conservando una relación con media de 85% (± 14). La saturación por oximetría de pulso presenta valores en 92.8 (± 3.4). La valoración funcional es variable y depende de la situación clínica pudiendo interpretarse valores promedio dentro de la normalidad, lo cual es un reflejo del manejo y vigilancia en este tipo de pacientes (tabla 3).

Las complicaciones mas frecuentemente reportadas concuerdan con lo descrito para pacientes con FQ en otras partes del mundo, siendo la insuficiencia pancreática la más frecuente 85.1%. Referidas además complicaciones como cirrosis, diabetes y Aspergilosis pulmonar menos frecuentes (tabla 4).

Las mutaciones más frecuentes de acuerdo a las reportadas en la literatura son distintas a las de nuestra población, con predominio de la ausencia de determinación en la mutación genética 62%, F508 12%, G542X 4%, El rastreo de la mutación en nuestro país solo incluyen las 5 más frecuentes, por lo que aquellas que difieran de estas no serán determinadas.

La colonización de la vía aérea por microorganismos guarda relación con el estado de afección anatómico y funcional, así como factor determinante en la evolución y morbimortalidad asociada en pacientes con FQ. El 72% de todos los pacientes cuenta con colonización, siendo *Pseudomonas spp* el aislamiento más frecuente y que guarda mayor relación con la pérdida funcional. *S. Aureus* aislado en el 25% de la población no concuerda con lo descrito a nivel mundial, se considera esta colonización como una de las mas tempranas en la vida del paciente con FQ. *Burkordelia Cepaccia* y *aspergillus spp* identificados en el 5 y 8 % respectivamente revisten de importancia en el deterioro funcional de los pacientes.

Con lo antes descrito las características del perfil clínico del paciente con fibrosis quística del Instituto Nacional de Pediatría cuenta con similitudes a lo descrito en este tipo de pacientes en la literatura Internacional.

CONCLUSIONES

El conocimiento de la Fibrosis Quística como una enfermedad con afección multisistémica representa un reto en el diagnóstico, el cual de ser realizado oportunamente puede influir en la evolución y morbimortalidad de los pacientes. El conocer las características del perfil clínico de los pacientes con FQ nos permite realizar medidas a futuro enfocadas a mejorar métodos de planeación, control y seguimiento. Así como predecir el comportamiento de manifestaciones pulmonares y extrapulmonares, dependientes de la gravedad relacionada a la mutación genética. Con el conocimiento del perfil clínico podremos tomar medidas en la prevención, limitación de daño y valorar el impacto en la evolución. Nuestra población presenta datos de retraso en el diagnóstico y por lo tanto en el manejo, así como presentación de características clínicas que deterioran al paciente (colonización, falta de tratamiento oportuno).

Es necesario el desarrollo de protocolos de investigación enfocados en el conocimiento de los pacientes mexicanos con Fibrosis Quística, dirigidos a dar una mejor calidad y sobrevida de este tipo de pacientes.

Tabla 1. Perfil demográfico de los pacientes con Fibrosis Quística

Características:	N	%
Sexo		
Masculino	32	64.0
Femenino	18	36.0
Procedencia		
Distrito Federal	14	28.0
Estado de México	10	20.0
Otros estados	26	52.0
Seguridad Social (n=46)		
Sí	05	10.9
No	41	79.1
Edad (meses)	97.9 ±	63.5
Edad (años)	08.1 ±	05.3

Tabla 2. Perfil clínico de los pacientes con Fibrosis Quística

Características:	N	%
Edad de inicio (meses)	16.2 ±	27.6
Edad de inicio (años)	01.4 ±	02.3
Edad de diagnóstico (meses)	43.6 ±	47.2
Edad de diagnóstico (años)	03.6 ±	03.9
Íleo Meconial al nacer (n=42)		
Sí	03	07.1
No	39	92.9
IVRA previas (n=41)		
Sí	27	65.9
No	14	34.15
Hospitalizaciones previas (n=42)		
Sí	29	69.1
No	13	30.9
Neumopatía en familiares (n=44)		
Sí	15	34.1
No	29	65.9
Presencia de Bronquiectasias (N=40)		
Sí	26	65.0
No	14	35.0
Desnutrición (n=48)		
Sí	34	70.8
No	14	29.2
Grasa positiva en heces (n=46)		
Sí	40	86.9
No	06	13.1
Tripsina Inmunoreactiva (n=46)		
Sí	01	02.2
No	45	97.8
Cloro en sudor	108.4 ±	21.3
Fallecidos (n=44)		
Sí	05	11.4
No	39	88.6

Tabla 3. Pruebas de Función Pulmonar en pacientes con Fibrosis Quística

Parámetro funcional	x	SD
FVC (% de predicho)	88.9 ±	27.4
FEV1 (% de predicho)	81.9 ±	27.2
FEV1/FVC	0.85 ±	0.14
Saturación de oxígeno (%)	92.8 ±	03.4

Tabla 4. Complicaciones en pacientes con Fibrosis Quística

	N	%
Presencia de complicaciones		
No	03	06.0
Sí	47	94.0
Tipo de complicación		
Insuficiencia pancreática	40	85.1
Oclusión intestinal	05	10.6
Sinusitis / poliposis nasal	04	08.5
Cirrosis	05	10.6
Diabetes	03	06.4
ABPA	04	08.5
Mononucleosis	01	02.1
Síndrome de Ehler Danlos	01	02.1
Depresión	01	02.1

Tabla 5. Perfil genético de los pacientes con Fibrosis Quística

Mutación	N	%
F508	6	12.0
G542X	2	4.0
sDelta1508	1	2.0
Delta1508.F508	1	2.0
F508/108	1	2.0
L48T	1	2.0
L48T/3199Delta6	1	2.0
L48T/F508	1	2.0
N1303	1	2.0
NL303K	1	2.0
R334W	1	2.0
S542	1	2.0
No determinada	31	62.0

Tabla 6. Perfil bacteriológico de los pacientes con Fibrosis Quística

	N	%
Colonización microbiana		
No	14	28.0
Sí	36	72.0
Microorganismo aislado		
Pseudomonas spp	33	91.7
S. aureus	09	25.0
Burkordelia	02	05.6
Aspegillus spp	03	08.3

REFERENCIAS

1. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 352:1992.
2. Ratjen F, Döring G. Cystic fibrosis. *Lancet* 2003; 361:681.
3. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:918.
4. Collins FS. Cystic fibrosis: molecular biology and therapeutic implications. *Science* 1992; 256:774.
5. Drumm ML, Collins FS. Molecular biology of cystic fibrosis. *Mol Genet Med* 1993; 3:33.
6. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989; 245:1066.
7. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 1989; 245:1073.
8. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science* 1989; 245:1059.
9. Bear CE, Li CH, Kartner N, et al. Purification and functional reconstitution of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR). *Cell* 1992; 68:809.
10. Guggino WB, Banks-Schlegel SP. Macromolecular interactions and ion transport in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:815.
11. Johnson LG, Boyles SE, Wilson J, Boucher RC. Normalization of raised sodium absorption and raised calcium-mediated chloride secretion by adenovirus-mediated expression of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in primary human cystic fibrosis airway epithelial cells. *J Clin Invest* 1995; 95:1377.
12. Stutts MJ, Canessa CM, Olsen JC, et al. CFTR as a cAMP-dependent regulator of sodium channels. *Science* 1995; 269:847.
13. Goldman MJ, Yang Y, Wilson JM. Gene therapy in a xenograft model of cystic fibrosis lung corrects chloride transport more effectively than the sodium defect. *Nat Genet* 1995; 9:126.
14. Anderson MP, Berger HA, Rich DP, et al. Nucleoside triphosphates are required to open the CFTR chloride channel. *Cell* 1991; 67:775.
15. Rich DP, Gregory RJ, Anderson MP, et al. Effect of deleting the R domain on CFTR-generated chloride channels. *Science* 1991; 253:205.
16. Mickle JE, Cutting GR. Genotype-phenotype relationships in cystic fibrosis. *Med Clin North Am* 2000; 84:597.
17. Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis. The Cystic Fibrosis Genotype-Phenotype Consortium. *N Engl J Med* 1993; 329:1308.
18. de Gracia J, Mata F, Alvarez A, et al. Genotype-phenotype correlation for pulmonary function in cystic fibrosis. *Thorax* 2005; 60:558.
19. McKone EF, Emerson SS, Edwards KL, Aitken ML. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *Lancet* 2003; 361:1671.
20. Decaestecker K, Decaestecker E, Castellani C, et al. Genotype/phenotype correlation of the G85E mutation in a large cohort of cystic fibrosis patients. *Eur Respir J* 2004; 23:679.
21. Sosnay PR, Siklosi KR, Van Goor F, et al. Defining the disease liability of variants in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Nat Genet* 2013; 45:1160.
22. Abeliovich D, Lavon IP, Lerer I, et al. Screening for five mutations detects 97% of cystic fibrosis (CF) chromosomes and predicts a carrier frequency of 1:29 in the Jewish Ashkenazi population.

-
- Am J Hum Genet 1992; 51:951.
23. Watson MS, Cutting GR, Desnick RJ, et al. Cystic fibrosis population carrier screening: 2004 revision of American College of Medical Genetics mutation panel. *Genet Med* 2004; 6:387.
 24. Kerem E. Pharmacological induction of CFTR function in patients with cystic fibrosis: mutation-specific therapy. *Pediatr Pulmonol* 2005; 40:183.
 25. Moskowitz SM. CFTR-related disorders www.genetests.org (Accessed on February 25, 2010).
 26. Lukacs GL, Durie PR. Pharmacologic approaches to correcting the basic defect in cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2003; 349:1401.
 27. Fanen P, Hasnain A. Cystic fibrosis and the CFTR gene. *Atlas of Genetic and Cytogenetic Oncology and Hematology*, 2001. Available at: <http://documents.irevues.inist.fr/bitstream/handle/2042/37827/09-2001-CistFibID30032EL.pdf?sequence=3> (Accessed on February 08, 2013).
 28. Antunovic SS, Lukac M, Vujovic D. Longitudinal cystic fibrosis care. *Clin Pharmacol Ther* 2013; 93:86.
 29. Kerem E, Kerem B. Genotype-phenotype correlations in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1996; 22:387.
 30. Koch C, Cuppens H, Rainisio M, et al. European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis (ERCF): comparison of major disease manifestations between patients with different classes of mutations. *Pediatr Pulmonol* 2001; 31:1.
 31. Dorfman R, Sandford A, Taylor C, et al. Complex two-gene modulation of lung disease severity in children with cystic fibrosis. *J Clin Invest* 2008; 118:1040.
 32. Drumm ML, Konstan MW, Schluchter MD, et al. Genetic modifiers of lung disease in cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 353:1443.
 33. Garred P, Pressler T, Madsen HO, et al. Association of mannose-binding lectin gene heterogeneity with severity of lung disease and survival in cystic fibrosis. *J Clin Invest* 1999; 104:431.
 34. Boyle MP. Nonclassic cystic fibrosis and CFTR-related diseases. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9:498.
 35. Groman JD, Karczeski B, Sheridan M, et al. Phenotypic and genetic characterization of patients with features of "nonclassic" forms of cystic fibrosis. *J Pediatr* 2005; 146:675.
 36. Groman JD, Meyer ME, Wilmott RW, et al. Variant cystic fibrosis phenotypes in the absence of CFTR mutations. *N Engl J Med* 2002; 347:401.
 37. Kent G, Iles R, Bear CE, et al. Lung disease in mice with cystic fibrosis. *J Clin Invest* 1997; 100:3060.
 38. Gosselin D, Stevenson MM, Cowley EA, et al. Impaired ability of Cftr knockout mice to control lung infection with *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1253.
 39. Yarden J, Radojkovic D, De Boeck K, et al. Association of tumour necrosis factor alpha variants with the CF pulmonary phenotype. *Thorax* 2005; 60:320.
 40. Freedman SD, Blanco PG, Zaman MM, et al. Association of cystic fibrosis with abnormalities in fatty acid metabolism. *N Engl J Med* 2004; 350:560.
 41. Boucher RC. New concepts of the pathogenesis of cystic fibrosis lung disease. *Eur Respir J* 2004; 23:146.
 42. Ernst RK, Yi EC, Guo L, et al. Specific lipopolysaccharide found in cystic fibrosis airway *Pseudomonas aeruginosa*. *Science* 1999; 286:1561.
 43. Smith JJ, Travis SM, Greenberg EP, Welsh MJ. Cystic fibrosis airway epithelia fail to kill bacteria because of abnormal airway surface fluid. *Cell* 1996; 85:229.

-
44. Donaldson SH, Boucher RC. Sodium channels and cystic fibrosis. *Chest* 2007; 132:1631.
 45. Guggino WB. Cystic fibrosis and the salt controversy. *Cell* 1999; 96:607.
 46. Cohen TS, Prince A. Cystic fibrosis: a mucosal immunodeficiency syndrome. *Nat Med* 2012; 18:509.
 47. Griese M, Kappler M, Gaggar A, Hartl D. Inhibition of airway proteases in cystic fibrosis lung disease. *Eur Respir J* 2008; 32:783.
 48. Davis PB. Pathophysiology of the lung disease in cystic fibrosis. In: *Cystic Fibrosis*, Davis PB (Ed), Marcel Dekker, New York 1993. p.193.
 49. Armstrong DS, Grimwood K, Carlin JB, et al. Lower airway inflammation in infants and young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1197.
 50. Heeckeren A, Walenga R, Konstan MW, et al. Excessive inflammatory response of cystic fibrosis mice to bronchopulmonary infection with *Pseudomonas aeruginosa*. *J Clin Invest* 1997; 100:2810.
 51. DiMango E, Ratner AJ, Bryan R, et al. Activation of NF-kappaB by adherent *Pseudomonas aeruginosa* in normal and cystic fibrosis respiratory epithelial cells. *J Clin Invest* 1998; 101:2598.
 52. Chmiel JF, Konstan MW. Inflammation and anti-inflammatory therapies for cystic fibrosis. *Clin Chest Med* 2007; 28:331.
 53. Wheeler WB, Williams M, Matthews WJ Jr, Colten HR. Progression of cystic fibrosis lung disease as a function of serum immunoglobulin G levels: a 5-year longitudinal study. *J Pediatr* 1984; 104:695.
 54. Worlitzsch D, Tarran R, Ulrich M, et al. Effects of reduced mucus oxygen concentration in airway *Pseudomonas* infections of cystic fibrosis patients. *J Clin Invest* 2002; 109:317.
 55. Oliver A, Cantón R, Campo P, et al. High frequency of hypermutable *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis lung infection. *Science* 2000; 288:1251.
 56. Pier GB, Grout M, Zaidi TS, et al. Role of mutant CFTR in hypersusceptibility of cystic fibrosis patients to lung infections. *Science* 1996; 271:64.
 57. Pier GB, Grout M, Zaidi TS. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator is an epithelial cell receptor for clearance of *Pseudomonas aeruginosa* from the lung. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94:12088.
 58. Schroeder TH, Lee MM, Yacono PW, et al. CFTR is a pattern recognition molecule that extracts *Pseudomonas aeruginosa* LPS from the outer membrane into epithelial cells and activates NF-kappa B translocation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99:6907.
 59. Accurso FJ, Sontag MK, Wagener JS. Complications associated with symptomatic diagnosis in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2005; 147:S37.
 60. Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, et al. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. *Chest* 2004; 125:1S.
 61. Gilljam M, Ellis L, Corey M, et al. Clinical manifestations of cystic fibrosis among patients with diagnosis in adulthood. *Chest* 2004; 126:1215.
 62. Rodman DM, Polis JM, Heltshe SL, et al. Late diagnosis defines a unique population of long-term survivors of cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:621.
 63. Pillarsetti N, Williamson E, Linnane B, et al. Infection, inflammation, and lung function decline in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184:75.
 64. Yung MW, Gould J, Upton GJ. Nasal polyposis in children with cystic fibrosis: a long-term follow-up study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2002; 111:1081.
 65. Ramsey B, Richardson MA. Impact of sinusitis in cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90:547.

-
66. Wang X, Moylan B, Leopold DA, et al. Mutation in the gene responsible for cystic fibrosis and predisposition to chronic rhinosinusitis in the general population. *JAMA* 2000; 284:1814.
 67. Bronstein MN, Sokol RJ, Abman SH, et al. Pancreatic insufficiency, growth, and nutrition in infants identified by newborn screening as having cystic fibrosis. *J Pediatr* 1992; 120:533.
 68. Nousia-Arvanitakis S. Cystic fibrosis and the pancreas: recent scientific advances. *J Clin Gastroenterol* 1999; 29:138.
 69. De Boeck K, Weren M, Proesmans M, Kerem E. Pancreatitis among patients with cystic fibrosis: correlation with pancreatic status and genotype. *Pediatrics* 2005; 115:e463.
 70. Kelly A, Moran A. Update on cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros* 2013; 12:318.
 71. Fakhoury K, Durie PR, Levison H, Canny GJ. Meconium ileus in the absence of cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1992; 67:1204.
 72. Gorter RR, Karimi A, Sleeboom C, et al. Clinical and genetic characteristics of meconium ileus in newborns with and without cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50:569.
 73. Picard E, Aviram M, Yahav Y, et al. Familial concordance of phenotype and microbial variation among siblings with CF. *Pediatr Pulmonol* 2004; 38:292.
 74. Blackman SM, Deering-Brose R, McWilliams R, et al. Relative contribution of genetic and nongenetic modifiers to intestinal obstruction in cystic fibrosis. *Gastroenterology* 2006; 131:1030.
 75. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry: annual data report 2011. <http://www.cff.org/UploadedFiles/research/ClinicalResearch/2011-Patient-Registry.pdf> (Accessed on December 18, 2012).
 76. Bass S, Connon JJ, Ho CS. Biliary tree in cystic fibrosis. Biliary tract abnormalities in cystic fibrosis demonstrated by endoscopic retrograde cholangiography. *Gastroenterology* 1983; 84:1592.
 77. Dodge JA. Male fertility in cystic fibrosis. *Lancet* 1995; 346:587.
 78. Chillón M, Casals T, Mercier B, et al. Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. *N Engl J Med* 1995; 332:1475.
 79. McCallum TJ, Milunsky JM, Cunningham DL, et al. Fertility in men with cystic fibrosis: an update on current surgical practices and outcomes. *Chest* 2000; 118:1059.
 80. Brugman SM, Taussig LM. The reproductive system. In: *Cystic Fibrosis*, Taussig LM (Ed), Thieme-Stratton, New York 1984. p.232.
 81. Sueblinvong V, Whittaker LA. Fertility and pregnancy: common concerns of the aging cystic fibrosis population. *Clin Chest Med* 2007; 28:433.
 82. Gilljam M, Antoniou M, Shin J, et al. Pregnancy in cystic fibrosis. Fetal and maternal outcome. *Chest* 2000; 118:85.
 83. Edenborough FP, Stableforth DE, Webb AK, et al. Outcome of pregnancy in women with cystic fibrosis. *Thorax* 1995; 50:170.
 84. Frangolias DD, Nakielna EM, Wilcox PG. Pregnancy and cystic fibrosis: a case-controlled study. *Chest* 1997; 111:963.
 85. Boyd JM, Mehta A, Murphy DJ. Fertility and pregnancy outcomes in men and women with cystic fibrosis in the United Kingdom. *Hum Reprod* 2004; 19:2238.
 86. Grey V, Atkinson S, Drury D, et al. Prevalence of low bone mass and deficiencies of vitamins D and K in pediatric patients with cystic fibrosis from 3 Canadian centers. *Pediatrics* 2008; 122:1014.
 87. Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, et al. Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:1888.
 88. King SJ, Topliss DJ, Kotsimbos T, et al. Reduced bone density in cystic fibrosis: DeltaF508 mutation is an independent risk factor. *Eur Respir J* 2005; 25:54.

-
89. Lipnick RN, Glass RB. Bone changes associated with cystic fibrosis. *Skeletal Radiol* 1992; 21:115.
 90. Merkel PA. Rheumatic disease and cystic fibrosis. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1563.
 91. Williams V, Griffiths AB, Yap ZL, et al. Increased thrombophilic tendency in pediatric cystic fibrosis patients. *Clin Appl Thromb Hemost* 2010; 16:71.
 92. Takemoto CM. Venous thromboembolism in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2012; 47:105.
 93. Raffini LJ, Raybagkar D, Blumenstein MS, et al. Cystic fibrosis as a risk factor for recurrent venous thrombosis at a pediatric tertiary care hospital. *J Pediatr* 2006; 148:659.
 94. Hoppe B, Hesse A, Brömme S, et al. Urinary excretion substances in patients with cystic fibrosis: risk of urolithiasis? *Pediatr Nephrol* 1998; 12:275.
 95. Hoppe B, von Unruh GE, Blank G, et al. Absorptive hyperoxaluria leads to an increased risk for urolithiasis or nephrocalcinosis in cystic fibrosis. *Am J Kidney Dis* 2005; 46:440.
 96. Özçelik U, Beşbaş N, Göçmen A, et al. Hypercalciuria and nephrocalcinosis in cystic fibrosis patients. *Turk J Pediatr* 2004; 46:22.
 97. Katz SM, Krueger LJ, Falkner B. Microscopic nephrocalcinosis in cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1988; 319:263.
 98. Gibney EM, Goldfarb DS. The association of nephrolithiasis with cystic fibrosis. *Am J Kidney Dis* 2003; 42:1.
 99. Crossley JR, Elliott RB, Smith PA. Dried-blood spot screening for cystic fibrosis in the newborn. *Lancet* 1979; 1:472.
 100. Farrell MH, Farrell PM. Newborn screening for cystic fibrosis: ensuring more good than harm. *J Pediatr* 2003; 143:707.
 101. Wagener JS, Sontag MK, Sagel SD, Accurso FJ. Update on newborn screening for cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10:500.
 102. Durie PR, Forstner GG, Gaskin KJ, et al. Age-related alterations of immunoreactive pancreatic cationic trypsinogen in sera from cystic fibrosis patients with and without pancreatic insufficiency. *Pediatr Res* 1986; 20:209.
 103. Fritz A, Farrell P. Estimating the annual number of false negative cystic fibrosis newborn screening tests. *Pediatr Pulmonol* 2012; 47:207.
 104. Grosse SD, Rosenfeld M, Devine OJ, et al. Potential impact of newborn screening for cystic fibrosis on child survival: a systematic review and analysis. *J Pediatr* 2006; 149:362.
 105. Khoury MJ, McCabe LL, McCabe ER. Population screening in the age of genomic medicine. *N Engl J Med* 2003; 348:50.
 106. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr* 2008; 153:S4.
 107. Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, et al. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. *Chest* 2004; 125:1S.
 108. Boyle MP. Nonclassic cystic fibrosis and CFTR-related diseases. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9:498.
 109. Denning CR, Huang NN, Cuasay LR, et al. Cooperative study comparing three methods of performing sweat tests to diagnose cystic fibrosis. *Pediatrics* 1980; 66:752.
 110. Parad RB, Comeau AM, Dorkin HL, et al. Sweat testing infants detected by cystic fibrosis newborn screening. *J Pediatr* 2005; 147:S69.
 111. Mishra A, Greaves R, Smith K, et al. Diagnosis of cystic fibrosis by sweat testing: age-specific reference intervals. *J Pediatr* 2008; 153:758.
 112. Ooi CY, Dupuis A, Ellis L, et al. Comparing the American and European diagnostic guidelines for cystic fibrosis: same disease, different language? *Thorax* 2012; 67:618.

ANEXOS

ANEXO 1: Cuestionario de recolección de datos

Sexo:

Edad:

Estado:

Cobertura social:

Íleo meconial si__ no__

Infecciones respiratorias previas si__ no__ #__

Hospitalizaciones previas: si__ no__

Familiares con padecimientos pulmonares: si__ no__ finados: si__ no: __

Tripsina Inmuno Reactiva: si__ no__

Edad de inicio de síntomas: _____ años _____ meses

Edad de diagnóstico: _____ años _____ meses

Cloros en sudor: _____

Mutación: _____

Colonización: si__ no__ Germen: _____

Bronquiectasias: si:__ no: _____

Función respiratoria: FEV1 _____ FVC: _____ FEV1/FVC: _____

Oximetría: _____

Desnutrición: si__ no:__ IMC: _____ (percentil) _____

Grasas en heces positivo: si _____ no _____

COMPLICACIONES: si _____ no _____ Cuales: _____