



**UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPÍRITU SANTO
FACULTAD “ENRIQUE ORTEGA MOREIRA”
DE CIENCIAS MÉDICAS.**

ESCUELA DE MEDICINA

**COMPLICACIONES CLINICAS EN PACIENTES CON FIBROSIS QUISTICA EN
EL ECUADOR EN 2011-2016**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PRESENTADO COMO REQUISITO PREVIO A
OPTAR AL GRADO ACADÉMICO DE MEDICO GENERAL**

AUTOR: JUAN ANDRÉS ORTEGA MOLINA

TUTOR: DR. JUANCARLOS RUIZ CABEZAS

SAMBORONDON, OCTUBRE DEL 2018



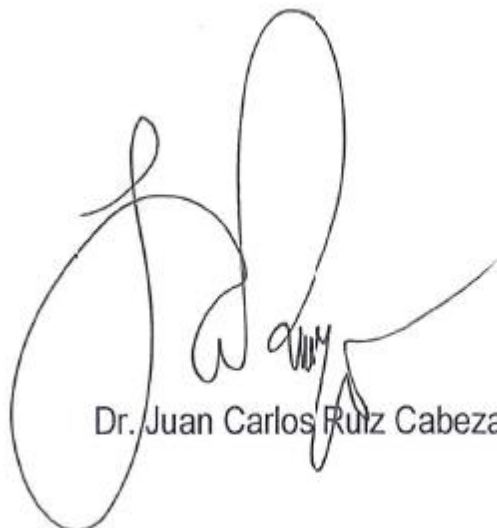
UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPÍRITU SANTO
FACULTAD “ENRIQUE ORTEGA MOREIRA”
DE CIENCIAS MÉDICAS.

30 de octubre del 2018

Yo, JUAN CARLOS RUIZ CABEZAS, en calidad de tutor del trabajo de investigación sobre el tema ***“Complicaciones clínicas en pacientes con fibrosis quística en el Ecuador en el periodo 2011- 2016”*** presentado por el alumno Juan Andrés Ortega Molina egresado de la carrera de Medicina,

Certifico que el trabajo ha sido revisado de acuerdo a los lineamientos establecidos y reúnen los criterios científicos y técnicos de un trabajo de investigación científica, así como los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la evaluación del jurado examinador designado por el H. Consejo de Facultad “Enrique Ortega Moreira “de Medicina, de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo.

El trabajo fue realizado durante el periodo de abril del 2017 hasta octubre del 2018, en la Fundación Fibrosis Quística de Guayaquil.



Dr. Juan Carlos Ruiz Cabezas

AGRADECIMIENTO

Primero quiero dedicar este trabajo a Dios, por guiarme por este camino y otorgarme la paciencia y entusiasmo que se necesita para avanzar con los obstáculos que se presentan durante los años de carrera.

A mis padres, por el apoyo incondicional desde el primer día, por nunca dejar de creer en mi en ningún momento. Sin ellos ningún logro sería posible, esto es por y para ellos.

A mi familia, por estar siempre pendientes y preocupados de mi desempeño, siempre dispuestos a darme cualquier tipo de ayuda que necesitare.

A los profesores que de una u otra forma marcaron mi paso por esta carrera. Todos dejaron enseñanzas valiosas que me servirán por el resto de mi vida tanto profesional como personal.

A mis amigos y compañeros que tuve la suerte de hacer durante estos años, ese apoyo mutuo en los buenos y malos momentos fue fundamental, en especial a Valeria Gutiérrez, por hacer del internado una de las mejores experiencias de mi vida.

Por último, a todos aquellos que de otra forma contribuyeron con mi formación profesional y me acompañaron en este arduo camino.

RECONOCIMIENTO

Principalmente quiero agradecer a Dios, por haberme permitido culminar esta carrera y darme la oportunidad de hacer algo me apasiona todos los días.

A mis padres por ser el pilar fundamental de este logro. Les debo todo y no sería nada sin ellos.

A la Universidad Espíritu Santo, por acogerme durante toda la carrera y ser mi alma mater.

A la Fundación Fibrosis Quística de Guayaquil y sus directivos, por abrirme las puertas y darme todas las facilidades posibles para el desarrollo de este trabajo de investigación.

Al Dr. Juan Carlos Ruiz Cabezas, por ayudarme con su gran conocimiento y paciencia. Sin su tutoría este trabajo no podría ser posible.

Finalmente, a todos lo que me ayudaron de una u otra forma durante este trabajo con consejos y apoyo incondicional.

TABLA DE CONTENIDO

DEDICATORIA	i
ÍNDICE DE TABLAS	vi
RESUMEN.....	vii
ABSTRACT.....	ix
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO 1	2
1.1 Antecedentes científicos.....	2
1.2 Descripción del problema	3
1.3 Justificación.....	6
1.4 Objetivos generales y específicos	8
1.4.1 Objetivo General	8
1.4.2 Objetivo específico	8
1.5 Formulación de hipótesis o pregunta de investigación.	8
1.5.1 Enunciado	8
CAPÍTULO 2	9
2. MARCO TEÓRICO O CONCEPTUAL	9
2.1 Aspectos teóricos	9
2.2 Aspectos legales	48
CAPÍTULO 3	49
3. METODOLOGÍA.....	49
3.1 Diseño de la investigación:	49
3.1.1 Tipo de investigación	49
3.1.2 Lugar de investigación	49

3.1.3 Periodo de la investigación:	49
3.1.4 Conceptualización de las variables:.....	49
3.1.5 Matriz de operacionalización de las variables.....	50
3.2 Métodos.....	54
3.2.1 Población y muestra	54
3.2.2 Muestra.....	54
3.2.3 Criterios de inclusión y exclusión.....	54
3.2.4 Descripción de los Instrumentos, herramientas y procedimientos de la Investigación.	54
3.2.5 Recursos humanos.....	55
3.2.6 Recursos materiales	56
3.2.7 Metodología para el análisis de los resultados	56
3.2.8 Aspectos éticos.....	56
CAPÍTULO 4.....	57
4.1 ANÁLISIS	57
4.2 DISCUSIÓN	67
CAPÍTULO 5.....	68
5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	68
5.1 CONCLUSIONES	68
5.2 RECOMENDACIONES.....	69
BIBLIOGRAFÍA.....	70
ANEXO 1. FORMULARIO DE RECOLECCION DE DATOS; Error! Marcador no definido.	
ANEXO 2. BASE DE DATOS.....	77
ANEXO 3. BASE DE DATOS (CONTINUACIÓN).....	78
ANEXO 4. CARTA DE ACEPTACION DE REALIZACION DE TESIS POR PARTE DE LA FUNDACIÓN FIBROSIS QUÍSTICA DE GUAYAQUIL.	79

ANEXO 5. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES; **¡Error! Marcador no definido.**

ANEXO 6. CONTROL DE ASESORIA DE LOS TUTORES AL TRABAJO DE TITULACIÓN..... **¡Error! Marcador no definido.**

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Pacientes con Fibrosis quística	57
Tabla 2. Pacientes con Fibrosis quística según el sexo, grupos de edades, procedencia y residencia.	58
Tabla 3. Pacientes según el tipo de fibrosis quística y sus complicaciones..	59
Tabla 4. Pacientes con Fibrosis Quística según el tipo de complicaciones respiratorias y digestivas.	60
Tabla 5. Pacientes con Fibrosis Quística según el tipo de complicación y el sexo.	61
Tabla 6. Pacientes con Fibrosis Quística según tipo de complicación según el tipo de complicación y los grupos etarios.	62
Tabla 7. Pacientes con Fibrosis Quística según tipo de complicación según el tipo de complicación y el tipo de fibrosis quística.	63
Tabla 8. Pacientes con Fibrosis Quística según tipo de complicación según el tipo de complicación y el tipo de fibrosis quística.	64

Tabla 9. Pacientes con Fibrosis Quística según tipo de complicación según el tipo de complicación respiratoria y el tipo de fibrosis quística..... 65

Tabla 10. Pacientes con Fibrosis Quística según tipo de complicación según el tipo de complicación digestiva y el tipo de fibrosis quística..... 66

RESUMEN

Antecedentes: La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad progresiva crónica, que causa infecciones crónicas en el tracto respiratorio y altera el tracto digestivo. Existe en todos los grupos étnicos y es igualmente común en ambos sexos, describiéndose una forma clásica y no clásica de presentación.

Objetivo: Describir las complicaciones clínicas en pacientes con fibrosis quística que acuden a la Fundación Ecuatoriana de Fibrosis Quística, año 2011- 2016.

Metodología: El presente estudio es de tipo descriptivo, retrospectivo de corte transversal, que incluye a 97 pacientes con diagnóstico de fibrosis quística pertenecientes a la Fundación Fibrosis Quística de Guayaquil captados desde el 1 de enero del 2011 hasta el 31 de diciembre del 2016.

Resultados: Del total de pacientes el 50,5% (49) fue de sexo masculino, los escolares predominaron con el 24% (23). El 71,1% (69) de los pacientes correspondieron a la provincia del Guayas, especialmente de áreas urbanas (66%). El 86,6% (84) fue fibrosis quística clásica y el 13,4% (13) fue fibrosis típica no clásica. Las complicaciones de tipo respiratorio (80,4%) fueron las más frecuentes, seguidas de las digestivas con el 7,2%. De las complicaciones respiratorias, la neumonía (84,5%) y las bronquiectasias (84,5%) fueron las más frecuentes, mientras que las complicaciones digestivas más comunes en el grupo analizados fueron la desnutrición (14,4%) y el trastorno del crecimiento (10,3%).

Conclusión: Las complicaciones respiratorias y digestivas de mayor gravedad se presentaron en la fibrosis quística clásica.

Palabras clave: fibrosis quística, tracto respiratorio, atípico.

ABSTRACT

Background: Cystic fibrosis (CF) is a chronic progressive disease that causes chronic infections in the respiratory tract and alters the digestive tract. It exists in all ethnic groups and is equally common in both sexes, describing a classical and non-classical form of presentation.

Objective: To describe the clinical complications in patients with cystic fibrosis who come to the Ecuadorian Cystic Fibrosis Foundation, 2011-2016.

Methodology: The present study is a descriptive, retrospective, cross-sectional study that includes 97 patients diagnosed with cystic fibrosis belonging to the Cystic Fibrosis Foundation of Guayaquil captured from January 1, 2011 to December 31, 2016.

Results: Of the total number of patients, 50.5% (49) were male, schoolchildren predominated with 24% (23). 71.1% (69) of the patients corresponded to the province of Guayas, especially in urban areas (66%). 86.6% (84) was classic cystic fibrosis and 13.4% (13) was typical nonclassical fibrosis. Complications of respiratory type (80.4%) were the most frequent, followed by digestive complications with 7.2%. Of the respiratory complications, pneumonia (84.5%) and bronchiectasis (84.5%) were the most frequent, while the digestive complications most common in the group analyzed were malnutrition (14.4%) and the disorder of growth (10.3%).

Conclusion: The most severe respiratory and digestive complications occurred in classical cystic fibrosis.

Key words: cystic fibrosis, respiratory tract, atypical.

INTRODUCCIÓN

La Fibrosis Quística es la enfermedad genética más letal, de carácter recesivo, multisistémico y progresivo que se conoce en la actualidad (1). Es causada por la mutación del gen que regula la proteína de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (*CFTR*) (2). Se han descrito más de 2000 mutaciones del gen en la actualidad. Su disfunción ocasiona una alteración del transporte en los iones de cloro y sodio, provocando una depleción de líquido y da como resultado un retraso en la aclaración mucociliar, afectando la consistencia y textura de la mucosidad, dando como resultado infecciones respiratorias constantes (3). La manifestación y severidad de la enfermedad depende del nivel de afectación que se encuentre en la molécula *CFTR* (4).

En nuestro país las tres variaciones principales son F508del, H609R y G85E cada una con comportamiento y desarrollo diferente en cada persona. Existe otra modalidad de la enfermedad encasillada como Fibrosis Quística atípica o no clásica, que representa el 2% de los casos (5). Aparece en adolescentes y adultos con suficiencia pancreática, test del sudor normal o dudoso o solo un sistema afectado: sinusitis crónica, poliposis nasal, pancreatitis, cirrosis biliar, hipertensión portal o azoospermia obstructiva (6). En la actualidad, existen dos enfoques terapéuticos para corregir el defecto básico: la terapia génica, dirigida a corregir la alteración genética, y la terapia encaminada a corregir el defecto a nivel de la proteína *CFTR* (5,6).

En El Ecuador todavía se la considera una enfermedad poco común y subsecuentemente sub diagnosticada, el propósito de este estudio es establecer pautas y recomendaciones para su diagnóstico en fase temprana, dado que el desarrollo de la enfermedad es crónico, de aparición lenta e irreversible. A través, del diagnóstico precoz se puede prevenir y atenuar las respectivas complicaciones que se presenten en el transcurso de la enfermedad.

CAPÍTULO 1

1.1 Antecedentes científicos

En los últimos años se ha incrementado la incidencia de la enfermedad, debido al avance de estudios en cuanto al diagnóstico molecular y genético de la fibrosis quística. Instituciones como la Fundación de Fibrosis Quística de Guayaquil que trabajan junto a los hospitales y se encargan de realizar el diagnóstico y el seguimiento a los pacientes. A pesar de todo el trabajo, sigue existiendo un sub-diagnóstico del 80% en Latinoamérica.

Un estudio analítico desarrollado por Andrade L, en el año 2018, que incluyó a 50 pacientes, sobre la morbi-mortalidad de las complicaciones pulmonares de la fibrosis quística en pacientes pediátricos del Hospital Dr. Francisco de Icaza Bustamante, reportó que la neumonía fue la complicación pulmonar más frecuente que se presentó en el 100% de los pacientes con FQ, encontrando un índice de mortalidad bajo del 2,9%. Los resultados encontraron asociación estadísticamente significativa entre las complicaciones y los procesos infecciosos (p 0,004), desnutrición (p 0,001) y la internación prolongada (p 0,001) (7).

Un estudio realizado en el 2005 por del Valle y asociados, con 60 familias de niños con FQ en Guayaquil y Quito, dio a conocer que las mutaciones más frecuentes en el Ecuador son F508del y G85E (8), sin embargo, en él 2016 otra investigación por Ruiz y colaboradores, en donde se analizó a 141 pacientes registrados en las Fundaciones de Fibrosis Quística de Quito, Guayaquil y Cuenca, reveló que las tres principales mutaciones son F508, H609R y G85E respectivamente (9).

Debido a que cada mutación puede manifestarse de forma distinta en cada paciente, es de vital importancia conocer su diagnóstico lo más temprano posible, idealmente desde el nacimiento por que el 90% de los casos son pediátricos. Es de vital importancia diferenciar su forma de presentación en fibrosis quística típica

o fibrosis quística atípica para reconocer el tiempo y las probables complicaciones que se presenten a futuro, que permitirá a los médicos tratantes desarrollar un plan de acción de acuerdo a los resultados de cada paciente, mejorando su tiempo y calidad de vida.

Coriate A, caracterizó una población de pacientes con fibrosis quística y con intolerancia a la glucosa. El autor reporta una prevalencia de complicaciones del 79%, siendo las de tipo pulmonar las más comunes con el 56% del total. La neumonía (41%) y bronquiectasias (18%) son las complicaciones pulmonares predominantes (10).

Un estudio realizado en Cartagena de Indias en Colombia en el año 2015 por Giraldo A, Guerrero R y Saballet B sobre las principales características epidemiológicas y clínicas de la fibrosis quística en pacientes de 6 a 18 años, reportó una mayor frecuencia de la enfermedad en el sexo masculino (54%), especialmente el grupo etario de 13-18 años de edad (54%), de raza blanca (61%). Destaca un porcentaje significativo de niños con desnutrición con el 38,4%. El cor pulmonale (34%) y la neumonía (21%) fueron las principales complicaciones clínicas. Se encontró un 2% de fallecimiento durante el periodo del 2014-2015 (11).

1.2 Descripción del problema

La fibrosis quística es la enfermedad genética más común que acorta la vida, con una incidencia de 1 en 2500 y una frecuencia de portadores de 1 en 25, entre los caucásicos. Con los avances recientes en el tratamiento, la mayoría de los niños con FQ ahora pueden esperar sobrevivir hasta la edad adulta y la esperanza de vida ha mejorado considerablemente. A medida que avanza la enfermedad, los pacientes requieren atención médica más intensiva que incluye atención domiciliaria, medicamentos, admisiones hospitalarias más frecuentes y prolongadas y, en aproximadamente la mitad de los casos, trasplante de pulmón.

Con la llegada de nuevas y mejores opciones de tratamiento, los patrones de atención han cambiado teniendo un impacto en los costos de atención médica y en los resultados del paciente (12).

Por ejemplo, dos de los medicamentos clave desarrollados en los últimos 15 años, dornasa alfa y tobramicina, cuestan alrededor de US \$ 10,000 por año y la tecnología más sofisticada, como los tratamientos basados en genes, puede ser incluso más costosa. Las presiones cada vez mayores sobre los presupuestos de atención médica significan que se espera que los encargados de la toma de decisiones en materia de atención médica exijan evidencia sobre la relación costo-efectividad de los tratamientos nuevos antes de que se aprueben los fondos (12).

En Latinoamérica en general, se estima una incidencia de fibrosis quística en 1 de cada 6000 recién nacidos; en Chile 1 de cada 4000 recién nacidos, en Argentina, 1 de cada 4500 (13). Alrededor del mundo se estima que más de 70 000 personas han sido diagnosticados con la enfermedad. Más del 50% de los diagnósticos se realizan en pacientes menores de dos años. En Ecuador esta enfermedad se presenta en 1 de cada 11.000 niños recién nacidos (14).

Existe un pequeño número de estudios que examinaron el costo de la atención asociada con la fibrosis quística. El costo promedio anual de la atención médica varía de \$8,148 a \$50,723 (15). En España el tratamiento de cada paciente con fibrosis quística cuesta en torno a 6.000 euros anuales, según lo demuestra una investigación realizada en el departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica de la Universidad de Granada. El coste medio por paciente/año varía del 2012 al 2015 entre 6.231 euros a 5.342 euros, respectivamente. El coste medio de medicamentos oscila entre 5.368€ a 3.733 euros, respectivamente, por paciente /año (16).

La esperanza de vida para los niños nacidos y diagnosticados con fibrosis quística (FQ) en 2015 es de 37 años para las mujeres y 40 años para los hombres en Estados Unidos y Canadá, según estimaciones conservadoras en un estudio

publicado en línea el 19 de agosto del 2015 en la revista *Annals of Internal Medicine*. Las estimaciones se basan en las tendencias de supervivencia de 2010 a 2015. En este periodo la edad media de los pacientes incluidos en la base de datos aumentó de 14,3 a 16,7 años, y la mortalidad anual ajustada disminuyó en un 1,8% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,5% - 2,7%). Los hombres tenían un 19% (95% CI, 13% - 24%) menor riesgo ajustado de muerte que las mujeres (17).

Fuentes G, en el 2014 caracterizó a la fibrosis quística en un hospital pediátrico de Cuba, se trató de pacientes fallecidos durante el periodo del 1993 al 2013. La autora describe las principales complicaciones y causa de fallecimiento. Dentro de los resultados, reporta que la edad promedio fue de 9,1 años, el sexo predominante fue el masculino con el 66,67%, siendo el grupo etario de mayor cantidad de paciente el de menores de 2 años (33,3%). Las complicaciones reportadas fueron: neumotórax (20%), bronconeumonía (26,70%), cor pulmonale (13,3%), derrame pleural (13,3%) y la insuficiencia respiratoria aguda con el 26,70% (18).

Según el Ministerio de Salud Pública (MSP) de El Ecuador, el promedio de sobrevivencia de un paciente con esta enfermedad en Ecuador es de 9 años, a diferencia de países europeos donde la sobrevivencia es de hasta 35 años, más del 50% de los casos ocurren en niños de 1 a 5 años de vida, afectando más al género masculino (19).

En Ecuador son pocos los estudios realizados sobre fibrosis quística, especialmente en la provincia del Guayas, el último estudio registrado en el repositorio digital de la Universidad de Guayaquil fue realizado por Andrade L, en el 2018 y corresponde a un grupo reducido de pacientes del Hospital Francisco Icaza Bustamante de la ciudad de Guayaquil. Actualmente no existe documentación actualizada de la enfermedad que abarque todo el país Ecuador, por lo que es prioritario conocer la epidemiología de la fibrosis quística en el país.

Debido a su variedad de mutaciones y presentaciones, el desarrollo de la enfermedad puede cambiar considerablemente en cada paciente.

1.3 Justificación

En el 2009, la fibrosis quística fue incluida en la lista de enfermedades consideradas catastróficas por el sistema nacional de salud debido a su carácter crónico, de alto riesgo, incapacitante, de elevado costo económico y su impacto social. Con estos antecedentes se debe tener en cuenta que el diagnóstico precoz de la enfermedad es un pilar para el desarrollo del tratamiento y con ello se puede llevar a la persona a tener una mejor calidad de vida, habiendo una supervivencia de 20 a 25 años en pacientes con tratamiento. Gracias al trabajo de la Fundación Fibrosis Quística, que, desde su origen en 1994 (20), se ha encargado de trabajar en conjunto con los hospitales y médicos especializados realizan el diagnóstico y tratamiento gratuito a través del Ministerio de Salud Pública del Ecuador y darles el adecuado seguimiento tanto terapéutico como emocional, logrando en sus pacientes una adecuada calidad de vida.

Sin embargo, para complementar el eficiente trabajo de estas instituciones, se debería incluir a la fibrosis quística en el “proyecto de tamizaje metabólico neonatal”, que realiza el Ministerio de Salud desde el 2011, cuyo objetivo es la prevención de la discapacidad intelectual y la muerte precoz en los recién nacidos, mediante la detección temprana. En Estados Unidos, Dinamarca e Inglaterra la fibrosis quística se encuentra en la lista de tamizaje neonatal, teniendo resultados de costo – efectividad positivos (21).

Resaltando el impacto de los benéficos terapéuticos que se pueden obtener con el tamizaje, conociendo en etapa oportuna, hay terapias como el “Ivacaftor” (VX-770) que es un fármaco potenciador, el único que ha demostrado una buena eficacia para la mutación de clase III Gly551Asp, en niños mayores de 6 años y

adultos, es el primer fármaco que trata el defecto básico de la fibrosis quística y de otras mutaciones menos frecuentes. Generando grandes beneficios a los pacientes y al sistema de salud en general (21).

Todavía se cataloga a la FQ como una enfermedad rara, su impacto médico no está ponderado a nivel nacional y se la considera aun una enfermedad sub diagnosticada. Por esta razón es de vital importancia concientizar a la comunidad médica nacional acerca de la existencia de la enfermedad y en especial de su diagnóstico temprano mejorando así el pronóstico del paciente y por consiguiente disminuyendo la tasa de complicaciones, mortalidad, morbilidad y los costos al Sistema Nacional de Salud.

El presente estudio está enmarcado dentro de las “Prioridades de investigación en salud 2013-2017” del Ministerio de Salud Pública, Coordinación General de Desarrollo Estratégico en Salud y de la Dirección de Inteligencia de la Salud, dentro de las áreas de investigación científica sobre enfermedades congénitas, genéticas y cromosómicas, con el objetivo de mejorar la calidad de atención de las institución hospitalarias del país e impactar positivamente sobre las la calidad de vida de los pacientes con fibrosis quística.

Debido a lo expuesto es fundamental saber catalogar el tipo de FQ lo más temprano posible, para poder realizar el debido seguimiento y atenuar las complicaciones, mejorando la calidad de vida.

1.4 Objetivos generales y específicos

1.4.1 Objetivo General

Describir las complicaciones clínicas en pacientes con fibrosis quística que acuden a la Fundación Ecuatoriana de Fibrosis Quística, año 2011-2016.

1.4.2 Objetivo específico

1. Caracterizar cada paciente de acuerdo a edad de diagnóstico, sexo y origen.
2. Determinar las complicaciones en casos de fibrosis quística clásica y no clásica, en pacientes de la Fundación Fibrosis Quística del Ecuador.
3. Describir la frecuencia de complicaciones respiratoria, digestivas y mixtas según la edad, sexo y tipo de fibrosis quística.

1.5 Formulación de hipótesis o pregunta de investigación.

1.5.1 Enunciado

1. La FQ atípica representa un porcentaje de $\pm 10\%$.
2. Las complicaciones clínicas respiratorias son más frecuentes en ambos tipos de FQ.
3. La distribución de las complicaciones clínicas es igual en ambos sexos.

CAPÍTULO 2

2. MARCO TEÓRICO O CONCEPTUAL

2.1 Aspectos teóricos

Fibrosis quística

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad progresiva crónica, existe en todos los grupos étnicos y es igualmente común en ambos sexos. El gen de la FQ se ha aislado, clonado y secuenciado, lo que permite el estudio de los mecanismos bioquímicos responsables de la fisiopatogenia de la enfermedad. También permite un tratamiento más fácil de las complicaciones del paciente, como los fluidos viscosos y gruesos que obstruyen los pulmones, el páncreas y el conducto biliar (22).

En la mayoría de los casos, el diagnóstico de CF es claro; el cuadro clínico es obvio y el diagnóstico clínico está respaldado por el resultado de la prueba de sudor y por el análisis de la mutación (23). La FQ no clásica en niños y adultos jóvenes plantea un desafío mayor. Afortunadamente, en muchos casos, más análisis de mutación de *CFTR* y bioensayos de secreción de cloruro respaldarán o excluirán el diagnóstico. La necesidad de un proceso de diagnóstico estructurado es obvia en una enfermedad tan compleja. Las definiciones y algoritmos presentados en este documento son el producto de largas discusiones entre expertos en el campo del diagnóstico de FQ (22,23,24).

Se necesitan más datos sobre la heterogeneidad de la FQ. La creación de una red de diagnóstico con colaboración internacional ayudará a recopilar datos clínicos y de laboratorio confiables en pacientes con síntomas parecidos a los CF sin un diagnóstico claro de FQ y con suerte identificará nuevos patrones de enfermedades clínicas y etiologías. Incluso cuando no se puede hacer un diagnóstico definitivo en algunos pacientes, se debe iniciar el tratamiento intensivo de apoyo y el seguimiento cuando los síntomas persisten. La situación es más

difícil en los recién nacidos que todavía no tienen síntomas y en quienes la DP nasal puede ser difícil de medir.

Un IRT incrementado, una mutación de *CFTR* y un resultado de prueba de sudor límite en un recién nacido pueden ser sugestivos de CF no clásica. Tal niño debe ser seguido de cerca y posiblemente someterse a un tratamiento preventivo. Estos sujetos probablemente tengan un pronóstico mucho mejor. El seguimiento a largo plazo de dicha cohorte es necesario para respaldar un diagnóstico correcto basado en la evidencia y un tratamiento individualizado para pacientes similares en el futuro (24).

La prevalencia de FQ varía según la etnia, de 1/1800 a 1/5000 en caucásicos nacidos vivos en Europa, en los Estados Unidos y en Canadá, 1/14000 en afroamericanos y 1/40000 en Finlandia. Se considera una enfermedad rara entre asiáticos y africanos (23,24). En Brasil, los estudios locales muestran datos estadísticos variables que sugieren una incidencia aproximada de 1/7000. La vida media de los pacientes con FQ ha aumentado en los últimos años, lo que es el resultado del diagnóstico precoz y el tratamiento especializado en las primeras etapas de la enfermedad (25).

El tratamiento de la FQ tiene como objetivo limpiar los pulmones con aerosoles y fisioterapia respiratoria, y mantener el estado nutricional con suplementos de nutrientes y enzimas pancreáticas. Los recientes avances médicos han mejorado la supervivencia, pero con mayores costos, especialmente cuando la enfermedad ha progresado y cuando se requiere hospitalización (25).

Cuando hay infecciones, los antibióticos son necesarios, generalmente debido a complicaciones clínicas que a menudo son multisistémicas e involucran el tracto digestivo. Debido a muchos sistemas involucrados y la variedad y cronicidad de la enfermedad, un enfoque multitarea es esencial para ayudar a los

pacientes y sus familias a comprender la enfermedad y someterse a tratamiento médico (25). La terapia actual para FQ incluye el mantenimiento del estado nutricional, el aclaramiento de la vía pulmonar, la utilización de antibióticos y otros medicamentos, tratamiento y seguimiento de gástrico, pancreático y cambios hepatobiliares, además de los suplementos dietéticos con alimentos hipercalóricos e hiperproteica, y la utilización de enzimas, minerales y vitaminas (26).

Cuando se diagnostica FQ crónica, con muchas manifestaciones clínicas, se requiere el uso continuo de la medicación (antibióticos, broncodilatadores, mucolíticos) y procedimientos relacionados (fisioterapia respiratoria, terapia de oxígeno, el trasplante de pulmón, la sustitución de enzimas digestivas y el apoyo nutricional). Debido a la cronicidad y la necesidad de precauciones en la FQ, el desarrollo de un Centro de Referencia y el establecimiento de una organización que involucre a los miembros de la familia es crucial, junto con un aumento de la cooperación entre grupos de pacientes con FQ y otras organizaciones (26).

La FQ requiere el uso continuo de medicamentos, lo que aumenta el costo promedio del tratamiento y es demasiado costoso para las familias. Por esa razón, los pacientes con FQ y sus familias tienen derecho a recibir ayuda del gobierno bajo el Sistema único de salud. La historia clínica del Ministerio de Salud garantiza el acceso a la alfa dornasa para las complicaciones pulmonares y las enzimas pancreáticas en pacientes con insuficiencia pancreática.

En países desarrollados, la dedicación al diagnóstico de la FQ durante la infancia es significativa, con el uso de programas para el cribado de recién nacidos o pruebas de sudor. Se sabe que el tratamiento temprano, incluido el tratamiento farmacológico, contribuye al pronóstico y la supervivencia de los pacientes (26). Existe una gran heterogeneidad en las manifestaciones clínicas de la fibrosis quística (FQ). Algunos pacientes pueden tener todas las manifestaciones clásicas de FQ desde la infancia y tener un pronóstico relativamente pobre, mientras que

otros tienen manifestaciones de enfermedad mucho más leves o incluso atípicas y aún portan mutaciones en cada uno de los genes *CFTR*. Es importante distinguir entre estas categorías de pacientes.

El Grupo de trabajo europeo de diagnóstico propone la siguiente terminología. Los pacientes son diagnosticados con FQ clásica o típica si tienen una o más características fenotípicas y una concentración de cloruro de sudor de > 60 mmol/L. La gran mayoría de los pacientes con FQ entran en esta categoría. Por lo general, se puede identificar una mutación establecida que causa FQ en cada gen *CFTR* (23).

Los pacientes con FQ clásica pueden tener insuficiencia pancreática exocrina o suficiencia pancreática. La enfermedad puede tener un curso grave con progresión rápida de los síntomas o un curso más leve con muy poco deterioro con el tiempo. Los pacientes con FQ no clásica o atípica tienen un fenotipo de FQ en al menos un sistema orgánico y un nivel de cloruro de sudor normal (<30 mmol/L) o límite (30-60 mmol/L) (27).

En estos pacientes, la confirmación del diagnóstico de FQ requiere la detección de una enfermedad que causa la mutación en cada gen *CFTR* o la cuantificación directa de la disfunción *CFTR* mediante la medición de la diferencia de potencial nasal. La FQ no clásica incluye pacientes con afectación multiorgánica o de órgano único. La mayoría de estos pacientes tienen suficiencia pancreática exocrina y una enfermedad pulmonar más leve. Se proponen algoritmos para un proceso de diagnóstico estructurado (27).

Desde el descubrimiento del gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (*CFTR*), se ha vuelto obvio que existe una gran heterogeneidad en las manifestaciones clínicas de la fibrosis quística. Los pacientes pueden tener todas las manifestaciones clásicas de FQ desde la

infancia y tener un pronóstico relativamente pobre. Por otro lado, algunos pacientes tienen manifestaciones de enfermedad mucho más leves o incluso atípicas y aún portan mutaciones en cada uno de los genes *CFTR* (27).

En muchos de estos pacientes, el diagnóstico solo se realiza durante la vida adulta y el pronóstico de supervivencia puede ser excelente. Es muy importante distinguir estas categorías de pacientes y tener un consenso sobre la terminología de estos diferentes patrones de enfermedad para evitar el tratamiento innecesario y oneroso y las suposiciones incorrectas sobre el pronóstico para el paciente individual, y para fines de seguro. También es importante para la comprensión del resultado de la enfermedad en estudios epidemiológicos y clínicos (27).

Los médicos deben ser conscientes de las muchas y variadas facetas de la FQ y también deben considerar el diagnóstico de FQ cuando se producen estas presentaciones más raras. Un algoritmo para llegar al diagnóstico correcto de la manera más eficiente evitará las pruebas innecesarias y ahorrará recursos de atención médica. Si el diagnóstico se realiza a tiempo, se puede instituir un tratamiento apropiado que favorezca un mejor resultado (27).

FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD: SÍNTOMAS GENERALES

La manifestación de la FQ es muy variable y puede aparecer en el período neonatal o más adelante en la vida. Algunos pacientes son completamente asintomáticos por varios años (28). Los signos clínicos más frecuentes de la FQ incluyen tos crónica, diarrea crónica y malnutrición; sin embargo, la enfermedad puede aparecer de otras maneras y puede afectar múltiples sistemas y órganos (29).

La mutación del gen de la CF provoca la ausencia o disfunción de la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (*CFTR*), que funciona como un canal de cloruro en las membranas apicales de las células

epiteliales. El *CFTR* también afecta la producción de moco, gránulos secretorios y organelos intracelulares. Este defecto afecta a las células en muchos órganos, no todos los órganos tienen respuestas clínicas similares, y diferentes órganos pueden verse afectados. La participación del tracto respiratorio se asocia con una tasa de mortalidad alta y conduce a la muerte en el 90% de los pacientes (28).

El síntoma más común e importante que afecta el tracto digestivo es la insuficiencia pancreática exocrina, caracterizada por diarrea crónica con alimentos no digeridos presentes. Una disminución en la secreción de bicarbonato de sodio reduce la eficacia de las enzimas pancreáticas y la precipitación de sales biliares, lo que resulta en un pH más ácido en el duodeno, lo que contribuye a la malabsorción (28).

La obstrucción de los canalículos pancreáticos por los tapones mucosos impide la liberación de enzimas al duodeno, lo que provoca una mala digestión de grasas, proteínas e hidratos de carbono (28). La malabsorción es causada por la disfunción pre-epitelial, que ocurre después del rechazo de nutrientes no hidrolizables en la luz. Por lo tanto, la malnutrición se produce debido a la digestión inadecuada de los alimentos y al aumento de las necesidades energéticas (recomendaciones dietéticas) que rara vez logran los pacientes con FQ debido a la anorexia y la enfermedad respiratoria recurrente, entre otras enfermedades (29).

El páncreas endocrino también sufre cambios y la prevalencia de FQ relacionada con la intolerancia a la glucosa ha aumentado proporcionalmente con la tasa de supervivencia. La causa principal de la diabetes es el daño causado al páncreas, que conduce a una disminución en la secreción de insulina. La diabetes en pacientes con FQ es consecuencia de complicaciones microvasculares y macrovasculares asociadas con el deterioro acelerado de los pulmones, lo que aumenta la tasa de mortalidad. Dado que la nutrición es fundamental en pacientes

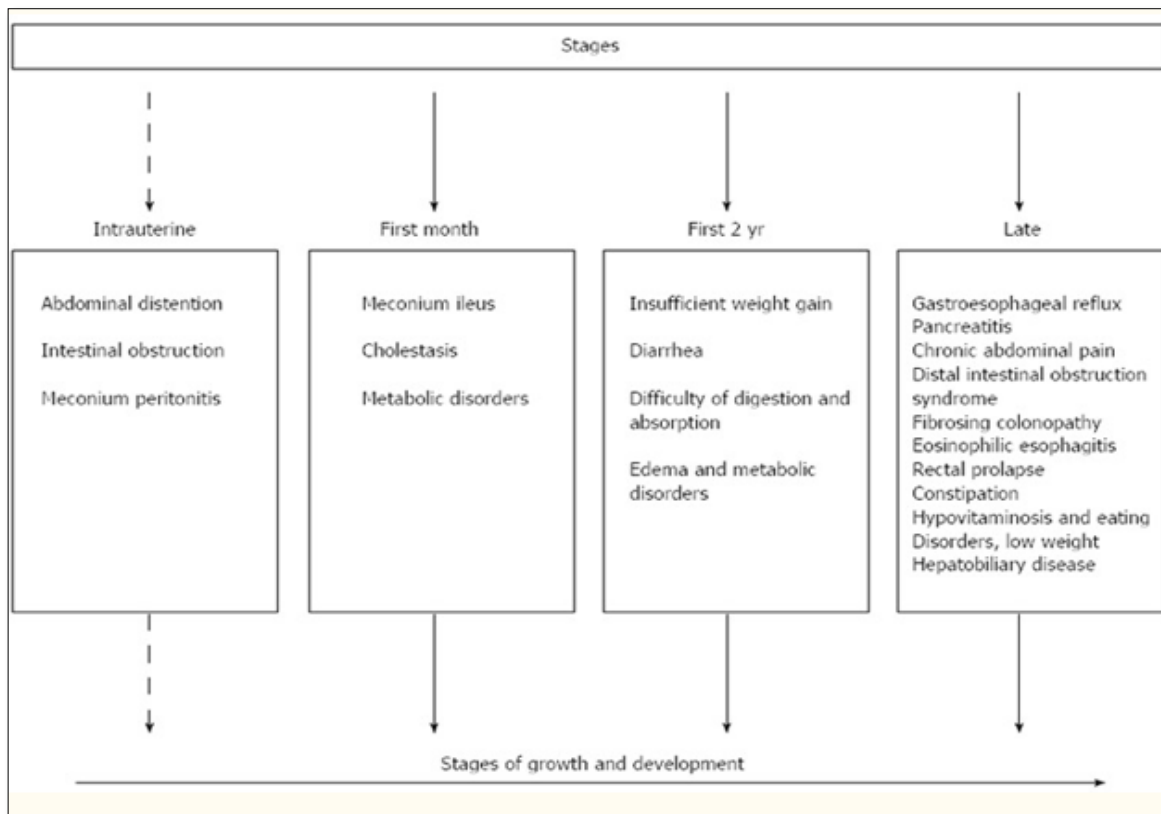
con FQ, la glucemia debe controlarse y la dosis de insulina debe adaptarse, centrándose en la ingesta adecuada de nutrientes (28).

Se ha informado una deficiencia sintomática de vitamina A y vitamina E en pacientes con FQ que presentan un consumo y absorción de nutrientes deficitarios. Muchos bebés recién diagnosticados tienen bajos niveles de una o más vitaminas liposolubles y debido a la prevalencia de la deficiencia de vitaminas liposolubles, todos los bebés con FQ deben recibir vitaminas A y D estándar, solubles en grasa y vitaminas apropiadas para la edad. Vitamina E y K como se recomienda en el Informe de consenso de la Fundación de FQ sobre nutrición para pediatría (28).

La mayoría de los pacientes que son deficientes en vitamina pueden ser tratados adecuadamente con las dosis de vitaminas liposolubles recomendadas en el Informe de consenso de la Fundación de FQ para pacientes pediátricos. Entre otros eventos relacionados con la FQ, el íleo meconial, la obstrucción del íleon terminal por el meconio grueso, es la primera señal de insuficiencia pancreática, que afecta al 15% de los bebés. Por lo tanto, el tratamiento de pacientes con íleo meconial es muy importante hasta que se demuestre lo contrario (30).

El diagnóstico precoz y el tratamiento de las complicaciones del tracto respiratorio y gastrointestinal en la FQ pueden conducir a una mejora en la tasa de supervivencia de los pacientes con FQ. Aquellos que viven más allá de la cuarta década tienen un mayor riesgo de desarrollar enfermedades adicionales asociadas con manifestaciones crónicas; por lo tanto, los pacientes con un mayor riesgo de enfermedades crónicas deben ser monitoreados de cerca para mejorar las posibilidades de un diagnóstico temprano (30).

Gráficos 1. Resumen de las principales anomalías observadas en el tracto digestivo de pacientes diagnosticados con fibrosis quística desde la vida intrauterina hasta la edad adulta.



Fuente: Haack A, Gonçalves G, Carvalho M. Pathophysiology of cystic fibrosis and drugs used in associated digestive tract diseases. *World J Gastroenterol.* 2016 Dec 14; 19(46): 8552–8561. PMID: 24379572. doi: 10.3748/wjg.v19.i46.8552 (31)

Enfermedad gastrointestinal

En pacientes con FQ, los síntomas gastrointestinales, como náuseas, vómitos, desnutrición e indigestión son frecuentes. Además, la enfermedad por reflujo gastroesofágico, el adenocarcinoma esofágico, el síndrome distal intestinal y la colelitiasis a menudo se observan en pacientes con FQ. Cada vez hay más evidencia que sugiere que la inflamación crónica está presente en el tracto gastrointestinal de pacientes con FQ (31). Algunos pacientes con FQ continúan teniendo muchos síntomas gastrointestinales graves a pesar del tratamiento convencional con CF. Una publicación reciente indicó la presencia de esofagitis

eosinofílica (EoE) en pacientes con FQ de 4, 12 y 15 años. Los pacientes con FQ pueden tener emesis clínicamente persistente, aversión a los alimentos y falta de crecimiento (30). Es posible que la EoE se haya subestimado en la FQ debido a la superposición de síntomas con otros trastornos gastrointestinales comunes, como la enfermedad por reflujo gastroesofágico, las infecciones, los efectos secundarios de los medicamentos u otras afecciones (29,30,31).

Debido a que los síntomas en EoE son inespecíficos y también comunes en la FQ, cuando un paciente con FQ presenta evitación de alimentos, regurgitación, pirosis o disfagia, se debe considerar la EoE, particularmente si los síntomas no responden al tratamiento empírico y si la evaluación endoscópica está contemplada la afectación (30). Las células secretoras de los pacientes con FQ muestran una modificación en su función absorbente-digestiva en el tracto gastrointestinal y todo el proceso digestivo se ve alterado, lo que produce una mala absorción de nutrientes, desnutrición y varios síntomas relacionados con el tracto gastrointestinal (31).

El dolor abdominal es una queja frecuente en pacientes con FQ, y el síndrome de obstrucción intestinal distal y la colonopatía fibrosante son características de complicaciones gastrointestinales en pacientes con FQ. Las principales causas del dolor epigástrico en pacientes con FQ son la enfermedad por reflujo gastroesofágico, la enfermedad del tracto biliar, la pancreatitis y la gastritis (30). Entre las manifestaciones gastrointestinales frecuentemente observadas, la gastroparesia ha sido diagnosticada por una variedad de métodos y ha sido descrita por pacientes con FQ. La gastroparesia es una complicación frecuente del trasplante de pulmón o corazón-pulmón. Se encuentra en niños y personas con deterioro severo del tracto pulmonar (31).

Después del íleo meconial, el área principal afectada por el síndrome de obstrucción intestinal distal (SOID) es el colon derecho. El SOID es más común en

pacientes con insuficiencia pancreática. Varios factores pueden desencadenar el síndrome, como la deshidratación, el uso de medicamentos que interfieren con la motilidad intestinal y el reemplazo de enzimas pancreáticas (31).

Los signos y síntomas más comunes de SOID son disminución de la defecación y dolor cólico en el cuadrante inferior derecho. Durante el examen clínico, se puede observar una reducción en el peristaltismo intestinal, con la posibilidad de que cese en algún momento. En algunos casos, se puede palpar una masa en el cuadrante inferior derecho, que está relacionada con la distensión del ciego y el colon derecho (32).

El síndrome de obstrucción intestinal es similar al íleo del meconio; sin embargo, una de las diferencias entre estas condiciones es la edad del paciente. El síndrome de obstrucción intestinal se caracteriza por la retención de residuos fecales en el íleon terminal y uno de los factores desencadenantes de la obstrucción es la deshidratación. Esta obstrucción puede ser total o parcial y puede causar síntomas tales como distensión abdominal, estreñimiento, anorexia, vómitos y saciedad temprana, que resultan en pérdida de peso (32).

La colonopatía fibrosante es otra característica de la FQ e incluye un cambio en la submucosa del colon, inflamación y fibrosis progresiva asociada con el manejo de altas dosis de enzimas pancreáticas. Los síntomas clínicos son dolor y distensión abdominal después de ingerir alimentos, anorexia, dificultad para ganar peso y sangrado digestivo (32).

Enfermedad pancreática

El páncreas es uno de los principales órganos afectados por la disfunción del *CFTR*. El páncreas exocrino es responsable de producir enzimas para la digestión de los alimentos en la luz intestinal y la insuficiencia pancreática exocrina es una complicación bien conocida de la FQ y conduce a la pérdida de grasa en las

heces. La pérdida de la función del páncreas se asocia con cada genotipo de la mutación *CFTR*, que conduce a la insuficiencia pancreática (32). La insuficiencia exocrina pancreática (IPE) se considera la principal causa de malabsorción intestinal en la FQ, afectando al 85% a 90% de los pacientes, y si se producen pérdidas de energía de las heces altas inadecuadamente tratadas, que es un determinante importante del desequilibrio energético y la desnutrición (4,32).

La malabsorción intestinal generalmente es de inicio temprano: los signos y síntomas de la mala digestión a menudo están presentes en el nacimiento, y en la mayoría de los pacientes, durante los primeros años de vida (26,31). En el momento del diagnóstico, al menos el 50% de los lactantes identificados por cribado neonatal tienen PEI, y la mayoría de los que tienen mutaciones severas de *CFTR* en ambos alelos desarrollan PEI durante los primeros años de vida (32).

La IPE se caracteriza clínicamente por pérdida de peso o dificultad para ganar peso, diarrea con aspecto graso y absorción deficiente de las vitaminas A, D, E y K. Por lo tanto, la suplementación de estas vitaminas se recomienda de forma rutinaria, seguida de exámenes de sangre para controlar la dosis y los nutrientes correctos de acuerdo a las necesidades del paciente (33).

La vitamina D es de gran interés en la FQ debido a su papel en la mineralización ósea y su deficiencia se ha hipotetizado que desempeña un papel en el desarrollo de la depresión. La hipovitaminosis es casi universal en pacientes con FQ. Los niveles insuficientes son ampliamente reportados y están asociados con el aumento de la edad y la obesidad. El examen y la administración de suplementos de vitamina D deben considerarse en todos los niños con enfermedades crónicas, particularmente en aquellos que tienen sobrepeso. El cuadro 1 muestra los tratamientos con suplementos de vitamina soluble en grasa en pacientes con FQ (34).

Cuadro 1. Vitaminas liposolubles utilizadas para la suplementación en pacientes con fibrosis quística

Vitaminas	Dosis	Posología
A	400-10000 (aproximadamente 2240 µg)	Diario
D	400-1800 UI (aproximadamente 18 µg)	Diario
E	50 mg (1 año)	Diario
	100 mg (1- 10 años)	
	180 mg (adolescentes y adultos)	
K	0,3-0,5 mg	Diario

Fuente: Haack A, Gonçalves G, Carvalho M. Pathophysiology of cystic fibrosis and drugs used in associated digestive tract diseases. World J Gastroenterol. 2016 Dec 14; 19(46): 8552–8561. PMID: PMC3870500. PMID: 24379572. doi: 10.3748/wjg.v19.i46.8552 (31)

Enfermedad hepatobiliar

Los cambios hepáticos primarios en la FQ implican un defecto genético en la proteína *CFTR*, que conduce a la producción de una secreción biliar gruesa, seguida de fibrosis biliar. La cirrosis, la ascitis, la hipertensión portal, las várices esofágicas y el sangrado son complicaciones de la enfermedad hepatobiliar asociada a la FQ y con frecuencia afectan a adolescentes y adultos (31,32).

Se predice que esta disfunción dará como resultado un flujo biliar defectuoso (lento) y se asocia con una respuesta inflamatoria inducida por colangiocitos con activación y proliferación de células estrelladas hepáticas, que da como resultado colangitis y fibrosis en los tractos del portal focal (31,32).

Aproximadamente del 5% al 10% de los pacientes con FQ desarrollan cirrosis multilobular durante su primera década de vida. Posteriormente, la mayoría tiende a desarrollar signos de hipertensión con complicaciones, especialmente hemorragia varicosa (31,32). Se recomiendan exámenes anuales para detectar la enfermedad hepática, y cuando hay signos presintomáticos, se recomienda el tratamiento con ácido ursodesoxicólico, que puede prevenir la progresión de la enfermedad (34).

La enfermedad hepática relacionada con la fibrosis quística (ECF) se define si al menos 2 de las siguientes afecciones están presentes en al menos 2 exámenes consecutivos que abarcan un período de 1 año: (1) ecografía confirmó hepatomegalia; (2) Niveles elevados en suero de alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, fosfatasa alcalina, gamma-glutamilttransferasa; y (3) anomalías de ultrasonido distintas a la hepatomegalia (es decir, aumento de la ecogenicidad heterogénea, nodularidad, márgenes irregulares, esplenomegalia) (33,34).

Un patrón ultrasonográfico de esteatosis hepática simple no representa un criterio diagnóstico. En el caso de signos ultrasonográficos distintos de cirrosis hepática (es decir, nodularidad gruesa, presencia de hipertensión portal y rarefacción de venas porta periféricas) y signos clínicos (por ejemplo, varices esofágicas, esplenomegalia) de cirrosis hepática, los pacientes con CFLD se clasifican como cirróticos (33). La enfermedad hepática solo puede tomarse en consideración si el examen físico es anormal y persiste la función hepática anormal, y este último debe ser probado mediante ultrasonido. Si hay dudas, se sugiere una biopsia hepática (34).

Todos los pacientes con enfermedad hepática requieren un seguimiento anual para evaluar el progreso de la hipertensión, la cirrosis portal o la insuficiencia hepática. Las medidas profilácticas para la enfermedad hepática son la monitorización nutricional, la prevención de hemorragias y la descompresión de varices. En el trasplante de hígado, se debe tener en cuenta el deterioro del órgano, especialmente en niños con disfunción hepática o hipertensión avanzada.

Clásico o típico CF

Los pacientes son diagnosticados con CF clásica o típica si tienen una o más características fenotípicas y una concentración de cloruro de sudor de > 60 mmol/L. Las características fenotípicas de la FQ son enfermedad sinopulmonar crónica, anomalías gastrointestinales o nutricionales específicas o características, síndromes de pérdida de sal y anomalías genitales masculinas que resultan en azoospermia obstructiva (35).

La mayoría de los pacientes con FQ sufren de CF clásica. Por lo general, se puede identificar una CF que causa mutación en cada gen *CFTR*. Los pacientes con FQ clásica pueden tener insuficiencia pancreática exocrina o suficiencia pancreática. La enfermedad puede tener un curso grave con progresión rápida de los síntomas o un curso más leve con muy poco deterioro con el tiempo (35).

CF no clásica o atípica

La FQ no clásica o atípica describe individuos con un fenotipo de FQ en al menos un sistema orgánico y un nivel de cloruro de sudor normal (<30 mmol/L) o límite (30-60 mmol/L) en quien la confirmación del diagnóstico de FQ requiere detección de una enfermedad que causa la mutación en cada gen *CFTR* o cuantificación directa de la disfunción *CFTR* mediante la medición de la diferencia de potencial nasal (35).

Esto incluye pacientes con participación multiorgánica y pacientes con afectación del sistema de un solo órgano. La mayoría de estos pacientes tienen suficiencia pancreática exocrina y una enfermedad pulmonar más leve. Cuando se detectan dos mutaciones, al menos una es clasificada por experiencia previa como "leve" (35).

Algunos pacientes con afectación de órgano único como resultado de una disfunción de *CFTR* pueden recibir más apropiadamente una "etiqueta de

diagnóstico" alternativa según lo recomendado en la lista de diagnóstico de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (cuadro 2). En estos casos, la importancia de identificar una mutación de *CFTR* puede ser mayor para la familia (por razones de asesoramiento genético) que para el paciente índice (36).

Cuadro 2. Lista diagnóstica de la OMS

Fenotipos de enfermedad de órgano único asociados con mutaciones de <i>CFTR</i>
Azoospermia obstructiva aislada *
Pancreatitis crónica*
Aspergilosis broncopulmonar alérgica *
Bronquiectasia diseminada *
Panbronquiolitis difusa *
Colangitis esclerosante *
Hipertripsinogenemia neonatal
*Al menos una mutación <i>CFTR</i> identificada.
Es probable que esta clasificación necesite una revisión adicional en el futuro a medida que aumenta nuestro conocimiento y comprensión de estas condiciones.

Fuente: K De Boeck, M Wilschanski, C Castellani, C Taylor, H Cuppens, J Dodge, Sinaasappel M. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax*. 2016 Jul; 61(7): 627–635. doi: 10.1136/thx.2005.043539. PMID: 16384879 (37).

FQ "clásica" y "típica" se consideran sinónimos; lo mismo se aplica a la FQ "no clásica" y "atípica". En el documento actual, se usarán los términos "clásico" y "no clásico". Estas definiciones son útiles, pero uno no debe ser rígido porque el fenotipo de FQ es un continuo de síntomas y no puede definirse herméticamente en categorías distintas de enfermedades. Además de las mutaciones *CFTR*, los genes modificadores, el estilo de vida, el tratamiento, el medio ambiente y la edad, todos juegan un papel en la determinación del fenotipo. Nuestro conocimiento sobre la interacción de estos factores es actualmente muy incompleto (38).

Los investigadores y especialistas en este campo conocen estos hechos, pero estos factores no son cuantificables en la práctica diaria. Es clínicamente útil

distinguir entre FQ clásica (típica) y FQ no clásica (atípica). El mejor criterio para hacer esta distinción cruda es la prueba de sudor que se ha utilizado durante décadas y sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico clínico. Ningún médico dudará del diagnóstico de FQ en un paciente con síntomas compatibles si una prueba de sudor realizada correctamente revela un valor de cloruro superior a 60 mmol/L (38).

La misma distinción pragmática entre FQ clásica y no clásica basada en los resultados de la prueba de sudor ha sido hecha anteriormente por Boyle y, hasta que haya otros datos disponibles, el resultado de la prueba de sudor proporciona la distinción más práctica y más confiable (34). Desde el descubrimiento del gen *CFTR*, el análisis de la mutación *CFTR* y las pruebas de diagnóstico que miden la actividad del canal de cloro están disponibles (35). Se han identificado sujetos con algunas características de la enfermedad de la FQ y valores de cloruro de sudor por debajo del corte de 60 mmol/L, pero con dos mutaciones de *CFTR*. Para varias mutaciones raras no está claro si realmente son mutaciones o qué impacto tienen en el fenotipo (38). Hasta la fecha, ninguna prueba ha demostrado ser tan práctica o confiable como la prueba de sudor con fines de diagnóstico clínico.

Como se desprende de las definiciones de FQ clásica y no clásica, los términos "leve versus grave" y "enfermedad de órgano único frente a enfermedad multiorgánica" son bastante subjetivos y solo deben usarse como términos descriptivos; no están intrínsecamente vinculados a la CF clásica y no clásica. Dado que el tratamiento ha mejorado con el tiempo, un paciente F508del homocigoto de 18 años con un nivel de cloruro de sudor de 105 mmol/L puede tener una enfermedad muy leve, es decir, estatura y peso normales, función pulmonar normal y cambios mínimos en el tórax CT escanear (38).

Por el contrario, un paciente con D1152H más F508del con un nivel de cloruro de sudor de 45 mmol/L puede haber escapado al diagnóstico temprano y puede haber tenido varios episodios de enfermedad del tracto respiratorio inferior

que conducen a bronquiectasias generalizadas a la edad de 18 años. Por lo general, sin embargo, los pacientes con enfermedad no clásica tienen más probabilidades de tener mutaciones consideradas como menos graves (39).

La enfermedad de órgano único significa que la enfermedad o disfunción se detecta en un solo órgano, pero esto puede cambiar con la edad y, con el uso de pruebas más sensibles, las manifestaciones de la enfermedad pueden detectarse en varios órganos (38). Clínicamente, la enfermedad de órgano único es más común en pacientes con FQ no clásica, pero puede ocurrir en pacientes con lo que es una enfermedad clásica, por ejemplo, un paciente de 10 años con suficiencia pancreática que tiene infecciones recurrentes del tracto respiratorio (39). La confirmación diagnóstica de FQ puede realizarse mediante análisis de ADN de mutaciones de *CFTR* o mediante una prueba de sudor. Una prueba de ADN *CFTR* de "primera línea" debe evaluar si la FQ causa mutaciones de *CFTR* que son más prevalentes en la población de la que proviene el paciente, es decir, mutaciones de *CFTR* con una frecuencia superior al 0,5%. En la mayoría de las poblaciones, se obtiene una tasa de detección de mutaciones del 80-95% (40).

Usando la prueba de sudor se obtiene una tasa de detección aún más alta; por ejemplo, el 98% de los pacientes con FQ en Estados Unidos tienen un nivel elevado de cloruro de sudor. Por lo tanto, en entornos donde está disponible la prueba confiable de sudor de Gibson y Cooke, la ruta preferida es el enfoque que comienza con la prueba de sudor (30).

En pacientes con manifestaciones atípicas de la enfermedad, la fiabilidad de la prueba del sudor es mucho menor y se necesitarán pruebas diagnósticas adicionales para corroborar el diagnóstico; el algoritmo que comienza con el análisis de ADN podría ser más apropiado (36). El proceso de diagnóstico estructurado presentado en los algoritmos en la figura 2 es el producto de las discusiones entre expertos en el campo del diagnóstico de la FQ (34,35,40).

El Algoritmo para el diagnóstico de FQ comienza con la prueba de sudor. Al ingresar el algoritmo, se recomienda continuar con el diagnóstico si persisten los síntomas en un paciente, así como cuando los síntomas se han resuelto, pero son altamente sospechosos de FQ como la pancreatitis o la enfermedad pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa* (41). Donde quiera que el algoritmo termine con "FQ improbable", hay que investigar diagnósticos alternativos como discinesia ciliar primaria, inmunodeficiencia humoral, síndrome de Shwachman. Para los pacientes con disfunción de *CFTR*, el médico debe decidir la etiqueta de diagnóstico más adecuada (FQ no clásica o un elemento de la lista de diagnóstico de la OMS que se muestra en la tabla 1 en pacientes con síntomas muy limitados) (42).

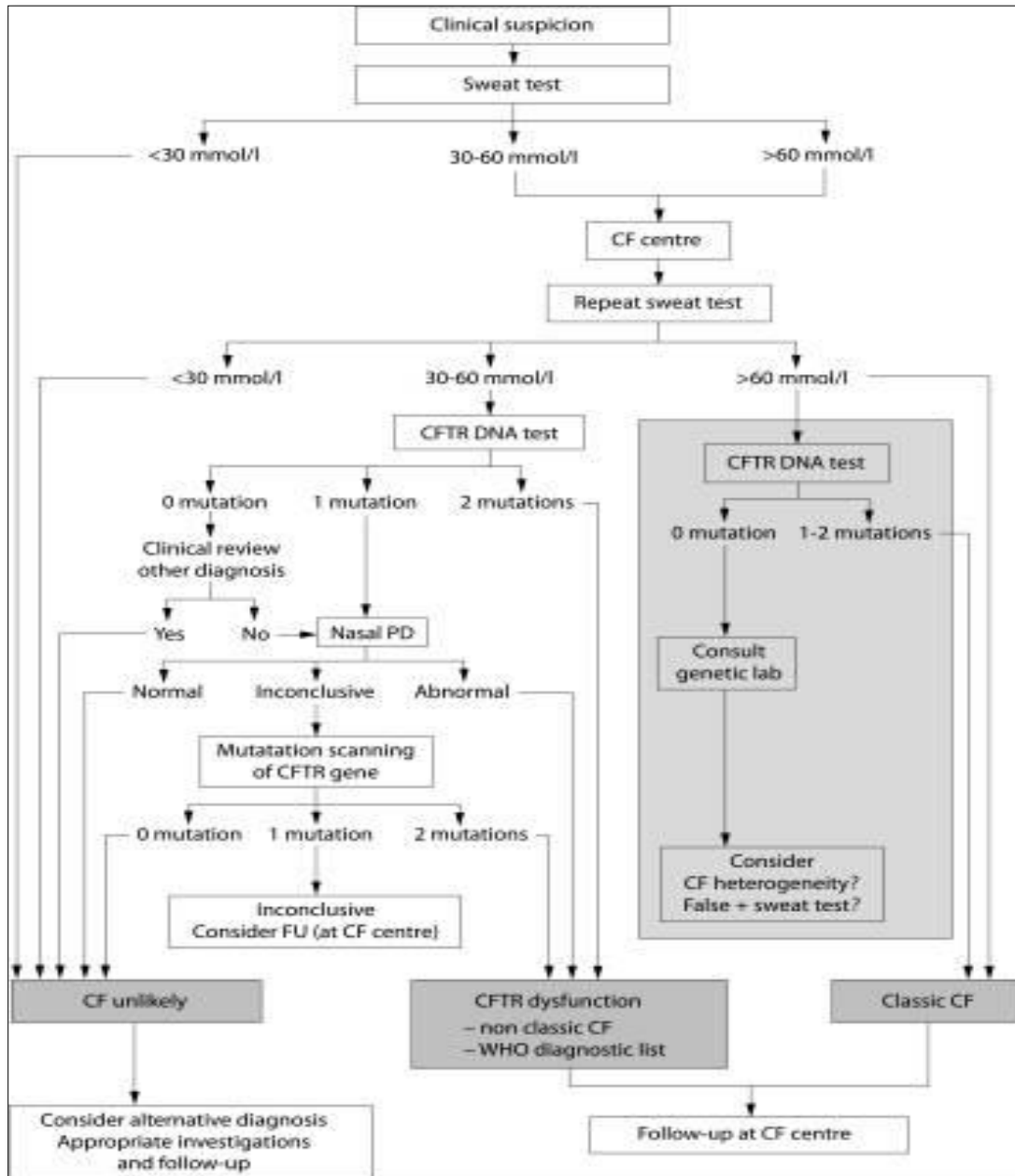
Los pacientes con una prueba de sudoración límite (30-60 mmol/L), solo una mutación de *CFTR* identificada, y una diferencia de potencial nasal no concluyente (DP) no pueden en la actualidad clasificarse correctamente. Son al menos portadores de FQ. En presencia de síntomas persistentes, necesitan un seguimiento estructurado en un centro apropiado (para algunos pacientes este puede ser el centro de FQ) y un tratamiento sintomático (42).

El asesoramiento genético es importante en estos pacientes y sus familias. Prueba de ADN de *CFTR*: prueba de detección para buscar las mutaciones más frecuentes en la población de la que se origina el paciente. La exploración de la mutación del gen *CFTR* es necesaria en algunos pacientes en quienes el diagnóstico no puede ser respaldado por otros medios. Las pruebas en el área gris son opcionales porque dos pruebas de sudor claramente positivas son suficientes para apoyar el diagnóstico de FQ en un entorno clínico compatible (42).

Sin embargo, en la mayoría de los centros de FQ se realizará la prueba de ADN *CFTR* para confirmar el diagnóstico, para permitir una mayor detección en cascada si es necesario, y en ocasiones para fines de investigación. Consulte al laboratorio genético: en pacientes con un nivel elevado de cloruro de sudor, sería inusual pero no imposible no encontrar ninguna mutación (42). En caso de duda

sobre el diagnóstico, se puede realizar una exploración de mutación del gen completo. También se debe considerar una prueba de sudor falsamente positiva y la posibilidad de heterogeneidad de la FQ (42,43).

Gráfico 2. Algoritmo para el diagnóstico de FQ



Fuente: [K De Boeck](#), [M Wilschanski](#), [C Castellani](#), [C Taylor](#), [H Cuppens](#), [J Dodge](#), [Sinaasappel M](#). Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax*. 2016 Jul; 61(7): 627–635. doi: [10.1136/thx.2005.043539](https://doi.org/10.1136/thx.2005.043539). PMID: [16384879](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16384879/) (37).

INDICACIONES PARA INGRESAR AL ALGORITMO DE DIAGNÓSTICO DE FIBROSIS QUÍSTICA

Tres situaciones principales desencadenaron la cascada de diagnóstico de FQ (43):

- (1) manifestaciones clínicas;
- (2) detección neonatal; y
- (3) historia familiar.

Manifestaciones clínicas

Muchos problemas clínicos son compatibles con el diagnóstico de FQ porque esta enfermedad multiorgánica es muy heterogénea y, a veces, presenta una presentación clínica atípica. En pacientes con el cuadro clínico clásico, las pruebas diagnósticas son principalmente necesarias para confirmar el diagnóstico. En pacientes con síntomas leves o atípicos o en pacientes con enfermedad de órgano único, las pruebas de diagnóstico son necesarias para apoyar o excluir el diagnóstico de FQ o para apuntar a un diagnóstico alternativo (43).

Algunas características fenotípicas son, de hecho, muy sugerentes para la FQ (tabla 2) y siempre deberían conducir a una investigación más profunda. Si las investigaciones iniciales, como una prueba de sudor y una prueba de detección de mutación de CFTR estándar no son compatibles con el diagnóstico de FQ, y no se encuentra un diagnóstico alternativo definitivo, se justifica la progresión del tratamiento. Siempre que los síntomas puedan ser causados por la FQ, es muy importante que se realice un diagnóstico oportuno (43).

Otras características pueden ser menos específicas para la FQ, ya que también se asocian comúnmente con otras afecciones médicas como la inmunodeficiencia humoral o la discinesia ciliar primaria. Se deben usar otras pruebas específicas para definir mejor el cuadro clínico, incluida la radiografía de

tórax, la prueba de función pulmonar, el cultivo de esputo, la determinación de quimotripsina o elastasa fecal y un espermograma en hombres adultos (44).

Solo en raras ocasiones los pacientes tienen características fenotípicas de FQ frente a un cloruro de sudor por debajo de 30 mmol/L; uno de esos ejemplos es la mutación 3849 + 10kbC> T. El complejo tema de la heterogeneidad de la FQ, es decir, una enfermedad similar a la FQ no causada por mutaciones de *CFTR*, aún necesita ser resuelta. En la cohorte informada hasta la fecha, la mayoría de estos pacientes tenían un valor de cloruro de sudor superior a 40 mmol/L (44).

La FQ es casi siempre un diagnóstico clínico. Sin embargo, en un programa de detección neonatal o en un hermano de un paciente portador, el diagnóstico de FQ puede presentarse antes de que el niño haya mostrado algún síntoma. Es poco probable que surja una situación similar en adolescentes o adultos, excepto en los casos detectados a través del cribado en cascada (44).

Detección neonatal

El cribado neonatal de FQ se basa en el ensayo de tripsinógeno inmunorreactivo (IRT), que es relativamente económico y adaptable a grandes cantidades. El aumento de las concentraciones de IRT al nacer es característico de los recién nacidos afectados por la FQ, pero también se puede encontrar en bebés sanos (45).

Los valores de IRT tienden a permanecer elevados durante varios meses en los recién nacidos con FQ, mientras que en los falsos positivos generalmente vuelven a la normalidad en las primeras semanas de vida. Para mejorar la especificidad del cribado neonatal, se obtiene una segunda muestra de sangre en neonatos con niveles elevados de IRT al nacer, y solo los lactantes con valores IRT persistentemente elevados pasan a una prueba de sudor (45).

Hoy en día, en la mayoría de los protocolos de detección neonatal, el reensayo de IRT en recién nacidos con un valor inicialmente elevado ha sido reemplazado por el análisis de un panel de CF que causa mutaciones en la muestra de sangre neonatal (31). Los homocigotos y los heterocigotos compuestos se consideran afectados (una prueba confirmatoria de sudor es de todos modos deseable), mientras que los bebés que portan una mutación progresan a una prueba de sudor para distinguir a las personas afectadas de los portadores (32). Los bebés cribados pueden tener algunas manifestaciones tempranas de la enfermedad o estar completamente asintomáticos (45).

Historia familiar

Se recomienda encarecidamente que los hermanos de los niños afectados sean investigados mediante una prueba de sudor. Debido a la notable heterogeneidad clínica, incluso dentro de las familias, la falta de síntomas es insuficiente para excluir el diagnóstico de FQ. Si el hermano afectado tiene una prueba de sudor claramente positiva, el algoritmo de la figura 1 presenta el enfoque de diagnóstico óptimo (36). Comenzar el procedimiento de diagnóstico con pruebas de ADN es menos deseable porque la detección del estado del portador en menores no otorga ningún beneficio para el individuo y posiblemente conduzca a la estigmatización (45).

El conocimiento del estado del portador solo tiene importancia para las cuestiones reproductivas en el futuro. Si el hermano afectado tiene un cloruro de sudor que está en el límite o es negativo, se debe usar el algoritmo de la figura 2. Cuando el genotipo *CFTR* completo del niño afectado no está disponible, el análisis de segregación de los marcadores dentro del gen *CFTR* o vinculado al mismo puede ser una opción en esa familia (45). A otros parientes de pacientes con FQ se les debe ofrecer consejería genética apropiada. Del mismo modo, cuando ambos cónyuges portan una mutación *CFTR*, deben derivarse para recibir asesoramiento prenatal (46).

Prueba de sudor

El desarrollo de la iontoforesis pilocarpina cuantitativa por Gibson y Cooke data de 1959 y sigue siendo la prueba de elección. El sudor normal contiene menos de 60 mmol/L de cloruro y sodio. Un nivel de cloruro de sudor superior a 60 mmol/L en ausencia de FQ es poco frecuente, aunque se ha informado en una serie de condiciones clínicas inusuales que generalmente se pueden distinguir fácilmente de la FQ (46).

En los lactantes, el límite superior de la normalidad puede ser más bajo (40 mmol/L que corresponde a la media + 3SD del grupo de portadores heterocigotos). Las pruebas se pueden llevar a cabo después de las primeras 2 semanas de vida en los bebés que pesan más de 3 kg y que normalmente están hidratados y no tienen una enfermedad importante (46).

Las pruebas deben retrasarse en los bebés que están gravemente enfermos o deshidratados, que tienen eczema o edema, o que están recibiendo oxígeno suplementario. Las concentraciones elevadas de electrolitos en el sudor se pueden encontrar en bebés con bajo peso o deshidratados. Los esteroides sistémicos y el edema pueden reducir las concentraciones de electrolitos en el sudor (46). Los electrolitos del sudor no se ven afectados por la ingesta de flucloxacilina, los diuréticos o la administración de líquidos por vía intravenosa. Para todos estos y otros detalles acerca de la prueba del sudor, nos referimos a las vistas generales recientes (47).

La medición de la concentración de cloruro es el análisis de elección porque la concentración de iones cloruro muestra la mayor discriminación entre CF y sujetos normales. Además, ha quedado claro que el cloruro es el ion más directamente relacionado con la disfunción de *CFTR* (45,46). La medición simultánea de sodio actúa como un control de calidad. En individuos con FQ el cloruro de sudor suele ser más alto que el sudor de sodio, pero lo contrario es

cierto en personas normales (47). La iontoforesis con pilocarpina es el método preferido de estimulación del sudor. El sudor debe recogerse durante 30 minutos en una gasa previamente pesada o papel de filtro con bajo contenido de cloruro de sodio. Se requiere una tasa de sudoración mínima de 1 g/m² de superficie corporal/min; por lo tanto, es adecuado un volumen de sudor de 50-100 ml (48).

Con el descubrimiento del gen *CFTR*, quedó claro que una proporción de sujetos que portan dos mutaciones del gen *CFTR* tienen un nivel de cloruro de sudor por debajo de 60 mmol/L (41). La mayoría de los estudios que exploran a estos pacientes con pruebas de sudor equívocas se han centrado en el intervalo de cloruro de 40-60 mmol/L. En las directrices del Reino Unido sobre la prueba del sudor, 40 mmol/L es el límite inferior para las pruebas de sudor equívocas porque este valor representa la media +2SD en los portadores (47).

El nivel de evidencia para los datos que respaldan esta afirmación no fue calificado como alto (solo evidencia B nivel 2b y 3). De hecho, la mayoría de los estudios mencionados en el documento del Reino Unido datan de la época anterior al análisis del genotipo y, como se afirma en el documento: "las personas normales podrían incluir a algunas personas con trastornos relacionados con la FQ o la FQ" (47).

La evidencia de que una proporción de pacientes con FQ con concentraciones de cloruro de 30-60 mmol/L tendrá dos mutaciones de *CFTR* es reciente y ha evolucionado después de la prueba de mutación *CFTR*. Se observan concentraciones de cloruro de sudor de 30-60 mmol/L en alrededor del 4% de las pruebas de sudor; 23% de estos pacientes posteriormente se encontrará que tienen dos mutaciones *CFTR*. Los pacientes con FQ ocurren con una frecuencia similar en el rango de 30-40 mmol/L, como en el rango de 40-60 mmol/L, por lo que, en los algoritmos presentados en las figuras 1 y 2, un nivel de corte de cloruro de 30 mmol/L es elegido (49).

Mutaciones del gen CFTR

El gen *CFTR*, ubicado en el brazo largo del cromosoma 7, codifica la proteína CFTR que funciona como un canal de cloruro mediado por AMPc y regula el equilibrio del ion y el agua a través del epitelio. Se han identificado más de 2000 mutaciones de *CFTR*, de las cuales se sabe que más de 1000 causan CF mientras que el resto están involucradas en las enfermedades más leves relacionadas con CFTR o no causan ninguna enfermedad en absoluto (49).

En el consenso de Rosenstein, una FQ que causa mutaciones se define como una alteración en el gen *CFTR* que cumple uno de los siguientes criterios:

- a) causa un cambio en la secuencia de aminoácidos que afecta gravemente a la síntesis o función de CFTR;
- b) introduce una señal de terminación prematura;
- c) altera los nucleótidos "invariantes" de los sitios de corte y empalme del intrón;
- d) causa una nueva secuencia de aminoácidos que no ocurre en los genes de *CFTR* normales de al menos 100 portadores de mutaciones de FQ del grupo étnico del paciente (49).

Para varias mutaciones, es decir, la mayoría de las mutaciones de clase I (mutaciones sin sentido, mutaciones del sitio de empalme, eliminaciones/inserciones fuera del marco), la naturaleza que causa CF es obvia. Para las mutaciones restantes, solo los estudios funcionales determinan inequívocamente si son mutaciones causantes de FQ. Hasta ahora, esto solo se ha hecho para las mutaciones de *CFTR* más comunes. Una rara mutación sin sentido encontrada después del cribado completo del gen *CFTR* puede ser un polimorfismo o una CF que causa una mutación (49).

La mayoría de las mutaciones son mutaciones puntuales, es decir, solo un nucleótido está mutado. Un paciente con FQ puede ser homocigoto (portador de una mutación de *CFTR* idéntica en ambos alelos de *CFTR*) o heterocigoto

compuesto (tener dos mutaciones de CFTR diferentes). La distribución de las mutaciones CFTR difiere entre las diferentes poblaciones étnicas. La mutación más común, F508del, alcanza frecuencias del 70% o más en las poblaciones del norte de Europa, con frecuencias más bajas en las poblaciones del sur (49).

Existen otras mutaciones comunes en la mayoría de las poblaciones, cada una de las cuales alcanza frecuencias de aproximadamente 1-2%. Los ejemplos incluyen las mutaciones G542X, G551D, R553X, W1282X y N1303K. Finalmente, para una población dada, pueden existir mutaciones específicas étnicas que alcanzan frecuencias de aproximadamente 1% hasta 7%. Para la mayoría de las poblaciones, todas estas mutaciones comunes cubren aproximadamente el 80-95% de todos los genes mutantes de CFTR (50).

Una tasa de detección de mutaciones del 90% en una población específica significa que se identificará una mutación en ambos genes CFTR en el 81% de los pacientes con FQ típicos; se encontrará una mutación en un solo gen CFTR en el 18%; y no se encontrará ninguna mutación en ninguno de los genes CFTR en 1%. En el caso de una prueba de sudoración límite, puede requerirse un cribado de mutación extensivo de ambos genes CFTR con ensayos tales como DGGE (electroforesis en gel de gradiente desnaturizante), dHPLC (cromatografía líquida de alta presión desnaturizante), SSCP (ensayo de polimorfismo de conformación de cadena simple) y secuenciación (50).

Solo la secuencia se acercará al 100% de sensibilidad. Las otras técnicas son ensayos indirectos de escaneo de mutaciones con sensibilidades que varían desde cerca del 100% hasta tan bajas como el 90%. Incluso si se encuentra una mutación, su implicación en la enfermedad puede no ser clara. Para muchas mutaciones de CFTR, las consecuencias funcionales son desconocidas; incluso pueden ser polimorfismos. Estos ensayos solo detectan las mutaciones en la región de codificación y las uniones exón/intrón del gen CFTR (50).

Las mutaciones localizadas en las profundidades del promotor o intrones, así como las deleciones e inserciones de uno o más exones, pueden permanecer sin detectar (40). En el norte de Europa, se encuentran grandes deleciones en el gen CFTR en el 15% de los pacientes con FQ en los que no se encontraron mutaciones después de una exploración exhaustiva de la región codificante de CFTR completa, es decir, en aproximadamente el 0,3% de todos los pacientes con FQ. Dichas deleciones grandes de CFTR pueden detectarse por medio de un ensayo MLPA (amplificación de sonda dependiente de ligación múltiple) (MRC, Holanda) y es más probable que se encuentren en pacientes con CF clásica (45). Las mutaciones intrónicas profundas perdidas y las mutaciones del promotor tienen más probabilidades de ser mutaciones leves y de relevancia en pacientes con FQ no clásica (47,49).

Al final del intrón 8 del gen CFTR, se encuentra un tramo de 5, 7 o 9 residuos de timidina en el locus T_n, designado como el alelo T5, T7 y T9. Un número menor de timidinas da como resultado un corte y empalme menos eficiente de los transcritos de CFTR y, por lo tanto, una menor cantidad de proteína CFTR funcional (51). El alelo T5 se ha clasificado como una mutación leve de la enfermedad con penetrancia parcial. En la población étnica blanca general, el polimorfismo T5 se encuentra en aproximadamente el 5% de los genes CFTR, pero en aproximadamente el 21% de los genes CFTR derivados de pacientes con ausencia congénita bilateral de los conductos deferentes (CBAVD), e incluso puede conferir no -Chásico CF (52).

En la mayoría de los casos, la penetrancia parcial se explica por el locus TG_m polimórfico (11, 12 o 13 repeticiones de TG) frente al alelo T5; un número mayor de repeticiones de TG también da como resultado un corte y empalme menos eficiente de las transcripciones de CFTR. En la población étnica blanca general, de todos los genes T5 CFTR, el gen CFTR TG11-T5 menos dañino se encuentra a una frecuencia de aproximadamente 80% (52).

En individuos sanos, heterocigotos compuestos para una mutación grave y el alelo T5 (por ejemplo, padres de pacientes con FQ), T5 se asocia con el alelo TG11 más leve.³⁰ En pacientes con CBAVD y CF no clásica, el TG11 más leve El alelo T5 es infrecuente, mientras que el alelo TG12-T5 se encuentra con mayor frecuencia (53).

El TG13-T5 es más raro pero también se encuentra con mayor frecuencia en pacientes con CBAVD y CF no clásica.^{30,32} La mayoría de las pruebas comerciales detectan el alelo T5. Dado que la mayoría de los alelos T5 portan un alelo TG11 no dañino, las conclusiones de una posible implicación de T5 en la enfermedad solo pueden obtenerse después del análisis del locus TGm que actualmente solo puede determinarse con precisión mediante secuenciación (54).

En pacientes con FQ clásica y solo una FQ que causa la mutación CFTR, no es obligatorio realizar más pruebas de ADN. El diagnóstico prenatal y el cribado del portador de los familiares se pueden realizar por análisis de segregación de polimorfismos dentro del gen CFTR o vinculados al mismo. En pacientes con síntomas típicos de FQ pero sin mutaciones que causen enfermedad, se debe considerar la heterogeneidad genética. De hecho, aunque es raro, el fenotipo de CF puede ser causado por un factor genético distinto de CFTR (54).

Si otro gen está involucrado en la enfermedad, el diagnóstico prenatal y la detección del portador mediante análisis de segregación de polimorfismos dentro del gen CFTR o vinculados al mismo generarán conclusiones falsas. Para prevenir este tipo de error, en algunas familias se recomienda un extenso escaneo de mutaciones de los genes CFTR completos para probar o refutar la participación de CFTR en el tema en particular (54).

Bioensayos de CFTR

La "enfermedad" de la FQ resulta de una secreción de cloruro inducida por cAMP defectuosa a través de la proteína CFTR mutada, combinada con una

afluencia compensatoria excesiva de sodio a las células epiteliales. Los bioensayos CFTR miden los flujos de iones epiteliales o su potencial de voltaje resultante en la superficie de la mucosa. Estos ensayos proporcionan, por lo tanto, una visión directa de la fisiología a nivel celular y del canal iónico. Ayudan a resolver los dilemas diagnósticos en pacientes atípicos mediante la determinación o no de una disfunción relacionada con CFTR (53,54).

Las pruebas se pueden realizar en el epitelio respiratorio o intestinal. Pueden realizarse in vivo (medición de potencial nasal o bronquial) o ex vivo en muestras de mucosa intestinal o cultivos celulares de vía aérea. En muchos centros, las mediciones de la diferencia de potencial nasal (DP) y/o las mediciones de la corriente intestinal no están disponibles. En estas configuraciones, el algoritmo de diagnóstico puede omitir este paso (53,54).

Diferencia de potencial nasal transepitelial (DP nasal)

El uso de la DP nasal como prueba diagnóstica para la FQ ya está aceptado en el consenso diagnóstico de Rosenstein et al. La prueba se ha introducido en la práctica clínica en muchos centros grandes de FQ que han compilado sus propios valores de referencia. Varios artículos informan sobre la utilidad de las mediciones de DP nasal para el diagnóstico de FQ (55).

La DP nasal se determina mediante criterios estándar según lo descrito por Knowles et al. Se mide entre un puente de exploración lleno de líquido en la mucosa nasal y un puente de referencia en la piel del antebrazo. El puente de referencia puede aplicarse a la piel mediante una aguja fina insertada subcutáneamente o colocada directamente sobre la piel después de realizar una pequeña abrasión (55).

Los detalles prácticos de esta prueba se han publicado en otra parte. Con operadores capacitados y atención cuidadosa a los detalles técnicos, la medición de DP nasal se puede utilizar como una medida de resultado en ensayos

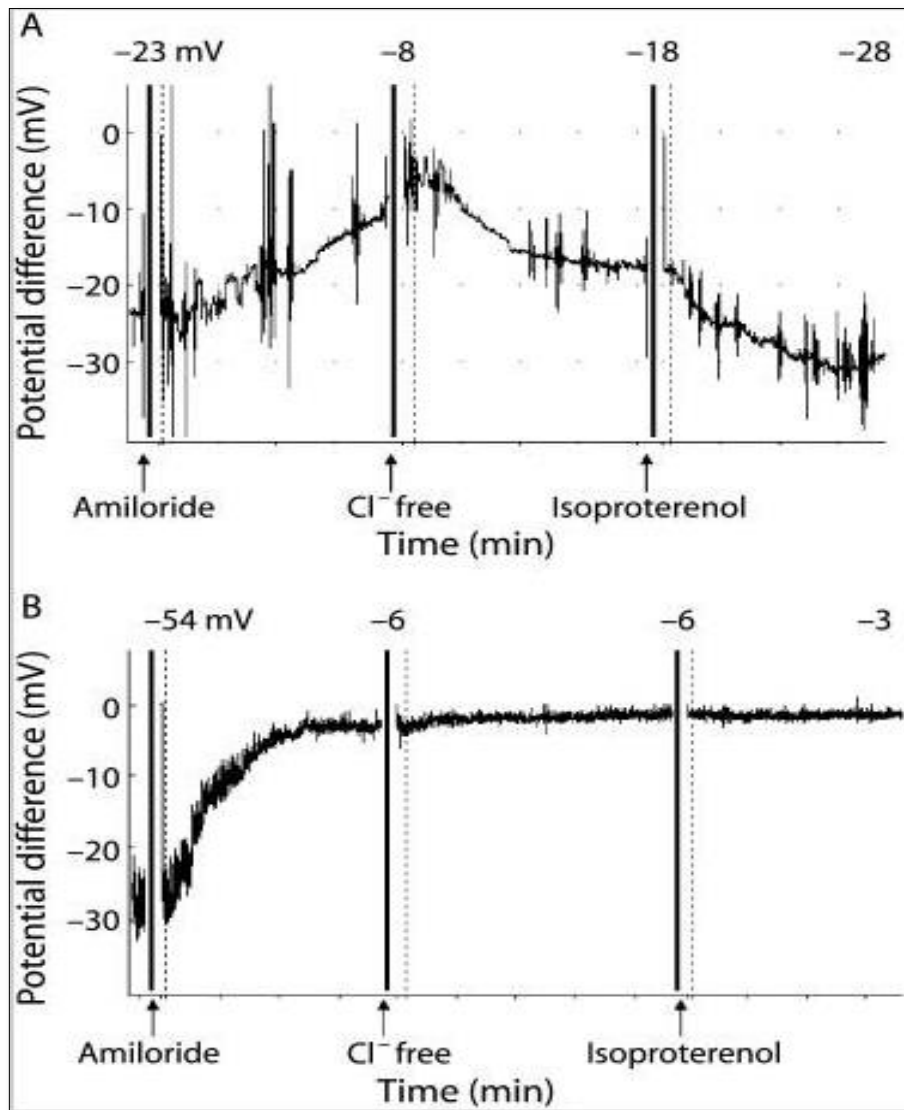
terapéuticos. La DP basal da una indicación del transporte de sodio a través del canal de sodio epitelial sensible a la amilorida. Después de que se hayan obtenido mediciones de DP basales uniformes, se evalúa el efecto de la superfusión de amilorida a través de un segundo tubo que anula el catéter de exploración (55).

Para estudiar la permeabilidad al cloruro nasal y la activación del cAMP de la permeabilidad del cloruro, se genera un gradiente químico de cloruro grande a través de la membrana apical por superfusión de la mucosa nasal durante 3 minutos con una solución libre de cloruro que contiene 10^{-4} M de amilorida en solución de Ringer con gluconato sustituido cloruro a una velocidad de 5 ml/min. La misma solución a la que se añadió isoproterenol 10^{-5} M se perfundió durante 3 minutos más. El cambio en la respuesta de voltaje durante los últimos 6 minutos sirve como un índice de activación de cAMP de la permeabilidad del cloruro epitelial (55).

La DP nasal de un paciente con CF clásica es notablemente diferente de los controles (fig 3). La DP basal es mucho más alta (más negativa), la respuesta de la amilorida es exagerada, y hay muy poca o ninguna respuesta a las soluciones libres de cloruro e isoproterenol. En la FQ no clásica, la DP nasal puede estar en el límite y todavía no hay un consenso total sobre qué constituye exactamente un resultado anormal, pero se ha propuesto una fórmula que tiene en cuenta el transporte de sodio y cloruro (56).

En una persona sana, la DP basal es negativa (-20 a -30 mV), se eleva moderadamente (hacia cero) después de la aplicación de amilorida, y disminuye después de la aplicación de solución libre de cloruro e isoproterenol. En un paciente con FQ típica, la DP basal es más negativa y el aumento después de la aplicación de amilorida es mayor. No hay cambios en la DP después de la aplicación de solución libre de cloruro e isoproterenol (31,57).

Gráfico 3. Medida de diferencia de potencial nasal en (A) una persona sana y (B) una persona con CF clásica.



Fuente: [K De Boeck](#), [M Wilschanski](#), [C Castellani](#), [C Taylor](#), [H Cuppens](#), [J Dodge](#), [Sinaasappel M](#). Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax*. 2016 Jul; 61(7): 627–635. doi: [10.1136/thx.2005.043539](#). PMID: [16384879](#) (37).

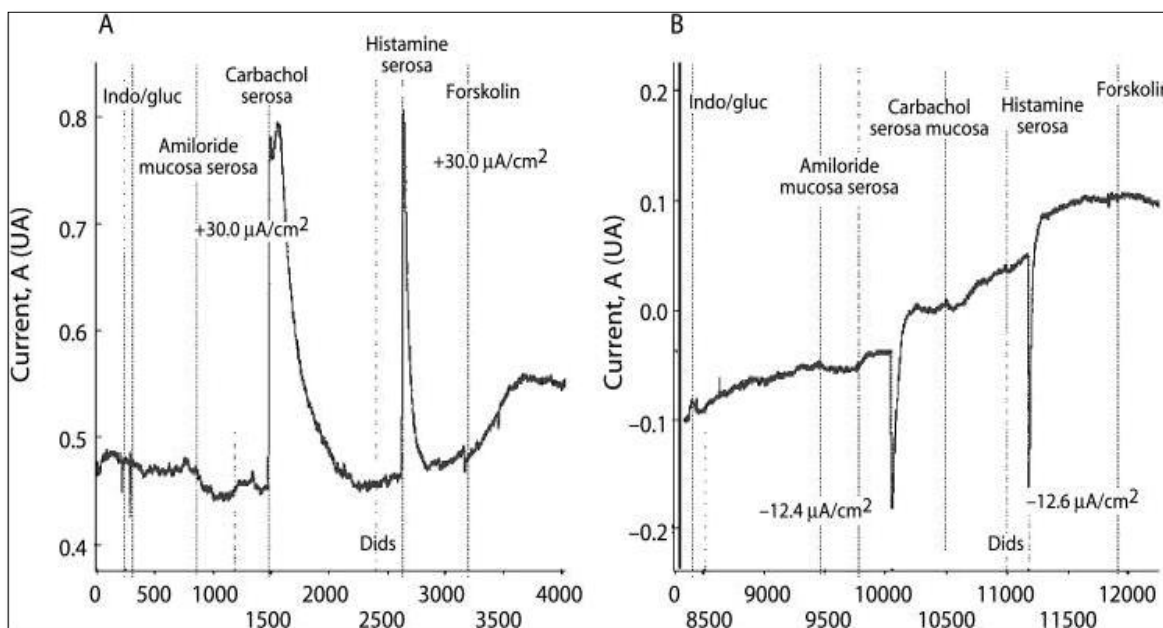
Medición de la corriente intestinal (ICM)

Las anomalías en el transporte del ion epitelial característico de la FQ también se expresan en todo el tracto intestinal. El epitelio intestinal no sufre cambios degenerativos inducidos por infección y, por lo tanto, es adecuado para

su uso como prueba funcional de la enfermedad. Como muchos procesos de transporte de iones intestinales son electrogénicos, la medición de la corriente eléctrica que generan (medición de la corriente intestinal, ICM) se puede utilizar para controlar su actividad (58).

En la FQ, la secreción de cloruro intestinal se ve afectada, mientras que los procesos de absorción permanecen inalterables e incluso pueden mejorarse. Las mediciones se pueden realizar en la mucosa rectal o yeyunal. Hay una clara diferencia entre la medición ICM en CF clásica y en individuos normales (fig 4). Actualmente, solo están surgiendo datos sobre el uso de ICM como una herramienta de diagnóstico clínico. En la actualidad, la técnica se ha mantenido principalmente en la configuración de investigación, por lo que aún no está incluida en los algoritmos de diagnóstico (59).

Gráfico 4. Medición de la corriente intestinal en (A) una persona sana y (B) en un paciente con CF clásica.



Fuente: K De Boeck, M Wilschanski, C Castellani, C Taylor, H Cuppens, J Dodge, Sinaasappel M. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax*. 2016 Jul; 61(7): 627–635. doi: [10.1136/thx.2005.043539](https://doi.org/10.1136/thx.2005.043539). PMID: [16384879](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16384879/) (37).

Las respuestas al carbachol y a la histamina consisten en dos componentes: una corriente positiva del lumen que muy probablemente es causada por el flujo de salida de potasio apical y una corriente negativa del lumen causada por la secreción de cloruro apical. En las mediciones ICM de individuos que no padecen FQ, el componente de expulsión de potasio apical en reacción a carbachol e histamina está enmascarado por el flujo de salida de cloruro mucho más grande. En la FQ, la respuesta se invierte debido al flujo de salida de potasio apical en ausencia de un flujo de salida de cloruro (60,61,62).

COMPLICACIONES DE FIBROSIS QUÍSTICA NEUMONÍA

Los pulmones de pacientes con FQ a menudo son colonizados o infectados en la infancia y la primera infancia con organismos como *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae*, que pueden dañar las superficies epiteliales, lo que lleva a un aumento en la inserción y posterior reemplazo de *P. aeruginosa*. Sin embargo, nunca se han publicado estudios clínicos adecuados para determinar el papel de estos organismos en la patogénesis de la enfermedad pulmonar en pacientes con FQ (63).

La recuperación de estos organismos de una muestra de fluido de lavado broncoalveolar (BAL) del pulmón se consideraría una infección franca que necesita terapia. La infección crónica con *P. aeruginosa* es el principal responsable comprobado de la disminución de la función pulmonar y la mortalidad máxima en pacientes con FQ. La infección crónica por *P. aeruginosa* ocasiona daños en la superficie del epitelio y taponamiento de las vías respiratorias, afectando progresivamente la conductancia de las vías respiratorias, lo que produce una disminución de la función pulmonar (63).

La inflamación intensa caracterizada por el secuestro de neutrófilos en las vías respiratorias contribuye a la eliminación del aclaramiento y taponamiento

asociados con la muerte de las células senescentes. El daño a las vías respiratorias también se produce por la liberación de neutrófilos de una variedad de oxidantes y enzimas (63).

BRONQUIECTASIA

La bronquiectasia es el término utilizado para referirse a la dilatación de los bronquios que generalmente es permanente y se asocia con un síndrome clínico de tos, producción de esputos e infecciones respiratorias recurrentes. Puede ser causado por una variedad de trastornos hereditarios y adquiridos, o puede ser de naturaleza idiopática. El trastorno hereditario más reconocido en los países occidentales es la fibrosis quística (FQ), un trastorno autosómico recesivo que conduce a bronquiectasias progresivas, infección bacteriana y mortalidad prematura (64).

Tanto las bronquiectasias debidas a la FQ como las bronquiectasias debidas a otras afecciones están suponiendo una carga cada vez mayor para los sistemas sanitarios a nivel internacional. Los tratamientos para la FQ son cada vez más efectivos y conducen a más pacientes adultos con necesidades médicas complejas. El reconocimiento es importante y puede conducir a la identificación de la causa subyacente, el tratamiento apropiado y una mejor calidad de vida. La enfermedad es muy diversa en su presentación, lo que requiere que todos los médicos respiratorios tengan conocimiento de los diferentes "síndromes de bronquiectasias" (64).

La bronquiectasia es una descripción anatómica que se refiere al ensanchamiento anormal de los bronquios que puede ser causado por una amplia gama de trastornos hereditarios y adquiridos, especialmente la fibrosis quística. Radiológicamente, las bronquiectasias se identifican más fácilmente mediante tomografía computarizada (TC). En cualquier nivel, el diámetro de los bronquios debe ser menor que el vaso sanguíneo adyacente (conocido como relación

broncoarterial). Un aumento en el diámetro del bronquio, y una falla de los bronquios para disminuir gradualmente a medida que sale hacia la periferia del pulmón, es un diagnóstico de bronquiectasia (64).

Otras características radiológicas que pueden acompañar a las bronquiectasias incluyen engrosamiento de la pared bronquial, taponamiento de moco, anomalías de árbol en yema, atrapamiento de aire, mosaicismo y enfisema. Ninguna de estas características es necesaria para el diagnóstico. La dilatación bronquial es cilíndrica cuando es leve, varicosa cuando es más grave y más quística cuando es más grave. Cuando el término de bronquiectasia se utiliza para referirse a una enfermedad en lugar de una apariencia radiológica, se describe un síndrome clínico de tos, producción de esputo e infecciones recurrentes del tracto respiratorio. La dilatación de los bronquios conduce a la falla del aclaramiento mucociliar normal, que puede verse exacerbada por un moco anormalmente espeso, como en la fibrosis quística (64).

Las vías respiratorias se colonizan con bacterias, lo que promueve el reclutamiento de neutrófilos y otras células inflamatorias que continúan dañando las vías respiratorias a través de mecanismos complejos que incluyen la liberación de citocinas/quimiocinas, proteasas y péptidos antimicrobianos que se combinan para promover la hipersecreción de moco, remodelación y falla de la función ciliar. Esto establece "el círculo vicioso de bronquiectasias", que ha sido bien descrito. No está claro si la falta de aclaramiento mucociliar, la inflamación o la infección ocurre primero para iniciar el ciclo, y es probable que el evento iniciador sea diferente según la causa subyacente de las bronquiectasias (64).

SINUSITIS

La secreción anormal de líquido puede contribuir a las características cardíacas respiratorias de la FQ, incluida la pansinusitis, a través de una disminución en el

volumen de líquido en la superficie de las vías respiratorias, lo que afecta la actividad de la escalera mecánica mucociliar (64).

HEMOPTISIS

La hemoptisis es una complicación común en la fibrosis quística (FQ) y se presenta en aproximadamente el 9% de la población. La hemoptisis masiva se asocia con pacientes de mayor edad, enfermedad más grave y con una alta tasa de mortalidad, ocurre en 4.1% de los pacientes. La hemoptisis es rara en la infancia en general, aunque la FQ representa la mayoría de los casos en este grupo de edad (65).

La hemoptisis masiva se define arbitrariamente como 240 ml por 24 horas en el Informe de Consenso de la Sociedad de Fibrosis Quística (CFF) sobre complicaciones pulmonares y es la definición que utilizan la mayoría de las pautas de tratamiento. Cuando la cuantificación exacta no es posible, la definición extendida de Efrati et al. es una alternativa práctica. Esto indica una cantidad de más de 240 ml durante 24 horas, o una gran cantidad de sangre que podría poner en peligro la vida, o sangrado recurrente de volumen sustancial durante un corto período de tiempo (días). El exceso de riesgo de dos años de mortalidad por hemoptisis en general se encuentra entre el 5,8% y el 16,1% y la función pulmonar se deteriora significativamente durante el año posterior al episodio. La hemoptisis masiva conlleva un riesgo mucho mayor de mortalidad (65).

Los pulmones tienen un suministro arterial doble. Las arterias pulmonares llevan sangre desoxigenada a baja presión a los pulmones para el intercambio de gases. Las arterias bronquiales, que están bajo presión sistémica, representan <1% de la circulación a los pulmones y suministran sangre oxigenada al parénquima pulmonar. Se originan en la aorta descendente, más comúnmente entre la 5ta y 6ta vértebra torácica.⁶ Sin embargo, existe una amplia variación anatómica en la

anatomía de la arteria bronquial y desde el punto de vista terapéutico es importante conocer el suministro vascular de la médula espinal (65).

La patogénesis de la hemoptisis en la FQ no se ha determinado completamente, pero probablemente sea multifactorial. La presencia de inflamación crónica e infección hace que las arterias bronquiales se hipertrofíen y proliferen. También hay una ampliación de la comunicación sistémica habitual a la arteria pulmonar y la vena pulmonar. Estos factores conducen a un mayor flujo sanguíneo y neovascularización. Los vasos tortuosos de paredes finas resultantes corren el riesgo de romperse en las vías respiratorias y causar hemoptisis^{7,8}. También se debate en la literatura sobre la posibilidad de que otros factores genéticos desempeñen un papel, como los factores de crecimiento vascular. El factor de crecimiento endotelial vascular se eleva en algunos pacientes con FQ y podría explicar por qué todavía se produce hemoptisis masiva en pacientes jóvenes con función pulmonar casi normal (65).

ASPERGILOSIS

El *Aspergillus* spp. puede jugar un papel importante en la enfermedad pulmonar crónica de la FQ. Los *Aspergilli* son saprófitos, hongos filamentosos formadores de esporas que se encuentran ubicuamente en el medio ambiente. *A. fumigatus* es la especie más prevalente que causa enfermedades humanas y es la especie más frecuentemente aislada de las creaciones respiratorias de pacientes con FQ (66).

El *A. fumigatus* se dispersa en el medio ambiente liberando esporas pequeñas, hidrófobas, en el aire (conidias) que todos inhalamos cada día. Su pequeño tamaño (2-4 µm) les permite llegar a los alvéolos terminales del pulmón donde, en el huésped sano, son rápidamente eliminados por los macrófagos alveolares residentes y la escalera mecánica mucociliar sin desencadenar un cambio significativo (66).

El fracaso de la limpieza mucociliar de los conidios inhalados conduce a la persistencia en el entorno pulmonar de la FQ. Esto puede dar como resultado varios fenotipos clínicos distintos; El aspergillus puede persistir sin una disminución respiratoria obvia (colonización de Aspergillus); desarrollo de infección localizada, inflamación de la mucosa y empeoramiento de la enfermedad respiratoria sin respuestas alérgicas obvias (Aspergillus bronchitis); o desencadenar una respuesta de hipersensibilidad mediada por IgE con o sin exacerbación respiratoria, inflamación de las vías respiratorias y el desarrollo de bronquiectasias y fibrosis (66).

COR PULMONALE

El cor pulmonale crónico se define como hipertrofia del corazón derecho o dilatación del ventrículo derecho y/o insuficiencia cardíaca derecha crónica, secundaria a trastornos del sistema respiratorio, especialmente la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. Otras etiologías incluyen enfermedades pulmonares restrictivas (por ejemplo, fibrosis pulmonar idiopática). Los mecanismos patogénéticos implican vasoconstricción pulmonar hipóxica, estrechamiento mecánico de los vasos y obstrucción del lecho vascular pulmonar, que se analizan con mayor detalle (67).

A medida que progresa la enfermedad pulmonar, se desarrolla hipertensión pulmonar secundaria y cor pulmonale. La hipertensión pulmonar se correlaciona con el grado de hipoxemia y puede estar asociada con una mayor mortalidad. El objetivo del tratamiento del cor pulmonale en la fibrosis quística es corregir la hipoxemia y disminuir las presiones elevadas de la arteria pulmonar (67).

DESNUTRICIÓN

En pacientes con FQ, los síntomas gastrointestinales, como náuseas, vómitos, desnutrición e indigestión son frecuentes. Además, la enfermedad por reflujo gastroesofágico, el adenocarcinoma esofágico, el síndrome distal intestinal y la colelitiasis a menudo se observan en pacientes con FQ, y todas estas patologías

son causa de trastornos del estado nutricional. Las células secretoras de los pacientes muestran una modificación en su función absorptivo-digestiva en el tracto gastrointestinal y todo el proceso digestivo se ve alterado, lo que produce mala absorción de nutrientes, desnutrición y varios síntomas gastrointestinales (68).

OBSTRUCCIÓN INTESTINAL

Aproximadamente del 5 al 10% de los pacientes con FQ presentan un bloqueo gastrointestinal conocido como obstrucción intestinal, que está relacionado con la acumulación de materia fecal secundaria a una producción inadecuada de enzimas pancreáticas fetales y una disminución de la secreción de líquido intestinal (69).

El síndrome de obstrucción intestinal es similar al íleo del meconio; sin embargo, una de las diferencias entre estas condiciones es la edad del paciente. El síndrome de obstrucción intestinal se caracteriza por la retención de residuos fecales en el íleon terminal y uno de los factores desencadenantes de la obstrucción es la deshidratación. Esta obstrucción puede ser total o parcial, y puede causar síntomas tales como distensión abdominal, estreñimiento, anorexia, vómitos y saciedad temprana, que resultan en pérdida de peso (69).

PROLAPSO RECTAL

El prolapso rectal (PR) es una protrusión circunferencial de grosor completo de la pared rectal a través del orificio anal. Aunque no se ha determinado la incidencia exacta de PR, es común y autolimitado en niños menores de 5 años, con una incidencia casi igual de sexo. Diversas variantes anatómicas y afecciones médicas, incluida la fibrosis quística (FQ), predisponen a un niño a desarrollar esta patología (70).

El prolapso que ocurre inicialmente después de que se diagnostica la fibrosis quística rara vez responde a la manipulación de la dieta o las dosis de la enzima. Muchos pacientes desarrollan un método de reducción que involucra músculos abdominales, perineales y glúteos voluntarios y no requiere presión manual en el segmento prolapsado. La mayoría de los pacientes no necesitan tratamiento específico para el prolapso. La cirugía rara vez es necesaria (70).

FALLA DE CRECIMIENTO

La disminución en la producción de enzimas pancreáticas conduce a la malabsorción, particularmente de las grasas, y se manifiesta como una falla en el desarrollo, la característica más común de la FQ en recién nacidos y niños (69,70).

2.2 Aspectos legales

De acuerdo a la LEY ORGANICA DE SALUD. Ley 67, Que el numeral 20 del artículo 23 de la Constitución Política de la República, Que ante los actuales procesos de reforma del Estado, del sector salud y de globalización, en los que se encuentra inmerso nuestro país, la legislación debe priorizar los intereses de la salud de la población por sobre los comerciales y económicos; Que el Ecuador ha ratificado convenios y tratados internacionales que determinan compromisos importantes del país en diferentes materias como derechos humanos, derechos sexuales y reproductivos, derechos de niños, niñas y adolescentes, entre otros; Que se hace necesario actualizar conceptos normativos en salud.

Por este motivo es necesario fomentar la investigación en el campo de la salud, en especial en un tema como la Fibrosis Quística donde no se tiene conocimiento del público en general y en la mayoría de los casos pasa sin diagnóstico, aumentando la gravedad de la enfermedad y su mortalidad. Es necesario realizar este tipo de proyectos para conocer más de la forma de presentación de la enfermedad en nuestro país y prevenir inminentes complicaciones de una enfermedad altamente mortal, crónica e irreversible.

CAPÍTULO 3

3. METODOLOGÍA

3.1 Diseño de la investigación:

3.1.1 Tipo de investigación

- Observacional.
- Retrospectivo.
- Transversal.
- Descriptivo.

3.1.2 Lugar de investigación

Fundación fibrosis quística de Guayaquil; receptan pacientes de todo el Ecuador, en su mayoría de la región costa.

3.1.3 Periodo de la investigación:

La investigación se llevó a cabo durante el periodo del 1 de enero del 2011 al 31 de diciembre del 2016.

3.1.4 Conceptualización de las variables:

Variable independiente: Fibrosis quística

Variable dependiente: Complicaciones.

Variable interviniente:

- Edad, sexo, residencia y procedencia.

3.1.5 Matriz de operacionalización de las variables.

Variable	Definición	Dimensión	Indicador	Nivel de dimensión	Instrumentos de medición de datos
Edad	Pacientes de cualquier edad determinada que hayan sido diagnosticados con Fibrosis quística.	Pacientes registrados en la Fundación Fibrosis Quística desde el momento que presentaron cuadro clínico característico de Fibrosis quística.	Recién nacidos/neonatos(menos de 38 semanas) Lactantes/infantes(desde 28 días hasta 23 meses), Niños (de 2 a 11 años) Adolescentes(de 12 a 18 años) Adultos (19 en adelante)	Ordinal	Ficha Clínica
Sexo	Pacientes de cualquier sexo determinad, que hayan sido diagnosticados con Fibrosis quística.	Pacientes registrados en la Fundación Fibrosis Quística.	Pacientes de sexo masculino o femenino	Ordinal	Ficha clínica
Tipo de fibrosis quística	Clasificación de fibrosis quística basada en sus características clínicas, epidemiología y presentación.	Clasificación de Fibrosis quística acorde a características de la fundación FQ del Ecuador	Clásica y No clásica	Ordinal	Ficha clínica/observación

Autor: Juan Andrés Ortega Molina

Fuente: Fundación fibrosis quística de Guayaquil.

Variable	Definición	Dimensión	Indicador	Nivel de dimensión	Instrumentos de medición de datos
Complicaciones de tipo respiratorio	Está presente al nacimiento con inflamación de la vía aérea, éste se ve agravado por el espesamiento de las secreciones bronquiales, principalmente en base a polimorfonucleares, llevando a la pérdida de la estructura elástica, con lo cual se producen bronquiectasias y fibrosis, que llevan a la insuficiencia respiratoria y la muerte.	Pacientes de la Fundación -Fibrosis quística del Ecuador que presenten Enfermedad crónica sinopulmonar con colonización o infección persistente de las vías aéreas.	<ul style="list-style-type: none"> - Neumonía - Bronquiectasia. - Atelectasia. - Síndrome obstructivo bronquial - Sinusitis. - Hemoptisis. - Infección micótica. - Aspergilosis - Cor pulmonale. 	Nominal	Ficha clínica/observación

Autor: Juan Andrés Ortega Molina

Fuente: Fundación fibrosis quística de Guayaquil.

Variable dependiente	Definición	Dimensión	Indicador	Nivel de dimensión	Instrumentos de medición de datos
Complicaciones Digestivas	El espesamiento de las secreciones del intestino unido a la falta de enzimas que producen una mala-digestión y secundariamente una mal-absorción de los alimentos, se manifiesta ya en el periodo de gestación con obstrucción del intestino, perforaciones y peritonitis meconial.	Pacientes de la fundación Fibrosis quística del Ecuador que presenten Alteraciones gastrointestinales y nutricionales, incluyendo íleo meconial, insuficiencia pancreática, cirrosis biliar focal y fracaso del desarrollo.	<ul style="list-style-type: none"> • Desnutrición. • Fallas del crecimiento. • Estreñimiento. • Obstrucción intestinal. • Prolapso rectal 	Nominal	Ficha clínica/observación

Autor: Juan Andrés Ortega Molina.

Fuente: Fundación Fibrosis Quística de Guayaquil.

Variable dependiente	Definición	Dimensión	Indicador	Nivel de dimensión	Instrumentos de medición de datos
Complicaciones mixtas	Pacientes con fibrosis quística que presentan inflamación de la vía aérea y espesamiento de las secreciones del intestino con mala-digestión y secundariamente una mal-absorción de los alimentos.	Pacientes de la fundación Fibrosis quística del Ecuador que presenten Alteraciones respiratorias y gastrointestinales combinadas	Complicaciones respiratorias y complicaciones digestivas	Nominal	Ficha clínica/observación

Autor: Juan Andrés Ortega Molina.

Fuente: Fundación Fibrosis Quística de Guayaquil.

3.2 Métodos

3.2.1 Población y muestra

El universo está representado por todos los pacientes registrados en la Fundación Ecuatoriana de Fibrosis Quística de la ciudad de Guayaquil que recibieron atención médica durante el periodo de estudio del 1 de enero del 2011 hasta el 31 de diciembre del 2016.

3.2.2 Muestra

La muestra fue de tipo no probabilística, constituida por 97 pacientes con diagnóstico de fibrosis quística que cumplieron con los criterios de inclusión del estudio y que recibieron atención en la Fundación Ecuatoriana de Fibrosis Quística de Guayaquil durante el periodo de estudio. Para el tamaño de la muestra no se empleó fórmula ya que se analizó el total de pacientes con la patología de estudio. Se excluyeron 3 pacientes que no continuaron con el seguimiento mayor de 6 meses.

3.2.3 Criterios de inclusión y exclusión

3.2.3.1 Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico de fibrosis quística; confirmado por test de sudor y concuerde cuadros clínicos.
- Pacientes que tengan un seguimiento en la fundación por lo menos 6 meses.

3.2.3.2 Criterios de exclusión

- Pacientes que no presenten registros o información completa.

3.2.4 Descripción de los Instrumentos, herramientas y procedimientos de la Investigación.

Se realizó un levantamiento de datos e historias clínicas a pacientes con fibrosis quística de la Fundación Fibrosis quística de Guayaquil que cumplieron con

los criterios de inclusión. En cuanto las variables de edad, sexo, tipo de fibrosis quística; clásica y atípica, tipo de aparato afectado (digestivo o respiratorio) utilizando la base de datos de la fundación que recepta a pacientes de todo el Ecuador, principalmente de la región costa. Se almacenaron los datos en formato Excel los cuales serán tabulados analizados y procesados.

La historia clínica constituyó el instrumento de estudio, donde se encuentra la información sobre las características demográficas, clínicas, tipo de fibrosis quística, complicaciones y secuelas de la enfermedad, información que fue registrada en los formularios de recolección de datos diseñados para cada paciente (Anexo 1).

El análisis documental se centró en la literatura actualizada sobre Fibrosis Quística de los últimos 5 años e incluyó artículos científicos indexados en las bases de datos de Scientific Electronic Library Online, Sciences Information, United States National Library of Medicine, Pubmed, Scielo, Dialnet, Medical Literature Analysis and Retrieval System Online, utilizando las palabras clave: quística fibrosis, medicación, terapéutica, absorción, digestión. Se seleccionaron estudios en inglés y portugués.

Se seleccionaron los artículos que incluían al menos una de las palabras clave mencionadas. Se incluyeron estudios clínicos controlados, así como estudios epidemiológicos observacionales, metaanálisis y de revisión. Se excluyeron los trabajos que no incluían información sobre el diagnóstico de FQ o la adherencia al tratamiento, así como los estudios experimentales en animales y los estudios de terapia génica.

3.2.5 Recursos humanos

- Autor de la tesis.
- Director de la tesis.
- Revisores encargados de tesis.

3.2.6 Recursos materiales

- Libros de Pediatría.
- Revistas de Pediatría.
- Equipos y materiales de oficina
- Laptop
- Historia clínica de pacientes de la fundación.

3.2.7 Metodología para el análisis de los resultados

Se utilizaron hojas de cálculo de Microsoft Excel para el diseño y confección de la base de datos, que a su vez se utilizó para la tabulación y organización de las variables en categorías, se emplearon medidas de tendencia central tales como promedio, moda y mediana. Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 21.0 para realizar el análisis estadístico.

3.2.8 Aspectos éticos

Para el desarrollo de esta investigación se garantiza absoluta confidencialidad, anonimato y privacidad en el uso personal de información de los participantes, dado que serán utilizados con fines académicos y científicos para llegar a una conclusión de este estudio. Los resultados quedarán a disposición de la Universidad de Especialidades Espíritu Santo y la información quedará registrada para la Fundación de Fibrosis Quística del Ecuador. Además, existieron las correspondientes autorizaciones por las autoridades de la Fundación de Fibrosis Quística para el desarrollo de la investigación.

CAPÍTULO 4

4.1 ANÁLISIS

Tabla 1. Pacientes con fibrosis quística.

Cantidad de pacientes	Frecuencia	Porcentaje
Pacientes con FQ del estudio	97	67%
Pacientes con historia clínica incompleta	32	22%
Pacientes que no siguieron seguimiento > 6 meses	16	11%
Total	145	100%

Fuente: Fundación fibrosis quística de Guayaquil.

Autor: Juan Andrés Ortega Molina.

Análisis: En los archivos de la Fundación Fibrosis Quística de Guayaquil, se encontraron un total de 145 expedientes clínicos de pacientes con la patología, de los cuales 32 pacientes presentaron historia clínica incompleta y 16 pacientes no siguieron control > de 6 meses en la fundación. Quedando un total de 97 pacientes disponibles para realizar el presente estudio.

Tabla 2. Pacientes con Fibrosis quística según el sexo, grupos de edades, procedencia y residencia.

Variables	Frecuencia	Porcentaje
Sexo	#	%
Masculino	49	50,5
Femenino	48	49,5
Total	97	100,0
Grupos de edades		
Lactante menor	4	3
Lactante mayor	17	18
Preescolar	18	19
Escolar	23	24
Adolescente	15	15
Adulto joven	20	21
Total	97	100
Procedencia		
Guayas	69	71,1
Manabí	10	10,3
Los Ríos	7	7,2
Azuay	3	3,1
Loja	3	3,1
Pichincha	3	3,1
El Oro	2	2,1
Total	97	100
Residencia		
Urbana	64	66,0
Urbano-periférica	23	23,7
Rural	10	10,3
Total	97	100,0

Fuente: Fundación fibrosis quística de Guayaquil.

Autor: Juan Andrés Ortega Molina.

Análisis: Se analizaron un total de 97 pacientes con fibrosis quística, de los cuales el 50,5% (49) correspondieron al sexo masculino y el 49,5% (48) al sexo femenino. El grupo etario predominante estuvo representado por los escolares con el 24% (23). El 71,1% (69) de los pacientes correspondieron a la provincia del Guayas, especialmente de áreas urbanas (66%).

Tabla 3. Pacientes según el tipo de fibrosis quística y sus complicaciones.

Tipo de fibrosis quística	Frecuencia #	Porcentaje %
Clásica	84	86,6
No clásica	13	13,4
Total	97	100,0
Complicaciones	Frecuencia #	Porcentaje %
Presencia	97	100
Tipo de complicaciones	Frecuencia	Porcentaje
Respiratorias	78	80,4
Digestivas	7	7,2
Mixta	12	12,4
Total	97	100,0

Fuente: Fundación fibrosis quística de Guayaquil.

Autor: Juan Andrés Ortega Molina.

Análisis: Del total de pacientes del estudio (97), el 86,6% (84) fue fibrosis quística clásica y el 13,4% (13) fue fibrosis típica no clásica. Se encontró una frecuencia de complicaciones del 100% durante el periodo analizado del 2011 al 2016. Las complicaciones de tipo respiratorio (80,4%) fueron las más frecuentes, seguidas de las digestivas con el 7,2% y las de tipo mixto con el 12,5%.

Tabla 4. Pacientes con Fibrosis Quística según el tipo de complicaciones respiratorias y digestivas.

Complicaciones respiratorias	Frecuencia #	Porcentaje %
Neumonía	82	84,5
Bronquiectasia	82	84,5
Atelectasia	68	70,1
Síndrome obstructivo bronquial	44	45,4
Sinusitis	31	32,0
Hemoptisis	36	37,1
Infección micótica	11	11,3
Aspergilosis	14	14,4
Cor pulmonale	4	4,1
Complicaciones digestivas	Frecuencia #	Porcentaje %
Desnutrición	14	14,4
Falla del crecimiento	10	10,3
Estreñimiento	10	10,3
Obstrucción intestinal	3	3,1
Prolapso rectal	1	1,0

Fuente: Fundación fibrosis quística de Guayaquil.

Autor: Juan Andrés Ortega Molina.

Análisis: Del total de pacientes con complicaciones respiratorias, la neumonía (84,5%) y las bronquiectasias (84,5%) fueron las más frecuentes, mientras que las complicaciones digestivas más comunes en el grupo analizados fueron la desnutrición (14,4%) y el trastorno del crecimiento (10,3%).

Tabla 5. Pacientes con Fibrosis Quística según el tipo de complicación y el sexo.

Relación entre complicaciones y tipo de sexo		Sexo		Total
		Masculino	Femenino	
Tipo de complicaciones	Respiratorias	41 83,7%	37 77,1%	78 80,4%
	Digestivas	4 8,2%	3 6,3%	7 7,2%
	Mixta	4 8,2%	8 16,7%	12 12,4%
Total		49 100,0%	48 100,0%	97 100,0%

Fuente: Fundación fibrosis quística de Guayaquil.

Autor: Juan Andrés Ortega Molina.

Análisis: Del total de pacientes del estudio (97), las complicaciones respiratorias y digestivas fueron más frecuentes en el sexo masculino con el 83,7% y el 77,1% respectivamente. Mientras que el sexo femenino (16,7%) predominó en el grupo de pacientes que presentaron complicaciones de tipo mixta.

Tabla 6. Pacientes con Fibrosis Quística según el tipo de complicación y los grupos etarios.

Complicaciones de Fibrosis Quística		
Respiratorias	Frecuencia	Porcentaje
Lactante menor	2	3%
Lactante mayor	9	12%
Preescolar	13	17%
Escolar	21	27%
Adolescente	14	18%
Adulto joven	19	24%
Total	78	100%
Digestivas	Frecuencia	Porcentaje
Lactante menor	2	29%
Lactante mayor	1	14%
Preescolar	1	14%
Escolar	1	14%
Adolescente	1	14%
Adulto joven	1	14%
Total	7	100%
Mixtas	Frecuencia	Porcentaje
Lactante menor	0	0%
Lactante mayor	7	58%
Preescolar	4	33%
Escolar	1	8%
Adolescente	0	0%
Adulto joven	0	0%
Total	12	100%

Fuente: Fundación fibrosis quística de Guayaquil.

Autor: Juan Andrés Ortega Molina.

Análisis: El análisis de la frecuencia de complicaciones según la edad, revela que los pacientes de edad escolar predominaron dentro de las complicaciones respiratorias con el 27%. Mientras que las complicaciones digestivas fueron más frecuentes en el grupo de lactantes menores con el 29%. Dentro de las complicaciones mixtas el lactante mayor ocupó el primer lugar con el 58%.

Tabla 7. Complicaciones en pacientes con Fibrosis Quística según su clasificación.

Variables	Fibrosis quística		Total
	Clásica	No clásica	
Complicaciones	84	13	97
	86,60%	13,40%	100,0%

Fuente: Fundación fibrosis quística de Guayaquil.

Autor: Juan Andrés Ortega Molina.

Análisis: Del total de pacientes que presentaron complicaciones (97), el 86,60% (84) correspondió al grupo de fibrosis quística clásica y el 13,40% (13) al grupo de fibrosis quística no clásica.

Tabla 8. Pacientes con Fibrosis Quística según tipo de complicación y aparato afecto.

Variables		Fibrosis quística		Total
		Clásica	No clásica	
Tipo de complicaciones	Respiratorias	66 78,60%	12 92,30%	78 80,40%
	Digestivas	6 7,10%	1 7,70%	7 7,20%
	Mixta	12 14,30%	0 0,00%	12 12,40%
Total		84 100,00%	13 100,00%	97 100,00%

Fuente: Fundación fibrosis quística de Guayaquil.

Autor: Juan Andrés Ortega Molina.

Análisis: En los pacientes con fibrosis quística clásica, la frecuencia de complicaciones tanto respiratorias (66 casos) como digestivas (6 casos) es mayor que en los pacientes con fibrosis quística no clásica (12 casos respiratorios, 1 caso digestivos y 0 casos mixtos).

Tabla 9. Pacientes con Fibrosis Quística según su clasificación y tipo de complicación respiratoria.

Complicaciones respiratorias	Tipo de Fibrosis Quística		Total
	Clásica	No clásica	
Neumonía	71 86,6%	11 13,4%	82 100,0%
Bronquiectasia	25 30,5%	57 69,5%	82 100,0%
Atelectasia	55 80,9%	13 19,1%	68 100,0%
Síndrome obstructivo bronquial	9 20,5%	35 79,5%	44 100,0%
Sinusitis	12 38,7%	19 61,3%	31 100,0%
Hemoptisis	26 72,2%	10 27,8%	36 100,0%
Infección micótica	8 72,7%	3 27,3%	11 100,0%
Aspergilosis	5 35,7%	9 64,3%	14 100,0%
Cor pulmonale	4 100,0%	0 0,0%	4 100,0%

Fuente: Fundación fibrosis quística de Guayaquil.

Autor: Juan Andrés Ortega Molina.

Análisis: Del total de complicaciones respiratorias, se observó que la neumonía (86,6%), atelectasia (80,9%), hemoptisis (72,2%), infección micótica (72,7%) y el cor pulmonale (100%) predominaron en el grupo de fibrosis quística clásica. Mientras que las bronquiectasias (69,5%), síndrome obstructivo bronquial (79,5%), sinusitis (61,3%) y la Aspergilosis (64,3%) predominaron en el grupo de fibrosis quística no clásica. Esto refleja una tendencia de las complicaciones respiratorias de mayor gravedad en el grupo de fibrosis quística clásica y las formas más leves en la no clásica.

Tabla 10. Pacientes con Fibrosis Quística según su clasificación y tipo de complicación digestiva.

Complicaciones digestivas	Tipo de Fibrosis Quística		Total
	Clásica	No clásica	
Desnutrición	12 85,7%	2 14,3%	14 100,0%
Falla del crecimiento	7 70,0%	3 30,0%	10 100,0%
Estreñimiento	9 90,0%	1 10,0%	10 100,0%
Obstrucción intestinal	3 100,0%	0 0,0%	3 100,0%
Prolapso rectal	1 100,0%	0 0,0%	1 100,0%

Fuente: Fundación fibrosis quística de Guayaquil.

Autor: Juan Andrés Ortega Molina.

Análisis: Del total de complicaciones digestivas, se observó que la desnutrición (85,7%), falla del crecimiento (70%), estreñimiento (90%) y la obstrucción intestinal (100%) predominaron en el grupo de fibrosis quística clásica.

4.2 DISCUSIÓN

El presente estudio describió las principales complicaciones clínicas, tanto respiratorias, digestivas y mixtas en pacientes con fibrosis quística de la Fundación Ecuatoriana de Fibrosis Quística, durante el periodo del 2011 al 2016. Se realizó un análisis comparativo con estudios que siguen la misma línea de investigación para contrastar los resultados obtenidos.

Este estudio analizó a 97 pacientes de la Fundación Ecuatoriana de Fibrosis Quística, considerándose una muestra significativa de pacientes en Ecuador. Se encontró variedad de estudios donde a muestra analizada de pacientes fue superior, como Coriati A, que evaluó a 252 pacientes con fibrosis quística e intolerancia a la glucosa; Fuente G, analizó las características sociodemográficas de 179 pacientes durante un periodo de 10 años. Estas diferencias se deben a que los autores antes mencionados analizaron pacientes con fibrosis quística durante un periodo de tiempo más extenso que el presente estudio. Mientras que Giraldo A (13 casos) y Andrade L (50 casos), analizaron muestras más reducidas de pacientes.

El presente estudio reporta una frecuencia de fibrosis quística clásica de 86,6% y de fibrosis típica no clásica del 13,4%, lo cual coincide con los reportes internacionales que indican que la FQ clásica es el tipo más común de la enfermedad. Estos resultados son similares a los de Andrade L (FQ clásica: 67%), Coriati A (FQ clásica: 71%) y Fuentes G (FQ clásica: 62%).

Las principales complicaciones de la fibrosis quística e este estudio fueron las de tipo respiratorio con el 80,4%, siendo la neumonía (84,5%), bronquiectasias (84,5%) y atelectasias (70,1%) las más frecuentes, mientras que las complicaciones digestivas más comunes fueron la desnutrición (14,4%) y el trastorno del crecimiento (10,3%). Andrade L, reporta igualmente a las complicaciones de tipo respiratorio (91%) como las predominantes en los pacientes de su estudio, estando la neumonía presente en todos los casos (100%). Coriati A, reporta una prevalencia de complicaciones del 79%, siendo las de tipo pulmonar las más comunes (56%), donde la neumonía (41%) y bronquiectasias (18%) son las predominantes.

CAPÍTULO 5

5. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

5.1 CONCLUSIONES

El principal grupo poblacional afectado con fibrosis quística correspondió al sexo masculino de edad escolares de provincia del Guayas, especialmente de áreas urbanas.

La fibrosis quística clásica fue la más frecuente y todos los pacientes del estudio tuvieron algún tipo de complicación clínica.

Las complicaciones de tipo respiratorio fueron las más comunes, seguidas de las digestivas y las de tipo mixto.

La neumonía y las bronquiectasias fueron las complicaciones respiratorias más frecuentes, mientras que las complicaciones digestivas más comunes fueron la desnutrición y el trastorno del crecimiento.

Las complicaciones respiratorias y digestivas fueron más frecuentes en el sexo masculino.

La fibrosis quística clásica presentó mayor frecuencia de complicaciones clínicas.

La neumonía, atelectasia, hemoptisis, infección micótica y el cor pulmonale predominaron en el grupo de fibrosis quística clásica.

Las bronquiectasias, síndrome obstructivo bronquial, sinusitis y la Aspergilosis predominaron en el grupo de fibrosis quística no clásica.

Existe una tendencia de las complicaciones respiratorias de mayor gravedad en el grupo de fibrosis quística clásica y las formas más leves en las no clásica.

5.2 RECOMENDACIONES

Establecer grupos de susceptibilidad a complicaciones de acuerdo al grupo etario y sexo.

Optimizar el registro de los antecedentes patológicos, familiares y factores de riesgo asociados en las historias clínicas que puedan asociarse con el desarrollo de complicaciones respiratorias o digestivas.

Organizar campañas de difusión entre la comunidad de pacientes y familiares sobre la enfermedad y las medidas preventivas de las complicaciones.

Fomentar la actualización continua sobre el tratamiento preventivo de las complicaciones pulmonares y digestivas de la fibrosis quística, para garantizar una mejor calidad de vida a los pacientes.

Introducir dentro del esquema de salud pública el tamizaje neonatal para el diagnóstico temprano de la fibrosis quística.

Proporcionar los resultados del estudio al a las autoridades de la Universidad de Guayaquil.

Socializar los resultados de esta investigación entre el personal médico de la Fundación Fibrosis Quística de Guayaquil.

Cumplir con las recomendaciones de guía de práctica clínica de fibrosis quística del Ministerio de Salud Pública del Ecuador.

BIBLIOGRAFÍA

1. Australia Cysticfibrosis. Cystic Fibrosis Federation Australia Learn About CF. [Online].; 2017 [cited 2018 May 19. Available from: Available at: <http://www.cysticfibrosis.org.au/all/learn/>.
2. Fielbaum O. Manejo Actual de la Fibrosis Quística. REV. MED. CLIN. CONDES. 2017;; p. 60-71.
3. Sociedad Argentina de Pediatría. Guía de diagnóstico y tratamiento de pacientes con Fibrosis Quística. Actualización. Resumen ejecutivo. Arch Argent Pediatr. 2014; 112(3): p. 291-292.
4. Gomella N. Neonatología. Cap. 45: Fibrosis Quística. 5th ed. Buenos Aires: Panamericana; 2011.
5. Ministerio de Salud Pública del Ecuador.. Fibrosis quística. Guía de práctica clínica (GPC) y Manual de procedimientos. Quito: Ministerio de Salud Pública, Dirección Nacional de Normatización-MSP, 2015. Disponible en: <http://instituciones.msp.gob.ec/documentos/Guias/fibrosis.pdf>. ; 2015.
6. Naehrig S, Chao C, Naehrlich L. Cystic Fibrosis, Diagnosis and Treatment. Dtsch Arztebl Int. 2017; 114(33-34): p. 564-74.
7. Andrade L. Morbi-mortalidad de las complicaciones pulmonares de la fibrosis quística en pacientes menores de 10 años. Hospital Dr. Francisco de Icaza Bustamante junio 2012-junio 2017. Tesis de especialidad. Guayaquil, Ecuador: Universidad de Guayaquil, Escuela de graduados. Coordinación de posgrado; 2018.
8. Valle E. Determinación de las mutaciones más frecuentes en pacientes con fibrosis quística, Ecuador. Análisis de mutaciones en el gen CFTR por técnica de hibridación reversa in situ y heterodúplex: junio 1996–enero 2004. Tesis de grado. Guayaquil: Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Instituto de Biomedicina; 2005.
9. Ruiz et al. Mutaciones de fibrosis quística e Ecuador. ; 2016.
10. Coriate A ZSAMBYRR. Characterization of patients with cystic fibrosis presenting an indeterminate glucose tolerance. Journal of Cystic Fibrosis (INDET). 2016; 15(1): p. 127-132.

11. Giraldo A GRSB. Caracterización de los pacientes con fibrosis quística de 6 a 18 años en una Fundación de Cartagena desde una perspectiva de la CIF. Cartagena de Indias. : Universidad de San Buenaventura, Facultad de Ciencias de la Salud. Programa de Fisioterapia; 2015.
12. Spoonhower K P. Epidemiology of Cystic Fibrosis. Clin Chest Med. Mar;37(1):1-8. doi: 10.1016/j.ccm.2015.10.002.. 2016.
13. Ministerio de Salud de Chile. Programa Nacional de Fibrosis Quística Orientaciones Técnicas Programáticas para Diagnóstico y Tratamiento. Chile: Subsecretaría de Redes Asistenciales. Grupo Técnico, Programa de Fibrosis Quística, Unidad de Salud Respiratoria; 2013.
14. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos del Ecuador. Estadísticas nacionales de ingreso, egresos y fallecimientos. ; 2015.
15. Van Goo et al. Understanding the Costs of Care for Cystic Fibrosis: An Analysis by Age and Health State. Value in health. Vol 16 (1)345–355.. 2013.
16. Gobierno de España. Coste-efectividad del cribado neonatal de la fibrosis quística en España. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias SESCS. Available from: http://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/57290312-a86b-11e4-9053-9d1690bb437a/SESCS%202012_FQ_sin%20ok.pdf. 2015.
17. Stephenson et al. Survival Comparison of Patients With Cystic Fibrosis in Canada and the United States: A Population-Based Cohort Study. Ann Intern Med. Apr 18;166(8):537-546. doi: 10.7326/M16-0858. Epub 2017 Mar 14.. 2017.
18. Fuentes G PR. Caracterización de pacientes fibroquísticos fallecidos en el curso de su enfermedad. Revista Cubana de Pediatría. 2014; 86(3): p. 344-353.
19. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Enfermedades congénitas y metabólicas. Mortalidad. Fibrosis quística. Quito.; 2015.
20. Fundación Fibrosis quística del Ecuador. Reseña histórica y estadísticas nacionales. Disponible en: <http://www.fundafiq.com>. ; 2013.
21. Wiencek J LS. Advances in the Diagnosis and Management of Cystic

- Fibrosis in the Genomic Era. Clin. Chem. 2018.
22. Abaigeal D. Jackson CHG. Epidemiology of CF: How registries can be used to advance our understanding of the CF population. Journal of Cystic Fibrosis. 2018 May; 17(3).
 23. Elborn et al. Report of the European Respiratory Society/European Cystic Fibrosis Society task force on the care of adults with cystic fibrosis. Eur Respir J. 2015; 122(3): p. 1-9.
 24. Escobar H SA. Fibrosis quística. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría. Gastroenterología. 2016;; p. 99-110.
 25. Cystic Fibrosis News Today. Cystic Fibrosis Statistics. [Online].; 2014 [cited 2017 Jul 23. Available from: <https://cysticfibrosisnewstoday.com/cystic-fibrosis-statistics/>.
 26. Ceriani J FCMGJALE. Neonatología práctica. Cap. 2: Evaluación del Recién Nacido. Pruebas diagnósticas. 4th ed.: Panamericana; 2013.
 27. Lahiri T. Clinical Practice Guidelines From the Cystic Fibrosis Foundation for Preschoolers With Cystic Fibrosis Pediatrics. 2016.
 28. Medscape. Cystic Fibrosis. Pathophysiology. [Online].; 2016 [cited 2017 Sep 1. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1001602-overview#a3>.
 29. Tepper L. Validating chest MRI to detect and monitor cystic fibrosis lung disease in a pediatric cohort.. Pediatr Pulmonol. 2016 Jan; 51(1): p. 34-41.
 30. Ortiz L AM. Fibrosis quística. Programa de intervención de la Fibrosis quística y del retardo mental. Asunción, Paraguay: Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Dirección General de Programas de Salud ; 2014.
 31. Haack A GGCM. Pathophysiology of cystic fibrosis and drugs used in associated digestive tract diseases. World J Gastroenterol. 2016 Dec 14; 19(46): 8552–8561. PMID: 24379572. doi: 10.3748/wjg.v19.i46.8552. ; 2016.
 32. Haller et al. Cystic fibrosis: An update for clinicians. Part 1: Nutrition and gastrointestinal complications. Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2014; 29(1): p. 1344–1355.

33. Flume et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines. Pulmonary Complications: Hemoptysis and Pneumothorax. American Journal Of Respiratory and Critical Care Medicine. 2013; 182(1): p. 299-306.
34. Bonilla A GO. Caracterización de la Fibrosis quística en Bogotá, Colombia y desarrollo de una propuesta de atención integral a pacientes con fibrosis quística. Tesis de grado. Bogotá, Colombia: Pontificia Universidad Javeriana, Facultad de Ciencias Económicas y Administrativas, Maestría en Salud Pública; 2015.
35. Villanueva et al. Guideline Committee. Diagnosis and management of cystic fibrosis: summary of NICE guidance. BMJ. 2017; 359: p. 4574.
36. Subbarao P MCMWRF. Workshop Authorship Group. Corrections to an ATS Workshop Report on Multiple-Breath Washout Testing for Patients with Cystic Fibrosis. Ann Am Thorac Soc. 2017 Jan; 14(1): p. 145.
37. K De Boeck et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. Thorax. Jul; 61(7): 627–635. doi: 10.1136/thx.2005.043539. PMID: 16384879. ; 2016.
38. Laguna et al. Biomarkers of inflammation in infants with cystic fibrosis. Respir. Res. 2018 Jan 08; 19(1): p. 6.
39. Lahiri T HSBC. Clinical Practice Guidelines From the Cystic Fibrosis Foundation for Preschoolers With Cystic Fibrosis. Pediatrics. 2016.
40. Smyth A. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines Journal of Cystic Fibrosis. 2014;: p. S23-S42.
41. Lezana J BAOJBVRH. Fibrosis Quística.. Segunda Edición. Guías Clínicas para el Diagnóstico y Tratamiento. 2015.
42. Farrell et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. J Pediatr. 2017; 181S(23): p. S4-S15.
43. Cantin A HDKMCJ. Inflammation in cystic fibrosis lung disease: Pathogenesis and therapy. Journal of Cystic Fibrosis. 2015; 14(1): p. 419-430.
44. Restrepo et al. Complicaciones pulmonares en fibrosis quística. Guía de práctica clínica. Repert Med Cir. 2016; 25(1): p. 22-32.

45. Bortoluzzi et al. Bronchiectases at early chest computed tomography in children with cystic fibrosis are associated with increased risk of subsequent pulmonary exacerbations and chronic pseudomonas infection. *J Cyst Fibros.* 2014 Sep; 13(5): p. 564-71.
46. Button B CW. Physiotherapy for Cystic Fibrosis in Australia and New Zealand: a Clinical Practice Guideline *Respirology.* 2016;; p. 656-667.
47. Calella et al. Association between body composition and pulmonary function in children and young people with cystic fibrosis. *Nutrition.* 2018;; p. 73-76.
48. Comités Nacionales de Neumonología, Nutrición, Gastroenterología y Grupo de Trabajo de Kinesiología.. Guía de diagnóstico y tratamiento de pacientes con fibrosis quística. Actualización. ; 2015.
49. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. Annual Data Report to the Center Directors. ; 2014.
50. Stoltz D MDWM. Origins of cystic fibrosis lung disease. *N England J Med.* 2015;; p. 1574-75.
51. Shaffer C. News Medical Life Sciences. [Online].; 2017 [cited 2018 Jun 02. Available from: <https://www.news-medical.net>.
52. Pittman J FT. The Evolution of Cystic Fibrosis Care. *Chest.* 2015 Aug; 148(2): p. 533-542.
53. Lissauer T FA. Neonatología. Lo esencial en un vistazo. Cap. 21: Fibrosis Quística. 2nd ed.: Panamericana; 2013.
54. Rennie J. Robertson's textbook of Neonatology. Cap. 50: Cystic Fibrosis. 4th ed.; 2013.
55. Gobierno Federal. Diagnóstico de Fibrosis Quística en la edad pediátrica. Guía de referencia rápida. México;; 2013. Report No.: MSS-627-13.
56. Gutiérrez H. Implementación de atención multidisciplinaria del paciente con fibrosis quística. *Neumol Pediatr.* 2016;; p. 5-9.
57. Mhairi G. Avery's Neonatology: Pathophysiology and Management of the Newborn. 7th ed.: Wolters Kluwer Health; 2015.
58. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de práctica clínica para la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de Fibrosis Quística.

Guía N° 38. Bogotá, Colombia: Colciencias ; 2014.

59. Rivera T. Efectividad de las técnicas manuales de terapia respiratoria percusión, presiones y vibración del tórax en la eliminación de secreción bronquial en pacientes con fibrosis quística presentes en la Fundación Ecuatoriana de Fibrosis Quística sede Quito en el año 2014. Tesis de grado. Quito, Ecuador: Pontificia Universidad Católica del Ecuador , Facultad de Enfermería. Carrera de terapia Física; 2015.
60. Shankar Kumar ATAS. Cystic fibrosis — What are the prospects for a cure?. *European Journal of Internal Medicine*. 2014;; p. 803-807.
61. Smyth AR BS. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2014;; p. S23–S42.
62. Sociedad Chilena de Neumología Pediátrica. *Neumología Pediátrica. Guía de Práctica Clínica*. 2016;; p. 1 – 59.
63. Chiappini E TGdMM. Bacterial Lung Infections in Cystic Fibrosis Patients: An Update. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. - Volume 33 - Issue 6 - p 653–654. doi: 10.1097/INF.0000000000000347. 2014.
64. Redondo M. Global impact of bronchiectasis and cystic fibrosis. *Breathe (Sheff)*. Sep; 12(3): 222–235. doi: 10.1183/20734735.007516. PMID: PMC5298141. 2016.
65. Hurt K SN. Fibrosis Cystic: Management of Haemoptysis. *MINI-SYMPOSIUM: Optimising Cystic Fibrosis Outcomes: Screening and Treating in 2013*. 2013.
66. King J SA. Aspergillus infections in cystic fibrosis. *J Infect*. Jul 5;72 Suppl:S50-5. doi: 10.1016/j.jinf.2016.04.022. Epub 2016 May 11.. 2016.
67. Leong et al. Cor Pulmonale Overview of Cor Pulmonale Management. *Medscape*. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/154062-overview>. 2017.
68. Culhane S CBE. Malnutrition in cystic fibrosis: a review. *Nutr Clin Pract*. Dec;28(6):676-83. doi: 10.1177/0884533613507086. Epub 2013 Oct 29.. 2013.
69. van der Doef et al. Intestinal Obstruction Syndromes in Cystic Fibrosis: Meconium Ileus, Distal Intestinal Obstruction Syndrome, and Constipation.

Curr Gastroenterol Rep.Jun; 13(3): 265–270. doi: 10.1007/s11894-011-0185-9. 2015.

70. El-Chammas et al. Rectal Prolapse and Cystic Fibrosis. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition: January- Volume 60 - Issue 1 - p 110–112. doi: 10.1097/MPG.0000000000000546. 2015.

ANEXO 2. BASE DE DATOS

COLOCAR
 1=M PROVINCIA DE DONDE
 2=F PROVIENE

1=URBANA
 2=URBANO-PERIFERICA
 3=RURAL

1=CLASICA
 2=NO CLASICA

1=SI
 2=NO

1=RESPIRATORIAS
 2=DIGESTIVAS
 3=MIXTA

1=SI
 2=NO

1=SI
 2=NO

Nº	NOMBRES Y APELLIDOS	HC	EDAD	SEXO	PROCEDENCIA	RESIDENCIA	TIPO FQ	COMPLICACIONES	TIPO COMPLICACIONES1	NEUMONIA	BRONQUIECTASIA
1											
2											
3											
4											
5											
6											
7											
8											
9											
10											
11											
12											
13											
14											
15											
16											

Autor: Juan Andrés Ortega Molina.

ANEXO 3. BASE DE DATOS (CONTINUACIÓN)

1=SI	1=SI	1=SI	1=SI	1=SI	1=SI	1=SI	1=SI	1=SI	1=SI	1=SI
2=NO	2=NO	2=NO	2=NO	2=NO	2=NO	2=NO	2=NO	2=NO	2=NO	2=NO

COMPLICACIONES RESPIRATORIAS							COMPLICACIONES DIGESTIVAS				
ATELECTASIAS	SIND. OBSTR. BRONQUIAL	SINUSITIS	HEMOPTISIS	INFECCION MICOTICA	ASPERGILOSIS	COR PULMONALE	DESNUTRICION	TALLA BAJA	ESTREÑIMIENTO	OBSTR. INTESTINAL	PROLAPSO RECTAL

Autor: Juan Andrés Ortega Molina.

ANEXO 4. CARTA DE ACEPTACION DE REALIZACION DE TESIS POR PARTE DE LA FUNDACIÓN FIBROSIS QUÍSTICA DE GUAYAQUIL.



Guayaquil, abril 03 del 2017

Señores
UNIVERSIDAD DE ESPECIALIDADES ESPIRITU SANTO
Ciudad.-

Attc.: FACULTAD DE MEDICINA

De mis consideraciones.-

La Fundación Ecuatoriana de Fibrosis Quística sede Guayaquil informa a ustedes que con mucho interés acepta dar el apoyo al Sr. Estudiante en Medicina Juan Andrés Ortega Molina C.I. #0917142457 a fin de que el realice su tesis de grado en lo referente a la enfermedad Fibrosis Quística.
Estamos atentos de poder brindarle todo el apoyo necesario para que él pueda desarrollar la misma.

Muy Atentamente,

Angélica Franco de Santos
PRESIDENTA

Dirección: Cdla. La Herradura Mz 07 Solar 22-3 – Telf.: 2923305 – Celular: 0998873664 –
0988351066 - 0967604214
Email.: fgecuador@hotmail.com
Guayaquil - Ecuador

Universidad de Especialidades Espíritu Santo

NOMBRE DEL ESTUDIANTE: JUAN ORTEGA MOLINA

NOMBRE DEL TUTOR: DR. JUAN CARLOS RUIZ CABEZAS

DIAGRAMA DE GANT: CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES DEL TRABAJO DE TITULACIÓN "Complicaciones clínicas en pacientes con fibrosis quística en el Ecuador en el periodo 2011- 2016"

ACTIVIDADES	Año 2017												Año 2018										
	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	DIC	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	
Taller de Elaboración de Tesis	■																						
Elaboración de Ficha Técnica	■																						
Revisión y Aprobación de Tema y Ficha Técnica Por Comité		■																					
Elaboración de Anteproyecto			■	■	■	■																	
Entrega de Anteproyecto					■	■																	
Revisión de Anteproyecto					■	■	■																
Ajustes Anteproyecto por Estudiantes							■	■	■	■													
Recolección de Datos										■	■	■	■	■									
Elaboración de Tesis													■	■	■	■	■						
Entrega de Borrador Final de Tesis																	■						
Revisión de Borrador Tesis por Docentes																		■					
Ajustes Finales de Tesis Estudiantes																			■	■	■		
Entrega Final de tesis +articulo científico																					■		
Calificación Tribunal Trabajo Escrito																						■	
Entrega de Documentos																						■	
Sustentación de Tesis																						■	

