

**CARACTERIZACION CLINICA Y DE DIAGNOSTICO EN PACIENTES CON
SOSPECHA DE FIBROSIS QUISTICA EN EL HOSPITAL INFANTIL LOS
ANGELES DE LA CIUDAD DE PASTO EN LOS AÑOS COMPRENDIDOS
ENTRE 2009-2019**

Constanza B. Camargo S. M.D.

Pediatra

Master Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica

HOSPITAL SANT JOAN DE DEU
BARCELONA

UNIVERSIDAD EL BOSQUE

PROGRAMA ESPECIALIZACIÓN EN GASTROENTEROLOGÍA
PEDIÁTRICA

Investigador principal: Constanza B. Camargo S. M.D.

Asesores temáticos:

1. Melquicedec Vargas Sandoval. MD, Gastroenterólogo pediatra, docente programa Gastroenterología pediátrica Universidad El Bosque
2. Dianna Ramírez Prada. ND, Master en Nutrición y Metabolismo, Candidata a Doctorado en Ciencias de la Salud. Hospital Infantil Los Ángeles

TABLA DE CONTENIDO

1. Introducción
2. Marco Teórico
3. Planteamiento del problema (pregunta de investigación)
4. Justificación
5. Objetivos
6. Materiales y métodos
7. Resultados
8. Discusión y conclusiones
9. Recomendaciones (Algoritmo de sospecha y diagnóstico de Fibrosis quística en Hospital Infantil Los Ángeles)
10. Referencias

1.INTRODUCCIÓN

En Colombia, la definición de enfermedad huérfana es aquella crónicamente debilitante, grave, que amenaza la vida, y que tiene una prevalencia menor de 1 por cada 5.000 personas, comprendiendo las enfermedades raras, las ultra huérfanas y olvidadas. La ley 1392 de 2010 reconoce a las enfermedades huérfanas como problemas de salud pública y que reglamenta la atención de pacientes con estas patologías. No obstante, en la práctica clínica persiste el subdiagnóstico de estas mismas, el acceso a los manejos multidisciplinarios requeridos está obstaculizado por trámites administrativos, los niños y niñas que padecen dichas afectaciones tienen menor oportunidad de ser diagnosticados y tratados oportunamente (1)(2).

En el territorio nacional la Resolución 412 de 2000, reglamentó el tamizaje neonatal de hipotiroidismo congénito, luego hasta 2019 la Ley 1980 incluyó la detección de ceguera congénita, sordera congénita, hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria, galactosemia, **fibrosis quística**, hiperplasia suprarrenal congénita, déficit de biotinidasa, hemoglobinopatías, enfermedades de los ácidos orgánicos y beta oxidación de los ácidos grasos, la cual se encuentra en fase de implementación.

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad autosómica recesiva, que altera las características de las secreciones de las glándulas exocrinas principalmente en el tracto respiratorio y gastrointestinal, lo cual provoca impacto nutricional y respiratorio importante, y sus complicaciones son irreversibles por lo cual el diagnóstico y tratamiento oportunos son importantes.

En Colombia se estima que la prevalencia es de 1 por cada 8.297 recién nacidos, y su diagnóstico es tardío, en promedio 3,6 años (3).

El diagnóstico temprano de la FQ ofrece una gran alternativa de tratamientos, que van desde medicaciones para mejorar la sintomatología hasta el tratamiento genético, ya disponible en nuestro país.

La literatura es clara con respecto a los signos y síntomas de los paciente con FQ, pero llama la atención que en los primeros niveles de atención no se sospeche de esta patología en los pacientes pediátricos, y se podría atribuir a la escasa sensibilización en esta patología.

El objetivo de este trabajo es realizar una descripción de los signos y síntomas gastrointestinales, diagnóstico y complicaciones, de los pacientes con sospecha de FQ atendidos en el Hospital Infantil Los Ángeles entre 2009 y 2019.

Esta información es determinante para diseñar e implementar guías de atención a pacientes con sintomatología gastrointestinal que puedan ser portadoras de esta enfermedad.

2. MARCO TEORICO

FQ es una enfermedad autosómica recesiva muy común en la población caucásica, y ocurre aproximadamente en 1/3500 nacimientos. La mayoría de los pacientes presenta síntomas al nacer (íleo meconial) o poco tiempo después de su nacimiento.

Las infecciones respiratorias y la poca ganancia de peso son parte de los síntomas más frecuentes, la combinación de estas infecciones respiratorias recurrentes e insuficiencia pancreática apoyan el diagnóstico de FQ.

Otros síntomas adicionales que apoyan la sospecha de la enfermedad son la pérdida excesiva de sal por sudor y en casos adultos la infertilidad masculina (4).

Al hablar un poco de la historia de la FQ, fue en 1905 cuando Karl Landsteiner describe la asociación entre meconio espeso en un recién nacido y fibrosis del páncreas, presumiendo que los dos fenómenos se producían por una deficiencia enzimática.

En 1912, Sir Archibald Garrod describió en algunas familias en las que los niños tenían esteatorrea y morían por bronconeumonía, sugiriendo que existiese una herencia recesiva. Cuando la FQ se describió por primera vez en 1935, era una enfermedad universalmente mortal en la primera infancia.

En 1936, el pediatra suizo Guido Fanconi fue el primero en usar el término Fibrosis Quística para describir la combinación de insuficiencia pancreática y enfermedad pulmonar crónica en niños, pero su reporte se difundió poco por estar escrito en alemán.

En 1938, Dorothy Andersen asoció íleo meconial con FQ llamándole la atención que las lesiones histológicas que veía en el páncreas eran idénticas en ambas condiciones. En este mismo año, Blackfan & May describen 35 niños con atrofia y

fibrosis del páncreas debido a espesamiento de secreciones y dilatación de ductos y acinos.

En 1943, Sydney Farber reconoce a la FQ como una enfermedad sistémica y acuña el término de “mucoviscidosis”. En 1945, Andersen & Hodges estudian 46 familias de sus pacientes y 56 familias más de la literatura y concluyen que la enfermedad se hereda de manera autosómica recesiva.

En 1953, Paul Di Sant’ Agnese da un diagnóstico importante a los electrolitos en sudor. En 1959, L. Gibson & R. Cooke describieron el método de iontoforesis con pilocarpina para estimulación y recolección de sudor, la cual aún es una prueba estándar.

En 1979, se pudo realizar screening neonatal mediante la utilización de tripsina inmunorreactiva (IRT).

En 1983 Paul Quinton, portador de FQ, describe que la impermeabilidad al cloro, que él había demostrado en las glándulas sudoríparas era la base para la elevación de los electrolitos en sudor de los pacientes con la enfermedad y esto se consideró un paso decisivo en la comprensión del defecto básico.

En 1989, el grupo de Lap-Chee Tsui identificó y clonó el gen de la FQ, ubicado en el brazo largo del cromosoma 7, describe la proteína para la cual codifica y la llama Proteína de Conductancia Transmembrana de la FQ (CFTR - *Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator*) (5).

La enfermedad respiratoria es una de las manifestaciones más comunes y graves, podría llevar a muerte o a la necesidad de trasplante pulmonar en la vida adulta temprana. En pacientes crónicos hay infecciones con patógenos específicos e inflamación excesiva que conduce a bronquiectasias, disminución de la función pulmonar e insuficiencia respiratoria. Los patógenos de FQ prevalentes incluyen

Staphylococcus aureus y *Pseudomonas aeruginosa*; algunos se infectan con patógenos inusuales y más difíciles de tratar como *Burkholderia cepacia*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Stenotrophomonas maltophilia* y micobacterias.

Las complicaciones pueden ocurrir en casi todos los órganos y aumentar con la edad incluyendo: enfermedad hepática, diabetes relacionada con FQ, pólipos nasales, obstrucciones intestinales, hemoptisis y aspergilosis entre otros (6).

Ante la sospecha de FQ se realiza una prueba de electrolitos en sudor, y se considera positivo cuando la concentración es superior a 60 mmol/L (7).

La FQ es causada por mutaciones en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (*CFTR*) que codifica la proteína CFTR. Este canal aniónico, conduce cloro y bicarbonato en la membrana apical de diferentes epitelios, regula el transporte de agua y de iones que mantienen la hidratación de la superficie epitelial. La liberación de bicarbonato en las vías respiratorias es importante para el funcionamiento correcto de las mucinas y la defensa contra las bacterias. En el intestino, se necesita la liberación de bicarbonato para “amortiguar” la acidez gástrica y permitir la activación de las enzimas pancreáticas (8).

En la FQ, la prevención de la progresión y las complicaciones de la enfermedad pulmonar y controlar las manifestaciones gastrointestinales son clave para lograr una adecuada calidad de vida.

EPIDEMIOLOGIA

Hasta el momento se han identificado más de 2000 mutaciones del gen *CFTR* diferentes, y el más común es la *F508del* (9).

En Europa el 82,4 % de los pacientes tienen al menos una mutación *F508del*, que es mayor en el norte que en el sur, así por ejemplo el 83% en Dinamarca, frente al 40-60% en España, Italia y Grecia. Otras mutaciones del gen *CFTR* están presentes en un pequeño porcentaje de pacientes europeos con FQ. Sin embargo, la frecuencia de una mutación específica puede ser de hasta 10-15% en una región específica.

Los orígenes de las mutaciones de *CFTR* son específicos a ciertas zonas geográficas; algunas pueden ser restringidas a ciertos países, regiones e incluso familias. Las mutaciones encontradas entre los diferentes países de Latinoamérica por ejemplo, reflejan la gran diversidad genética de sus habitantes y son probablemente heredadas de los flujos migratorios que ocurrieron en los últimos siglos. El tipo de mutaciones presente en ambos alelos del gen *CFTR* influye en la severidad del disfuncionamiento del canal de transporte del CFTR. Dicha variabilidad conduce a un cuadro clínico de expresión variable, por lo que la tipificación del perfil genético de cada paciente es fundamental para elegir las opciones terapéuticas, establecer el pronóstico y brindar la asesoría genética (10).

En general nuestra población es el producto del mestizaje entre amerindios, españoles, africanos y asiáticos, por lo que se espera que existan variaciones importantes dentro del país y de una región a otra, en relación con el componente étnico que predomine en cada zona.

En Latinoamérica, el subdiagnóstico de FQ ocurre a causa de la falta de sospecha clínica y/o elementos adecuados para el diagnóstico.

En Colombia, un estudio publicado en 2010 que incluyó 128 pacientes con FQ, documentó que la mutación *F508del* estaba presente en 36 sujetos, seguido de 621+IG>T en 7 pacientes. Se considera que en el territorio nacional la frecuencia de mutación *F508del* es más baja comparada con la población caucásica anglosajona (11).

La FQ es una enfermedad infradiagnosticada y con limitaciones de acceso a exámenes de diagnóstico como la prueba de sudor y estudios moleculares; así como el tamizaje neonatal con la prueba IRT que se realiza sistemáticamente en países del hemisferio norte.

En anteriores publicaciones se enfatizaba que la FQ era típica de las poblaciones caucásicas; pero actualmente los diagnósticos que se realizan en Sur América, África, Turquía, Medio Oriente, Asia, demuestran que la enfermedad no es tan infrecuente en estas regiones (7).

En regiones con una alta prevalencia de tuberculosis, desnutrición o VIH y una alta mortalidad infantil, el diagnóstico de FQ a menudo no se sospecha y los niños pueden morir sin ser diagnosticados.

Es importante conocer las mutaciones específicas de cada región, para así realizar pruebas diagnósticas adaptadas a la población local y mejorar el impacto total de la FQ. De hecho, puede haber diferencias en la expresión de la enfermedad y los resultados de las pruebas de diagnóstico en estas poblaciones (10).

SCREENING NEONATAL

Tomó muchas décadas demostrar que la FQ era una enfermedad que se ajustaba a los criterios para el cribado del recién nacido. Es ahora cuando se sabe que los beneficios en la detección temprana en recién nacidos superan el daño multisistémico y conducen a una mejor supervivencia (12).

Las manifestaciones clínicas tardías y la falta de experiencia del personal médico pueden llevar a retrasos adicionales en el diagnóstico. Por ello una buena historia clínica y un buen examen físico trae sospecha del diagnóstico.

Dentro de las características más comunes se encuentran las infecciones recurrentes y el crecimiento ondulante, no adecuado y la esteatorrea. Además es muy importante descartar la enfermedad en un recién nacido con íleo meconial, prolapso rectal, piel con sabor salado, ictericia obstructiva prolongada, alteración electrolítica sugestiva del síndrome de Pseudo-Bartter, anemia hemolítica inexplicada, hipoalbuminemia y edema. (13). Así mismo, el aislamiento en el tracto respiratorio de *S. aureus* o *P. Aeruginosa* en un paciente pediátrico debe llevar a descartar FQ.

El tamizaje neonatal ha sido implementado en casi todos los países europeos, Estados Unidos, Canadá, Australia, Rusia, Turquía y algunos países latinoamericanos como Brasil y Chile (4)

HISTORIA NATURAL

El establecer registros de FQ que describen su historia natural ha sido crucial en la lucha contra la enfermedad y por ello identificar las principales asociaciones con el resultado se han establecido mejores tratamientos. La combinación de éstos con un seguimiento intensivo ha llevado a una mejor supervivencia.

Inicialmente, los niños fallecían por desnutrición debido a insuficiencia pancreática, y por ello la suplementación con enzimas pancreáticas para mejorar la digestión y el estado nutricional, fue un paso muy importante en el tratamiento de la enfermedad. Posteriormente la asociación a una dieta alta en grasas logró obtener un muy buen resultado y condujo a la mejoría del estado nutricional (14). Por todo lo anterior es que es un objetivo primordial en el tratamiento es procurar un estado nutricional óptimo.

Tomó varias décadas encontrar formas de tratar la enfermedad pulmonar para despejar las vías respiratorias, utilizando antibióticos y medicamentos sistémicos e inhalados y manejar estas secreciones viscosas y la inflamación excesiva propia de la enfermedad. Por eso, se procura un tratamiento intensivo, centralizar y estandarizar el seguimiento del paciente y así lograr más resultados.

Actualmente ya se disponen de consensos sobre la mayoría de los aspectos del tratamiento sintomático de la FQ, pero los registros del día a día continúan señalando los desafíos actuales.

Como parte de todas estas investigaciones, se han descrito las desventajas que tienen las mujeres con respecto a la supervivencia, posiblemente relacionadas con el estado hormonal. Durante la adolescencia hay disminución más rápida de la función pulmonar en momentos de exacerbaciones pulmonares, las infecciones e inflamación hacen que se presenten bronquiectasias.

El adecuado seguimiento y el tratamiento oportuno ha permitido que la mayoría de los niños sobrevivan hasta la edad adulta. En Europa occidental en este momento los adultos con FQ superan en número a los niños y la proporción de adultos con FQ se utiliza como parámetro de la calidad en la atención. En Europa del Este conformada por países más pobres, tienen una baja proporción de adultos con FQ, pero se estima que esta población aumentará y así se garantiza el desarrollo de más servicios para pacientes de estas edades.

Al mismo tiempo del descubrimiento del gen *CFTR*, también se descubrió que la FQ tiene un amplio espectro de enfermedades y su cuadro realmente es muy variado.

La falta de una función adecuada de la proteína CFTR provoca la interrupción del transporte de iones de sodio y cloro a través de las membranas celulares, lo que conduce a secreciones espesas de moco en los órganos de todo el cuerpo, incluido el pulmón, páncreas, hígado, vesícula biliar e intestinos.

La combinación de insuficiencia intestinal, la absorción y el aumento de la demanda metabólica para lograr la homeostasis, es un gran desafío para lograr una nutrición adecuada ya que estos pacientes son propensos a la desnutrición y déficit de vitaminas especialmente liposolubles.

Históricamente la mayor mortalidad se debe a alteraciones pulmonares, pero optimizar el crecimiento y la nutrición, es primordial en todos los pacientes con FQ, especialmente en los niños ya que estos pacientes tienen más probabilidades de experimentar buenos resultados incluidos pacientes con mala capacidad pulmonar (15).

METODOS DIAGNOSTICOS

1. PRUEBA DE SUDOR

Estas pruebas hacen un diagnóstico confiable en el 98% de los pacientes. Debe realizarse en los países en que se cuenta con tamizaje neonatal, en el resto de los países se hará a todo niño con antecedentes o síntomas sugestivos en el examen físico, y si tiene un hermano o familiar con FQ y se debería hacer rutinariamente cada 5 años cuando tiene un familiar más distante si hay sospecha clínica.

En el protocolo del Reino Unido se usa la prueba de Macroduct y el análisis se puede realizar de manera confiable en pequeñas cantidades, con un tiempo recomendado de mínimo 20 minutos y máximo 30 minutos. Esta prueba se puede realizar en un bebé de más de 48 horas de edad, a pesar de que en algunas ocasiones se puedan obtener muestras inadecuadas en las primeras semanas, siempre las debe realizar un personal con experiencia.

Los resultados se deben interpretar en el contexto clínico así: (Macroduct)

- Rango normal de Cloro: < 30 mmol/l
- Limítrofe: Cloro de 30 a 60 mmol/l (aclarando que en lactantes este valor pueda ser positivo)
- Prueba positiva confirmada: >60 mmol/l

El cloro es el ion primario que se mide, el sodio no debe medirse solo. Para hacer un diagnóstico certero se deben tomar mínimo 2 muestras que pueden ser al mismo tiempo en diferentes extremidades.

Existen falsos negativos, que se reconocen cada vez más cuando el cuadro clínico de la FQ está respaldado por el genotipo, pero en presencia de una prueba de sudor normal (<1%), así que en este caso la prueba genética sería el paso siguiente.

En resultados falsos positivos, se podrían encontrar desnutrición, trastornos de la piel como dermatitis, eczema severo y pacientes jóvenes con inmunodeficiencias.

Hablando un poco de nuestro centro, el **Hospital Infantil Los Ángeles de la ciudad de Pasto**, realizamos la prueba de Iontoforesis con el equipo **Nanoduct** (modelo 1030, referencia 1030110285, marca Wescor), que induce, recopila, y analiza el sudor en un solo paso, mediante la aplicación directa de un electrodo cutáneo a la zona estimulada con pilocarpina, midiendo la cantidad de sodio y cloro en una muestra de sudor tomada en el brazo del paciente, con una pequeñísima corriente eléctrica aplicada a la zona de piel escogida.

La pilocarpina es un medicamento parasimpaticomimético y alcaloide, obtenido de las hojas de arbustos tropicales de las Américas pertenecientes al género *Pilocarpus*. Esta actúa estimulando los receptores colinérgicos, y en este caso lo que se logra es diaforesis.

Los valores de referencia, que se usan para el diagnóstico son:

- Valor indeterminado: 60 a 80 mmol/L
- Valor positivo: > 80 mmol/L
- Valor negativo: < 60 mmol/L

Entre las entidades que en las que se puede obtener un falso positivo, se incluyen: pseudohiperaldosteronismo congénito que cursa con hiperpotasemia, insuficiencia suprarrenal tratada, hipotiroidismo no tratado, Síndrome de Klinefelter, mucopolisacaridosis tipo I, diabetes insípida nefrogénica, glucogenosis tipo I, déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa, colestasis familiar, Síndrome de Mauriac, desnutrición proteico calórica, síndrome nefrótico, hipogammaglobulinemia, dermatitis atópica, disautonomía familiar, anorexia nerviosa, retraso del crecimiento de origen psicosocial, SIDA, Síndrome de Down entre otros.

2. ANALISIS GENETICO

Actualmente hay al menos 2000 variantes identificadas en el gen *CFTR*, aunque no todas están asociadas definitivamente con el cuadro clínico de la FQ.

Las mutaciones se dividen en diferentes clases (I-VII), siendo la más común en la población caucásica la II del *F508del*. Las mutaciones con clases de I a III, VI y VII son las que más afectan al transportador, mientras que las clases IV y V contienen mutaciones más leves que provocan que algunos CFTR funcionales alcancen la superficie celular y por lo tanto, mantengan la secreción de cloruro.

El estudio genético es necesario porque facilita un futuro diagnóstico en alguno de los hermanos; para el tratamiento en los países que lo disponen de Ivacaftor por ejemplo, que es una terapia específica para la mutación, diagnóstico prenatal, madres embarazadas para pruebas de sangre de cordón umbilical, entre otros.

CLASIFICACION DE LAS MUTACIONES:

Las mutaciones CFTR se clasifican en grupos según como disminuyen la síntesis, función o estabilidad de la proteína CFTR. Esto ha sido fundamental para el desarrollo de terapias de moléculas pequeñas para tratar defectos subyacentes.

Las mutaciones de clase I conducen a casi ausencia de la proteína CFTR. Son principalmente mutaciones en el ARN y mutaciones de desplazamiento de marco de lectura que conducen a un codón de terminación prematuro.

Las mutaciones de clase II conducen a un procesamiento y tráfico defectuoso de la proteína CFTR, que se degrada principalmente en el proteasoma. La cantidad de proteína CFTR en la membrana apical se reduce severamente.

Las mutaciones de clase III conducen a la proteína CFTR en la membrana celular, pero la regulación defectuosa de la activación de CFTR perturba severamente la apertura del canal.

Las mutaciones de clase IV causan una conductancia alterada del canal CFTR, con menos iones que pasan a través del poro del canal abierto.

Las mutaciones de clase V a menudo son mutaciones de empalme alternativas que conducen a una cantidad reducida de proteína CFTR normal.

Las mutaciones de clase VI conducen a la proteína CFTR inestable que se recicla prematuramente de la membrana apical y se degrada en los lisosomas.

Desde la era del modulador CFTR, se ha agregado una séptima clase que agrupa las deleciones grandes y las mutaciones de cambio de marco de lectura que no son fácilmente susceptibles de farmacoterapia.

Aunque útil, la clasificación de mutaciones es una simplificación excesiva porque la mayoría de las mutaciones no pueden limitarse estrictamente a una clase. Ejemplo: la mutación de clase II *F508del*, también tiene las características de las clases III y IV.

En promedio, los pacientes con al menos una mutación de clase IV o V, tienen un inicio tardío de la enfermedad, con valores más bajos de electrolitos en sudor, disminución más lenta de la función pulmonar, infecciones menos crónicas por *Pseudomonas aeruginosa*, menos diabetes relacionada a la FQ y menor necesidad de tratamiento médico.

En conjunto, estas mutaciones se denominan de función residual o casi ninguna, que en conjunto se llama mutaciones de función mínima (7).

LIMITACIONES DEL ANÁLISIS DE LAS MUTACIONES

El término “variante genética” se prefiere ahora en la actualidad a “mutación”, debido a la gran cantidad de variantes genéticas identificadas mencionadas anteriormente, y la extrema rareza de muchas de ellas se detectan de manera práctica algunas en forma rutinaria (7).

La primera línea incluye las 50 más comunes, por eso claramente hay falla en la detección de algunas variantes pero eso no excluiría el diagnóstico. Esto es más claro en la población caucásica y ahora se dispone de un panel específico de variantes genéticas comunes en la población asiática. Por lo anterior, es importante aclarar el origen étnico del paciente a estudiar.

Existe la posibilidad de realizar una secuenciación completa de genes, pero es muy costosa y requiere de mucho tiempo.

3. OTRAS PRUEBAS QUE APOYAN EL DIAGNÓSTICO

a. Elastasa en heces:

Se encuentra baja en FQ con insuficiencia pancreática: (generalmente $<15 \mu\text{g/g}$).

Los niveles normales se esperan para el día 3 del recién nacido a término y para los pretérmino de menos de 28 semanas de gestación a las 2 semanas, así que no se deben realizar antes de ese momento. Se considera normal $>200 \mu\text{g/g}$ de heces, insuficiencia pancreática leve: $100-200 \mu\text{g/g}$ de heces, insuficiencia pancreática severa: $<100 \mu\text{g/g}$ de heces.

Una vez confirmado el diagnóstico y encontrándose una prueba que sugiera suficiencia pancreática, ésta con el tiempo puede volverse insuficiente y se debe repetir y prestar atención a los síntomas y progreso nutricional.

b.Diferencia de potencial nasal:

Es muy difícil en niños pequeños ya que se necesita cooperación y puede ser muy útil en casos indeterminados en niños mayores (>8-10 años). Se puede hacer bajo anestesia general y raramente se obtienen lecturas adecuadas cuando hay presencia de pólipos nasales, antecedentes de cirugía nasal previa o presencia de resfriado en las 2 últimas semanas. Debido a la dificultad para la realización de la prueba, se recomienda realizarse una vez que se hayan completado todas las demás investigaciones de FQ.

*INVESTIGACIONES DE RUTINA EN PACIENTES RECIEN DIAGNOSTICADOS***1.Broncoscopia:**

Se puede realizar después de los 3 meses de edad, una vez hecho el diagnóstico. Debido a que es un procedimiento invasivo y bajo anestesia, se hacen estudios de cultivo de esputo, pero si es necesario se debe realizar.

2.Phmetría e impedanciometría:

Los estudios han mostrado que el 50% de los bebés tienen reflujo gastroesofágico, así que se necesita realizar un diagnóstico adecuado.

CRECIMIENTO Y RESULTADOS EN LA FQ:

Existen varios estudios en los que se han asociado resultados mejorados en pacientes pediátricos con FQ en múltiples etapas de la vida, con parámetros antropométricos con un objetivo alto. Por esto, el diagnóstico oportuno y la introducción temprana nutricional favorecen el crecimiento.

También se ha visto que a pesar de un diagnóstico temprano y terapias nutricionales adecuadas, los pacientes con insuficiencia pancreática relacionada con FQ, tendrán tasas crecientes de desnutrición y retraso del crecimiento a los 2 años por lo que estos niños necesitan atención más temprana.

Los estudios demuestran que los niños con FQ e insuficiencia pancreática, recuperaron las puntuaciones del Z score de peso al nacer y a los 2 años tenían más probabilidad de mantener una antropometría adecuada hasta los 12 años con tratamiento adecuado. En cambio los niños que no alcanzaron objetivos de crecimiento tenían más probabilidades de continuar con un crecimiento subóptimo más tarde en la infancia.

Los niños pequeños con FQ e insuficiencia pancreática que recuperaron su percentil de peso desde el nacimiento a los 2 años desde su diagnóstico, tuvieron una mejor función pulmonar a los 6 años, que aquellos que no lo recuperaron.

MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES MAS COMUNES EN NIÑOS CON SOSPECHA Y DIAGNOSTICO DE FIBROSIS QUISTICA

Existen múltiples manifestaciones gastrointestinales: hepáticas, pancreáticas y nutricionales significativas y clínicamente relevantes que deben detectarse y manejarse de manera oportuna y estructurada.

Las manifestaciones gastrointestinales son muy comunes en la FQ, y la mayoría de los pacientes refieren al menos un síntoma gastrointestinal durante su sospecha o diagnóstico.

Causas de dolor abdominal:

El dolor abdominal es un síntoma que se presenta entre el 21-60% de los pacientes con diagnóstico de FQ. Generalmente se presenta dolor periumbilical, de moderada a severa intensidad y de corta a larga duración. Este dolor puede estar muy relacionado intrínsecamente al Síndrome de obstrucción intestinal, (DIOS), presentando una incidencia de 6.2 episodios por 1000 y se define como la presencia de dolor y/o distensión abdominal y una masa fecal en el íleo-ciego. Son factores de riesgo un genotipo grave, insuficiencia pancreática, deshidratación e íleo meconial.

La constipación, es un síntoma reportado en aproximadamente 47 % de los pacientes. Definida por la ESPGHAN, como la presencia de dolor abdominal y/o distensión abdominal, con reducción de la frecuencia de las deposiciones, o incremento de la consistencia, o evacuaciones aliviadas por el uso de laxantes (16).

Intususcepción recurrente, ocurre aproximadamente en el 1% debido a un material pegajoso, mucofecaloides, que se adhiere al epitelio intestinal actuando como el

punto principal. Suele ser ileocólico y la mayoría se presenta con dolor abdominal recurrente, aunque puede ser asintomática.

En un estudio se sugería que los pacientes con diagnósticos de FQ presentaban mayor riesgo de enfermedad inflamatoria intestinal (7 veces más que la población general), pero con el advenimiento de la colonoscopia, se describe la colonopatía fibrosante previamente al diagnóstico de FQ y limitación en el uso de la solicitud de calprotectina en heces, ya que ésta puede crear un falso positivo que dificultaría la diferenciación entre inflamación y las formas leves de EII.

También se ha reportado un aumento en la asociación con enfermedad celíaca que puede variar de país a país, según su prevalencia.

Pancreatitis aguda sintomática es un problema significativo en 10, 3 a 22% de los pacientes con FQ que presentan una suficiencia pancreática (más o menos 10-15% de los diagnosticados con FQ); pacientes con genotipos asociados con un fenotipo más leve son de mayor riesgo.

Colelitiasis, se ha visto en más o menos entre el 4 al 30% de los niños con FQ, pero generalmente es asintomática. Cuando es sintomática, la elección es la cirugía.

SIBO (Sobrecrecimiento Intestinal Bacteriano), está reportado entre el 36 a 57% de los pacientes diagnosticados con FQ. El test de aliento tiene pobre sensibilidad y especificidad en FQ dado que hay incapacidad intestinal para producir hidrógeno y así el test no tiene validez. Se tendría que realizar un aspirado duodenal, el estándar de oro para el diagnóstico, pero es invasivo y difícil de realizar.

Enfermedad por reflujo gastroesofágico, se observa con mayor frecuencia en pacientes con diagnóstico de FQ y requiere tratamiento con guías estándar como en el resto de la población.

Adherencias y estenosis intestinales, pueden ocurrir en pacientes que han sido sometidos a cirugía previa por íleo meconial.

Apendicitis aguda, en los pacientes con FQ hay una menor incidencia de apendicitis aguda, con una incidencia del 2% a diferencia que los pacientes sin FQ de 7%. Se podría atribuir este fenómeno a la presencia de secreciones espesas y al posible uso crónico de antibióticos que pueden enmascarar los síntomas y puede retrasar el diagnóstico hasta que se produce la perforación y la formación de abscesos.

Síndrome de intestino irritable (SII), siempre se debe considerar teniendo en cuenta los criterios de Roma IV. Puede ser útil el tratamiento con terapia conductual y dietario. Es común encontrar *Clostridium difficile*.

Cuando un paciente acude al servicio de Urgencias con dolor abdominal, siempre se deben sospechar las mismas afecciones que en un paciente no tenga FQ, para hacer todos los diagnósticos diferenciales.

Si hay dolor abdominal leve, se debe considerar la idoneidad de la terapia de reemplazo de enzimas pancreáticas (PERT), realización de examen diagnóstico de enfermedad celiaca y estudio de heces para detectar malabsorción y parasitosis.

Enfermedad hepática relacionada con la FQ es la tercera causa de mortalidad en pacientes con FQ, luego de la enfermedad pulmonar y los post trasplantes de pulmón, responsable del 2.5% de todas las muertes. Definida por la presencia de hipertensión portal y cirrosis micro o macro nodular. Se puede encontrar esteatosis hepática en un paciente con muy mala nutrición.

La FQ es causa en un 0.7% de los pacientes con colestasis neonatal. Un 40-50% de los pacientes con FQ presentan elevaciones transitorias de la transaminasas y

gama glutamil transferasa, no son un factor predictivo para la presencia o no de fibrosis hepática, pero se ha visto que pueden elevarse secundario al uso de fármacos hepatotóxicos y a las infecciones recurrentes.

La patogénesis de la enfermedad hepática es pobremente definida, ya que hay varias teorías que se proponen pero sin conclusión exacta, entre otras que la función anormal de la CFTR en el epitelio biliar hace que disminuya la fluidez y la alcalinización de la bilis, resultando en una secuencia de acumulación de bilis espesa, inflamación de la vesícula biliar y fibrosis progresiva.

Otra hipótesis está basada en la premisa de un intestino “permeable” en la FQ, que predispone a la persona a la traslocación bacteriana a la circulación portal, que activan la inflamación hepática y la fibrinogénesis. Recientemente, el papel de un “microbioma disbiótico” se ha implicado en la esteatosis y la fibrosis del síndrome metabólico relacionado con enfermedad intestinal inflamatoria entre otras. Lo que en realidad no está aún claro es el por qué algunos pacientes desarrollan enfermedad hepática avanzada mientras que otros no.

No existe el tratamiento definitivo para la enfermedad hepática en FQ y no hay pruebas suficientes para justificar el uso rutinario del ácido ursodeoxicólico, pero se ha observado que pacientes asintomáticos que inician con un estadio leve de enfermedad hepática se benefician de su uso.

Finalmente los pacientes con estadios crónicos de enfermedad hepática y FQ, requieren trasplante hepático, las indicaciones son la insuficiencia hepática gradual que no responde al tratamiento estándar, sangrado varicoso intratable, o presencia de síndromes portopulmonares o hepatopulmonares. El trasplante combinado de hígado y pulmón debe considerarse para pacientes con FQ, con compromiso grave de la función pulmonar con exacerbaciones frecuentes de infecciones pulmonares o que están colonizados con *Burkholderia cepacia*,

micobacterias no tuberculosas u otros organismos resistentes a múltiples fármacos o aquellos que tienen hipertensión pulmonar severa (17).

Ileo meconial, hay tener una fuerte sospecha de FQ al referirse a un paciente que lo presente, ya que en estos casos hay una obstrucción de meconio en el intestino delgado que en algunas ocasiones necesita ser llevado a cirugía para lograr un tratamiento eficaz. Es una manifestación muy precoz de la FQ.

Otros síntomas: nefrolitiasis, descrita en el 3 al 6.3% de los pacientes con FQ, dado que defectos primarios resultantes de un medio intestinal alterado, causado por la mutación de CFTR y la disminución de la colonización con *Oxalobacter formiges*, que es un oxalato entérico que degrada bacterias, llevaría a disbiosis y formación de cálculos que se acumularían principalmente en el riñón.

ESTADO NUTRICIONAL Y USO DE ENZIMAS Y SUPLEMENTOS

Los antibióticos, la fisioterapia, y la nutrición se consideran los pilares fundamentales en el tratamiento de la FQ según los estándares mundiales. En los últimos años las terapias para tratar la enfermedad pulmonar han sido un foco continuo de investigación y han aumentado también los estudios de alto impacto que abordan mejorar los aspectos nutricionales y relacionados con el páncreas.

Es de vital importancia mantener un buen estado nutricional y así mejorar la función pulmonar, en consecuencia que haya un mejor pronóstico general y de supervivencia.

Lograr y mantener un buen estado nutricional es un desafío para la mayoría de los pacientes con FQ, dado los requerimientos nutricionales aumentados secundarios a la inflamación crónica, la insuficiencia pancreática (presente en el 80% de los pacientes) y la disminución en la ingesta de energía y la pérdida de nutrientes debido a la mala digestión y malabsorción.

Así, el principal objetivo nutricional en niños con FQ es evitar la ingesta inadecuada de nutrientes y conseguir un patrón de crecimiento normal para la edad.

Hacer seguimiento y realizar una intervención nutricional son fundamentales y deben apuntar a lograr un ajuste óptimo de la PERT para corregir la insuficiencia pancreática y prescribir una dieta equilibrada de acuerdo con las necesidades nutricionales.

En un estudio europeo multicéntrico para observar el estado nutricional, la ingesta de alimentos y la cantidad de PERT en pacientes con FQ, se usó un sistema propio que realizó automáticamente los cálculos a través de las herramientas específicamente desarrolladas se incluyó la ingesta diaria total de energía que se calculó y se expresó como kcal/kg/día. La ingesta de macronutrientes se calculó en gramos de lípidos, carbohidratos y proteínas por día y se expresó como porcentaje de la ingesta diaria total de energía. La dosis de PERT se evaluó considerando la relación enzima /sustrato, como la unidad de cuantificación de la dosis, que se calculó como unidades de lipasas (UL) por gramo de grasa en la dieta por comida (UL/gr grasa/comida). Además la dosis se calculó en términos de UL/kg peso/día e informó como ingesta diaria media (14).

NUTRICION

Encontrarse en un estado óptimo nutricional significa para el paciente con FQ que mejor función pulmonar y a su sobrevivencia a largo plazo. La toma de medidas antropométricas y la monitorización de su estado nutricional juegan un papel muy importante en la detección temprana de déficits nutricionales. A menudo se requiere una alta ingesta de calorías de 110 a 200 % de las necesidades de energía para la población general y una dieta alta en grasas para lograr un estatus nutricional adecuado, aunque cumplir con estos requisitos es a veces difícil de lograr.

El estado nutricional inadecuado en la FQ suele ser multifactorial y cuando se detecta hay múltiples estrategias que se pueden implementar para ayudar al incremento de peso.

Los pacientes con FQ e insuficiencia pancreática, requieren PERT con todos los alimentos y líquidos, que contienen grasas distribuidos de acuerdo con un contenido de grasa.

El uso de PERT, incluyendo adherencia, dosis, dispensación, de acuerdo con el contenido de grasa y el tiempo, debe ser regularmente supervisado por un nutricionista o dietista experimentado.

Hay una fuerte evidencia pero limitada para apoyar el uso de medicamentos para supresión de ácido gástrico, y mejorar la eficacia de PERT, como los inhibidores de la bomba de protones.

Es muy probable, que la educación nutricional de rutina incluya una dieta rica en energía, proteínas y grasas, así mismo enriquecer alimentos con fuentes de energía adicionales y bebidas altas en proteínas o energía para complementar la ingesta fuera de las horas de comida.

Promover el aumento de peso y el mantenimiento de una nutrición adecuada, deben ser las metas para evitar que los pacientes tengan deterioro clínico. Así mismo, es posible que se tengan que cambiar las estrategias dietarias en los periodos de desnutrición y se puedan incluir la progresión a suplementos orales.

Todo esto debe ser realizado individualizado para cada paciente y no hay una evidencia muy clara de que el uso rutinario de suplementos orales, tengan un efecto importante en el aumento de peso de los pacientes. El objetivo principal es que complementen, en lugar de reemplazar, la ingesta normal de alimentos y para lograrlo la recomendación que se debe dar es tomarse después de una comida o como un refrigerio entre las comidas, de estos suplementos.

Existen estrategias de modificación del comportamiento, como establecer reglas y expectativas en torno a las comidas, elogiar por comer bien, autocontrol de la ingesta de alimentos y establecer objetivos de energía para las comidas y refrigerios, ya que todo esto hace que se logre un peso mejor en el niño.

Los estimulantes del apetito como la ciproheptadina podrían administrarse y dar un resultado positivo en el aumento de peso en estos pacientes; éstos se usan cuando el niño tiene una pérdida crónica del apetito y se dan por un periodo corto de tiempo entre 4 a 6 meses, una vez se hayan explorado otras estrategia para mejoría del estado nutricional, como optimizar el PERT y hacer una adecuada educación nutricional.

Después de haber realizado una exclusión de otras causas por las cuales el paciente presenta inapetencia, se debe considerar la alimentación enteral complementaria, cuando ya fallan las estrategias no invasivas o se hace antes en aquellos pacientes en que claramente hay un compromiso nutricional importante o con factores nutricionales adicionales reconocidos como la hipertensión portal emergente, trastornos de la alimentación y trastornos intestinales.

La alimentación por gastrostomía se debe iniciar previo a la presencia de enfermedad pulmonar significativa, ya que el apoyo nutricional enteral agresivo es cada vez más difícil y más cuando la función pulmonar se deteriora, no suele tener ningún éxito en la enfermedad pulmonar terminal.

Se puede usar la gastrostomía para realizar una alimentación mixta, en la que en la noche se administre por la sonda una infusión continua con una bomba y en el día se administre vía oral y así se preserve el apetito.

En otros casos se requiere que la alimentación en bolos, o por bomba, se administre durante el día y es útil en aquellos pacientes con pobre apetito o una inadecuada ingesta oral.

Una fórmula polimérica estándar es la que se podría usar de acuerdo con la edad, que proporcione del 30 al 60% de los requerimientos calóricos totales estimados. Cuando se tiene un paciente con alimentación enteral, se debe asistir regularmente a un nutricionista especializado para así poder evaluar el progreso hacia las metas, la tolerancia, la adherencia y la necesidad de continuar con ésta.

De igual forma se debe considerar la nutrición parenteral cuando la enteral no tiene éxito o se ve agravada por una enfermedad pulmonar avanzada, donde la tos y la disfunción pulmonar hacen que no haya una buena tolerancia.

No hay pruebas suficientes que recomienden la suplementación rutinaria de una terapia nutricional complementaria sea cual sea, y en ésta se incluyen los probióticos, el glutatión, ajo, gingseng, cúrcuma, aceite de coco.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Desde el punto de vista clínico, la FQ es una enfermedad que debuta con signos y síntomas que se pueden confundir con diversos tipos de malnutrición, ya que se enmascara con deficiencias nutricionales, que en nuestro medio están dadas por el limitado acceso a una adecuada alimentación durante la infancia en su gran mayoría.

La sintomatología respiratoria podría resultar más contundente, ya que el contagio por algunos tipos de microorganismos causa deterioro clínico y puede ser evidente en una radiografía de tórax.

No obstante, el debut de los pacientes con sintomatología gastrointestinal puede ser más dispendioso de estudiar debido al amplio espectro de manifestaciones leves como cólico, reflujo gastroesofágico, diarrea y/o estreñimiento, que obligan a descartar etiologías más comunes como alergias alimentarias, Hirschsprung, síndrome de malabsorción antes de considerar una enfermedad genética.

La posibilidad de que un paciente que sea atendido en la consulta de un centro de salud de primer nivel, luego remitido a Pediatría y finalmente se derive a la subespecialidad de Gastroenterología pediátrica, representa la pérdida de un tiempo valioso para que el paciente recibiese su tratamiento.

En mi práctica de formación como Gastropediatra en el **Hospital Sant Joan de Deu de la ciudad de Barcelona**, tuve la experiencia del abordaje de pacientes con diagnóstico neonatal. El tamizaje neonatal de FQ se lleva a cabo en todas las comunidades autónomas de España, considerando el balance beneficio/riesgo positivo en que el abordaje (nutricional, respiratorio, de erradicación precoz de microorganismos, asesoramiento genético y participación en ensayos clínicos de intervención precoz), superan las desventajas y resulta coste – efectivo a largo plazo.

Al nacer se mide tripsina inmunorreactiva, si el valor es superior al punto de corte al considerado normal (> 100 ng/mL) existen 3 alternativas.

- A. TIR/ADN: se practica análisis de mutaciones de *CFTR*, si se documentan 1 o 2 mutaciones se considera cribado positivo y se realiza prueba de sudor.
- B. TIR+TIR: se hace una medición nueva de TIR, si persiste elevada se realiza estudio genético y si se identifican mutaciones se realiza test de sudor.
- C. TIR+ADN+TIR: se realiza estudio genético, si se identifican mutaciones se realiza test de sudor. En caso de que no se identifiquen mutaciones pero hay alta sospecha clínica se repite TIR si persiste positiva se realiza test de sudor (18).

En Colombia, el estudio de Vásquez (11) describió en 2010 las características clínicas de 128 pacientes con FQ de varias ciudades, con edades entre 2 y 25 años, las manifestaciones gastrointestinales más frecuentes fueron fallas en el crecimiento (43,7%), esteatorrea y malabsorción (37,5), prolapso rectal (9,4%), íleo meconial/obstrucción intestinal (7,8) mientras las manifestaciones respiratorias más frecuentes fueron los síntomas respiratorios (80,5%) y el crecimiento de *Pseudomonas aeruginosa* a nivel pulmonar (3,1 %), referente al estado nutricional encontraron que 35,9% de los pacientes tuvo Z score de talla/edad debajo de -2 desviaciones estándar, la desnutrición global fue del 29,7%. El 70,3% de los pacientes tuvieron al menos una complicación asociada a FQ, entre ellas sinusitis, hipertensión pulmonar, compromiso hepatobiliar e hipoxemia.

Recientemente, Bonilla realizó un estudio con los pacientes de la Fundación Colombiana de Fibrosis Quística, incluyó 25 pacientes, 13 mujeres, 15 pacientes fueron diagnosticados antes de los cinco años, todos ellos con test de sudor, se identificó en 11 de ellos la mutación *F508del* y en 2 la mutación 6542X. Respecto a la calidad de vida 10 de los cuidadores de estos pacientes considera que la FQ impide a sus hijos desarrollar sus actividades diarias. Referente a las barreras en

la atención se encontraron que la mayoría (72%) debió recurrir a la acción de tutela para acceder a los servicios de salud (19).

Respecto a mi experiencia en Colombia, específicamente en el departamento de Nariño, en la literatura revisada no se encontraron datos que permitan conocer las características de esta enfermedad en pacientes pediátricos.

La pregunta que pretendo resolver en este trabajo es: ¿Cuáles son las principales manifestaciones gastrointestinales en pacientes con sospecha de FQ atendidos en el Hospital Infantil Los Ángeles entre 2009 y 2019?

4. JUSTIFICACIÓN

La FQ es una de las enfermedades genéticas más frecuentes en la raza caucásica con una incidencia de aproximadamente 1:3500 en la mayoría de los países europeos y norteamericanos y de 1: 5000 a 1: 20.000 en América Latina, Oriente Medio y Sudáfrica.

De acuerdo con un reporte del 2009 en Colombia sobre la prevalencia de la mutación *F508del*, se estima que en esta región del sur occidente de Colombia la frecuencia de portadores es de 1/104 y la prevalencia estimada solo para esta mutación es de 1/19.685 (20)

Es claro que las enfermedades huérfanas como es el caso de la FQ están relacionadas con la endogamia, en la institución donde se realiza este trabajo se atiende población correspondientes a los departamentos de Nariño, Cauca y Putumayo donde las comunidades se reproducen generalmente con miembros de su misma comunidad, siendo esto un factor de riesgo importante para que se presenten diferentes patologías genéticas por la consanguinidad.

El resultado de este trabajo beneficia a la comunidad académica y médica debido que al conocer las características clínicas comunes en los pacientes con sospecha FQ atendidos en el Hospital Infantil Los Ángeles y la divulgación de resultados favorece la sensibilización frente al diagnóstico y el direccionamiento oportuno hacia la atención adecuada, primordial para mejorar la oportunidad y calidad de vida de ellos. Los pacientes se benefician al contar con un equipo de salud que conoce la presentación de esta enfermedad en esta población y que se actualiza para brindar un tratamiento integral.

5. OBJETIVOS:

OBJETIVO PRINCIPAL

Caracterizar las manifestaciones gastrointestinales de pacientes con sospecha de Fibrosis Quística atendidos en el Hospital Infantil Los Ángeles entre 2009-2019.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Identificar las manifestaciones gastrointestinales al debut de los pacientes con sospecha de FQ atendidos en el Hospital Infantil Los Ángeles entre 2009-2019
- Describir las pruebas diagnósticas utilizadas para el diagnóstico de pacientes con sospecha de FQ atendidos en el Hospital Infantil Los Ángeles entre 2009-2019
- Elaborar el protocolo de abordaje inicial en el diagnóstico de pacientes con sospecha de FQ atendidos en el Hospital Infantil Los Ángeles.

6. MATERIALES Y MÉTODOS:

- *Tipo de estudio:*

Descriptivo observacional retrospectivo con el primer fin de cumplir como requisito de trabajo de grado para la subespecialidad de Gastroenterología Pediátrica en homologación aceptada por la Universidad del Bosque.
- *Población objeto de estudio:*

Pacientes con sospecha FQ atendidos en el Hospital Infantil Los Ángeles entre 2009-2019
- *Criterios de inclusión:*

Pacientes con sospecha de FQ atendidos en el Hospital Infantil Los Ángeles, durante los años 2009-2019, en edades comprendidas entre 0 a 18 años, tamizados por la prueba de iontoforesis por Nanoduct positiva.
- *Criterios de exclusión:*
 - Pacientes con sospecha de FQ atendidos en el Hospital Infantil Los Ángeles entre 2009-2019 con información insuficiente en la historia clínica o con resultados de iontoforesis negativo.
- *Técnica de recolección de datos:*
 - El investigador principal realizó el diligenciamiento del instrumento de recolección de datos de las historias clínicas de los niños atendidos en el periodo de tiempo indicado.
 - La información se recolectó a partir de una fuente secundaria: revisión de historias clínicas y de la base de datos de **Hosvital** previa autorización de Comité de Ética de la investigación.
- *Control de sesgos:*

El investigador principal fue el responsable directo de desarrollar la recolección de datos.

- **Confidencialidad:**

La identificación de pacientes en la base de datos se codificó para salvaguardar la confidencialidad de la historia clínica.

Operacionalización de las variables:

Tabla 1. Operacionalización de las variables.

Variable	Clasificación	Unidad de medida.
Sexo	Cualitativa/nominal	Masculino/femenino
Edad	Cuantitativa/ continua	años
Iontoforesis	Cuantitativa, continua	Mmol/L
Diagnóstico FQ	Cualitativa/nominal	Confirmado/descartado/en estudio
ALT	Cuantitativa/continua	U/L
AST	Cuantitativa/continua	U/L
Glicemia	Cuantitativa/continua	mg/dL
Estado nutricional adecuado	Cualitativa/ dicotómica	Si/No
Diarrea	Cualitativa/ dicotómica	Si/No
Esteatorrea	Cualitativa/ dicotómica	Si/No
Disentería	Cualitativa/ dicotómica	Si/No
Estreñimiento	Cualitativa/ dicotómica	Si/No
Síndrome emético	Cualitativa/ dicotómica	Si/No
Falla en el medro	Cualitativa/ dicotómica	Si/No
Íleo meconial	Cualitativa/ dicotómica	Si/No
Obstrucción intestinal	Cualitativa/ dicotómica	Si/No
Colestasis	Cualitativa/ dicotómica	Si/No
Vivo	Cualitativa/ dicotómica	Si/No

Fuente: elaboración propia.

Consideraciones éticas:

Se considera riesgo ético de este trabajo RIESGO MAYOR QUE EL MÍNIMO, debido a que la población sujeto de investigación, se encuentra contemplada en el capítulo III de la Resolución 8430, la cual hace referencia a: "INVESTIGACIONES EN MENORES DE EDAD O DISCAPACITADOS".

Previo a la realización de este trabajo se obtuvo aprobación por parte del Comité de Ética de la Investigación CEIS HILA.

7. RESULTADOS:

Entre 2009 y 2019 hubo 28 registros clínicos de pacientes con sospecha de FQ atendidos en el Hospital Infantil Los Ángeles, 18 de sexo masculino, 10 de sexo femenino, edad promedio de sospecha clínica 5,47 ($\pm 4,97$) años.

Las características del grupo de pacientes con sospecha clínica de FQ 14/28 se describen en la tabla 2.

Se encontró registro de iontoforesis en 11/14 pacientes, de ellos 4 resultados iniciales positivos, tres con resultado de iontoforesis de control negativa y dos de ellos con estudio genético normal.

En un caso las dos iontoforesis resultaron en rango indeterminado, por lo cual se descartó FQ por la sintomatología clínica y el seguimiento realizado.

Seis pacientes contaron con estudio genético que no demostró mutaciones.

Las manifestaciones clínicas para sospecha de FQ más frecuentes fueron diarrea crónica, inadecuado estado nutricional, síndrome emético y estreñimiento.

Hay registro de seguimiento clínico en 7/14 pacientes, de ellos 3 fallecieron a los 15,9, 17,8 y 9,5 años, respectivamente.

En este grupo se encontró registro de elastasa fecal en 3 pacientes con resultados normales.

Se realizó test de Sudan III a 9/14 pacientes y con dos resultados positivos.

Tabla 2. Variables demográficas en pacientes con sospecha y confirmación de FQ en el Hospital infantil los Angeles durante los años 2009-2019

Variables		
Sexo M/F	17	8
Edad promedio: años	7.4	3.7
Sospecha/confirmación		
Procedencia Rural/urbana	16	8

Fuente: elaboración propia

Tabla 3. Características clínicas de pacientes con sospecha de FQ atendidos en el HILA durante 2009 -2019.

Variables	n= 14
Sexo F/M	4/10
Edad al momento de la sospecha (años)	7,4 (\pm 5,09)
Iontoforesis inicial	74,7 (\pm 27)
Iontoforesis 2	40,9 (\pm 20,9)
Características clínicas	
Estado nutricional inadecuado	8
Diarrea crónica	9
Esteatorrea	2
Síndrome emético	4
Estreñimiento	4
Íleo meconial	0
Colestasis	0
Obstrucción Intestinal	0

Fuente: elaboración propia

Hallazgos:

Constaron 11 pacientes con diagnóstico confirmado de FQ, sus características clínicas se describen en la tabla 3.

La sospecha diagnóstica más temprana fue de 0,3 años y la más tardía 13,8 años.

En este grupo el registro del resultado de la iontoforesis se encontró en 10/11 pacientes, con resultado inicial promedio de 103,2 (± 24).

De ellos, 9/11 contaron con una segunda iontoforesis con resultado promedio de 71,9 ($\pm 40,2$), y en un caso no se encontró el valor cuantitativo de la iontoforesis y fue anotada como positiva en el primer y segundo test por referencia familiar.

Tres resultados de iontoforesis estuvieron en rango entre 60 y 80 mmol/L; en estos casos la genética evidenció una variante heterocigota (mutación en el intrón 18 del gen *CFTR*), una variante heterocigota G542X con mutación 624G (p. G542X) + C1826A>G (p H609R) y homocigosis *CFTR* con cambio de arginina en la posición 785.

Los resultados del estudio genético de 5 pacientes, que fueron la más grande cantidad con igual variante genética, documentaron mutación G542X en homocigosis en dos sujetos, que mundialmente solo representa entre el 1-2 %),(32).

La mutación G542X heterocigoto compuesto, pertenece a las mutaciones de la clase I, que representan aproximadamente el 4.4% de la población mundial (32), mas de región caucásica, y con manifestaciones más tempranas y mucho mas severas. La mutación heterocigota F508del, y dos variables patogénicas no en *CFTR* (no especificadas en historia clínica).

En los tres casos en los cuales no se contó con estudio genético el diagnóstico de FQ se realizó tomando en cuenta las manifestaciones clínicas y la iontoforesis.

En el grupo de FQ confirmada los síntomas gastrointestinales más frecuentes para la sospecha de esta patología, fueron estado nutricional inadecuado y diarrea crónica.

Se midieron transaminasas a 8/11 pacientes, glucosa en suero a 7/11 pacientes, Sudan III a 8/11 pacientes resultando positivo en 5 de ellos, elastasa fecal fue medida en un paciente, cuyo resultado fue consistente con insuficiencia.

Se encontró registro de seguimiento clínico en 9/11 pacientes, con edad promedio en ese momento de 9 años, edad mínima 1,4 años y máxima de 23,4 años y 1 fallecido a los 12 años.

Para el momento de recolección de los datos, 3 pacientes aún se encontraban en estudio de FQ.

Tabla 4. Características clínicas de pacientes con FQ confirmada atendidos en el HILA durante 2009 -2019

Variables	n=11
Sexo F/M	4/7
Edad al momento de la confirmación (años)	3,7 (\pm 4,36)
Iontoforesis inicial	103,2 (\pm 24)
Iontoforesis 2	71,9 (\pm 40,2)
ALT	67(\pm 37)
AST	77,8(\pm 47)
Seguimiento	
Vivo	8
Muerto	1
Características clínicas	
Estado nutricional inadecuado	10
Diarrea crónica	6
Esteatorrea	3
Síndrome emético	4
Estreñimiento	2
Íleo meconial	1
Colestasis	1
Obstrucción Intestinal	1

Fuente: elaboración propia.

8.DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES:

Existe variabilidad clínica en el diagnóstico de FQ, Jackson y su grupo reportan un promedio de edad al diagnóstico, excluyendo a aquellos con íleo meconial e historia familiar, 11 meses.

De acuerdo con las manifestaciones clínicas, aquellos con síntomas respiratorios son diagnosticados a los 20,4 meses en promedio, aquellos con síntomas gastrointestinales y respiratorios 9,2 meses y aquellos solo con manifestaciones gastrointestinales a los 9 meses de edad (21).

La literatura reporta que quienes son diagnosticados después de los 2 meses tienen peor pronóstico, por lo cual el diagnóstico temprano se considera que debe ocurrir antes de esta edad e idealmente antes del mes de vida (22).

En Latinoamérica, el tamizaje neonatal se ha implementado en países como Brasil, Argentina, Chile y México, pero el acceso aún no es universal (23).

Un estudio realizado en Ecuador documentó que el tiempo promedio de diagnóstico fue de 5,3 ($\pm 5,26$) años (24); en Colombia, la literatura reporta como edad promedio de diagnóstico 3,68 años (7), en este estudio la edad promedio de sospecha diagnóstica de FQ fue 3,7 ($\pm 4,36$) años.

Este retraso en el diagnóstico hace evidente la necesidad de comprensión amplia y sensibilización ante el diagnóstico de esta patología en esta región (23).

Desde el siglo pasado fue establecido que el tamizaje neonatal y el inicio temprano del tratamiento, es crítico para el pronóstico a largo plazo en fibrosis quística (25).

En el estudio de Vásquez (7), se documentó que en los pacientes con FQ las manifestaciones gastrointestinales y/o nutricionales y respiratorias fueron las más frecuentes.

En el estudio de Lascano -Vaca (24) los síntomas respiratorios y gastrointestinales persistentes estuvieron presentes en el 68,2% y 38,5% de los niños menores de 5 años con FQ, respectivamente.

El íleo meconial se presenta en el 10- 20% de los recién nacidos con FQ, la colestasis neonatal ocurre en el 5% de los pacientes con FQ (26). En este estudio, en el 9% de los sujetos con FQ (1 paciente) se documentó íleo meconial y colestasis.

En los lactantes y los niños mayores, la falla en el medro se presenta en el 28% (27), en este estudio el estado nutricional inadecuado se documentó en el 64% de los pacientes con sospecha de FQ y en el 90% de los pacientes con diagnóstico de FQ.

El impacto nutricional de la FQ es multifactorial, la malabsorción de las grasas, las proteínas y las vitaminas liposolubles es el resultado de la insuficiencia pancreática y la concurrencia de enfermedad hepática secundaria (28).

La diarrea crónica fue el síntoma más frecuente en los pacientes con sospecha de FQ (54%), similar a lo reportado en el estudio que incluyó 32 niños tunecinos con FQ que documentó este síntoma en 19/32 pacientes (29).

La literatura reporta que cerca del 50% de los pacientes con FQ presentan constipación (30), en este estudio este síntoma se documentó en el 21% de los niños con sospecha de FQ y en el 18% de aquellos con diagnóstico confirmado.

El Síndrome de Obstrucción Intestinal Distal es una condición propia de FQ, que ocurre en todas las edades y se caracteriza por la obstrucción fecal completa o parcial a nivel ileocecal, facilitada por la alteración en la motilidad intestinal, la inflamación, malabsorción y alteraciones en la secreción de agua e iones, en este reporte se documentó obstrucción intestinal en 1 paciente (28).

Por su parte el reflujo gastroesofágico afecta al 25% de los lactantes con FQ y al 85% de los niños mayores y adultos (28), en este estudio se documentó síndrome emético en 36% de los sujetos con diagnóstico confirmado de FQ.

La enfermedad hepática asociada a FQ, es una colangiopatía inflamatoria esclerosante crónica que aparece antes de los 20 años e incluye enfermedad hepática, cirrosis biliar e hipertensión portal. La elevación inespecífica de las transaminasas se documenta en el 50% de los lactantes y desaparece a los 2 o 3 años y no reaparece más tarde en la vida o afecta el desarrollo de hepatopatía posterior. Es preciso realizar seguimiento clínico y vigilar la aparición de hepatomegalia, esplenomegalia, ictericia, cólico biliar y alteración en las pruebas de función hepática (31). En este estudio se documentó elevación inespecífica de las transaminasas, especialmente para aspartato aminotransferasa y presencia de colestasis en 1 paciente con diagnóstico confirmado de FQ.

La sobrevida de los pacientes con FQ depende del diagnóstico temprano, especialmente en la etapa neonatal, enfoque multidisciplinario para el tratamiento médico, estrategias de control de infecciones, tratamiento temprano de exacerbaciones pulmonares, manejo agresivo de la malnutrición, la disponibilidad de trasplante pulmonar y el advenimiento de tratamientos moduladores de CFTR (32). En los países desarrollados la sobrevida ha aumentado progresivamente, ahora se considera mayor a los 40 años (33), en el presente estudio el paciente de mayor edad tenía 23 años.

Actualmente, hay descritas 2092 mutaciones en el gen *CFTR*; las mutaciones *missense* son las más comunes (38,86%), seguidas de las mutaciones en el marco de lectura (16,11%), variaciones de secuencia (12,6%), las del empalme (10,99%), *nonsense* (8,37%), inserciones o deleciones (4,88%), en el promotor (0,81%) y desconocidas (7,12%) (34). En este estudio la mutación más frecuente fue *G542x*, esta mutación de clase I al igual que *F508del*, se han asociado a resultados de electrolitos en sudor mayor a 100 mmol/L, presencia de bronquiectasias, colonización por *P. aeruginosa*, ausencia de función pancreática e infertilidad masculina (33), llama la atención que un paciente a quien se documentó mutación *G542x* tuvo dos resultados de iontoforesis en rango de indeterminado; esta mutación fue la segunda más frecuente en el estudio de Aquino en población peruana (10), mientras en el estudio de Lascano – Vaca (24) realizado en Ecuador se documentó esta mutación en 2/47 pacientes incluidos en el estudio.

Se considera que en Latinoamérica el mestizaje representa un reto para el diagnóstico genético de la enfermedad, por lo cual es fundamental que los países cuenten con una base de datos propias (35).

En un estudio previo en población colombiana (11), la mutación más frecuente encontrada fue *F508del*, lo cual propone que en el territorio nacional hay gran variabilidad genética por regiones, entendiendo que los pacientes en este estudio proceden del suroccidente colombiano.

De este estudio, se puede inferir que en nuestro país es necesaria la sensibilización a la comunidad médica para la sospecha y diagnóstico de FQ en la población pediátrica, debido a que se evidencian diagnósticos tardíos, lo cual impacta negativamente el pronóstico de estos pacientes.

La implementación de la tamización neonatal para FQ es de especial interés para la salud pública, que aún no se ha logrado.

La creación de una base de datos de la genética de FQ en el territorio nacional, permitiría conocer la variabilidad, en una población con ascendencia multiétnica, que fortalecería los estudios de correlación genotipo- fenotipo y abriría las puertas a nuevas opciones de tratamiento que ya se encuentran disponibles en otros países.

LIMITANTES DEL ESTUDIO

Este estudio tiene como limitaciones su carácter retrospectivo, por lo cual puede contar con un sesgo al momento de recolectar la información, ya que depende de la información registrada en las historias clínicas, en muchas ocasiones es insuficiente.

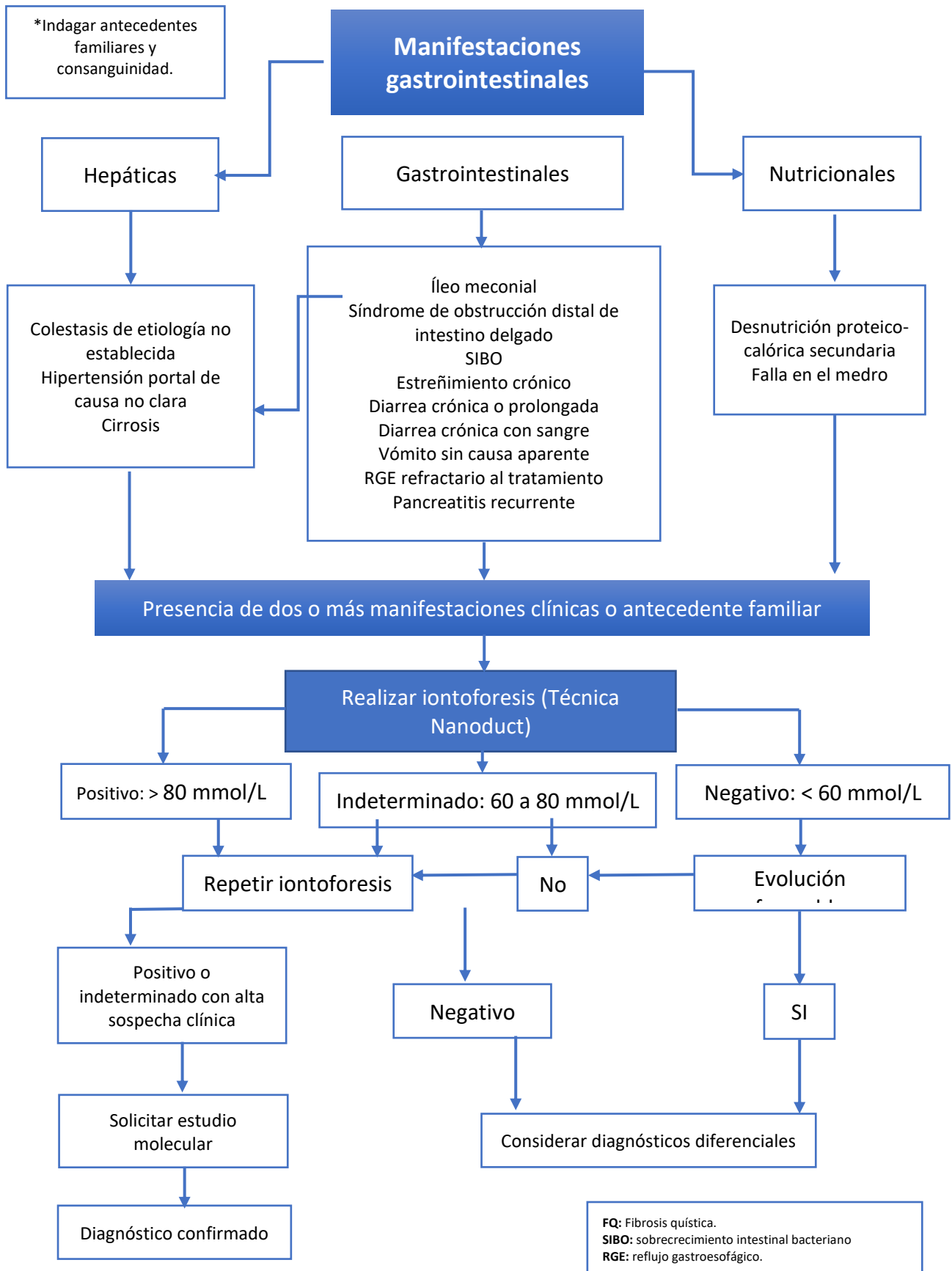
Así mismo se trata de un estudio en una sola Institución en el Suroccidente Colombiano, que aunque es de referencia para los departamentos de Nariño, Cauca y Putumayo, se requiere para ampliar y comparar la caracterización de la FQ y sus manifestaciones gastrointestinales, estudios multicéntricos a lo largo del territorio nacional.

En cuanto al estado nutricional, factor de tanta relevancia en el manejo y pronóstico de la FQ, se encontró muy vaga e insuficiente información acerca de caracterización y descripción de grados de desnutrición y percentiles en toda la revisión retrospectiva de las historias clínicas, creando ésto una muy mala referencia para posibles comparaciones con otros estudios en diferentes centros en el mundo.

9.RECOMENDACIONES.

- Implementar la tamización neonatal para FQ en nuestra institución o brindar apoyo genético en el embarazo cuando los padres lo soliciten o se requiera.
- Sensibilizar a la comunidad médica para la sospecha de FQ en pacientes con síntomas gastrointestinales, respiratorios y alteraciones nutricionales.
- Exponer, revisar y discutir el algoritmo diagnóstico propuesto, para la sospecha de FQ en la población pediátrica atendida en el HILA.
- Insistir en el buen registro por parte del médico tratante en todas las historias clínicas que se realicen a cada uno de los pacientes en el HILA, ya que esta es la fuente de información fidedigna para futuros estudios clínicos.

Algoritmo sospecha diagnóstico de FQ según manifestaciones gastrointestinales



FQ: Fibrosis quística.
 SIBO: sobrecrecimiento intestinal bacteriano
 RGE: reflujo gastroesofágico.

Elaboración y fuente propia.

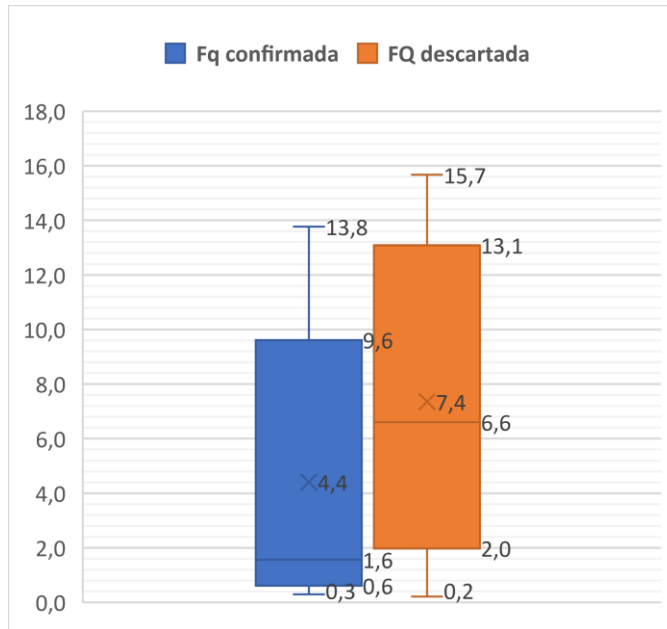
Tabla 5. Valores de Referencia según la técnica de Nanoduct para este estudio

VALORES DE REFERENCIA NANODUCT	
	mmol/L
POSITIVO	> 80
DUDOSO	60 a 79
NEGATIVO	< 60

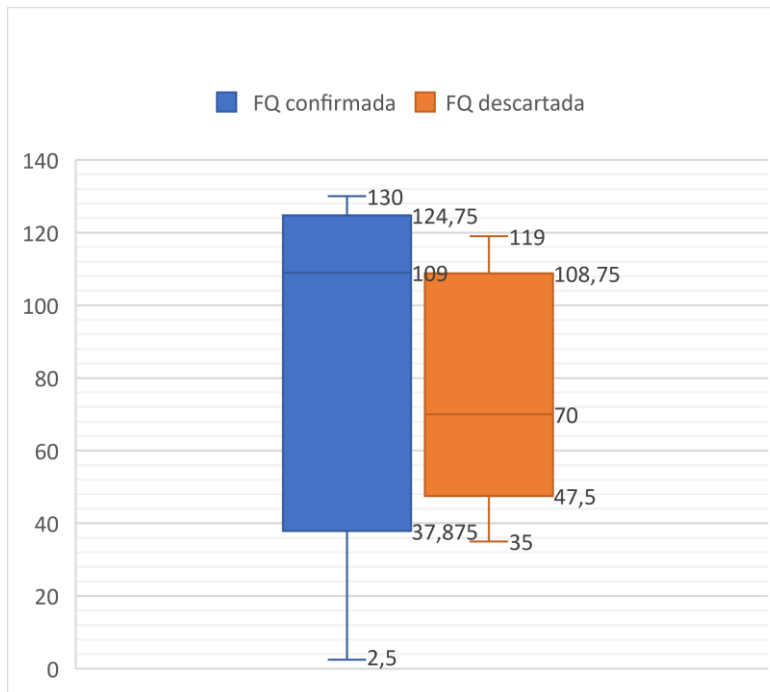
Fuente: Elaboración propia

Gráficas

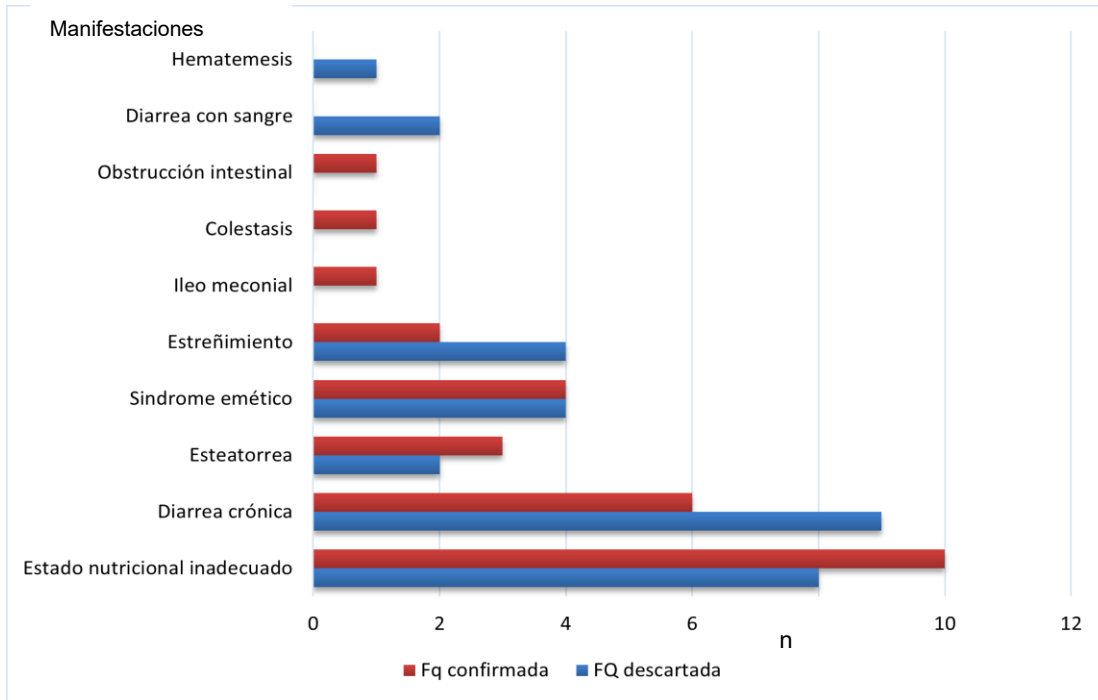
Gráfica 1. Edad de sospecha clínica en pacientes con FQ confirmada vs pacientes con FQ descartada atendidos en el HILA entre 2009 -2019



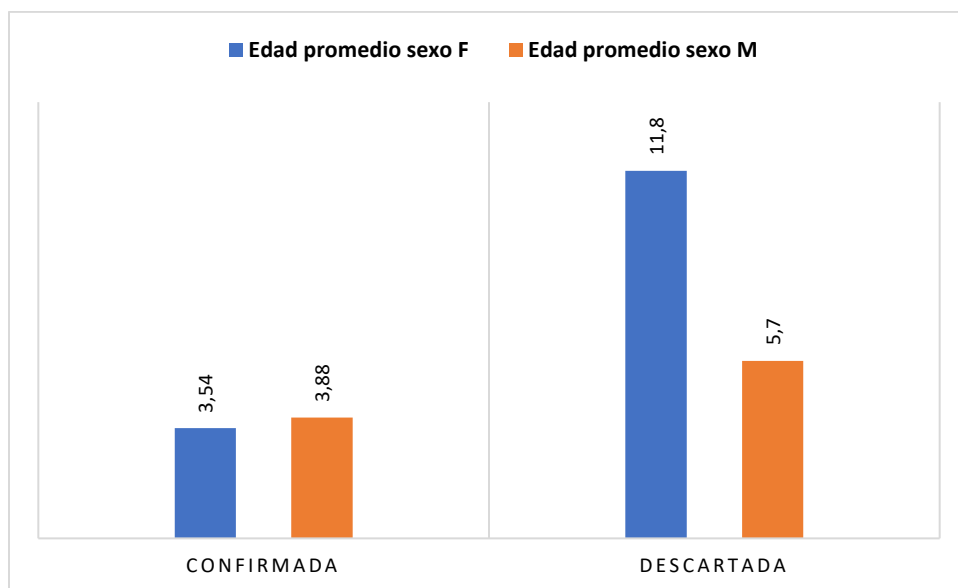
Gráfica 2. Valor de iontoforesis en pacientes con diagnóstico vs sospecha de FQ atendidos en el HILA entre 2009 -2019.



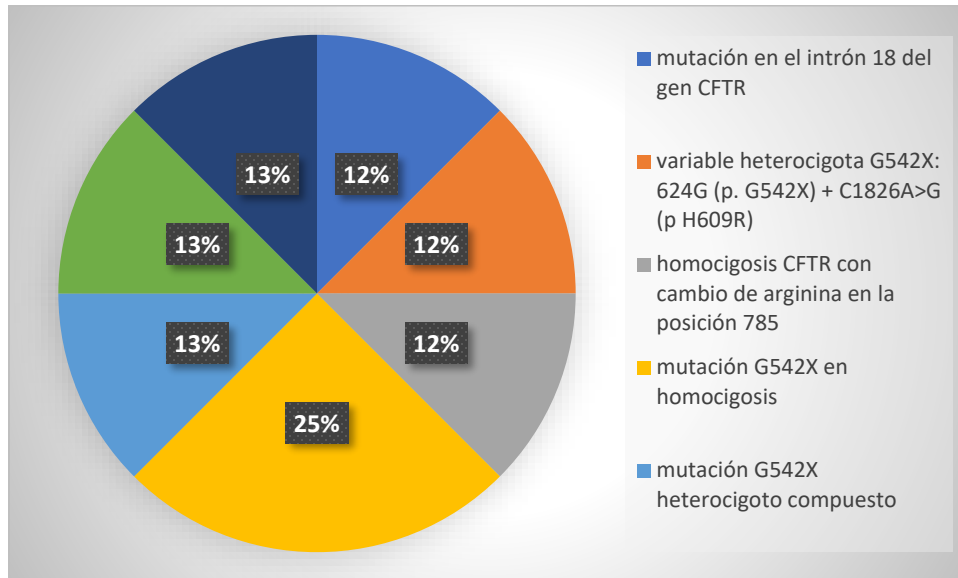
Gráfica 3. Comparación de las manifestaciones clínicas de pacientes con diagnóstico vs sospecha de FQ atendidos en el HILA entre 2009 -2019.



Gráfica 4. Comparación entre la edad promedio y el sexo de pacientes con diagnóstico vs sospecha de FQ atendidos en el HILA entre 2009 -2019.



Gráfica 5. Mutaciones en el gen *CFTR* en pacientes con FQ atendidos en el HILA entre 2009 -2019. N =8.



Fuente: elaboración propia

“Ay, de aquel niño que al ser besado en la frente sabe salado. Él está embrujado y pronto debe morir”. (Esta frase del folklore irlandés del siglo XV, atribuía el sabor salado del sudor a una brujería).

10.REFERENCIAS:

1. Enfermedades huérfanas. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/salud/publica/PENT/Paginas/enfermedades-huerfanas.aspx>. Último acceso 27.08.2020.
2. Pareja, M. L. Situación actual de las enfermedades huérfanas en Colombia 2017. Revista CES Derecho. (8) 2, julio – diciembre de 2017, 231-241.
3. Ministerio de Salud de Colombia. Guía de Práctica Clínica para la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de Fibrosis Quística. Guía N° 38. 2014.
4. Royal Brompton & Harefield. Clinical Guideline: Care of Children with Cystic Fibrosis. 2020. Disponible en: <https://www.rbht.nhs.uk/childrencf>.
5. Astudillo P. Historia de la fibrosis quística. Neumología Pediátrica. 2010; 5:2---3.
6. European Cystic Fibrosis Society. Disponible en: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-images/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSPR_Report2017_v1.3.pdf
7. De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: A disease with a new face. Acta Paediatr Int J Paediatr. 2020;109(5):893–9.
8. Boucher RC. An overview of the pathogenesis of cystic fibrosis lung disease. Adv Drug Deliv Rev. 2002;54(11):1359-1371. doi:10.1016/s0169-409x(02)00144-8
9. CFTR gene. Disponible en: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/CFTR#conditions>
10. Aquino Ruth, Protzel Ana, Rivera Juan, Abarca Hugo, Dueñas Milagros, Nestarez Cecilia et al. Frecuencia de las mutaciones más comunes del gen CFTR en pacientes peruanos con fibrosis quística mediante la técnica ARMS-PCR. Rev. perú. med. exp. salud pública. 2017; 34 (1): 62-69. <http://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2017.341.2767>.
11. Vásquez C, Aristizabal R, Daza W. Fibrosis Quística en Colombia. 2010; 5:1. 44.50.
12. Sims EJ, Clark A, McCormick J, et al. Cystic fibrosis diagnosed after 2 months of age leads to worse outcomes and requires more therapy. Pediatrics. 2007;119(1):19-28. doi:10.1542/peds.2006-1498
13. Dijk FN, McKay K, Barzi F, Gaskin KJ, Fitzgerald DA. Improved survival in cystic fibrosis patients diagnosed by newborn screening compared to a historical cohort from the same centre. Arch Dis Child. 2011;96(12):1118-1123. doi:10.1136/archdischild-2011-300449
14. Calvo-Lerma J, Hulst JM, Asseiceira I, et al. Nutritional status, nutrient intake and use of enzyme supplements in paediatric patients with Cystic Fibrosis; a European multicentre study with reference to current guidelines. J Cyst Fibros. 2017;16(4):510-518. doi: 10.1016/j.jcf.2017.03.005
15. Ratchford TL, Teckman JH, Patel DR. Gastrointestinal pathophysiology and nutrition in cystic fibrosis. Expert Rev Gastroenterol Hepatol [Internet]. 2018 Sep 2;12(9):853–62. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/17474124.2018.1502663>
16. Drossman DA, Hasler WL. Rome IV-functional GI disorders: Disorders of gut-brain interaction. Gastroenterology. 2016; 150:1257–61
17. Bolia, R., Ooi, C.Y., Lewindon, P., Bishop, J., Ranganathan, S., Harrison, J., Ford, K., van der Haak, N. and Oliver, M.R. (2018), Practical approach to the gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis. J Paediatr Child Health, 54: 609-619. doi:10.1111/jpc.13921
18. Gartner S, Mondéjar-López P, Asensio de la Cruz Ó. Protocolo de seguimiento de pacientes con fibrosis quística diagnosticados por cribado neonatal. An Pediatría. 2019;90(4): 251.e1-251.e10.
19. Bonilla A, García O. Caracterización de la Fibrosis Quística en Bogotá, Colombia y desarrollo de una propuesta de atención integral a pacientes con fibrosis quística. Pontificia Universidad Javeriana. Facultad Ciencias Económicas y Administrativas. Maestría en Salud Pública. 2015.

-
20. Mateus H, Fonseca D, Silva M. Fibrosis quística afectaría a uno de cada cinco mil recién nacidos. Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad del Rosario. 2009. Disponible en: <https://www.urosario.edu.co/Universidad-Ciencia-Desarrollo/ur/Fasciculos-Anteriores/Tomo-V-2010/Fasciculo-V-11/documentos/FASCICULO-11-FIBROSIS/>
21. Jackson A, Foley L, Daly L, et al. Delayed cystic fibrosis presentation in children in the absence of newborn screening. *Ir Med J* 2010;103(04):113–116
22. De Boeck K, Vermeulen F, Dupont L. The diagnosis of cystic fibrosis. *Presse Med*. 2017;46(6 Pt 2): e97-e108. doi: 10.1016/j.lpm.2017.04.010.
23. Silva Filho LVRF, Castañón C, Ruíz HH. Cystic fibrosis in Latin America—Improving the awareness. *J Cyst Fibros*. 2016;15(6):791–3. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569199316305094>
24. Lascano-Vaca, Y., Ortiz-Prado, E., Gomez-Barreno, L. et al. Clinical, genetic and microbiological characterization of pediatric patients with cystic fibrosis in a public Hospital in Ecuador. *BMC Pediatr* 20, 111 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12887-020-2013-6>.
25. Dankert-Roelse JE, te Meerman GJ. Long term prognosis of patients with cystic fibrosis in relation to early detection by neonatal screening and treatment in a cystic fibrosis centre. *Thorax*. 1995;50(7):712-718. doi:10.1136/thx.50.7.712
26. Van Biervliet S, de Clercq C, Declercq D, et al. Gastrointestinal manifestations in cystic fibrosis patients. *Acta Gastroenterol Belg*. 2016;79(4):481-486.
27. Katkin. Cystic fibrosis: Clinical manifestations and diagnosis. UpToDate. Agosto 2020.
28. Sabharwal S. Gastrointestinal Manifestations of Cystic Fibrosis. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* [Internet]. 2016 Jan;12(1):43–7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27330503>
29. Boussetta K, Khalsi F, Bahri Y, et al. Cystic fibrosis in Tunisian children: a review of 32 children. *Afr Health Sci*. 2018;18(3):664-670. doi:10.4314/ahs.v18i3.24
30. Sathe MN, Freeman AJ. Gastrointestinal, Pancreatic, and Hepatobiliary Manifestations of Cystic Fibrosis. *Pediatr Clin North Am*. 2016;63(4):679-698. doi: 10.1016/j.pcl.2016.04.008
31. Al Sinani S, Al-Mulaabed S, Al Naamani K, Sultan R. Cystic Fibrosis Liver Disease: Know More. *Oman Med J*. 2019;34(6):482-489. doi:10.5001/omj.2019.90
32. Corriveau S, Sykes J, Stephenson AL. Cystic fibrosis survival: the changing epidemiology. *Curr Opin Pulm Med*. 2018;24(6):574-578. doi:10.1097/MCP.0000000000000520
33. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2016;388(10059):2519–31.
34. Cystic Fibrosis – Mutation database. Disponible en: <http://www.genet.sickkids.on.ca/StatisticsPage.html>
35. Sánchez L. KY, de Mendonca E. Diagnóstico molecular de Fibrosis Quística en Venezuela. *Interna (Caracas)* 2017; 33 (1): 35 - 41; Disponible en: <https://www.svmi.web.ve/ojs/index.php/medint/article/view/414>
36. Collazo Mesa, Teresa. Fibrosis quística: mutaciones más frecuentes en la población mundial. *Rev Cubana Invest Bioméd* v.27 n.2 Ciudad de la Habana abr-jun 2008. http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002008000200004