



UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL  
**SISTEMA DE POSGRADO**  
**ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD**  
**ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA**

**TEMA:**

**Variantes genéticas en pacientes con fibrosis quística: Su impacto en la evolución clínica y en el uso de servicios hospitalarios en pacientes atendidos en el Hospital Roberto Gilbert Elizalde del 1 de enero del 2014 al 30 de junio del 2024.**

**AUTOR:**

**Pignataro Caballero, Ileana Andrea**

**Trabajo de titulación previo a la obtención del título de:  
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

**TUTOR:**

**Zambrano Navarrete, Martha Isabel**

**Guayaquil, Ecuador**

**OCTUBRE 2024**



UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

**SISTEMA DE POSGRADO**  
**ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD**  
**ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA**

**CERTIFICACIÓN**

Certificamos que el presente trabajo de titulación, fue realizado en su totalidad por **Pignataro Caballero, Ileana Andrea**, como requerimiento para la obtención del título de **Especialista en Pediatría**.

**TUTOR (A)**

f. \_\_\_\_\_

**Zambrano Navarrete, Martha Isabel**

**DIRECTOR DEL PROGRAMA**

f. \_\_\_\_\_

**Vinces Balanzategui, Linna María**

**Guayaquil, octubre del año 2024.**



UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

**SISTEMA DE POSGRADO**  
**ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD**  
**ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA**

**DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD**

Yo, **Pignataro Caballero, Ileana Andrea**

**DECLARO QUE:**

El Trabajo de Titulación, **Variantes genéticas en pacientes con fibrosis quística: su impacto en la evolución clínica y en el uso de servicios hospitalarios en pacientes atendidos en el Hospital Roberto Gilbert Elizalde del 1 de enero del 2014 al 30 de junio del 2024**, previo a la obtención del título de **Especialista en Pediatría**, ha sido desarrollado respetando los derechos intelectuales de terceros, conforme las citas que constan en el documento y cuyas fuentes se incorporan en las bibliografías o referencias. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de la presente declaración, me responsabilizo del contenido, alcance y veracidad del trabajo de titulación referido.

**Guayaquil, octubre del año 2024.**

**EL AUTOR (A)**

f. \_\_\_\_\_

**Pignataro Caballero, Ileana Andrea**



UNIVERSIDAD CATÓLICA  
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

**SISTEMA DE POSGRADO**  
**ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD**  
**ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA**

**AUTORIZACIÓN**

Yo, **Pignataro Caballero, Ileana Andrea**

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación, **Variantes genéticas en pacientes con fibrosis quística: Su impacto en la evolución clínica y en el uso de servicios hospitalarios en pacientes atendidos en el Hospital Roberto Gilbert Elizalde del 1 de enero del 2014 al 30 de junio del 2024**, cuyo contenido, criterios e ideas son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

**Guayaquil, octubre del año 2024.**

**EL (LA) AUTOR(A):**

f. \_\_\_\_\_

**Pignataro Caballero, Ileana Andrea**



## **AGRADECIMIENTO**

A quien ha estado siempre, incluso desde antes de mi llegada a este mundo.

A quien me escogió e incluyó en sus planes.

A quien me trazó una misión tan humanitaria en la tierra y a quien sin dudar me ofreció todas las herramientas para alcanzar esta tan esperada meta.

A ti, mi amor fiel, mi motor, mi faro, mi luz.

**DIOS.**

## **DEDICATORIA**

AL CIELO, a todos esos ángeles que algún día pasaron por la tierra sembrando en mí un amor desmesurado y grandes recuerdos que hoy en día me sostienen... a ustedes  
Nani, Kiki, Mary.

A mis mayores guías, acompañantes, consejeros y amigos... mis padres. Dos seres que siempre serán mi mayor ejemplo de transparencia, esfuerzo, perseverancia, preparación y superación.

A mi nueva, pequeña, inigualable y maravillosa familia: Ryan y Rachelle, un auténtico regalo del cielo... por quienes hoy vivo y suspiro. Gracias por regalarme en cada mañana esas sonrisas que me permitieron seguir adelante pese a tanto cansancio.

Y, por último, pero no menos importantes a mis incondicionales... Tika, Jessy, Michu, Kary, Sue, Landy, Pao, Vane, Eri.

El esfuerzo y sacrificio detrás de este trabajo es dedicado a todos ustedes... LOS  
AMO.

## ÍNDICE

INTRODUCCIÓN .....	2
PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN.....	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	4
JUSTIFICACIÓN Y APLICABILIDAD.....	4
OBJETIVOS .....	5
OBJETIVO GENERAL .....	5
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	5
MARCO TEÓRICO.....	6
EPIDEMIOLOGÍA .....	6
FISIOPATOLOGÍA .....	7
GENÉTICA.....	9
Clasificación funcional de las mutaciones del CFTR .....	10
MANIFESTACIONES CLÍNICAS .....	13
Manifestaciones respiratorias .....	14
Pruebas de la función pulmonar.....	18
Estudios de imagen .....	19
Manifestaciones gastrointestinales .....	19
Pancreatitis.....	20
Enfermedad pancreática exócrina .....	20
Anomalías de la motilidad intestinal .....	21
Reflujo gastroesofágico .....	21
Íleo meconial.....	21
Síndrome de obstrucción intestinal distal (SOID) .....	22
Déficit nutricional .....	23
Manifestaciones hepáticas .....	24
Manifestaciones biliares .....	25
Manifestaciones endocrinológicas.....	25
Diabetes .....	25
Crecimiento y pubertad.....	26
Manifestaciones osteoarticulares.....	26
Manifestaciones otorrinolaringológicas .....	27
Manifestaciones en el aparato reproductor.....	27
Manifestaciones en hijos de madres con fibrosis quística.....	28
Otras manifestaciones.....	28
DIAGNÓSTICO .....	29
Cribado neonatal.....	29
Test del sudor .....	30
Estudio genético .....	31
Medición del diferencial del potencial nasal transepitelial .....	31
Diagnóstico prenatal.....	31
TRATAMIENTO.....	32
Terapia pulmonar .....	32
Fisioterapia.....	32
Terapia farmacológica. ....	32
Terapia antimicrobiana .....	33
Terapia nutricional .....	34
Terapia de reemplazo de enzimas pancreáticas.....	34
Terapia de reemplazo de vitaminas liposolubles.....	35



Terapias con moduladores de CFTR .....	35
Trasplante de pulmón .....	38
MATERIALES Y MÉTODOS .....	39
METODOLOGÍA .....	39
POBLACIÓN DE ESTUDIO .....	39
Criterios de inclusión.....	39
Criterios de exclusión .....	39
MÉTODO DE MUESTREO Y RECOLECCIÓN DE DATOS .....	40
ESTRATEGIA DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	40
OPERALIZACIÓN DE LAS VARIABLES .....	41
RESULTADOS .....	46
DISCUSIÓN .....	56
LIMITACIONES .....	62
CONCLUSIONES .....	62
RECOMENDACIONES .....	63
BIBLIOGRAFÍA .....	<b>¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Operalización de variables. ....	41
<b>Tabla 2.</b> Perfil de ingreso hospitalario según sexo. ....	46
<b>Tabla 3.</b> Frecuencias de tipo de patrón respiratorio según el tipo de mutación genética. .....	50
<b>Tabla 4.</b> Prueba t de student para la determinación de diferencias en las medias de puntajes de pruebas de función pulmonar durante la primera y última valoración durante el periodo de estudio. ....	51
<b>Tabla 5.</b> Clasificación de mutaciones acorde a su frecuencia alélica.....	60

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Clasificación de las mutaciones del gen CFTR acorde a su clase funcional. .....	12
<b>Figura 2.</b> Comparación del Índice Peso/Talla durante la primera y última valoración en niños menores de 5 años.....	47
<b>Figura 3.</b> Comparación del IMC durante la primera y última valoración en pacientes mayores de 5 años. ....	48
<b>Figura 4.</b> Distribución de los casos según tipo de mutación. ....	49
<b>Figura 5.</b> Tipos de mutación genética según su descripción en la literatura.....	49
<b>Figura 6.</b> Tipos de mutación genética según severidad de la afectación pulmonar. .	50
<b>Figura 7.</b> Tipo de patrón respiratorio según la severidad de afectación. ....	52
<b>Figura 8.</b> Tipo de patrón respiratorio durante la primera valoración según grupos de sexo. ....	52
<b>Figura 9.</b> Requerimiento de ingreso a UCI según la severidad de afectación pulmonar. .....	54
<b>Figura 10.</b> Requerimiento de ingreso a UCI según el tipo de patrón respiratorio. ...	54
<b>Figura 11.</b> Requerimiento de ingreso a UCI según el tipo de mutación genética. ....	55
<b>Figura 12.</b> Frecuencias absolutas y relativas de gérmenes respiratorios aislados por cultivo de esputo. ....	56

## ABREVIATURAS

**ADN:** Ácido desoxirribonucleico

**ALT:** Alanina aminotransferasa

**ARNm:** Ácido ribonucleico mensajero.

**AST:** Aspartato aminotransferasa

**ATP:** Adenosín trifosfato.

**CFTR:** Regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística.

**Cl-:** Cloro.

**DPT:** Diferencia de potencial transepitelial.

**ENaC:** Canal epitelial de sodio.

**ETI:** Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor.

**FDA:** Administración de Alimentos y Medicamentos.

**FEV1:** Volumen espiratorio forzado en 1 segundo.

**FEV1/FVC:** Relación entre el volumen espiratorio forzado en 1 segundo y la capacidad vital forzada.

**FQ:** Fibrosis quística

**FVC:** Capacidad vital forzada.

**GGT:** Gamma glutamil transpeptidasa.

**HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>:** Bicarbonato.

**IMC:** Índice de masa corporal.

**IL:** Interleucina.

**IRT:** Tripsinógeno inmunorreactivo.

**IT:** Índice de Tiffeneau.

**LCI:** Índice de aclaramiento pulmonar.

**LT:** Leucotrienos.

**MAPK:** Quinasas activadas por mitógenos.

**MBW:** Lavado mediante múltiples respiraciones.

**MSD:** Dominios transmembrana pseudosimétricos.

**MyD88:** Proteína de diferenciación mieloide primaria.

**NBD:** Dominios de unión nuclear.

**NF- $\kappa$ B:** Factor nuclear kappa B.

**PERT:** Terapia de sustitución de enzimas pancreáticas.

**rhDNasa;** Desoxiribonucleasa sintética obtenida por tecnología recombinante humana.

**SARM:** Staphylococcus aureus resistente a meticilina.

**SOID:** Síndrome de obstrucción intestinal distal.

**TH17:** Linfocitos T colaboradores 17.

**TLR:** Receptores tipo Toll.

**TNF- $\alpha$ :** Factor de necrosis tumoral alfa.

**VEMS:** Volumen espiratorio máximo por segundo.

## RESUMEN

**Introducción:** La fibrosis quística (FQ) es una entidad autosómica recesiva preponderante en la raza caucásica, originada por mutaciones en el gen que codifica la proteína CFTR. **Objetivo:** Determinar el impacto de las diferentes variantes genéticas sobre la evolución clínica y el uso de servicios hospitalarios. **Métodos:** Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo, de corte transversal, en pacientes entre 1 mes hasta los 17 años 11 meses de edad, atendidos en el Hospital Roberto Gilbert Elizalde del 1 de enero del 2014 al 30 de junio del 2024. **Resultados:** Fueron 33 pacientes con estudio genético realizado, en su mayoría de sexo masculino, con una mediana de 4 ingresos hospitalarios por paciente y un promedio de estancia hospitalaria total de 15,75 días. La mutación más común fue *F508del*, asociada a diferentes grados de severidad en la afectación pulmonar, 65% de casos en estado heterocigoto, con reporte de 3 variantes no documentadas anteriormente. La valoración del estado nutricional no arrojó diferencias significativas entre las mediciones iniciales y finales. El índice de Tiffeneau presentó una diferencia estadísticamente significativa durante el periodo de estudio. El patrón respiratorio predominante fue el restrictivo, asociado con afectación severa y moderada. **Conclusiones:** La severidad, pronóstico y calidad de vida de estos pacientes, se sostiene tanto en el compromiso de su función pulmonar como de su estado nutricional. Existen nuevas variantes propias de la población ecuatoriana.

**PALABRAS CLAVES:** Fibrosis Quística; Regulador De La Conductancia Transmembrana De La Fibrosis Quística (Cftr); Autosómica Recesiva; Mutación; Variante Genética; Función Pulmonar; Recursos Hospitalarios.

## ABSTRACT

**Introduction:** Cystic fibrosis (CF) is an autosomal recessive entity preponderant in the Caucasian race, caused by mutations in the gene that encodes the CFTR protein. **Objective:** To determine the impact of the different genetic variants on the clinical course and the use of hospital services. **Methods:** An observational, retrospective, descriptive, cross-sectional study was carried out in patients between 1 month and 17 years 11 months of age, treated at the Roberto Gilbert Elizalde Hospital from January 1, 2014 to June 30, 2024. **Results:** There were 33 patients with a genetic study performed, mostly male, with a median of 4 hospital admissions per patient and an average total hospital stay of 15.75 days. The most common mutation was F508del, associated with different degrees of severity in lung involvement, 65% of cases in heterozygous state, with report of 3 previously undocumented variants. The assessment of nutritional status did not show significant differences between the initial and final measurements. The Tiffeneau index showed a statistically significant difference during the study period. The predominant respiratory pattern was restrictive, associated with severe and moderate involvement. **Conclusions:** The severity, prognosis and quality of life of these patients is supported by both the compromise of their lung function and their nutritional status. There are new variants specific to the Ecuadorian population.

**KEY WORDS:** Cystic Fibrosis; Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (Cftr); Autosomal Recessive; Mutation; Genetic Variant; Pulmonary Function; Hospital Resources.

## INTRODUCCIÓN

La Fibrosis Quística (FQ), es un trastorno genético autosómico recesivo, que fue descrito por primera vez en 1938 por Dorothy Andersen, potencialmente mortal, provocada por mutaciones en el gen que codifica la proteína CFTR, un canal de cloruro presente en las superficies epiteliales (1,2,3,4,5,6). Su incidencia varía considerablemente acorde a la raza o etnia, siendo más común en la población caucásica (1,6,7). Aunque se conocen más de 2000 mutaciones que la provocan, todas afectando el transporte de cloruro y bicarbonato en las células epiteliales, la más común es la delección F508, mutación de clase funcional II, que está presente en aproximadamente el 90 % de los pacientes, causando afectación en el transporte de cloruro y bicarbonato en las superficies de las células epiteliales disminuyendo la secreción de cloruro y aumentando la reabsorción de sodio (1,2,6–8).

Las mutaciones se pueden clasificar en siete clases funcionales acorde a su defecto, reflejando anomalías en la síntesis, estructura y función de la proteína CFTR. Las clases I a III presentan poca o ninguna función CFTR, lo que conlleva a la presentación de un fenotipo más severo, mientras que las clases IV a VII conservan alguna función residual y son menos graves (1,8,9). Para que una persona padezca esta condición, debe heredar dos variantes dañinas del CFTR (7,8). La progresiva enfermedad pulmonar es una de las principales causas de morbimortalidad, debido a la presencia de secreciones espesas en las vías respiratorias, que causan inflamación, infecciones crónicas y exacerbaciones pulmonares agudas (10,11). Las principales bacterias aisladas en cultivos de esputo son *Haemophilus influenzae*, *S. aureus*, en las etapas iniciales de la enfermedad pulmonar, así como *Staphylococcus aureus* resistente a la metilina (SARM), *Pseudomona aeruginosa* y *Burkholderia cepacia* que son más comunes en las etapas avanzadas (3,5,7,8). Además, estos pacientes son más propensos a infecciones virales, que se asocian a exacerbaciones, describiéndose también un aumento en las reacciones al *Aspergillus*, lo que contribuye aún más al deterioro crónico de la función pulmonar (9). Sin embargo, pese a que las manifestaciones clásicas comprenden una tríada de infecciones pulmonares recurrentes, esteatorrea y desnutrición, esta es una enfermedad multisistémica debido a la presencia de CFTR en diversos órganos (1,9–11). Puede presentarse además de estas manifestaciones, con enfermedad pancreática, reflujo gastroesofágico, ileo meconial, síndrome de



obstrucción intestinal distal, enfermedad hepatobiliar, diabetes y otros trastornos metabólicos, trastornos en la mineralización ósea, en la salud reproductiva y mental. El diagnóstico se establece mediante una prueba de detección neonatal positiva, signos o síntomas que sugieran la enfermedad, antecedentes familiares de fibrosis quística en un familiar de primer grado y una de las siguientes condiciones: nivel elevado de cloruro en sudor  $\geq 60$  mmol/L, identificación de variantes patogénicas bialélicas de CFTR en pruebas genéticas o la medición de la diferencia del potencial epitelial transmembrana nasal (5). Habitualmente, se ha tratado únicamente de manera sintomática pero el desarrollo de terapias moduladoras ha marcado el inicio de una nueva etapa centrada en la raíz de la enfermedad: la proteína CFTR defectuosa (12). Esto ha llevado a un cambio demográfico importante, ya que en América Latina la esperanza de vida a principios de la década de 1990 era de solo 9 años y en países desarrollados de solo 30 años aproximadamente, sin embargo, los recientes avances médicos tanto genéticos como tecnológicos, especialmente la aprobación por la FDA en el 2019 de la terapia moduladora Trikafta (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor), el uso intensivo de antibióticos y el soporte nutricional adecuado han permitido que la esperanza de vida actual supere los 50 años en promedio (2,6,7,11). En un paciente con FQ, la medicación y la estancia hospitalaria contribuyen a la mayor parte del costo total de la enfermedad. La piedra angular en el tratamiento, es sin duda una pronta y oportuna intervención para así prevenir el deterioro progresivo de la función pulmonar (13). Sin embargo, a pesar de todos estos avances, los desafíos actuales encierran la urgencia de iniciar nuevas líneas de investigación hacia nuevos enfoques terapéuticos.

# **PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN**

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La FQ presenta un significativo compromiso multisistémico, con crucial afectación de la función pulmonar, disminuyendo la calidad y acortando la esperanza de vida de los pacientes.

## **JUSTIFICACIÓN Y APLICABILIDAD**

A pesar de que la prevalencia de FQ en América Latina sea de aproximadamente 1:4000-14,000 latinoamericanos y su incidencia en Ecuador de 1: 11.250 nacidos vivos, cifras nada despreciables, el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos de Ecuador, entidad encargada de normar, coordinar y valorar la producción de la información estadística oficial proveniente del Sistema Estadístico Nacional, e instituciones asociadas, no cuentan con un reporte periódico de la población afecta con esta enfermedad en el país, por lo que el fin de esta investigación pretende conocer las variantes genéticas que con mayor frecuencia afectan a los ecuatorianos, así como su repercusión en la evolución clínica de la enfermedad. Además, se busca concientizar sobre el impacto en la utilización de recursos hospitalarios que conlleva esta condición, tomando al Hospital Roberto Gilbert Elizalde como un referente no solo provincial sino también nacional para el tratamiento de estos pacientes.

La realización del presente trabajo busca ser un gran aporte al progreso investigativo y científico del país, y de esta forma ser una base amplia y representativa para el inicio de nuevas líneas investigativas. Conociendo el impacto que tiene esta enfermedad, no solo en el entorno personal y familiar de cada paciente, sino también en los costos que representan su abordaje y manejo para el sistema de salud que lo respalda, vinculando cada variable de estudio a las diferentes variantes genéticas halladas, sin duda alguna mostrará otra perspectiva de la enfermedad, y de esta manera impulsará a lograr y brindar una mejor atención y soporte en la calidad de vida del paciente centrandose un especial interés en la pesquisa diagnóstica temprana y en la instauración de nuevas alternativas terapéuticas, como la terapia moduladora, la cual es la terapia dirigida más avanzada para mutaciones específicas y con esto disminuir el número de exacerbaciones respiratorias, mejorar o detener el deterioro de la función pulmonar,

lograr una mejoría del estado nutricional de los pacientes y obtener resultados más favorables en el test del sudor.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Determinar el impacto de la variante genética de fibrosis quística, sobre la evolución clínica y el uso de servicios hospitalarios en pacientes atendidos desde el 1 de enero del 2014 hasta el 30 de junio del 2024 en el Hospital Dr. Roberto Gilbert Elizalde.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Conocer la población afecta por Fibrosis Quística que cuenta con estudio genético, atendida en el Hospital Dr. Roberto Gilbert Elizalde, desde el 1 de enero del 2014 hasta el 30 de junio del 2024, según sexo, edad al diagnóstico y procedencia.
2. Describir el perfil de ingresos hospitalarios y/o valoraciones ambulatorias de los pacientes con fibrosis quística acorde a la mutación genética.
3. Establecer la relación entre la función pulmonar y la variante genética.
4. Identificar cuáles son los gérmenes más frecuentemente aislados en el árbol bronquial de los pacientes fibrosis quística.
5. Definir la relación entre el compromiso del estado nutricional y la variante genética.

## MARCO TEÓRICO

### EPIDEMIOLOGÍA

La Fibrosis Quística (FQ), es un trastorno genético autosómico recesivo, que fue descrito por primera vez en 1938 por Dorothy Andersen, potencialmente mortal, provocada por mutaciones en el gen que codifica la proteína CFTR. Su incidencia varía considerablemente acorde a la raza o etnia, siendo más común en la raza caucásica, con una incidencia general de 1 en 2.500 nacidos vivos, siendo la prevalencia de 1 en 1.600-14.000 recién nacidos vivos en América Latina, 1 en 15.000 personas de ascendencia africana, 1 en 35.000 personas de ascendencia asiática y de 1 en 2000 a 4000 europeos aproximadamente. En EE. UU, se estima que uno de cada 3.500 estadounidenses es portador de la enfermedad (1,6,7,14).

Hasta la década de 1980, el promedio global de la esperanza de vida de estos pacientes era de aproximadamente 18 años y los tratamientos eran escasos, introduciéndose a partir de entonces el agente mucolítico Desoxirribonucleasa I recombinante humana (rhDNasa) y varios antibióticos para inhalación (9). Incluso en América Latina, la esperanza de vida a principios de la década de 1990 era de solo 9 años y en Ecuador, el Ministerio de Salud Pública publicó en el 2013, que el promedio de esperanza de vida era de 9,5 años, lo que contrastaba significativamente con los datos de países desarrollados (15); sin embargo, los recientes avances médicos tanto genéticos como tecnológicos, especialmente la aprobación en el 2019 por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de la terapia moduladora Trikafta (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor), el uso intensivo de antibióticos y el soporte nutricional adecuado han permitido que la esperanza de vida actual supere los 50 años en promedio, e incluso algunos llegan a vivir hasta los ochenta años, informando una supervivencia en países como Canadá de 52,1 años, 47,4 años en Estados Unidos y 47,3 años en el Reino Unido (2,6,7). Sin embargo, en naciones de ingresos medios y bajos como Brasil, Sudáfrica e India, estas cifras son llamativamente inferiores (9).

La guía de manejo de FQ del Ministerio de Salud Pública del Ecuador hacia el 2013 reportó una incidencia en nuestro país de 1:11.252 RN (15). Sin embargo, según el servicio de neumología del Hospital Carlos Andrade Marín y la Clínica de Fibrosis Quística de esta institución, se atiende aproximadamente entre 10 y 20 pacientes

mensualmente con esta enfermedad o con sospecha de tenerla, siendo la incidencia para el 2023 de 1 por cada 12.000 habitantes, con aproximadamente 23 niños naciendo anualmente con esta afección, siendo el 60 % de los nuevos diagnósticos realizados a través del tamizaje neonatal (14,16).

## **FISIOPATOLOGÍA**

El CFTR se expresa en varios tejidos epiteliales, especialmente en las vías respiratorias tanto proximales como distales y en las glándulas submucosas; el sistema digestivo, especialmente en las vías biliares, el páncreas y las criptas de Lieberkühn; y en el tracto reproductivo, tubos seminíferos, conductos deferentes y cavidad uterina (7,8). La alteración existente en el transporte iónico que se lleva a cabo en la superficie apical de los epitelios provoca una alta absorción de sodio y agua por las células epiteliales lo que conlleva a un aumento de la viscosidad de las secreciones celulares (3). En condiciones normales, CFTR actúa como una compuerta acoplada a los ciclos de ATPasa mediante la dimerización del NBD, lo que induce la apertura de una cavidad en el dominio transmembrana hacia el lado extracelular, permitiendo el flujo de aniones selectivos. En el sistema respiratorio, CFTR gradúa el pH in situ al permitir que el  $\text{Cl}^-$  y  $\text{HCO}_3^-$  salgan de la célula, además de facilitar que el canal epitelial de sodio (ENaC) transporte sodio al interior de la célula. El líquido de la superficie de las vías respiratorias tiene normalmente un Ph de aproximadamente 7. Sin embargo, en la FQ, el pH es incluso ocho veces más ácido secundario a la insuficiente secreción de aniones  $\text{Cl}^-$  y  $\text{HCO}_3^-$  al espacio extracelular, provocando alteraciones en las presiones osmóticas y en la electroneutralidad, lo que ocasiona una absorción excesiva de agua y sodio. De esta forma, la ausencia o mal funcionamiento de los ENaC en las membranas apicales del epitelio pulmonar o glandular, incrementa la viscosidad del moco, dificultando su depuración en las vías aéreas, acarreado infecciones pulmonares crónicas, disfunción hepática y pancreática, así como una disminución de la fertilidad (1,7). La falta de secreción de  $\text{HCO}_3^-$  lleva a la producción de líquidos biológicos anormalmente ácidos. Esto justifica el desarrollo de insuficiencia pancreática ya que la falta de alcalinización del jugo pancreático provoca la precipitación de proteínas en un jugo poco alcalino y la activación prematura de las enzimas digestivas (8).

Además, se ve comprometida la función de las células del sistema inmune al favorecer la producción de sustancias oxidativas tóxicas y al incrementar la capacidad de supervivencia de algunas bacterias, todo esto gracias a la reducción de la eficacia de los péptidos antimicrobianos. La acelerada e irreversible respuesta inflamatoria a nivel pulmonar se caracteriza por un aumento de las citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ ) y leucotrienos LTB<sub>4</sub> y LTE<sub>4</sub>, acompañados de una considerable disminución en la secreción de citocinas antiinflamatorias, especialmente IL-10, y de mediadores de la inflamación, como la lipoxina A<sub>4</sub>, independientemente de la presencia de bacterias, infiriendo que estas alteraciones intrínsecas del CFTR pueden estar presentes al inicio de la inflamación, pudiendo ser el fenómeno inicial que da origen a la enfermedad, precediendo incluso a la infección. Es así que hasta en los lavados broncoalveolares en lactantes sin infección se confirma un valor de polimorfonucleares 100 veces mayor que en controles sanos. Incluso el déficit de CFTR tiene un impacto sustancial en la producción de glutatión, lo que explica la disminución de la respuesta oportuna del organismo frente al estrés oxidativo (8).

La inflamación y la infección crónica, en última instancia, perpetúan un proceso inmunopatológico excesivo y continuo que provoca lesiones en el tejido pulmonar y el desarrollo de una enfermedad pulmonar obstructiva crónica sobreinfectada provocando la formación de un epitelio displásico, donde los receptores bacterianos quedan expuestos, facilitando la adhesión bacteriana y finalmente la destrucción del parénquima. La infección crónica y la respuesta a los patógenos, a su vez, incrementan la inflamación. Otros factores endógenos, como las proteasas, a través de receptores tipo Toll (TLR), activan la vía del factor nuclear kappa B (NF-Kb) dependiente de proteína de diferenciación mieloide primaria (MyD88) y la respuesta de interferón tipo I dependiente de la vía de quinasas activadas por mitógenos (MAPK). Por último, otros factores celulares, como el aumento de linfocitos T colaboradores (TH17) también podrían estar involucrados en la quimioatracción de los polimorfonucleares. La falta de poder bactericida local dado a un pH anormalmente ácido que inactiva a los péptidos de defensa del huésped, aumenta la probabilidad de infección (8).

La proteína CFTR también está presente en los epitelios de los órganos exocrinos como las glándulas sudoríparas, provocando una pérdida excesiva de sal en el sudor, observación realizada por primera vez por el Dr. Paul di Sant'Agnesse en 1948, al tratar

a bebés con FQ deshidratados durante una ola de calor en Nueva York (1,8). También afecta a las glándulas salivales, glándulas submucosas situadas en duodeno proximal (Brunner), criptas intestinales, córnea, neuronas hipotalámicas, linfocitos, células musculares cardíacas y del músculo liso de la aorta, entre otras, además de osteoblastos, lo que justifica la osteopenia y la reducción en la masa ósea que se observa en algunos de estos pacientes (8).

## **GENÉTICA**

La FQ es un trastorno genético autosómico recesivo que acorta la vida, provocado por mutaciones en el gen que codifica una proteína transmembrana de 1.480 aminoácidos conocida como la proteína CFTR, un canal de cloruro presente en las superficies epiteliales regulado por c-AMP (1–6,8). Cerca de 2,000 mutaciones en este gen se han descrito hasta la actualidad, aunque de estas menos de 150 se reconocen como causantes de enfermedades, incluso hay mutaciones reportadas como patogénicas, probablemente patogénicas y de significado incierto (1,17,18). El gen de la mucoviscidosis, como también se la conoce a la fibrosis quística, se localiza en el brazo largo del cromosoma 7 (7q31-3), abarcando 250 kilobases de ADN y estando organizado en 27 exones (8). Estructuralmente, CFTR es una glucoproteína de membrana con una arquitectura típica de 12 hélices, que incluye dos dominios transmembrana pseudosimétricos (MSD) y dos dominios de unión nuclear (NBD) que se unen e hidrolizan ATP (7).

Para que una persona lo padezca, debe heredar dos variantes dañinas del CFTR. Si ambos padres son heterocigotos para una variante patogénica del CFTR, cada hermano de un individuo afectado tiene al momento de la concepción un 25% de probabilidad de estar afectado, un 50% de ser heterocigoto y un 25% de no heredar ninguna de las variantes patogénicas familiares (1,3–5).

Las mutaciones de la FQ son principalmente de tipo funcional: Las de sentido erróneo que representan un 40% del total, los desplazamientos del marco de lectura que abarcan el 16%, defectos de empalme en el 12%, mutaciones sin sentido en el 8%, grandes inserciones/deleciones en el 3% y mutaciones en el promotor que representan únicamente el 0,8% (8).

Variantes exónicas de CFTR: Representa el 68% de las variantes reportadas. Las sustituciones de nucleótidos en los exones pueden dar como resultado variantes sin sentido en el 39%, caracterizadas por un cambio de la secuencia que da como resultado a un codón de terminación en vez de un codón específico de un aminoácido produciendo así una proteína más corta, no funcional; variantes con sentido erróneo se presentan en el 8%, en la que la sustitución de un solo par de bases conlleva la traducción de un aminoácido distinto; variante de empalme, aquella que altera o suprime la secuencia específica que genera una transcripción anormal que no produce una proteína CFTR funcional. Ejemplos de estas variantes incluyen la variante N1303K y G551D (19).

Variantes intrónicas de CFTR: Se caracterizan por alterar el empalme y dar lugar a transcripciones anormales que producen una proteína no funcional. Una de las consecuencias más comunes es la omisión parcial o total de exones, donde un exón se elimina y, por ende, no aparece en el ARNm. Ejemplo de estos son las variante c.2657+5G>A y la variante c.1585-1G>A (19).

Reordenamientos en el gen CFTR: Afectan al 1-2% de los pacientes e incluyen grandes duplicaciones o deleciones que afectan uno o más exones de CFTR (19).

### **Clasificación funcional de las mutaciones del CFTR**

Se clasifican en siete clases (Figura 1) según su defecto, reflejando anomalías en la síntesis, estructura y función de la proteína CFTR (1,8).

Clase I, ausencia de síntesis de la proteína. Incluye mutaciones sin sentido que generan proteínas truncadas debido a un codón de parada prematuro (Ej. G542X), desplazamientos del marco de lectura (Ej. 3905insT) y mutaciones de empalme que resultan en un codón de parada prematuro, ya sea al inicio (Ej. 1717-1G→A) o por desplazamiento del marco. Otros ejemplos son: p.W1282X y p.R553X (7,8,20).

Clase II, contribuyen a un mal plegamiento de la proteína, que se degrada rápidamente, afectando su tráfico hacia la superficie celular, resultando en una severa disminución de la actividad de la misma. La mutación F508del es el ejemplo más común, que corresponde a la deleción de tres pares de bases (CTT) que codifican la fenilalanina en



la posición 508 del dominio NBD1. Otros ejemplos son la mutación p.I507del y p.N1303K (7,8,20).

Clase III, defecto de activación. La proteína CFTR se crea y llega a la superficie celular, pero no es funcional ya que hay un defecto en la activación y apertura del canal, por lo que también es conocida como "mutaciones de compuerta". Ej. p.G551D, p.S549N y p.V520F (7,8,20).

Clase IV, defecto de conductancia, reduciendo el transporte de iones. Abarca mutaciones de sentido erróneo en los MSD que dan lugar a la conformación del poro del canal, lo que resulta en una disminución del flujo de iones y/o alteraciones en la selectividad iónica. Ejemplo: mutación R117H, p.D1152H y p.R347P (7,8,20).

Clase V, disminución de la síntesis de proteína, generando cantidades insuficientes de la misma, conllevando así a una reducción en la expresión de esta en la membrana celular y resultando finalmente en una disminución del transporte de iones. Ej. c. 3140-26A>G, c. 621+1G>T, c. 2780+5G>A, p.A455E, c. 3849+10C>T (7,8,20).

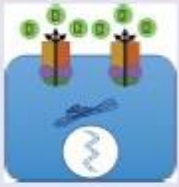



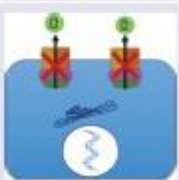



Clase VI, defecto de estabilidad de la proteína madura con un aumento del recambio. Se produce una proteína CFTR menos estable, con una disminución de la vida media de la misma. Ej. c. 4326delTC, p.Gln1412X (7,8,20).

Clase VII, defecto en el que no se sintetiza ARN mensajero (ARNm) y por lo tanto no se forma proteína CFTR. Ejemplo: Dele2,3 (7).

La mutación más común es la F508del, presente en aproximadamente el 90 % de los pacientes, que es una mutación de clase II, causando desregulación en los ENaCs, disminuyendo la secreción de cloruro y aumentando la reabsorción de sodio en las superficies epiteliales. Aproximadamente el 44,2% de los individuos con fibrosis quística son homocigotos para la F508del, un 40,5% tiene una copia de la F508del y otra variante, mientras que el 15,3% presenta dos variantes distintas de la F508del. Es importante definir, que las variantes específicas del CFTR que posee un paciente determinan la cantidad de proteína funcional disponible y se correlacionan parcialmente con la gravedad fenotípica y la afectación de órganos (1-3,5,7,8).

Otras mutaciones conocidas que pueden provocar manifestaciones de la FQ incluyen G542X, W1282X, R553X, G551D y otros genes modificadores, que en conjunto

explican aproximadamente el 17 % de la variabilidad fenotípica. Aunque estas mutaciones pueden impactar los 27 exones, hay regiones preferenciales como los exones 4, 7 y 10 (donde se localiza F508), que contienen un número elevado de mutaciones (6,8).

Classification of CFTR mutations	Description	Examples
Normal	 The CFTR protein is found on the cell surface and functions properly, allowing chloride and water transfer.	—
Class I	 No protein production: No CFTR protein synthesis	p.G542X p.W1282X p.R553X
Class II	 Traffic defects: CFTR protein is created but is misfolded, preventing it from reaching the cell surface	p.F508del p.N1303K p.I507del
Class III	 Defective regulation: CFTR protein is created and reaches the cell surface, but there is a defect in the channel opening	p.G551D p.S549N p.V520F
Class IV	 Decreased conductance: There is a defect in ion transport through the CFTR protein, resulting in a poor outflow of ions from the cell	p.R117H p.D1152H p.R347P
Class V	 Reduced amount: CFTR protein is created but in insufficient quantities, resulting in decreased ion transport	c. 621+1G>T c. 3849+10C>T c. 2780+5G>A p.A455E c. 3140-26A>G
Class VI	 Increased turnover: A decrease in the half-life of the CFTR protein occurs, causing accelerated turnover of the CFTR protein	c. 4326delTC p.Gln1412X
Class VII	 No mRNA: No mRNA is synthesized, no CFTR protein is formed	Dele2,3 (21kb)

CFTR, cystic fibrosis transmembrane conductance regulator; mRNA, messenger ribonucleic acid.

**Figura 1.** Clasificación de las mutaciones del gen CFTR acorde a su clase funcional.  
Fuente: Jaime A. López-Valdez et al. Cystic fibrosis: current concepts (7).

A menudo, las mutaciones pueden provocar múltiples mecanismos de falla proteica, por lo que pueden clasificarse en más de una clase (20). La presencia simultánea de variantes de clase I, II o III en ambas copias del gen CFTR de un paciente suele estar relacionada con un fenotipo severo, particularmente con insuficiencia pancreática. En cambio, la presencia simultánea de variantes de clase IV, V o VI, que generan una proteína con cierta función residual o variantes graves, se asocia habitualmente con un fenotipo leve, como la suficiencia pancreática (8,19).

La mayor parte de las formas homocigóticas F508del son insuficientes en función pancreática. Las formas que conservan esta función generalmente se presentan con una enfermedad pulmonar menos grave, ausencia de complicaciones hepatobiliares y de íleo meconial. La segunda mutación podría atenuar el efecto de una primera mutación de fenotipo grave, dado que las mutaciones leves tienen un efecto dominante. Ciertas mutaciones han sido relacionadas con formas leves y tardías, como los trastornos pulmonares moderados (tales como tos crónica, cambio en las secreciones, asma, bronconeumonía recurrente, etc.) que son más comunes en adultos con función pancreática normal (8).

## **MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

El tipo específico de mutación en el gen CFTR influye en la cantidad y función del CFTR, lo cual afecta directamente sobre la severidad del compromiso del fenotipo clínico. Menos del 1% de CFTR en la membrana se relaciona con manifestaciones graves, el 5% con prueba de sudor patológica sin presentar obligatoriamente manifestaciones clínicas, el 10% con una forma de presentación leve y el 50% con heterocigosidad. Sin embargo, otros factores genéticos, como polimorfismo de CFTR y la presencia o no de genes modificadores, así como epigenéticos o ambientales probablemente expresen la alta variabilidad en la expresión fenotípica de la enfermedad (8,11).

El fenotipo de la fibrosis quística se caracteriza por enfermedad pulmonar progresiva, insuficiencia pancreática exocrina que resulta en malabsorción gastrointestinal, anomalías intestinales que resultan en desnutrición, crecimiento deteriorado y otra variedad de manifestaciones, como sinusitis y diabetes (17). Una de las manifestaciones clásicas de la FQ comprenden una tríada de infecciones recurrentes

de los senos paranasales y los pulmones, esteatorrea y desnutrición (1). Los síntomas de presentación pueden variar según la edad en el momento del diagnóstico y pueden estar relacionados con el genotipo (7).

Entre los principales criterios de ingreso hospitalario en estos pacientes se encuentran: la frecuente exacerbación respiratoria, cultivos con aislamientos positivos a bacterias resistentes que ameritan terapéutica endovenosa, mala respuesta a tratamiento ambulatorio, complicaciones graves como lo son la hemoptisis y el neumotórax, cirugía electiva (gastrostomía, colocación de catéter venoso central, resección de pólipo nasal), trastorno hidroelectrolítico, complicaciones nutricionales, digestivas como pancreatitis y/o obstrucción intestinal, así como endocrinológicas en el caso de descompensación de la diabetes (21).

### **Manifestaciones respiratorias**

Se observan en el 80% de los lactantes y preescolares, y en aproximadamente el 75% durante el primer año de vida (7,8). La insuficiencia respiratoria impacta indudablemente en el pronóstico de la enfermedad, siendo responsable del 90% de la mortalidad en estos pacientes, conllevando un proceso de broncopatía obstructiva crónica, dilataciones bronquiales, enfisema con destrucción del parénquima y, por último, insuficiencia respiratoria crónica mortal (8,9).

Los síntomas son inespecíficos e incluyen en menores de un año, tos seca y repetitiva, taquipnea persistente, aumento ligero del diámetro anteroposterior del tórax, disminución de la expansión del tórax superior, retracción intercostal persistente, bronquitis o bronquiolitis recurrentes (7,8). Niños mayores y adolescentes pueden mostrar obstrucción bronquial y expectoración mucopurulenta persistente entre episodios agudos de sinusitis, bronquitis o neumonías recurrentes, asma que no responde al tratamiento convencional, poliposis nasal u otros hallazgos al examen físico como hipocratismo digital, así como bronquiectasias en estudios de imagen, con o sin hemoptisis, siendo la cianosis catalogada como un signo tardío (1,7). La broncopatía evoluciona de forma crónica con episodios de exacerbación, los mismos que son los principales responsables del deterioro de la función pulmonar, en los que la expectoración se torna abundante y purulenta, la tos se intensifica y la disnea se empeora. Entre otros signos asociados, están astenia, anorexia y pérdida de peso, contribuyendo todos al deterioro del estado general. En adultos, la disminución anual

del volumen espiratorio máximo por segundo (VEMS) es el doble en pacientes con exacerbaciones respiratorias en comparación con aquellos sin ellas. Como marcadores tempranos de insuficiencia respiratoria tenemos la pesquisa de un deterioro nutricional y la disminución de la calidad del sueño (8).

La hemoptisis se presenta anualmente en el 3% de los pacientes, siendo con frecuencia el resultado de sobreinfecciones e inflamaciones crónicas que conducen a la erosión de las arterias bronquiales hipertrofiadas hacia las vías respiratorias. Un factor que puede contribuir a su presentación es el déficit de vitamina K, ya sea por malabsorción o enfermedad hepática. Su manejo acorde a su presentación de leve a moderada ( $\leq 240$  ml) incluye evaluación, terapia con antibióticos para tratar la exacerbación pulmonar y la indicación de valorar la limitación de ciertas terapias de soporte respiratorio terapéutico que puedan agravar la situación, como ibuprofeno, solución salina hipertónica y rDNasa. En casos de mayor severidad, la hemoptisis masiva ( $>240$  ml), considerada potencialmente mortal, incluye en su tratamiento estabilización hemodinámica pertinente y discontinuar medidas antiinflamatorias y de limpieza de las vías respiratorias (1).

El neumotórax puede ocurrir gracias a un aumento de la presión intrapleurales debido a un patrón obstructivo o secundario a la ruptura de bullas subpleurales, desencadenando síntomas de dolor torácico agudo y disnea, siendo más frecuente en pacientes con VEMS inferior al 40% e infectados con *P. aeruginosa*. La hipoxia genera vasoconstricción y remodelado vascular pulmonar, lo que ocasiona hipertensión arterial pulmonar, que, pese a que agrava el pronóstico, rara vez se asocia con insuficiencia cardíaca derecha (8). Los neumotórax pequeños pueden ser observados o tratados con aspiración con aguja, mientras que los grandes requieren la colocación de un tubo torácico y hospitalización. Posterior a la resolución de un neumotórax, las personas deben evitar maniobras que aumenten de la presión intratorácica como el uso de dispositivos que generen presión positiva y pruebas de función pulmonar durante al menos dos semanas, ya que de no hacerlo puede ser recurrente (1).

En cuanto al capítulo epidemiológico del compromiso de la sobreinfección broncopulmonar, este tiene un carácter tanto crónico como frecuente y cuando la carga bacteriana es alta, ocurren exacerbaciones pulmonares. Los nuevos métodos de identificación molecular han revelado una gran diversidad bacteriana. Las principales

bacterias patógenas son *Haemophilus influenzae*, *S. aureus*, frecuentes, sobretodo, en la primera infancia y en las etapas iniciales de la enfermedad pulmonar, así como *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM), *P. aeruginosa* y *Burkholderia cepacia* que son más comunes en las etapas avanzadas de la misma, hasta incluso la adultez temprana. Antes de la era antimicrobiana, pocos niños con fibrosis quística sobrevivían más allá de los 2 años. El organismo encontrado en los pulmones de estos niños en autopsias era casi siempre *S. aureus* (3,5,7,8).

El *Staphylococcus aureus* sigue siendo el patógeno predominante, infectando al 80% de los pacientes (7), identificado con mayor frecuencia en las secreciones respiratorias de lactantes y niños. Pese a que más del 90% son sensibles a la meticilina, el SARM ha ganado frecuencia en la población, aumentando del 9,2% en 2002 al 25,9% en 2017 (22) siendo sus afectados quienes experimentan un deterioro respiratorio más rápido, un mayor uso de antibióticos y una mayor mortalidad (8). Otra de las bacterias más comunes en la fase inicial es el *H. influenzae*, cuyo impacto clínico parece ser menor en comparación con otros gérmenes. La mayoría de las cepas no son encapsuladas, lo que las hace insensibles a la vacunación, y solo el 20% produce lactamasas (8). A pesar de lo ya mencionado, la vía aérea de estos pacientes es especialmente susceptible a *Pseudomonas aeruginosa* (22). *P. aeruginosa* se encuentra en el 27% de los niños con mucoviscidosis, con una prevalencia del 25 al 30% en lactantes de 0 a 1 año, 40% en niños de 2 a 6 años y puede alcanzar el 80% en pacientes mayores de 18 años. El patógeno crucial en la evolución de la enfermedad pulmonar crónica es una forma morfológica inusual denominada mucoide. La transformación a la cronicidad y la manifestación del fenotipo mucoide es un desarrollo que puede darse en el transcurso de décadas. El curso natural inicia con la instauración de cepas en las vías áreas superiores, continuando con una colonización traqueobronquial de presentación intermitente. Las coinfecciones, ya sean estas de etiología viral, bacteriana o fúngica, facilitan la colonización por *Pseudomonas aeruginosa*, ya que las membranas celulares comprometidas favorecen sitios de adhesión bacteriana (7,8).

Las especies de *Burkholderia cepacia* son por naturaleza resistentes a muchos antibióticos, tales como aminoglucósidos, quinolonas,  $\beta$ -lactámicos y péptidos antimicrobianos del huésped, incluidas las  $\beta$ -defensinas, lo que obstaculiza su erradicación. La colonización por *B. cepacia* se asocia con un deterioro clínico y

funcional lento. Aunque solo un pequeño porcentaje de pacientes con FQ están afectados por esta, encierran una significativa preocupación ya que su presentación puede darse desde un estado asintomático hasta el llamado "síndrome de cepacia" que se caracteriza por neumonía necrotizante aguda con una alta tasa de mortalidad (3,8).

Adicional, con el paso del tiempo, se han identificado algunos patógenos inusuales que han adoptado un papel creciente en las infecciones gracias a la mayor longevidad de estos pacientes, el uso de los antibióticos, cambios en el medio ambiente y mejoras en las técnicas de aislamiento e identificación. Estos patógenos incluyen *Stenotrophomonas maltophilia* (10% al 20%) y *Achromobacter xylosoxidans* (5% al 10%) (8,23).

En Ecuador, en el año 2019, se identificó por primera vez un caso reportado de *Segniliparus rugosus* en un niño de 8 años con las mutaciones F508del/H609R. A diferencia de muchos pacientes, no tenía antecedentes de infecciones crónicas por *Pseudomonas aeruginosa*, aunque se habían aislado *Staphylococcus aureus* y *Burkholderia cepacia* de su esputo (14).

Micobacterias no tuberculosas, sobretodo *Mycobacterium avium* y *M. abscessus*, se pueden aislar en el esputo del 10 al 20% de los pacientes. El complejo *Mycobacterium avium* se identifica en hasta el 75% de los casos. Las infecciones por *M. abscessus* aceleran la disminución del VEMS (8,22).

Las infecciones virales, fundamentalmente por rinovirus, adenovirus, virus sincitial respiratorio, coronavirus, parainfluenza del 1 al 4, metaneumovirus e influenza A y B, alteran el aclaramiento mucociliar así como la homeostasis del epitelio bronquial, aumentando así la respuesta inflamatoria y la liberación de bacterias planctónicas, favoreciendo así exacerbaciones respiratorias (8).

La colonización por *Aspergillus fumigatus* compromete al 17% de la población afecta, y está favorecida por el uso de antibióticos orales e inhalados. La frecuencia de la Aspergilosis broncopulmonar alérgica varía entre el 2 y el 10% y se caracteriza por una respuesta inmunoalérgica a *A. fumigatus*, empeorando aún más el pronóstico. Habitualmente, se presenta con manifestaciones asmáticas y deterioro respiratorio tanto clínico como funcional, niveles de IgE superiores a 1.000 UI/ml sin corticoterapia, reacción cutánea inmediata a *A. fumigatus* (sin tratamiento

antihistamínico) o detección de anticuerpos IgE específicos, presencia de precipitinas o anticuerpos IgG específicos, cambios agudos en los estudios de imagen (8).

El diagnóstico de la infección pulmonar se lleva a cabo mediante estudios microbiológicos ya sea en muestras de esputo obtenido de forma espontánea o inducido, cultivos de exudado faríngeo o lavado broncoalveolar. La elección de antibióticos se basa en los fenotipos de resistencia de los gérmenes encontrados y la gravedad de la infección. Debe realizarse de preferencia trimestralmente, incluso en pacientes asintomáticos, y de forma obligatoria antes de iniciar cobertura antibiótica durante exacerbaciones agudas (8). Un estudio de cohorte prospectivo observacional sobre el microbioma pulmonar humano, resaltó la importancia de la dinámica del microbioma en la homeostasis y la disbiosis usando a la FQ como modelo de enfermedad, concluyendo que tanto la progresión de la enfermedad como el impacto de la terapéutica escogida directamente relacionada con la organización del microbioma de fondo (24).

#### *Pruebas de la función pulmonar*

La prueba gold standard para evaluar la función pulmonar es la espirometría convencional, sin embargo, en niños pequeños su realización es limitada ya que requiere la cooperación de los mismos y dada la incapacidad para hallar alteraciones en las primeras etapas de la enfermedad han impulsado la búsqueda de nuevas pruebas (25). La maniobra de espiración forzada permite medir el volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV1), la capacidad vital forzada, así como la relación FEV1/FVC, en relación al volumen total de aire exhalado. La mayoría de los pacientes con fibrosis quística presentan un patrón obstructivo. El FEV1 es considerado un marcador pronóstico, ya que es un parámetro cuya reducción gradual a lo largo de la evolución de la enfermedad orienta las decisiones terapéuticas en base a la respuesta al manejo instaurado y la necesidad de trasplante de pulmón (7,8,25,26).

El índice de aclaramiento pulmonar (LCI), derivado de la prueba de lavado mediante múltiples respiraciones (MBW), es el más utilizado para medir la falta de homogeneidad en la distribución de la ventilación. El estudio del aclaramiento pulmonar puede detectar anomalías en niños con espirometría normal (8). Un estudio de cohortes, prospectivo de un solo centro, que incluyó niños de entre 5 y 18 años con



un diagnóstico confirmado de fibrosis quística, planteó como objetivo definir el papel predictivo del LCI basal sobre el cambio del FEV1 durante el año de seguimiento. En este periodo de tiempo la mediana de exacerbaciones pulmonares fue de 1 por paciente al año y la disminución del porcentaje previsto FEV1 fue del 3,7 %, significativamente más alta que en otros estudios. Casi el 25% de los pacientes presentaron un LCI elevado, relacionándose este con un mayor riesgo de muerte o requerimiento de trasplante de pulmón (25).

### Estudios de imagen

Considerados una herramienta indispensable en el monitoreo de la enfermedad pulmonar, siendo las radiografías de tórax y la tomografía computarizada los estudios más utilizados. Los hallazgos radiográficos varían según la progresión de la enfermedad. Se puede observar hiperinsuflación, marcas broncovasculares, un patrón de bronquiectasias, presencia de quistes, aplanamiento progresivo de los diafragmas, siendo las alteraciones más comunes en los lóbulos superiores. Las tomografías computarizadas son más sensibles evidenciando en ellas el grado del compromiso y extensión de la enfermedad tanto en etapas tempranas e incluso en las vías respiratorias pequeñas, logrando detectar bullas yuxtapleurales, adenopatías mediastínicas, engrosamiento de las paredes bronquiales, impactaciones mucoides, micronódulos centrolobulillares y dilataciones bronquiales y atelectasias (7,8,26).

### **Manifestaciones gastrointestinales**

El CFTR se expresa en una gran proporción del epitelio de la mucosa del tubo digestivo, abarcando glándulas salivales, vías biliares, conductos pancreáticos y células de la mucosa intestinal (8). Únicamente el 3,9% de los pacientes no presentan manifestaciones extrapulmonares relacionadas con disfunciones pancreáticas, gastrointestinales y hepatobiliares (7). Aunque la afectación digestiva tiene un impacto menor en el pronóstico vital en comparación con la afectación pulmonar, es crucial en la gravedad de ciertas presentaciones, tales como el íleo meconial y la cirrosis. Así mismo, contribuye sustancialmente a la trascendencia de la patología pulmonar mediante la desnutrición, de la cual es en gran parte responsable, ocasionando un aumento significativo en la morbilidad (8).

El pH ácido en el duodeno se reduce debido a la secreción anormal de bicarbonato pancreático, especialmente después de las comidas, lo que impide la actividad óptima de las enzimas pancreáticas. Solo se vuelve alcalino nuevamente en el yeyuno, incluso en el íleon. Dado que CFTR se expresa en los enterocitos, hay un trastorno en la transferencia iónica transepitelial relacionado con el defecto de CFTR, lo que provoca hiperplasia de las glándulas mucosas y cambios en las características de la mucina, conllevando a una mucosa intestinal de mayor grosor, que funciona como barrera restringiendo la difusión a través de la misma y por consiguiente la absorción de nutrientes por parte de las células intestinales (8).

### Pancreatitis

La pancreatitis puede ser una manifestación inicial de la FQ y es más común en individuos con variantes patogénicas más leves de CFTR, clasificadas como pancreáticamente suficientes, en comparación con aquellos con variantes pancreáticamente insuficientes (5). A medida que la disfunción de CFTR disminuye, pero no se elimina, el riesgo de que los individuos desarrollen pancreatitis aumenta y tras su identificación se debe llevar a cabo un tratamiento oportuno ya que su evolución crónica genera insuficiencia pancreática funcional (27).

### Enfermedad pancreática exócrina

La FQ, es la causa más frecuente de insuficiencia pancreática exocrina (EPI). Cerca del 85% de los bebés con FQ presentan insuficiencia pancreática entre los primeros dos años de edad, especialmente aquellos con mutaciones graves del gen CFTR en las clases I a IV y VI. Se manifiesta como un síndrome de malabsorción de grasas, incluyendo sintomatología como diarreas, fétidas y grasosas, dolor abdominal y pérdida de peso. En lactantes, puede debutar con edema, hipoproteinemia y anemia. La esteatorrea se observa cuando la actividad de la lipasa residual es inferior al 5%. La elastasa fecal se utiliza como marcador de la función pancreática exocrina, donde cifras inferiores a 200 µg/g indican insuficiencia. Los pacientes con insuficiencia pancreática requieren terapia de reemplazo de enzimas pancreáticas (PERT) de por vida y suplementación de vitaminas liposolubles. En los estudios ARRIVAL (28) y KLIMB (29), lactantes mayores con al menos una mutación reguladora del CFTR

recibieron tratamiento modulador con ivacaftor durante 24 y 84 semanas respectivamente, mejorando hasta en un 35% los valores de elastasa fecal (7,8,26,27).

Entre otras manifestaciones, estos pacientes también pueden presentar un aumento en la permeabilidad intestinal, lo que conlleva a una mayor estimulación antigénica en la mucosa del intestino, contribuyendo a la aparición de una mayor cantidad de casos de intolerancia a la proteína de la leche y de enfermedades autoinmunes como la enfermedad de Crohn y la celiaquía (8).

#### Anomalías de la motilidad intestinal

Fundamentalmente ocasionadas por obstrucción intestinal debido a la presencia de mucosidad anormal y/o a la producción excesiva de ciertos péptidos digestivos como motilina, enteroglucagón, neurotensina y péptido. Incluso se puede ver comprometido el vaciado gástrico y la motilidad intestinal debido a nutrientes parcialmente no absorbidos favorecidos por la insuficiencia pancreática externa, la mala digestión y malabsorción (8).

#### Reflujo gastroesofágico

Los pacientes con FQ presentan una mayor incidencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), sin embargo, cerca de dos tercios de ellos no presentan síntomas. Está presente en alrededor del 40% de los lactantes y puede contribuir a la inflamación y a la hiperreactividad bronquial. En niños mayores, es más común cuando la bronconeumopatía crónica está avanzada. El RGE puede agravar los síntomas respiratorios por microaspiración o broncoespasmo reflejo. Se debe estudiar de forma protocolaria dado su potencial efecto negativo en la función respiratoria (5,8).

#### Íleo meconial

Presente en el 12 a 20 % de los neonatos diagnosticados con FQ, siendo generalmente la primera manifestación de la enfermedad; la obstrucción mecánica del intestino delgado es provocada por meconio espeso en el íleon terminal. El porcentaje de riesgo para que un paciente desarrolle íleo meconial es del 24,9 % si presenta dos copias de la mutación F508del, del 16,9 % si tiene una F508del combinada con otra mutación y del 12,5 % para otras dos mutaciones CFTR (6). Habitualmente se acompaña de

distensión abdominal y asas intestinales dilatadas en los estudios de imagen, y un 30% de los casos complicados puede experimentar perforación intestinal y peritonitis (1). Puede clasificarse en simple o complejo; la forma simple se caracteriza por la dilatación del intestino delgado proximal a la obstrucción, mientras que la forma compleja genera complicaciones como infarto de miocardio, vólvulo, necrosis, atresia intestinal, peritonitis meconial secundarias a perforaciones, las cuales en su mayoría requieren cirugía. El íleo meconial simple puede tratarse de manera conservadora en aproximadamente el 50% de los casos, mediante desimpactación utilizando enemas hiperosmolares o por medio de cirugía en caso de presentar atresia del íleon, vólvulo o peritonitis por meconio, precisando resección y técnica de anastomosis termino-terminal ya sea en uno o dos tiempos. Debido a que la anastomosis primaria puede llevar a complicaciones en hasta el 31% de los casos, algunos autores sugieren realizar ileostomía y anastomosis tardía, mientras que otros abogan por la anastomosis primaria para evitar pérdidas de electrolitos y la necesidad de reintervenciones quirúrgicas para cerrar el estoma (6,8,26). Aproximadamente el 20% de los niños no tratados (de 6 meses a 3 años) presentan prolapso rectal, secundario a malabsorción, desnutrición y heces voluminosas en vez de estreñimiento (1).

#### *Síndrome de obstrucción intestinal distal (SOID)*

Se puede realizar su sospecha diagnóstica incluso durante la gestación, en la cual, la evidencia ecográfica de intestino hiperecogénico y/o dilatado sugiere obstrucción intestinal, reportada en el 50% al 78% de los fetos afectados por FQ (1). El SOID es una condición específica de la FQ y se presenta después del período neonatal, afectando al 15% de esta población, así como al 44-50% de aquellos pacientes que tienen antecedentes de íleo meconial, siendo al igual que este, más común en individuos con mutaciones de clase I, II y III (8,26). La fisiopatología puede estar relacionada con la secreción y absorción de ácidos biliares dependientes de CFTR en el íleon distal, originado por una obstrucción parcial o total del intestino delgado, generalmente comenzando en la región ileocecal, con el tubo digestivo lleno de material compacto, provocando dolor y distensión abdominal, vómitos e incluso episodios suboclusivos, presentando cambios en el tránsito intestinal, incluso estreñimiento. Los factores de riesgo descritos que favorecen su presentación incluyen deshidratación, cambios dietéticos, absorción subóptima de grasas (dosificación

subóptima de PERT), inmovilización, sobrecrecimiento bacteriano, episodios previos de SOID y medicamentos que causan constipación. En la radiografía abdominal, se evidencia coprostasia en fosa ilíaca derecha, presencia de niveles hidroaéreos y distensión de asas intestinales proximales al sitio de la obstrucción. La realización de un enema opaco con contraste hidrosolubles hiperosmolares facilita el diagnóstico y actúa como un tratamiento efectivo. En ocasiones, se asocia con prolapso rectal, común en niños pequeños durante el aprendizaje de la continencia (1,8,26).

### *Déficit nutricional*

Es el resultado de la combinación de ingesta insuficiente y pérdida excesiva de energía. Las pérdidas de energía pueden ser multifactoriales, la malabsorción de lípidos, proteínas y vitaminas liposolubles es la consecuencia de la pobre producción de enzimas pancreáticas, y las anomalías de las sales biliares pueden agravar este problema en presencia de enfermedad hepática. Además, los pacientes que han tenido una resección intestinal por íleo meconial neonatal presentan una capacidad de absorción reducida. La desnutrición conlleva a un deterioro en la función pulmonar, así como al aumento de la tasa de exacerbaciones pulmonares, hospitalizaciones e incluso mortalidad. Debido a esto, es fundamental llevar un control riguroso del peso, nutrición, incluido los niveles séricos de vitaminas, las demandas metabólicas y la función respiratoria ya que la progresión de la enfermedad pulmonar con el consiguiente incremento de trabajo respiratorio y la llamativa proteólisis desencadenada por el síndrome inflamatorio secundario a la infección broncopulmonar crónica, repercuten directamente en el aumento del gasto calórico. Las pautas actuales sugieren en niños utilizar el percentil del índice de peso/estatura hasta los 2 años, la altura como percentil o desviación estándar para los niños preescolares en adelante y mantener un índice de masa corporal (IMC) de 22 kg/m<sup>2</sup> para mujeres y 23 kg/m<sup>2</sup> para hombres. El diagnóstico de un déficit nutricional se concentra en un valor de índice peso/talla menor al 85% del peso ideal/talla, una pérdida de peso que no mejora o progresa en más de 2 meses, o en el estancamiento ponderal durante un lapso de tiempo mayor a 3 meses en niños menores de 5 años, o mayor de 6 meses en niños mayores. Las guías internacionales recomiendan una ingesta diaria de energía del 110-200% de la cantidad diaria recomendada, con al menos el 35-40% proveniente de grasas, así como la suplementación de vitaminas liposolubles y minerales. Aquellos gravemente

desnutridos podrían beneficiarse de la alimentación enteral a través de sonda nasogástrica o gastrostomía. En contraste, la prevalencia de la obesidad en estos pacientes ha ido en aumento relacionándose a su vez con una disminución de la función pulmonar (7,8,26).

### Manifestaciones hepáticas

La enfermedad hepática es la tercera causa principal de muerte, representando el 3,4% de la mortalidad total por FQ. Alrededor del 20-40% de los pacientes con FQ desarrollan enfermedad hepática clínicamente detectable. Entre las manifestaciones clínicas se mencionan elevaciones en las pruebas de función hepática, colestasis, colelitiasis, cirrosis focal que puede progresar a cirrosis multilobular, hipertensión portal e incluso venopatía portal obliterante y/o enfermedad hepática terminal (1,7). La enfermedad hepática, tanto cirrótica como no cirrótica, se presenta en el 3,1% y el 3,6%, respectivamente. La frecuencia de anomalías histopatológicas es aproximadamente del 20-70%, mientras que la cirrosis clínica se presenta solo en el 2-8% de los pacientes de todas las edades, aumentando con la edad, siendo menor al 1% en menores de 5 años, de 5 a 8% en el rango de edad comprendido entre 15 a 20 años y de 3 a 5% en pacientes mayores (5,7,8). En el 20 al 25% de los casos, se ha evidenciado un compromiso hepático moderado con hepatomegalia, anomalías biológicas o ecográficas. La lesión hepática más común es la esteatosis presentándose en el 30-50% de los pacientes. Igualmente, los antecedentes de íleo meconial o síndrome de obstrucción intestinal están estrechamente relacionados con un mayor riesgo de presentar cirrosis posterior (8). En aquellos que desarrollan enfermedad hepática cirrótica, las complicaciones pueden incluir varices esofágicas y gástricas, hemorragia digestiva, esplenomegalia, hiperesplenismo, encefalopatía y ascitis, evolucionando hasta la insuficiencia hepatocelular. Es por esto, que el control anual debe incluir una evaluación de la función hepática que incluya niveles de transaminasas AST, ALT y GGT, un estudio ecográfico y al menos una evaluación por el servicio de gastroenterología. No hay correlación entre la magnitud de las alteraciones en el hepatograma y la gravedad del daño hepático. Algunas personas requieren un trasplante de hígado (1,5,8). Las nuevas técnicas diagnósticas han permitido mejorar la detección de la enfermedad en esta población, lo que podría explicar el aparente aumento en la prevalencia de la enfermedad hepática. Ejemplo de

esto es que en un estudio de los Institutos Nacionales de Salud de EE. UU se demostró que el 47% de los pacientes con FQ presentaban enfermedad hepática según nuevos criterios diagnósticos, en comparación con el 22% bajo criterios anteriores (26).

### Manifestaciones biliares

Un signo llamativo en el periodo neonatal, que incluso puede resultar revelador de la enfermedad, es la ictericia prolongada, provocada por la obstrucción del conducto biliar y la consiguiente estasis biliar que se acompaña en más del 50% de los casos con íleo meconial (1,8,8). La ictericia tiende a desaparecer antes de los 6 meses de edad, ya que la colestasis se origina por el sufrimiento de hepatocitos inmaduros en un contexto de oclusión digestiva. Se han reportado complicaciones vesiculares comunes: microvesículas en al menos el 25% de los pacientes y litiasis casi siempre asintomáticas en niños. La presencia del CFTR en las células epiteliales de las vías biliares permite que, al igual que en los conductos pancreáticos, la bilis de origen ductal se diluya y alcalinice. La obstrucción de los canalículos y conductos biliares por una bilis viscosa y deshidratada es secundaria a la falta de expresión de la proteína CFTR en las células ductales (8).

### **Manifestaciones endocrinológicas**

#### Diabetes

Es una complicación común, comprometiendo aproximadamente al 2% de los pacientes en la niñez, incrementando al 20% en adolescentes y alcanzando el 35-50% en adultos. Se relaciona con un empeoramiento de la FQ en los 2 a 4 años previos al diagnóstico. En un estudio del Registro Europeo de Pacientes con Fibrosis Quística, la prevalencia aumentó alrededor del 10% con cada década después de los 10 años. La diabetes mellitus relacionada con FQ presenta características de ambos tipos, 1 y 2, y diversos grados de resistencia a la insulina (7,8,26). Resulta de un daño obstructivo continuo al páncreas por las secreciones espesas, lo que provoca la infiltración grasa y la destrucción de las células de los islotes, afectando tanto en las funciones exocrinas como endocrinas del páncreas. Suele presentarse inicialmente asintomática, sin embargo, las disminuciones inexplicables en el peso, crecimiento o función pulmonar pueden orientarnos al diagnóstico (1). En pacientes con hiperglucemia en ayunas, se ha observado microalbuminuria en el 14%, retinopatía en el 16%, neuropatía en el 55%

y gastropatía en el 50%. La cetoacidosis no es frecuente. La medición de hemoglobina A1C no se emplea para su diagnóstico ya que puede dar resultados falsos positivos. La insulina es el único tratamiento recomendado. La atención nutricional se focaliza en mantener una dieta alta en calorías mientras se limita la ingesta de carbohidratos procesados para evitar la hiperglucemia (1,7,8,26).

### Crecimiento y pubertad

Pese a las mejoras en pilares fundamentales del manejo terapéutico del paciente con FQ, persiste un déficit estatural, sugiriendo un efecto intrínseco propio de la enfermedad, observándose principalmente en la segunda década de vida, período considerado crucial para el desarrollo adolescente debido a que la velocidad máxima de crecimiento puberal se ve disminuida con falta de desarrollo de los brotes mamarios en niñas a partir de los 12 años o un aumento del volumen testicular en niños después de los 13 años. Durante el seguimiento, es importante valorar la edad ósea a los 8 años y en caso de retraso, evaluarse anualmente (8).

### **Manifestaciones osteoarticulares**

Gracias a la alteración en el pico de crecimiento puberal, dado que la densidad mineral ósea se adquiere fundamentalmente en esta etapa, se presenta la osteopenia observada en el 33-47% de los niños con FQ. Una osteoporosis real se presenta incluso en el 20-28% de ellos. Sin embargo, también puede observarse en niños prepúberes con pérdida de masa ósea de cerca de 1DE cada 6 a 8 años a partir de los 5 años, pero esto no es constante. Entre los factores desencadenantes se encuentran la gravedad de la enfermedad, la respuesta inflamatoria, el uso de corticoterapia, el déficit nutricional, la pérdida de ácidos grasos, cambios en el equilibrio del calcio y fósforo, así como la hipovitaminosis-D. Pero es llamativo, que este compromiso de la mineralización ósea también se presente en pacientes eutróficos, sospechando por consiguiente en la existencia de una enfermedad ósea subyacente que podría estar relacionada directamente con el defecto del canal de cloruro. La osteoartropatía hipertrófica, que incluye acropaquia, aumento de la reacción perióstica en los huesos tubulares, derrames sinoviales y artralgias, también pueden ser resultados de la enfermedad pulmonar. Otras manifestaciones musculoesqueléticas abarcan artritis y defectos posturales torácicos, como cifosis y escoliosis (1,5,8). El tratamiento implica un



manejo agresivo de las comorbilidades pulmonares o endocrinas y puede incluir bifosfonatos para aquellos con osteopenia severa (1).

### **Manifestaciones otorrinolaringológicas**

La enfermedad pansinusal crónica se presenta en casi todos los pacientes con FQ, debido a que el epitelio de los senos paranasales presenta una proteína CFTR defectuosa (1). Existen factores de riesgo para el desarrollo de rinosinusitis crónica y pansinusitis difusa, tales como alteraciones anatómicas como hipoplasia sinusal, fóvea etmoidal inferior y arqueamiento medial de la pared nasal lateral, así como la presencia de acúmulo de secreciones nasales (5,8). Las manifestaciones clínicas pueden incluir cefalea crónica, dolor a la digitopresión facial, ensanchamiento del puente nasal y deformación del tabique nasal debido a la obstrucción nasal crónica y poliposis nasal, esta última en aproximadamente el 20% de los niños mayores de 5 años, prevalencia que suele aumentar con la edad, requiriendo evaluación mediante rinoscopia y tomografía. El tratamiento incluye irrigación nasal con solución salina seguido de esteroides nasales. La cirugía se reserva para casos graves y/o recurrentes. Es importante mencionar, que existen reportes de pérdida de audición secundaria al uso de medicamentos aminoglucósidos (1,5,8).

### **Manifestaciones en el aparato reproductor**

Más del 98% de los hombres con FQ son infértiles debido a oligospermia o azoospermia obstructiva secundaria a la atresia bilateral congénita de los conductos deferentes, que se relaciona con frecuencia con una condición de heterocigosidad compuesta por R117H/F508del. Pese a la alta tasa de infertilidad, no son estériles, lo que permite que puedan tener hijos biológicos gracias a los avances en técnicas de reproducción asistida, como la inyección intracitoplásmica de espermatozoides (5,8). En mujeres con FQ, un informe reportó que la tasa de infertilidad y subfertilidad era del 35%, considerablemente más alta que el 5-15% detallado en la población general. Esto es debido a que el CFTR se expresa principalmente en los órganos reproductivos femeninos, como el cuello uterino y el endometrio y su alteración provoca ciertos procesos fisiopatológicos como la producción de moco cervical anormalmente espeso y desequilibrio del pH, ocasionado por un intercambio modificado de bicarbonato que obstruye el transporte de los espermatozoides y limita su movilidad, factores que disminuyen la fertilidad (4,5).

## **Manifestaciones en hijos de madres con fibrosis quística**

En un estudio realizado por Jelin y colaboradores, en el que analizaron los resultados maternos y perinatales de mujeres con FQ en comparación con la población general en California, de más de 2 millones de embarazos únicos reportados de 20 o más semanas de gestación, 77 se complicaron por FQ materna, y los bebés presentaron tasas más elevadas de ictericia, mayor riesgo de parto pretérmino, de nacimientos por cesárea así como de presentar anomalías congénitas (14,3%), especialmente anomalías cardíacas (3,9%). A su vez, en otro estudio realizado por Ashcroft y colaboradores, quienes utilizaron el Sistema de Vigilancia Obstétrica del Reino Unido para investigar los resultados obstétricos y neonatales en 71 mujeres con FQ entre 2015 y 2017, describieron que aquellas con un ppFEV1 < 60% tenían una mayor probabilidad de dar a luz bebés prematuros y de bajo peso al nacer (4).

### **Otras manifestaciones**

-Miocardiopatías no obstructivas: Estas pueden revelar la enfermedad y parecen tener un origen metabólico, siendo responsables de muertes súbitas en la primera infancia. Posteriormente, son consecuencia de hipoxia crónica.

-Alergias: Hay un aumento del riesgo de alergia a los betalactámicos.

-Cáncer digestivo: Con el aumento de la esperanza de vida, se ha incrementado el riesgo de cánceres como el adenocarcinoma de colon, páncreas y colangiocarcinoma.

-Deshidratación aguda: Esto puede complicar un síndrome de pérdida de sal por sudoración, caracterizado por alcalosis metabólica hiponatémica, hipoclorémica, hipocalémica, así como edema, acrodermatitis por hipoproteinemia debida a malabsorción, siendo la triada de edema con hipoproteinemia y anemia característica en lactantes durante la transición de leche materna exclusiva a la alimentación complementaria, que generalmente carece de sal añadida (5,8).

-Trombosis venosa recurrente. La FQ parece ser un factor de riesgo para desarrollarla. En un estudio publicado en el 2012 por Clifford M. Takemoto (30), y citado en el 2021 por Jaime A. López-Valdez y colaboradores, de 120 niños y jóvenes con tromboembolia venosa aguda, 19 mostraron trombosis recurrente. De estos, 6 tenían FQ, 5 de los cuales estaban infectados con B. cepacia (7).

-Anemia. Se presenta en el 10% de los niños. Los mecanismos implicados incluyen desregulación del metabolismo del hierro, anemia por enfermedad crónica, pérdida de sangre, insuficiencia renal o supresión de la médula ósea tras el trasplante (1,7,8).

-Salud mental. La ansiedad y la depresión son complicaciones significativas en pacientes con FQ. Se han reportado altos niveles de ansiedad en hasta el 22 % de adolescentes, mientras que la depresión afecta hasta el 10 % de adolescentes, experimentando el 41% de esta población ambas condiciones, cifras dos o tres veces mayores que las de la población general. Es por esto que se recomienda que todos los niños con FQ de 7 a 11 años reciban una evaluación protocolaria por especialistas de forma oportuna para su detección, incluso esta misma normativa debe aplicarse para los cuidadores directos del paciente (1,5).

-Enfermedad Autoinmune: Pese a que la mayoría de los pacientes con FQ no presentan síntomas asociados a enfermedad autoinmune, autoanticuerpos, como los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos se han descrito en hasta el 78% de los casos, relacionándose estos últimos con infecciones por *P. aeruginosa* y mayor gravedad de la enfermedad pulmonar. Otras manifestaciones inflamatorias incluyen la artropatía y la vasculitis. La artropatía afecta hasta el 29% de los adultos. La vasculitis cutánea es común, especialmente en pacientes con infecciones crónicas por *Burkholderia cepacia* (26).

## **DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico de FQ se establece mediante una prueba de detección neonatal positiva, la presencia de signos o síntomas que sugieran la enfermedad, antecedentes familiares de FQ en un familiar de primer grado (generalmente un hermano) más una de las siguientes condiciones: nivel elevado de cloruro en sudor, identificación de variantes genéticas patogénicas del CFTR y/o la medición de la diferencia de potencial epitelial transmembrana nasal (DPN) compatible con FQ (5).

### **Cribado neonatal**

El cribado neonatal para FQ se implementó por primera vez en la década de 1980, midiendo los niveles de tripsinógeno inmunorreactivo (IRT) en muestras de sangre de recién nacidos, preferiblemente a las 72 horas de vida, cuya alta concentración indica

afectación pancreática. Un nivel de IRT superior a 65  $\mu\text{g/l}$  a las 72 horas de vida da paso a realizar un estudio genético. En neonatos, los tapones mucosos bloquean parcialmente los conductos pancreáticos que llegan al intestino delgado, lo que impide que el tripsinógeno llegue al intestino y se convierta en la enzima pancreática tripsina, incluso en aquellos bebés que tienen suficiencia pancreática. Se considera un cribado positivo si el nivel de IRT se mantiene elevado de manera persistente entre los 7 y 14 días de vida (1,8). El cribado es de suma importancia, ya que permite detectar la enfermedad en edades muy tempranas y por consiguiente iniciar el tratamiento oportuno. Los protocolos de cribado neonatal para la fibrosis quística varían entre países. En Polonia, por ejemplo, se realiza un análisis de ADN si el valor de IRT es superior al valor de corte y en EE.UU, casi todos los laboratorios estatales realizan pruebas confirmatorias de variantes de CFTR (IRT/ADN) (1,31). Para un diagnóstico definitivo en pacientes con resultados de detección anormales, es necesario detectar mutaciones patogénicas en el gen CFTR o encontrar valores típicamente anormales en la prueba del sudor (19).

### **Test del sudor**

Creado por Lewis Gibson y Robert Cooke en 1959, es el examen clave para la confirmación diagnóstica. Debe realizarse lo antes posible tras un resultado positivo en el cribado neonatal. Se puede realizar desde las 48-72 horas de vida en recién nacidos, siendo lo ideal realizarla antes de los 10 días de edad y preferiblemente antes de los 28 días de vida, en bebés que pesen más de 2 kg y que hayan alcanzado las 36 semanas de gestación para aumentar la probabilidad de obtener una recolección óptima de sudor (1,5,8). Incluye tres etapas: 1. Estimulación de la sudoración a través de iontoforesis con pilocarpina en ambos brazos o muslos durante 5 minutos. 2. Recolección del sudor para lo cual hay dos métodos, el de Gibson y Cooke en el que se recoge el sudor en un papel filtro cuyo diámetro debe ser de 2,5 cm o en gasa de 9cm de ancho x 9 cm de alto, con peso mínimo de sudor requerido de 100 mg para un diagnóstico confiable y mediante el recolector desechable (Macroduct) que requiere un volumen mínimo de 15 microlitros, y el tiempo de recolección no debe superar los 20 a 30 minutos. 3. Finalmente el procesamiento y análisis de los electrolitos en el sudor, para lo cual, dentro de las primeras horas de recolección, la muestra debe enviarse al laboratorio para su procesamiento en el clorhidrómetro digital (8,18). Las concentraciones de cloruro superiores a 60 mmol/L son diagnósticas y requieren una

segunda prueba de sudor confirmatoria teniendo cuidado de interpretar posibles falsos positivos (causados por condiciones como malnutrición o síndrome de Down, entre otras) o falsos negativos (debido a errores técnicos, hipoproteinemia o muestreo del recién nacido en los primeros días) por lo que en estos casos ameritaran realizar otras pruebas funcionales para la fibrosis quística, como la diferencia de potencial nasal o la identificación de 2 variantes genéticas que causen fibrosis quística para establecer el diagnóstico; las que se sitúan entre 30 y 59 mmol/L indican un valor intermedio y el diagnóstico es incierto recomendándose repetir la prueba dos o tres semanas después, o considerar un análisis genético del CFTR ampliado y las inferiores a 30 mmol/L se consideran diagnóstico poco probable (1,5,7,8,26).

### **Estudio genético**

Como complemento esencial a la prueba del sudor, las pruebas genéticas ayudan a confirmar el diagnóstico, especialmente en aquellos casos con valores intermedios en el test del sudor. La determinación del genotipo se realiza buscando las mutaciones más comunes. Si esta búsqueda no arroja resultados, y la clínica u otros hallazgos en las pruebas tempranas de detección son muy sugestivos de FQ, se debe llevar a cabo una exploración exhaustiva del gen (incluyendo estudio de exones, intrones incluso del promotor). La identificación de las variantes específicas es fundamental para prescribir terapias moduladoras del CFTR (1,8).

### **Medición del diferencial del potencial nasal transepitelial**

El movimiento activo de iones a través del epitelio de las vías respiratorias genera una diferencia en el potencial transepitelial que puede calcularse en la base del cornete nasal inferior, donde predominan las células epiteliales ciliadas y refleja fundamentalmente el transporte de sodio. En pacientes con FQ esta diferencia es aproximadamente el doble de la población general, debido a la hiperactividad del ENaC.

### **Diagnóstico prenatal**

Está dirigido a parejas de riesgo, en quienes se ha detectado alguna variante patogénica del CFTR y se puede realizar a través de estudios genéticos prenatales y preimplantacionales. La detección y toma de muestra debe efectuarse a nivel de las células de vellosidades coriónicas a las 10 semanas de amenorrea (5,8).

## TRATAMIENTO

### Terapia pulmonar

Enfocada en mantener la función pulmonar a través de la eliminación del acúmulo de mucosidad de las vías respiratorias, reducción de la carga bacteriana respiratoria y de los irritantes, mejorando así el intercambio de gases y disminuyendo la obstrucción. Se puede lograr mediante diversas técnicas que se pueden combinar según las necesidades específicas de cada paciente.

#### Fisioterapia

Su objetivo es drenar la acumulación de secreciones espesas y viscosas. Se realiza en sesiones diarias de mantenimiento y se aumenta su frecuencia durante las exacerbaciones pulmonares agudas. Las técnicas varían según la edad: en niños menores de 3 años se utilizan técnicas de percusión torácica pasiva, vibración y de drenaje bronquial postural. En paciente mayores de 3 años, se pueden realizar técnicas de espiración forzada, solicitando al paciente exhalar de forma lenta y gradual para de esta forma movilizar las secreciones hacia la vía aérea central. En los mayores de 6 años, se educa sobre técnicas de drenaje autógeno que pueden combinarse con ejercicios respiratorios para mejorar la función diafragmática, reduciendo el número de ciclos respiratorios, pero aumentando el volumen corriente. Igualmente, llevar a cabo actividad física complementaria que fortalezca el entrenamiento respiratorio, como ciclismo, natación o atletismo es de mucha ayuda ya que impacta directamente en la calidad de vida (1,7).

#### Terapia farmacológica.

a) DNasa I. Esta endonucleasa descompone las cadenas de ADN liberadas por los neutrófilos, responsables de la alta viscosidad de las secreciones. Se ha comprobado que mejora la función pulmonar, incrementando el FEV1 en un 6% en mayores de 6 años y disminuyendo la periodicidad de exacerbaciones pulmonares. La dosis habitual es de 2,5 mg para nebulizar cada 24 horas, de manera diaria y continua, previo uso de agonistas beta-2 adrenérgicos en aerosol para prevenir la obstrucción bronquial.

b) Solución salina hipertónica. Su uso se ha dirigido a manejar la falta de hidratación de la capa acuosa de la mucosa bronquial, aminorando así la frecuencia de exacerbaciones en pacientes sintomáticos mayores de 12 años. En niños menores de 12 años, no se ha encontrado evidencia suficiente que justifique su uso rutinario. Se sugiere el uso de solución salina hipertónica inhalada en niños pequeños, basándose en ensayos aleatorizados, uno de ellos realizado en lactantes menores de 4 meses, por Stahl y colaboradores, quienes identificaron que la solución salina hipertónica inhalada dos veces al día durante 52 semanas demostró un cambio significativo en el índice de depuración pulmonar en comparación con la solución salina isotónica, resultados similares a los observados en otro estudio realizado en niños de 36 a 72 meses (7).

### Terapia antimicrobiana

La elección de la terapia antimicrobiana, así como su vía de administración (enteral, inhalado y/o intravenoso) dependen tanto de la severidad de la exacerbación y de los aislamientos en los cultivos respiratorios tanto actuales como previos (1). Los antibióticos recomendados para los cuatro principales agentes causantes de infecciones respiratorias son: Para el *Staphylococcus aureus* el tratamiento se basa en dicloxacilina oral o intravenosa en caso de exacerbaciones. Para la *Pseudomonas aeruginosa* el tratamiento incluye el uso de quinolonas como el ciprofloxacino o cefalosporina de tercera generación vía oral como la ceftazidima, aminoglucósidos intravenosos o penicilina antipseudomonas junto con un aminoglucósido intravenoso en casos graves durante 21 días. Para la *Burkholderia cepacia* el tratamiento se basa en temocilina con un aminoglucósido. Para el *Haemophilus influenzae* el tratamiento de elección es amoxicilina-ácido clavulánico o cefalosporina de segunda o tercera generación. En la actualidad, la terapia intravenosa ha sido parcialmente reemplazada por terapia inhalada, que permite tratamientos prolongados a altas dosis y con muy poca toxicidad. Los fármacos mayormente utilizados son tobramicina, colistina y aztreonam-lisina, que deben ser utilizados junto con betaadrenérgicos inhalados como el salbutamol para de esta forma prevenir la broncoconstricción. Esta terapia antibiótica nebulizada puede ser muy útil también para pacientes crónicamente enfermos o colonizados por *P. aeruginosa* u otros microorganismos gramnegativos. Esta terapia se administra por ciclos, cada dos meses para reducir el riesgo de resistencia a los antibióticos (1,7).

## **Terapia nutricional**

Existe una relación estrecha y bidireccional entre el índice de masa corporal (IMC) y la función pulmonar. La suma de la disminución en el volumen de ingesta, la mala absorción y el incremento de las demandas metabólicas, contribuye a que estos pacientes presenten un crecimiento insuficiente, aumentando así la morbimortalidad. Las directrices de la Fundación de Fibrosis Quística sugieren que todos los niños alcancen un peso para la talla igual o superior al percentil 50 a los 2 años, y que todos los niños y adolescentes de 2 a 20 años mantengan un índice de masa corporal igual o superior al percentil 50. Se debe enfatizar sobre la importancia de la alimentación enteral para optimizar el estado nutricional. Los lactantes con FQ deben recibir leche materna si es posible, sino se les debe ofrecer fórmula infantil estándar en lugar de fórmulas hidrolizadas. Los lactantes menores de 2 años deben recibir un suplemento de sal de mesa, hasta  $\frac{1}{4}$  de cucharadita por día a los 6 meses, debido a las pérdidas continuas de sal. Los elementos fundamentales para un oportuno manejo del estado nutricional, encierran además de una evaluación del IMC o la relación peso/talla, la instauración de terapia de reemplazo enzimático en los casos de enfermedad pancreática exócrina, la dosificación de soporte con vitaminas liposolubles, la restitución de sales biliares y el manejo de la diabetes mellitus, debiendo mantener una pauta dietética hipercalórica e hiperproteica para alcanzar los diferentes requerimientos metabólicos (1,7).

## **Terapia de reemplazo de enzimas pancreáticas**

La terapia de sustitución de enzimas pancreáticas (PERT) se ha reconocido como un tratamiento efectivo cuando se dosifica adecuadamente en pacientes con una elastasa fecal disminuida o que cuenten con dos variantes patogénicas de CFTR que se manifiesten con insuficiencia pancreática exócrina, tanto en pacientes con carencias nutricionales como con características de malabsorción, mejorando la absorción tanto de grasas como de proteínas y con ello la curva de crecimiento. Las personas con insuficiencia pancreática exocrina requieren reposición enzimática con cada comida y colación, que varía de 2.000 a 2.500 unidades/kg de lipasa por comida, hasta un máximo de 10.000 unidades/kg/día. Rebasar las dosis recomendadas comúnmente no mejora la absorción de nutrientes y por el contrario se asocia con colonopatía fibrosante (1).



## **Terapia de reemplazo de vitaminas liposolubles**

La insuficiencia pancreática desencadena una malabsorción de grasas y de las vitaminas liposolubles A, D, E y K, recomendándose efectuar al menos un control anual de los niveles séricos de todas ellas. La deficiencia de vitamina A puede estar asociada con ceguera nocturna y xerosis ocular, así como con problemas dermatológicos como la hiperqueratosis folicular. Un déficit de vitamina D puede causar raquitismo, osteopenia y osteoporosis, lo que puede ocasionar fracturas. Las recomendaciones para personas con FQ indican mantener un nivel sérico de 25-hidroxivitamina D de al menos 30 ng/ml. La deficiencia de vitamina E puede generar fragilidad eritrocitaria y con ello anemia hemolítica, degeneración neuronal evidenciada como neuropatía periférica, alteraciones en la visión y un sistema inmunes aún más debilitado, mientras que la falta de vitamina K se relaciona con enfermedad hemorrágica y también puede contribuir a la presentación de alteraciones óseas (1).

## **Terapias con moduladores de CFTR**

La FQ es una enfermedad que si bien no tiene cura, hoy en día existen terapias dirigidas con moduladores del CFTR que ayudan a aliviar sus manifestaciones (5) y que han generado un cambio sin precedentes en el tratamiento de la misma. Las terapias con moduladores son el primer tratamiento que enfrenta el defecto subyacente de la FQ al actuar directamente sobre la proteína CFTR (1). Son medicamentos que corrigen el plegamiento de proteínas, su transporte a la membrana plasmática o la función que se vea afectada por las distintas variantes patogénicas (1,7). Hasta la actualidad, esta terapia se centra en impedir que una variante específica restaure los niveles de ARNm (dirigida a variantes de clase I), en corregir el plegamiento y el tráfico de CFTR hacia la membrana plasmática apical (correctores para variantes de clase II) o en aumentar la función del canal CFTR (para variantes de clase III y cualquier variante con función residual en la membrana plasmática apical) (1).

Los moduladores de CFTR se clasifican como potenciadores y/o correctores.

**Potenciadores.** VX-770: Ivacaftor (Kalydeco, nombre comercial), fue el primer modulador aprobado, siendo un potenciador que mejora el flujo de cloruro a través de la proteína CFTR en la superficie celular en aquellos con mutaciones de clase III-V

(1,7,12). Ivacaftor está disponible para niños de 4 meses o más con mutaciones aprobadas (32).

**Correctores.** Lumacaftor (VX-809) y tezacaftor (VX-661), mejoran el defecto de plegamiento, el procesamiento celular y el transporte del CFTR desde el retículo endoplasmático hasta la membrana plasmática apical. El lumacaftor se utiliza únicamente para homocigotos de la mutación p.F508del y el tezacaftor se utiliza tanto para homo como heterocigotos de la variante p.F508del, con variantes de función residual, y en asociación con el potenciador ivacaftor, con el nombre comercial de Symdeko (1,4,7,12). El elexacaftor (VX-445) es un corrector alternativo que también presenta efectos potenciadores directos (12).

En 2015, la terapia con Orkambi, nombre comercial del compuesto lumacaftor más ivacaftor, fue autorizada para pacientes homocigotos para F508del de 12 años o más, y desde 2020 se ha ampliado su uso a pacientes homocigotos para F508del de 2 años o más (33). Cuando se combinan con potenciadores, los correctores como lumacaftor/ivacaftor (Orkambi) o tezacaftor/ivacaftor (Symdeko) aumentan la expresión de la proteína CFTR en la superficie celular en pacientes con variantes de la clase funcional II. Actualmente, Orkambi está aprobado por la FDA para personas de  $\geq 1$  año con variantes homocigóticas F508del y Symdeko para personas de  $\geq 6$  años con F508del homocigóticas o que tengan al menos 1 mutación CFTR que responda a esta combinación (1,4,5,7). En 2019, la FDA aprobó una terapia de combinación triple, conocida también comercialmente como Trikafta compuesta por tres moduladores elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor, para personas mayores de 12 años de edad y con heterocigosidad para F508del, sin embargo, desde junio de 2021, fue aprobada en los Estados Unidos para pacientes de 6 años o más, lo que permite que casi el 90 % de las personas con FQ accedan a la terapia más avanzada aprobada y a un tratamiento altamente efectivo para la causa subyacente de su enfermedad, demostrando a través de ensayos clínicos que produce mejoras significativas incluyendo un aumento en la función pulmonar, reducción de las exacerbaciones pulmonares, aumento del IMC y clara mejoría en la calidad de vida así como reducción de las hospitalizaciones, observándose también una disminución significativa en la concentración de cloruro en el sudor, un indicador directo de la función sistémica del CFTR (1,4,5,7,12,20,32). La eficacia y seguridad de la terapia triple se ha evaluado en varios estudios, entre estos

en un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, de 24 semanas en niños de 6 a 11 años con genotipos heterocigoto para F508del y una mutación de CFTR con función mínima y en un ensayo clínico abierto de fase 3 en niños de 2 a 5 años, mostrando en ambos mejoras significativas en el índice de depuración pulmonar, así como en ppFEV1, en la concentración de cloruro en el sudor y en el estado nutricional en comparación con el placebo (34,35). Así mismo, el estudio PROMISE es un estudio observacional prospectivo que fue realizado entre noviembre de 2019 y mayo de 2020, abarcando 487 participantes de la Fundación de FQ de EE. UU que iniciaron la terapia con la combinación de ETI, con edad mínima de 12 años y al menos una copia de F508del, demostrando mejoría en 9.8% de la función pulmonar medida por ppFEV1 con disminución de sintomatología respiratoria y aumento medio del IMC 1,2 kg/m<sup>2</sup> en adultos y 0,3 en la puntuación Z en adolescentes durante los 6 meses de seguimiento (36).

La respuesta variable e individualizada a estas nuevas terapias, la falta de datos sobre su eficacia a largo plazo, los efectos adversos reportados, como por ejemplo la elevación de los niveles de enzimas hepáticas, y aquellos que están por conocerse aún, así como la ausencia de moduladores para el 10% de los pacientes con mutaciones que producen poca o ninguna proteína CFTR han despertado el interés en desarrollar estrategias correctivas independientes de la mutación de CFTR (37), así como la necesidad de tratamientos personalizados, haciendo énfasis en la importancia de efectuar pruebas específicas de respuesta a medicamentos para cada paciente, siendo el equilibrio entre eficacia y seguridad un tema crucial en el desarrollo de nuevos moduladores del CFTR (12). En un metanálisis que incluyó 53 estudios, de los cuales 11 eran ensayos clínicos y 42 estudios observacionales, todos realizados en países caucásicos, con pacientes cuyas edades comprendían entre 2 y 72 años, se reportaron eventos adversos durante el tratamiento con elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor, con una incidencia general de los mismos de 0,824 y una incidencia de eventos adversos graves aún menor que englobó manifestaciones como cefalea, rinorrea con o sin infección de vías aéreas superiores, aumento del reflejo tusígeno, dermatitis por calor, síndrome doloroso abdominal, elevación de niveles de transaminasas y exacerbación infecciosa pulmonar (20). En caso de complicaciones hepatobiliares durante el tratamiento con ETI, es fundamental descartar otros diagnósticos diferenciales, como enfermedades infecciosas por Epstein Barr, citomegalovirus, virus de hepatitis A, B o C, entre otros,

o hepatitis autoinmune, así como sospechar en interacciones farmacológicas. Si se presentan niveles elevados de bilirrubina total y no conjugada junto con transaminasas normales, es decisivo contemplar al síndrome de Gilbert dentro del diferencial y llevar a cabo pruebas genéticas (38).

### **Trasplante de pulmón**

Es una opción terapéutica quirúrgica que puede llevar a una evidente mejoría clínica y en la calidad de vida de los pacientes con FQ, pero a su vez, requiere una evaluación exhaustiva previo a su realización, así como una posterior adherencia a terapias rigurosas y cumplir a cabalidad las recomendaciones de estilo de vida para garantizar el éxito del mismo. Ofrece un beneficio trascendental en la supervivencia media de 9,5 años después del trasplante. Sin embargo, se recomienda que se valore individualmente, tanto la evolución de la enfermedad, como las opciones de tratamiento, así como beneficios, riesgos y/o posibles complicaciones a presentarse durante o posterior al trasplante, en pacientes que cursan con enfermedad pulmonar crónica, con un FEV1 <50% o que esté decreciendo apresuradamente (1).

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### **METODOLOGÍA**

El estudio se llevó a cabo bajo un diseño observacional, retrospectivo, descriptivo, de corte transversal. La información recopilada incluyó variables demográficas, estado nutricional, tipo y severidad de la afectación pulmonar, mutaciones genéticas, gérmenes más frecuentemente aislados, número de ingresos hospitalarios, estancia hospitalaria, requerimiento de soporte de oxígeno y soporte terapéutico respiratorio. Estas variables fueron analizadas para identificar patrones clínicos y posibles asociaciones con el curso clínico de la enfermedad.

### **POBLACIÓN DE ESTUDIO**

Se incluyeron 33 pacientes con estudio genético realizado y reportado como positivo para fibrosis quística, con edades comprendidas entre 1 mes y 17 años 11 meses, atendidos desde el 1 de enero del 2014 hasta el 30 de junio del 2024, tanto en el área de hospitalización como de consulta externa del Hospital Dr. Roberto Gilbert Elizalde.

#### **Criterios de inclusión**

- Edad comprendida entre 1 mes a 17 años 11 meses.
- Sexo: masculino y femenino.
- Paciente con diagnóstico de Fibrosis Quística, que cuenten con estudio genético realizado y reportado como positivo.
- Pacientes que cumplan con lo anteriormente mencionado y que presenten al menos una atención sea por consulta externa o emergencia/hospitalización del Hospital Dr. Roberto Gilbert Elizalde en el periodo de tiempo de estudio.

#### **Criterios de exclusión**

- Pacientes con sospecha diagnóstica, test del sudor negativo o no concluyente y estudio genético negativo para fibrosis quística.
- Pacientes que no se hayan realizado el estudio genético.
- Expedientes clínicos que no estén debidamente llenados o que carezcan de información relevante para el estudio.

## **MÉTODO DE MUESTREO Y RECOLECCIÓN DE DATOS**

La muestra fue no aleatoria y se seleccionó por conveniencia. Trabajamos con el total de la población con diagnóstico de fibrosis quística que contaban con estudio genético con detección de variantes patogénicas para la enfermedad, que cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión mencionados. Para la recolección de datos, previa autorización y dirección por parte del Departamento de Docencia del Hospital Dr. Roberto Gilbert Elizalde, se logró acceso al historial clínico del sistema SERVINTE correspondiente al periodo comprendido entre los años 2014 y 2024, de los pacientes con diagnóstico confirmado de Fibrosis Quística y CIE10: E84, tanto de la consulta externa como del área de emergencia y/u hospitalización. Se recolectó y clasificó la información acorde a las variables de estudio, en hojas de cálculo de Microsoft Excel desarrollada para sistema Windows.

## **ESTRATEGIA DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se consideró el uso de medidas descriptivas con análisis univariante para las variables cuantitativas, tales como media, desviación estándar, mediana y rangos intercuartílicos, dependiendo de la distribución de los datos. La prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov fue aplicada previamente para determinar la idoneidad de los estadísticos descriptivos. En el caso de las variables categóricas, se realizó el cálculo de frecuencias tanto absolutas y relativas.

Para el análisis bivariante inferencial, se aplicaron pruebas de hipótesis con el fin de establecer relaciones entre variables categóricas. Se utilizó la prueba de Chi-cuadrado ( $\chi^2$ ) o los coeficientes Phi y Cramer's V en los casos donde la variable dependiente era categórica, como la severidad de la afectación pulmonar. Para determinar diferencias entre puntajes de variables cuantitativas, se emplearon pruebas t de Student, ANOVA o la prueba de rangos con signo de Wilcoxon, dependiendo de la distribución de los datos y el número de grupos.

Adicionalmente, se utilizó un modelo de regresión logística ordinal para determinar la relación entre el número de ingresos hospitalarios y la severidad de la afectación pulmonar, ajustando el modelo por covariables como edad, sexo y tipo de mutación

genética. Un valor p menor a 0.05 fue considerado estadísticamente significativo en todos los análisis.

## OPERALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

**Tabla 1.**Operalización de variables.

Variable	Indicador	Unidades	Tipo/Escala
		Categorías o Valor Final	
Casos según: Sexo	Hombre	0	Cualitativa/Nominal
	Mujer	1	
Edad al diagnóstico		Número entero.	Numérica/Cuantitativa
Lugar de procedencia	Costa	0	Cualitativa/Nominal
	Sierra	1	
	Oriente	2	
	Región Insular	3	
Mutación (gen CFTR)	1248+1G>A/F508del	0	Cualitativa/Nominal/Objetiva
	F508del/Heterocigoto (no descrita)	1	
	F508del/Homocigoto	2	
	F508del/GLY451Va	3	
	F508del/1812-1G>A	4	
	F508del/H609R	5	
	F508del/c.3718-2477C>T	6	
	F508del/G85E	7	
	c.4243-IG>C/F508del	8	
	1812-1G>A/c.2672del	9	
	1812-1G>A/G85E	10	
	S549R/H609R	11	
	1248+1G>A/Heterocigoto	12	
	dele22,23/H609R	13	
	L15P/Homocigoto	14	
	H609R/G542X	15	
	R334W/G542X	16	
	G85E/c.503C>G	17	

	N1303K/Heterocigoto c.1210.34TG/Heterocigoto F508del/G542X	19 20	
Mutación Nueva o no documentada	Sí No	1 0	Cualitativa/Nominal
Peso (Kg) inicial y final		Número con decimales	Numérica/Cuantitativa
Talla (cm) inicial y final		Número con decimales	Numérica/Cuantitativa
Índice Peso/Talla (menores de 5 años)		Número con decimales	Numérica/Cuantitativa
Índice Peso/Talla (menores de 5 años)	Sobrenutrición (más 97) Riesgo de sobrenutrición (más 90) Normal (10 a 90) Riesgo de desnutrición (menos 10) Desnutrición (menos 3)	0 1 2 3 4	Catagórica/Ordinal
Índice IMC/Edad (mayores de 5 años)		Número con decimales	Numérica/Cuantitativa
Índice IMC/Edad (mayores de 5 años)	Bajo peso severo (menos 16) Bajo peso moderado (16 a 16.99) Bajo peso leve (17 a 18.49) Normal (18.5 a 25) Sobrepeso (26 a 30) Obesidad (más de 30)	0 1 2 3 4 5	Catagórica/Ordinal
Total de ingresos por paciente		Número entero	Numérica/Cuantitativa



Promedio de estancia hospitalaria total	Días	Número con decimales	Numérica/Cuantitativa
Estancia en UCIP	Sí	1	Cualitativa/Nominal
	No	0	
Estancia en CIP	Sí	1	
	No	0	
Promedio de días de estancia en área crítica		Número con decimales	Numérica/Cuantitativa
Requerimiento de soporte de O2	Sí	1	Cualitativa/Nominal
	No	0	
Tipo de soporte de O2	Cánula nasal simple	0	Categórica/Nominal
	Oxígeno por cánula de Alto Flujo	1	
	Ventilación no invasiva	2	
	Ventilación invasiva	3	
Uso de broncodilatador	Sí	1	Cualitativa/Nominal
	No	0	
Uso de solución salina hipertónica	Sí	1	Cualitativa/Nominal
	No	0	
Uso de alfa dornasa	Sí	1	Cualitativa/Nominal
	No	0	
Uso de tobramicina inhalada	Sí	1	Cualitativa/Nominal
	No	0	
Valor de VEF1 (primer y último registrado)	%	Número con decimales	Numérica/Cuantitativa

Valor de FVC (primer y último registrado)	%	Número con decimales	Numérica/Cuantitativa
Valor de Índice FEV1/FVC (primer y último registrado)	%	Número con decimales	Numérica/Cuantitativa
Patrón respiratorio (primer y último registrado)	Normal Obstructivo Restrictivo Mixto	0 1 2 3	Categoría/Nominal
Severidad de la afectación pulmonar	Leve Moderada Severa	0 1 2	Categoría/Nominal
Respuesta al B2-agonista	Sí No	1	Cualitativa/Nominal
Aislamiento en esputo	Enterobacter cloacae Pseudomona aeruginosa morfo tipo mucoide Pseudomona aeruginosa morfo tipo no mucoide Pseudomonas stutzeri Staphylococcus aureus metilino sensible Staphylococcus aureus metilino resistente Klebsiella pneumoniae no productora de BLEE Klebsiella pneumoniae productora de BLEE Stenotrophomona maltophilia Neisseria flavescens	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9	

	E. coli productora de BLEE	10	
	E. coli. no productora de BLEE	11	
	Enterobacter aerogenes	12	
	Haemophilus influenzae tipo A	13	
	Serratia liquefaciens	14	
	Serratia marcescens no productora de BLEE	15	
	Achromobacter xylooxidans	16	
	Moraxella catarrhalis	17	
	betalactamasa +		
	Rothia mucilaginosa	18	
	Candida albicans	19	
	Streptococcus pneumoniae	20	
	Streptococcus agalactiae	21	
	Bordetella petrii	22	
	Acinetobacter baumannii	23	
	Aeromonas caviae	24	
	Burkholderia cepacia	25	
	Klebsiella oxytoca productora de blee	26	
Estudio para detección de Tuberculosis	Sí	1	Cualitativa/Nominal
	No	0	
Resultado para Tb positivo	Sí	1	Cualitativa/Nominal
	No	0	
Estudio para detección de Aspergilosis	Sí	1	Cualitativa/Nominal
	No	0	
Resultado positivo para Aspergilosis	Sí	1	Cualitativa/Nominal
	No	0	

Fuente: Elaboración propia.

## RESULTADOS

### Perfil de ingreso Hospitalario

El total de la población afecta por FQ, que cumplió con los criterios de inclusión durante los años de estudios fue de 33 casos, la mediana de edad al diagnóstico fue de 1 año (RIQ 5,1), el 51,51% de los casos fueron representados por este grupo de edad. La mayoría de los pacientes fueron masculinos (60,6% n=20), en gran parte procedentes de la región costa (n=31). La mediana de ingresos hospitalarios fue de 4 (RIQ= 4,25) y el promedio de estancia total fue de 15,75 días (DvStd= 3,76). Se determinó que el número de ingresos no tenía relación significativa con la severidad de la afectación pulmonar, por medio de un modelo de regresión logística ordinal, ajustado a co-variables como el sexo, la edad y tipo de mutación genética encontrando un muy buen ajuste del modelo ( $X^2= 18,729$   $p= ,002$  *Cox y Snell= 0,956*). El 24,2% (n=8) de pacientes requirió de ingreso a UCI, estos tuvieron una estancia promedio de 2,45 días (Dsv Std= 2,25 días) mientras 21,2% (n=7) de los casos requirió en algún momento de cuidados intermedios, con una estancia promedio de 1,87 días (Dsv Std= 0,86 días) (Tabla 2).

**Tabla 2.** Perfil de ingreso hospitalario según sexo.

	<b>Masculino</b>	<b>Femenino</b>
<b>Mediana de edad</b>	1,00	2,00
Menores de 5 años	16	9
5 años o mayores	4	4
<b>Región de proveniencia</b>		
Costa	18	13
Sierra	2	
<b>Perfil de Ingresos Hospitalarios</b>		
Número promedio de ingresos	3,81	5,50
Promedio de estancia hospitalaria	15,75	15,75
Necesidad de oxígeno	9	7
Requerimiento de UCI	4	4
Requerimiento de Cuidados Intermedios	5	2

### Tipo de patrón Respiratorio

Normal	6	4
Restrictivo	5	2
Mixto	2	

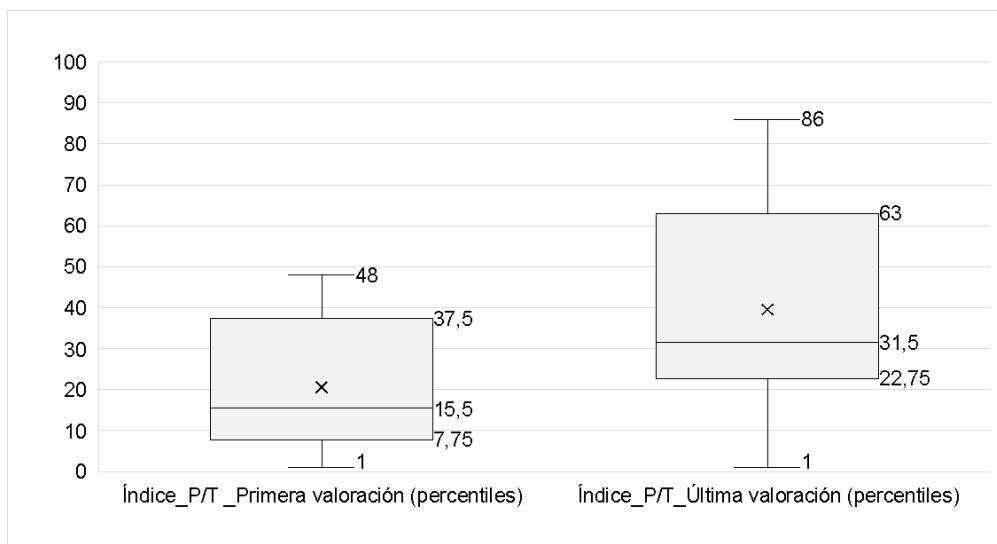
### Severidad de afectación

Leve	4	
Moderada	1	1
Severa	2	1
<b>Total de casos</b>	<b>20</b>	<b>13</b>

Fuente: Elaboración propia.

### Estado Nutricional

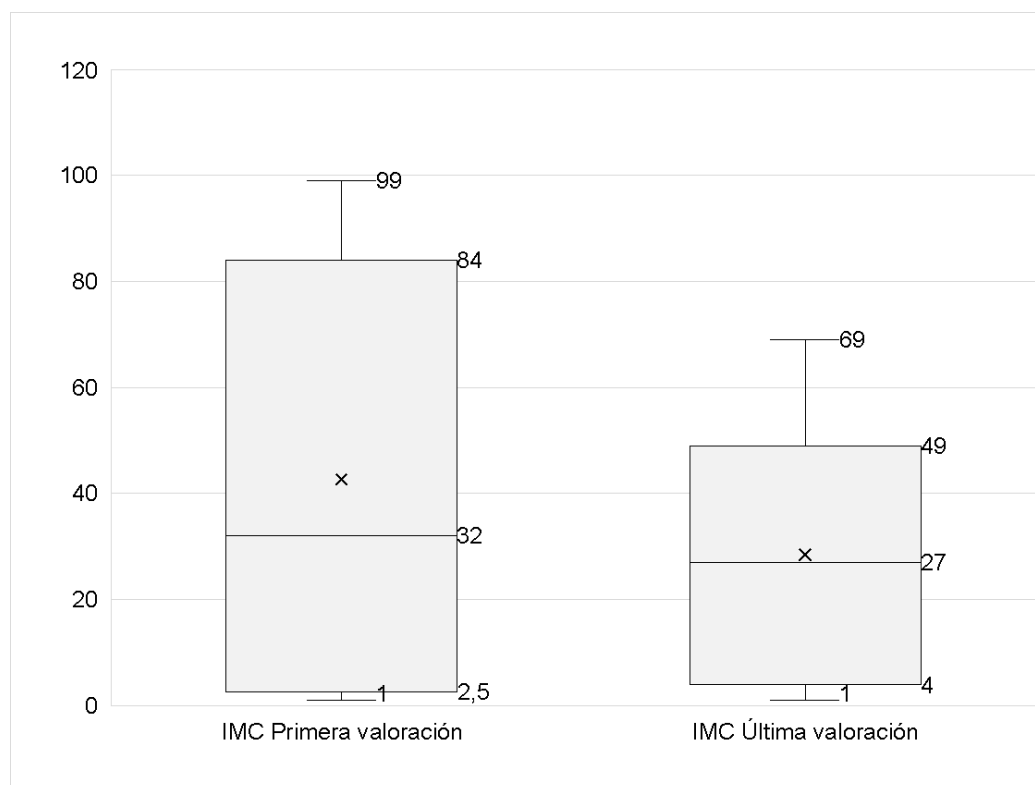
Se identificaron 19/33 casos menores de 5 años durante la valoración inicial, utilizando el índice peso talla (IPT), con un 84.2% (n=16) de los pacientes con percentil dentro del rango normal (10P-90P) y 10.5% (n=2) con percentil menor a 10P, calculándose una mediana de 15,5 en un rango intercuartílico de 30 (7,75 a 37,5), mientras que el estado nutricional durante la última valoración obtuvo una mediana de 31,15 en un rango intercuartílico de 40 (22,75 a 63) (Figura 2). Sin embargo, la prueba de rangos de Wilcoxon no encontró diferencias significativas entre las mediciones inicial y final ( $z=-1,54$   $p=0,123$ ).



**Figura 2.** Comparación del Índice Peso/Talla durante la primera y última valoración en niños menores de 5 años.

Fuente: Elaboración propia.

Para los pacientes mayores de 5 años se determinó el estado nutricional con el índice de masa corporal (IMC), observándose que el 50% presentaba un IMC dentro de rango normal y un 28,6% (n=4) presentaba bajo peso en su valoración inicial, identificando una mediana de 32 (RIQ=82) en comparación a una disminución del puntaje en su última valoración con 27 (RIQ= 45) (Figura 3). Sin embargo, la prueba de rangos de Wilcoxon no encontró diferencias significativas entre las mediciones inicial y final ( $z=-1,512$   $p=0,13$ ).

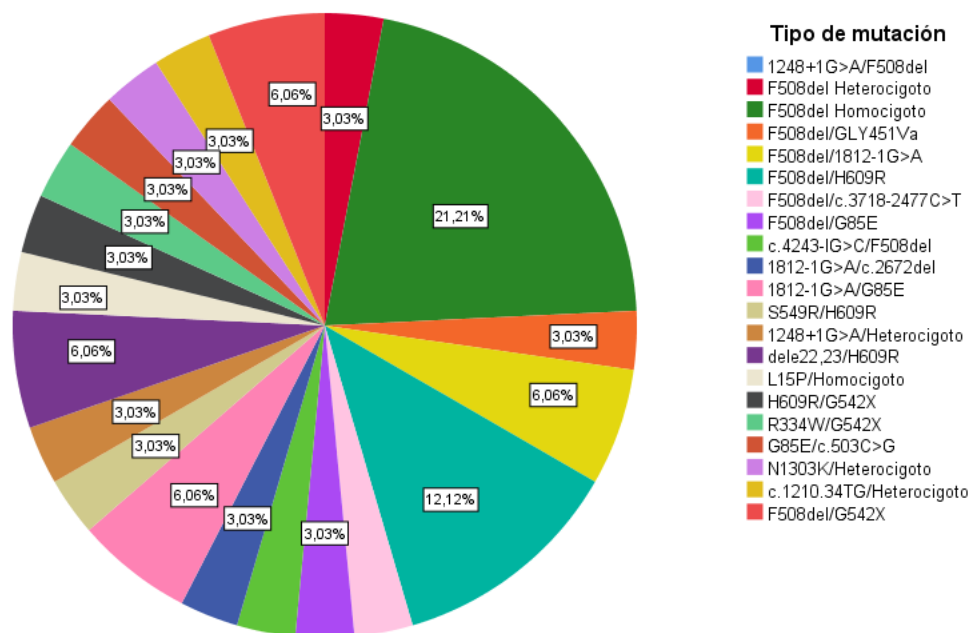


**Figura 3.** Comparación del IMC durante la primera y última valoración en pacientes mayores de 5 años.

Fuente: Elaboración propia.

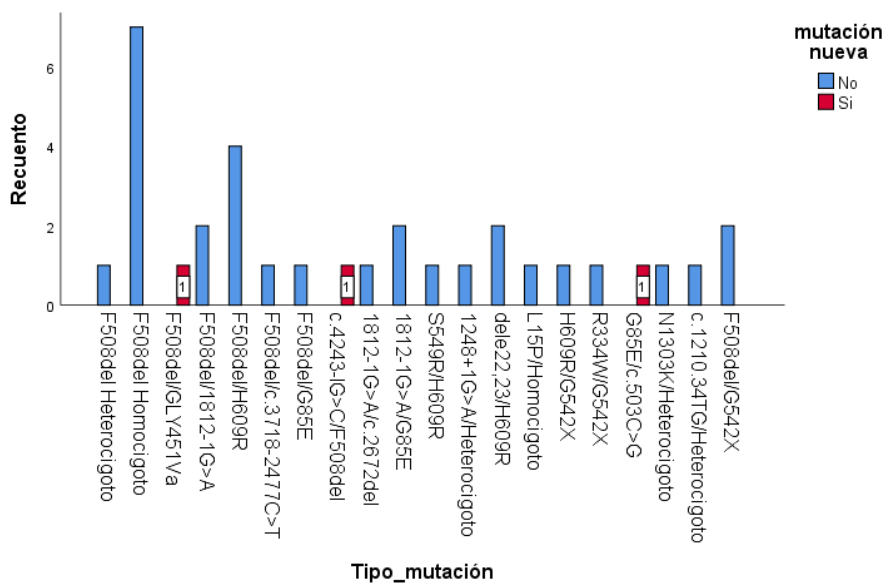
### **Tipos de mutaciones genéticas y severidad de la afectación pulmonar**

La mutación genética de presentación más frecuente fue *F508del en estado Homocigoto* representando el 21,2% de los casos (n=7) seguido de 12,1% de casos con mutación *F508del/H609R* (n=4). Finalmente, las variantes *F508del/1812-1G>A* (6,1%), *1812-1G>A/G85E* (6,1%), *dele22,23/H609R* (6,1%), y *F508del/G542X* (6,1%) los representaron 8 casos en total (Figura 4). De los 33 casos analizados, se encontraron 3 mutaciones no descritas antes en la literatura, como fueron GLY451Va, c.4243-1G>C y c.503C>G. (Figura 5).



**Figura 4.** Distribución de los casos según tipo de mutación.

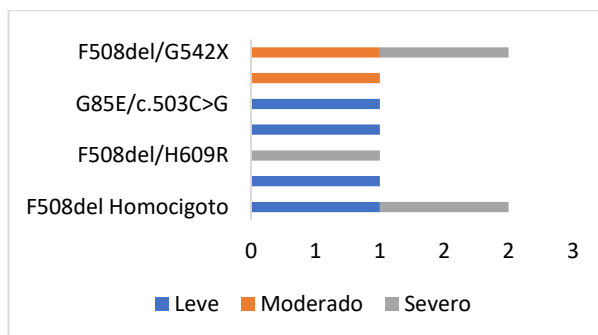
Fuente: Elaboración propia.



**Figura 5.** Tipos de mutación genética según su descripción en la literatura.

Fuente: Elaboración propia.

De las mutaciones descritas, se identificaron registros de severidad de la afectación pulmonar en 9 pacientes, de los cuáles, las mutaciones F508del/G542X y c.1210.34TG/Heterocigoto ocasionaron afectación moderada (n=2), mientras F508del/H609R, F508del/Homocigoto y F508del/G542X causaron afectación severa (n=3) (Figura 6.).



**Figura 6.** Tipos de mutación genética según severidad de la afectación pulmonar.

Fuente: Elaboración propia.

Se encontraron que 7 mutaciones tenían relación con un patrón respiratorio de tipo restrictivo, mientras que el 10,5% (n=2) presentaban patrones mixtos y 52,6% (n=10) patrón normal (Tabla 3).

**Tabla 3.** Frecuencias de tipo de patrón respiratorio según el tipo de mutación genética.

Tipo de mutación		Patrón Respiratorio			Total
		Normal	Restrictivo	Mixto	
F508del Heterocigoto	N	1	0	0	1
	%	10,0%	0,0%	0,0%	5,3%
F508del Homocigoto	N	1	2	0	3
	%	10,0%	28,6%	0,0%	15,8%
F508del/GLY451Va	N	0	1	0	1
	%	0,0%	14,3%	0,0%	5,3%
F508del/1812-1G>A	N	1	0	0	1
	%	10,0%	0,0%	0,0%	5,3%
F508del/H609R	N	0	0	1	1
	%	0,0%	0,0%	50,0%	5,3%
F508del/G85E	N	1	0	0	1
	%	10,0%	0,0%	0,0%	5,3%
c.4243-1G>C/F508del	N	1	0	0	1
	%	10,0%	0,0%	0,0%	5,3%
1812-1G>A/c.2672del	N	1	0	0	1
	%	10,0%	0,0%	0,0%	5,3%
1812-1G>A/G85E	N	1	0	0	1
	%	10,0%	0,0%	0,0%	5,3%
1248+1G>A/Heterocigoto	N	1	0	0	1
	%	10,0%	0,0%	0,0%	5,3%
dele22,23/H609R	N	0	1	0	1
	%	0,0%	14,3%	0,0%	5,3%
L15P/Homocigoto	N	1	0	0	1
	%	10,0%	0,0%	0,0%	5,3%
H609R/G542X	N	1	0	0	1
	%	10,0%	0,0%	0,0%	5,3%
G85E/c.503C>G	N	0	1	0	1
	%	0,0%	14,3%	0,0%	5,3%
c.1210.34TG/Heterocigoto	N	0	0	1	1
	%	0,0%	0,0%	50,0%	5,3%
F508del/G542X	N	0	2	0	2
	%	0,0%	28,6%	0,0%	10,5%
Total	N	10	7	2	19
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Fuente: Elaboración propia.



La Tabla 4. presenta los resultados de la prueba t de Student para comparar las medias de los puntajes de volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF1 %), capacidad vital forzada (FVC %) e índice de Tiffeneau (IT%) entre los valores tanto al inicio como al final del periodo de estudio. Para el VEF1%, se observa una diferencia media de 5,99 con una desviación estándar de 10,50, y un valor t de 2,134 con 13 grados de libertad. Aunque el valor p es de 0,052, lo que indica una tendencia a la significancia, no alcanza el umbral convencional de 0,05. En el caso del FVC%, la diferencia media fue de 3,30 con una desviación estándar de 13,33. El valor t de 0,928 y el p-valor de 0,370 muestran que no existe una diferencia significativa entre los valores iniciales y finales. Por último, el IT% presenta una diferencia media de 5,62 con una desviación estándar de 6,93. El valor t es de 3,032, con un p-valor significativo de 0,010, lo que indica una diferencia estadísticamente significativa entre los valores iniciales y finales de este índice. La media del IT% en el primer ingreso fue de 5,62%, con una desviación estándar de 6,93%, y el intervalo de confianza del 95% para la diferencia que se situó entre 1,61% y 9,62%.

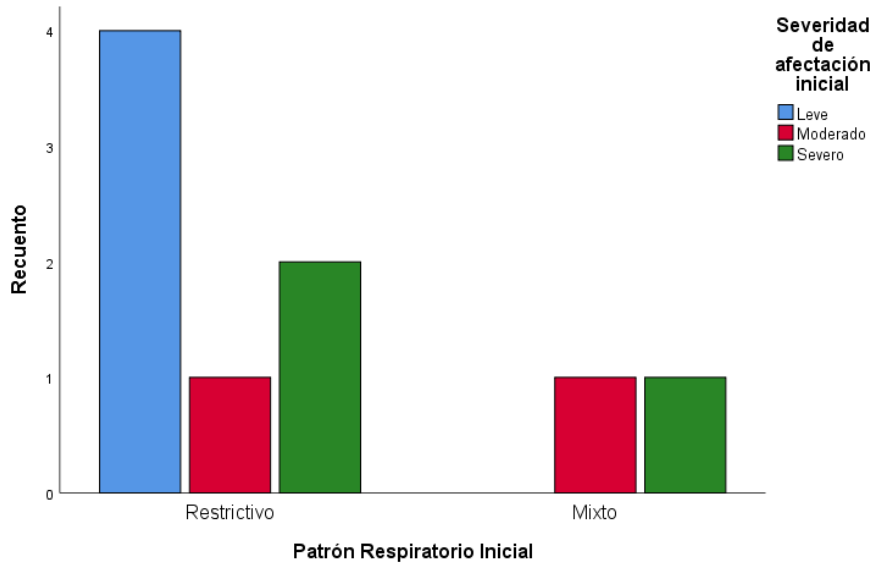
**Tabla 4.** Prueba t de student para la determinación de diferencias en las medias de puntajes de pruebas de función pulmonar durante la primera y última valoración durante el periodo de estudio.

	Media	Desv. estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia		T	gl	sig
			Inferior	Superior			
VEF1% inicio - VEF1%Final	5,99286	10,50791	-,07423	12,05994	2,134	13	,052
FVC% Inicio - FVC% Final	3,30714	13,33264	-4,39089	11,00518	,928	13	,370
IT% inicio - IT%final	5,62143	6,93710	1,61607	9,62679	3,032	13	,010

Fuente: Elaboración propia.

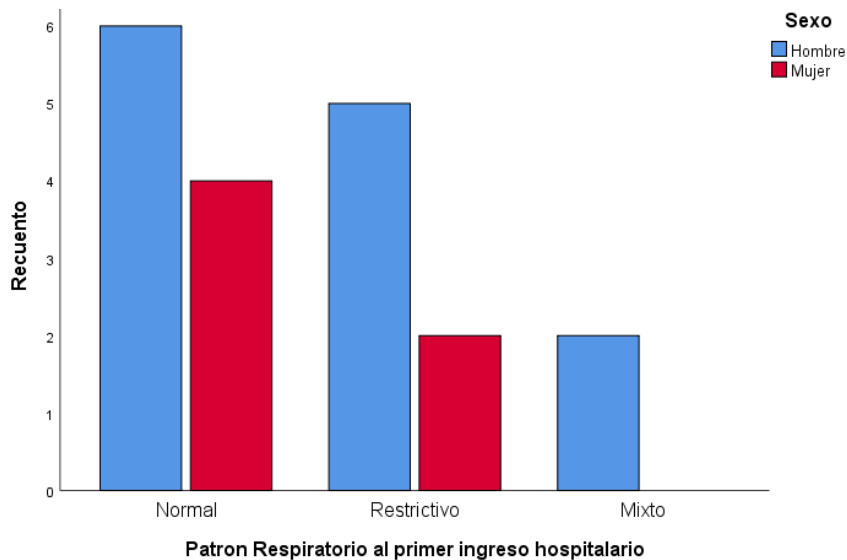
La Figura 7. muestra la distribución del tipo de patrón respiratorio en los pacientes, categorizado según la severidad de la afectación pulmonar. Se puede observar que los patrones respiratorios restrictivos están predominantemente asociados con casos de afectación pulmonar severa y moderada. Esta relación entre el patrón respiratorio y la

severidad de la enfermedad sugiere que a medida que empeora el compromiso pulmonar, hay mayor probabilidad de que se presente un patrón restrictivo, lo que podría indicar un deterioro progresivo de la función pulmonar en estos pacientes, no obstante, al realizar la correlación bivalente con  $\chi^2$ , se encontró que no hubo asociación estadísticamente significativa entre las variables ( $X^2=2,25$   $p=0,325$ ).



**Figura 7.** Tipo de patrón respiratorio según la severidad de afectación.

Fuente: Elaboración propia.



**Figura 8.** Tipo de patrón respiratorio durante la primera valoración según grupos de sexo.

Fuente: Elaboración propia.

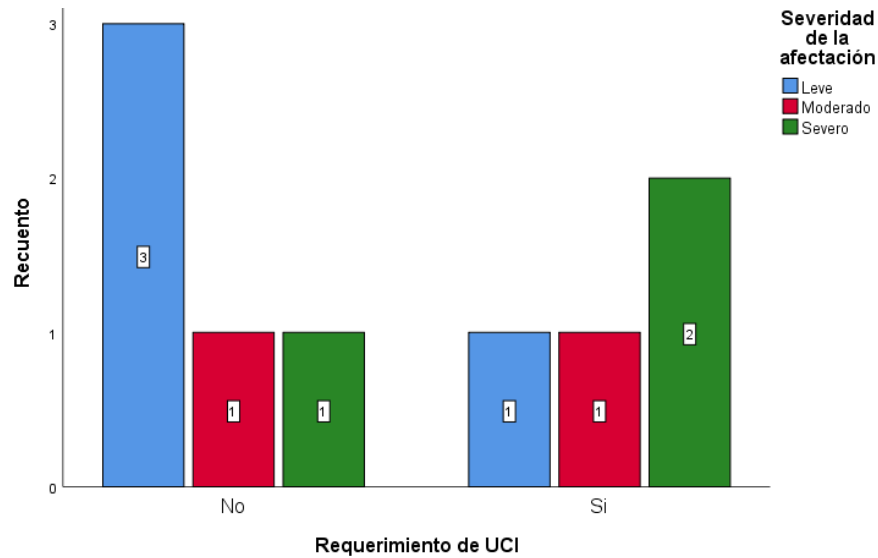
La Figura 8. presenta el tipo de patrón respiratorio al inicio de su valoración, clasificado según grupos de sexo. Llama la atención que los hombres mostraron mayor tendencia hacia presentar patrones de tipo restrictivo o mixto, en comparación con mujeres quienes presentaron más frecuentemente un patrón normal. En la prueba de correlación de ambas variables con  $\chi^2$ , no se encontró que había una relación estadísticamente significativa ( $X^2= 1,281$   $p=0,527$ ) entre el sexo y el tipo de patrón respiratorio.

### **Tratamiento intrahospitalario**

De los 33 casos atendidos, 16 tuvieron requerimiento de oxígeno en alguno de los ingresos hospitalarios. La mediana del número de ingresos que los pacientes necesitaron este tipo de soporte fue de 1,5 (RIQ=4). Aunque al realizar un análisis de varianza en las medias del número de veces que se necesitó oxígeno según los tipos de mutación genética, no se encontraron diferencias significativas ( $F= 0,348$   $p=0,969$ ), es decir, ninguna mutación tuvo mayor número de requerimiento de oxígeno sobre otra. Se realizó una correlación para analizar si el tipo de mutación se asociaba al requerimiento de  $O_2$ , encontrando que esta no fue estadísticamente significativa ( $X^2=23,13$   $p=0,232$ ). De los 16 pacientes que requirieron  $O_2$ , el 100% de estos requirieron cánula nasal simple, solo 30,3% de casos tuvieron necesidad de oxígeno de alto flujo ( $n=10$ ). Además de esto, hubo un porcentaje menor de casos que tuvieron requerimiento en algún momento de ventilación mecánica no-invasiva (15,5%) o invasiva (9,09%). Se realizó una prueba de correlación para identificar si el tipo de patrón respiratorio tenía asociación con el requerimiento de oxígeno al ingreso, encontrando que el resultado no fue estadísticamente significativo ( $X^2=5,133$   $p=0,077$ ), de manera similar, se buscó identificar si el requerimiento de oxígeno también tuvo relación con la severidad de afectación pulmonar, encontrando que tampoco hubo asociación estadísticamente significativa ( $X^2=1,768$   $p=0,413$ ). También se reportan registros que el 90,9% ( $n=30$ ) de los pacientes fueron manejados con broncodilatadores y/o solución salina hipertónica nasal, seguido de 87,8% ( $n=29$ ) de los casos que fueron manejados con alfadornasa y 54,5 % del total ( $n=18$ ) recibieron además tobramicina inhalada.

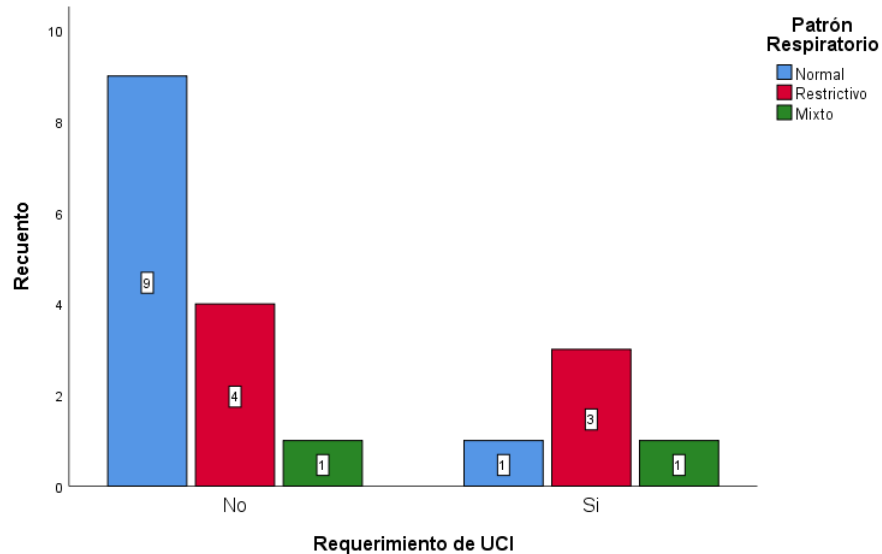
## Requerimiento de Cuidados Críticos

En cuanto al requerimiento de ingreso a unidad de cuidados intensivos (UCI), se identificaron que 8 pacientes si ameritaron ingreso a esta área, mientras que otros 7 necesitaron ingreso a la unidad de cuidados intermedios (CI). Se analizó, además, la relación entre la severidad de la afectación y la necesidad de ingreso a estas áreas, encontrando que aquellos casos con afectación moderada a severa presentaban mayores frecuencias de ingreso a UCI (Figura 9).



**Figura 9.** Requerimiento de ingreso a UCI según la severidad de afectación pulmonar.

Fuente: Elaboración propia.

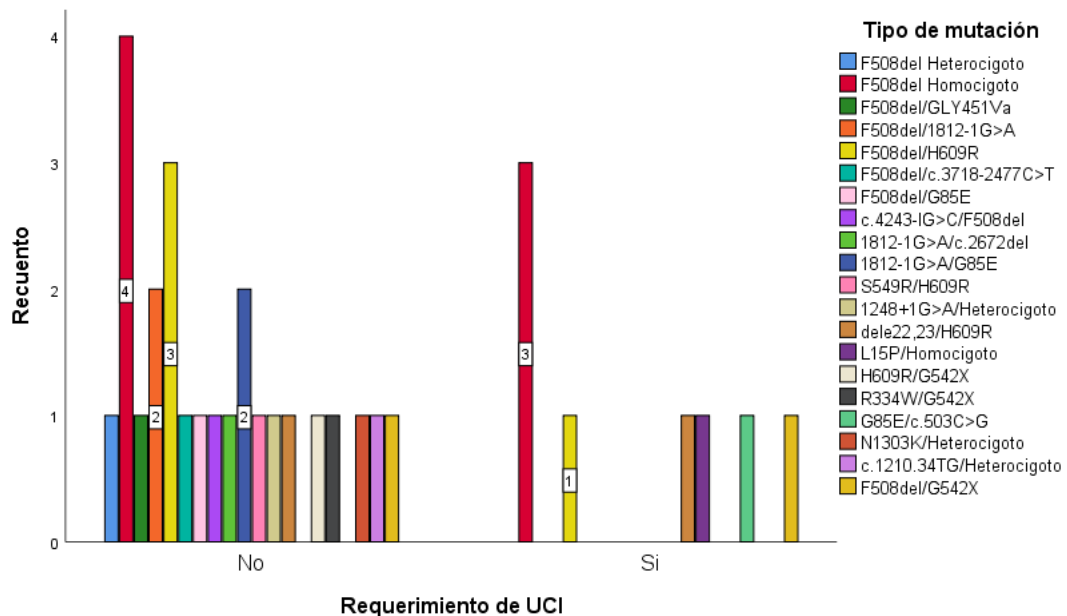


**Figura 10.** Requerimiento de ingreso a UCI según el tipo de patrón respiratorio.

Fuente: Elaboración propia.

De manera similar, se analizó que pacientes con patrones respiratorios de tipo restrictivo o mixto ingresaron más veces a UCI que aquellos con afectación leve o patrón respiratorio normal (Figura 10).

En relación, se determinó cuáles fueron los casos según el tipo de mutación genética que requirieron de ingresos a UCI, encontrando que aquellos con mutaciones derivadas del F508del/Homocigoto tuvieron mayor frecuencia de ingresos. Sin embargo, la gran mayoría de los casos no tuvieron requerimiento de ingreso a esta unidad, comprobado por el estadístico  $\chi^2$  que no encontró asociación estadísticamente significativa entre el ingreso y el tipo de mutación ( $X^2= 14,13$   $p=0,77$ ) (Figura 11).



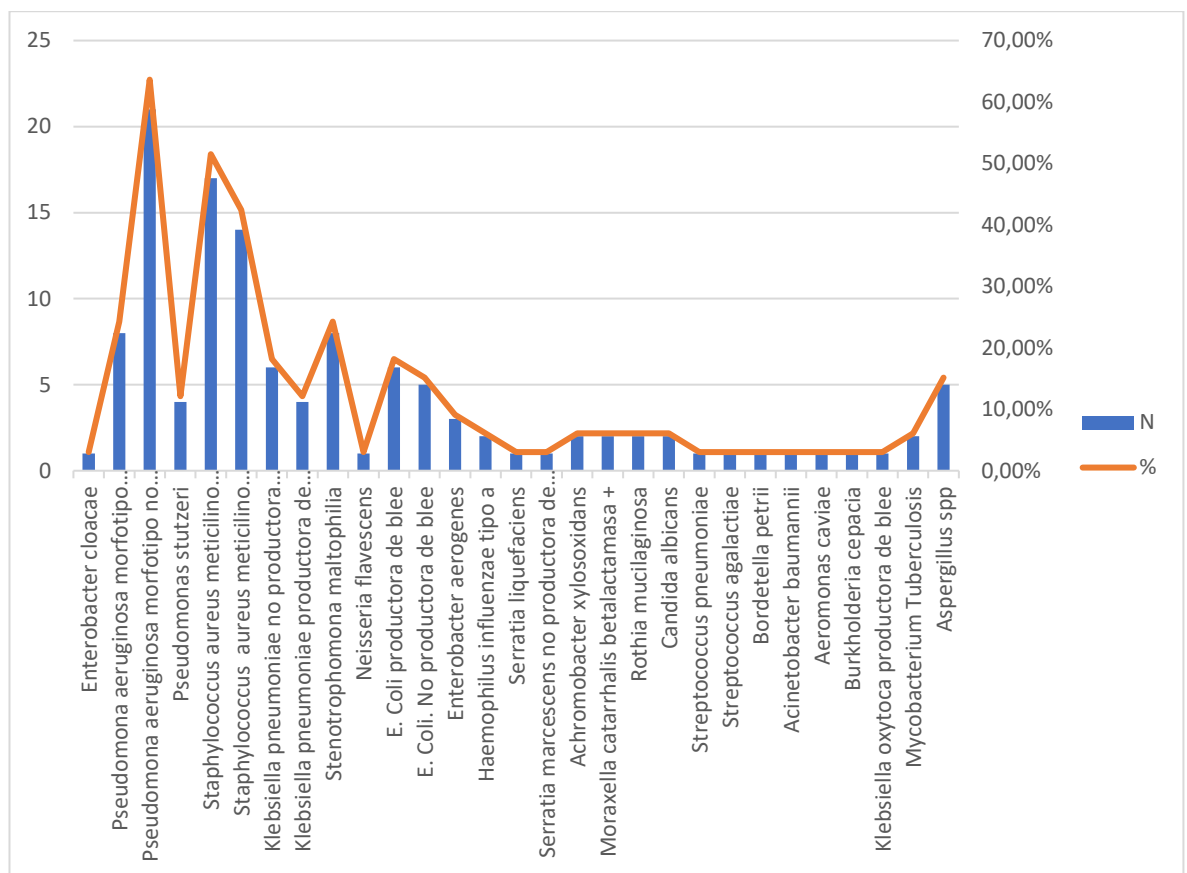
**Figura 11.** Requerimiento de ingreso a UCI según el tipo de mutación genética.

Fuente: Elaboración propia.

### Germen respiratorio aislado durante su evolución

Se identificaron más de 20 microorganismos por medio de cultivos de secreción bronquial, los cuales se resumen en la Figura 12. Se detectó que la *Pseudomona aeruginosa* de tipo no mucóide fue la bacteria más prevalente entre los casos (n=22), seguida del *Staphylococcus aureus* metilino sensible (n=18) y *Staphylococcus aureus* metilino resistente (n=14). Además de esto, se realizaron pruebas complementarias para detectar microorganismos específicos, a 48,5% (n=16) pacientes se les solicitó detección de *Mycobacterium tuberculosis* y a 30,3% (n=10)

se indicó detección de *Aspergillus spp.* Al relacionar la presencia de algún germen con el tipo de mutación, se encontró asociación estadísticamente significativa entre la *Neisseria flavescens* con el gen *F508del* Heterocigoto ( $X^2= 33,00$   $p= 0,024$ ), además de *Serratia liquefaciens* con el gen L15P homocigoto ( $X^2= 33,00$   $p= 0,024$ ) y *Serratia marcescens* no productora de betalactamasas (BLEE) con el gen R334W/G542 de similar forma que la *Candida albicans* con el gen c.1210.34 y R334W/G542; esta última mostró asociación estadísticamente significativa con patrón respiratorio de tipo restrictivo ( $X^2= 8,97$   $p=0,01$ ; *Cramer's V & Phi= 0,687  $p=0,011$ ).*



**Figura 12.** Frecuencias absolutas y relativas de gérmenes respiratorios aislados por cultivo de esputo.

Fuente: Elaboración propia.

## DISCUSIÓN

Un total de 33 pacientes fueron incluidos en nuestro trabajo, todo ellos cumpliendo con los criterios de inclusión durante los 10,5 años de estudio, correspondiendo al total de la población de FQ que contaba con estudio genético. Entre ellos, se analizó el perfil de ingresos hospitalarios, basándonos en la edad, sexo y procedencia. La mediana de

edad al diagnóstico fue de 1 año, en contraste con estudios previos publicados en el país que mencionan una media de 4.6 años, comparando esta información con los registros de otros países de América Latina, en los que se reporta una edad media al diagnóstico de 2 a 3 meses en Brasil, 3 meses en Argentina, 2,7 años en México, 3,2 años en Colombia y 3,5 años en Chile (39). La mayoría de los pacientes fueron de sexo masculino (60,6% n=20) y en gran parte procedentes de la región costa (n=31) muy probablemente porque es en esta región que está ubicado el hospital donde desarrollamos nuestro estudio. En Ecuador, durante los años 1996 y 2004, se realizó un estudio descriptivo en un periodo de tiempo de 8 años, similar al nuestro, donde se reportaron 62 casos de los cuales no hubo mayor variación entre el sexo femenino y masculino, clasificados en 32 y 30 casos respectivamente (40). En comparación a un estudio transversal de pacientes con diagnóstico confirmado de FQ, tanto por test del sudor como por estudio genético, realizado entre junio del 2017 y julio del 2018, en un centro de tercer nivel, Hospital Carlos Andrade Marín en Quito-Ecuador, en el que se incluyeron 46 pacientes, la media de edad al momento del diagnóstico fue de 5,3 años y la distribución por sexo fue similar entre mujeres y hombres, de los cuales el 8,5% (n=4) tenían antecedentes familiares de FQ (41) frente al 12.1% (n=4) de nuestro estudio. La mediana de ingresos hospitalarios fue de 4 ingresos por paciente, llamando la atención una mayor frecuencia de ingresos hospitalarios en mujeres, a pesar de que no sea estadísticamente significativo, y el promedio de estancia hospitalaria total fue de 15,75 días, requiriendo en un 21.2 a 24,2% de los pacientes estancia en área crítica, determinándose que el número de ingresos hospitalarios no tenía relación significativa con la severidad de la afectación pulmonar, sin embargo encontrándose ya hospitalizados, aquellos casos con patrón restrictivo o mixto y afectación moderada a severa presentaban mayor frecuencia de ingreso a terapia intensiva. En contraste con un promedio de 2,5 ingresos hospitalarios por paciente y un promedio de estancia hospitalaria de 18 días presentados en el estudio de Lascano Vaca et al. (41), sin embargo hay que señalar que el periodo de estudio es significativamente mayor en nuestro trabajo por lo que no es factible una comparación.

Durante la valoración inicial del estado nutricional utilizando el índice peso talla (IPT) en menores de 5 años, se encontró que el 84.2% de casos se encontraba en percentil dentro del rango normal y 10.5% en percentil menor a 10P, calculándose una mediana inicial de 15,5 mientras que en la última valoración del estado nutricional se obtuvo

una mediana de 31,15 sin diferencias significativas entre ambas mediciones. Para los pacientes mayores de 5 años se determinó el estado nutricional con el índice de masa corporal (IMC), observándose que el 50% presentaba un IMC dentro de rango normal y un 28,6% presentaba bajo peso en su valoración inicial, sin diferencias significativas entre las mediciones de mediana inicial y final.

En cuanto al análisis de la función pulmonar, siendo esta la que se ve mayormente comprometida en los pacientes con FQ y cuyo deterioro condiciona un aumento de la morbimortalidad, se compararon las medias de los puntajes iniciales y finales de VEF1%, FVC% y FEV1/CVF (IT%) en 19 de los 33 pacientes que son quienes contaban con espirometrías realizadas, 14 pacientes no se realizaron el estudio debido a que su edad no permitió colaboración del paciente para la ejecución del mismo. Se observó para el VEF1% una diferencia media de 5,99 (valor p es de 0,052) con una tendencia a la significancia, para el FVC%, una diferencia media de 3,30 (valor p de 0,370) que no representa una diferencia llamativa y el IT% con una diferencia media de 5,62 (valor p de 0,010) demostrando esta sí una desigualdad estadísticamente significativa entre los valores iniciales y finales. Esto refleja una mejora considerable en la función pulmonar a lo largo del seguimiento, lo cual sugiere un efecto positivo de las intervenciones terapéuticas administradas durante la hospitalización. Hallazgos que se pueden relacionar con la evaluación de las pruebas de función pulmonar en 28 de 46 pacientes en el estudio de Lascano-Vaca et al. (41) al comparar la diferencia entre la función pulmonar FEV1% y FVC% al diagnóstico y durante el seguimiento, con una caída no significativa ( $p > 0,05$ ) a los tres meses, un valor  $p > 0,05$  a los 6 meses y una caída significativa para ambos con valor  $p < 0,05$  a los 9 meses (41), resultando importante mencionar que en nuestro estudio al ser retrospectivo no se realizó un seguimiento con cortes periódicos.

Acorde al tipo y severidad del compromiso respiratorio, el patrón restrictivo estuvo asociado con grado moderado a severo de afectación pulmonar y fue más frecuente en hombres, sin embargo, no hubo asociación estadísticamente significativa. Esta relación entre el patrón respiratorio y la severidad de la enfermedad sugiere que a medida que empeora la afectación pulmonar, es más probable que se presente un patrón respiratorio restrictivo, sin embargo, en publicaciones como la de López-Valdez et al. indican que la mayoría de los pacientes con FQ presentan un patrón obstructivo (7).



Al igual que en los reportes de América Latina y estudios a nivel mundial que describen a la F508del como la mutación más común presente en aproximadamente el 90 % de los pacientes (1–3,5,7,8), esta fue la de mayor frecuencia en nuestro estudio. La presentación más frecuente fue F508del/ Homocigoto representando el 21,2% de los casos (n=7) seguido de 12,1% de casos con mutación F508del/H609R (n=4). Finalmente, los genes F508del/1812-1G>A (6,1%), 1812-1G>A/G85E (6,1%), dele22,23/H609R (6,1%), y F508del/G542X (6,1%) los representaron 6 casos en total. F508del fue encontrada en 20 (60%) de los 33 pacientes, 65% (n=13) en estado heterocigoto y un 35% en estado homocigoto. Publicaciones internacionales, refieren que aproximadamente el 44,2% de los pacientes con FQ son homocigotos para F508del y el 40,5% heterocigotos (1–3,5,7,8). En nuestro país, el porcentaje de incidencia ha venido aumentando conforme el paso de los años, siendo así que entre los años 1993 y 1998, César Paz-y-Miño et al. publicaron que la incidencia de la mutación F508del era del 25% significativamente menor a otros países de América Latina posiblemente debido a la falta de herramientas diagnósticas y por ende al pequeño tamaño de la muestra en aquel estudio (42). Para el 2007, Édison Patricio Valle et al. reportaron que la incidencia de esta variante fue del 37,1% (43). En el 2017, Lascano-Vaca et al, indicó que la variante F508del fue hallada en un 52,8% de la población de un estudio del Hospital Carlos Andrade Marín en Quito-Ecuador, con mayor prevalencia de presentación en estado heterocigoto (41). Entre otras mutaciones encontradas en nuestro estudio se encuentran: 1248+1G>A 2, c.3718-2477C>T, c.2672del (solo descrita en nuestro país), S549R, L15P, R334W, N1303K, c.1210.34TG, c.503C>G, GLY451Va y c.4243-IG>C, estas tres últimas no descritas antes en la literatura. La frecuencia alélica de todas ellas se describe en la Tabla 5. Corcho Forero, en un reporte del 2024, reporta las variantes más frecuentes en el país: p. His609Arg (18.92%), p. Gly85Glu (8.11%), p. Gly970Ser (4.05%), p. Trp1098\* (2.70%), p. Gly330Glu (2.70%), p. Ala455Glu (1.35%), Arg1162 (1.35%), y p. Asn1303Lys (1.35%) (39).

La mutación H609R, fue descrita por primera vez en un paciente con FQ de Colombia, aunque no se disponía de más datos clínicos en aquel momento. En el 2009, María Rosa Moya-Quiles et al. realizó el primer reporte de la detección de esta variante en la población ecuatoriana y que se asoció con un fenotipo grave de presentación clínica (44). En el 2017, Sofia C. Ortiz et al. llevó a cabo el segundo reporte de esta mutación

en nuestra país (45). En el estudio de Lascano-Vaca et al. realizado entre el 2017 y 2018, reportó a H609R como la segunda variante más común, la mayoría de ellos en estado heterocigoto, con estado homocigoto únicamente presentado en pacientes indígenas (41).

**Tabla 5.** Clasificación de mutaciones acorde a su frecuencia alélica.

<b>Mutación</b>	<b>No. Alelos</b>	<b>Porcentaje</b>
ND	4	6.1%
F508del	27	41%
H609R	8	12.1%
1812-1G>A	5	7.6%
G85E	4	6.1%
G542X	3	4.5%
1248+1G>A	2	3%
dele22,23	2	3%
L15P/Homocigoto	2	3%
c.3718-2477C>T	1	1.5%
c.4243-IG>C	1	1.5%
c.2672del	1	1.5%
S549R	1	1.5%
GLY451Va	1	1.5%
R334W	1	1.5%
c.503C>G	1	1.5%
N1303K	1	1.5%
c.1210.34TG	1	1.5%
<b>TOTAL</b>	<b>66</b>	<b>100%</b>
<i>ND: No determinada.</i>		

Fuente: Elaboración propia.

Las terceras variantes patogénicas más frecuentes fueron G85E al igual que en nuestro estudio y N1303K (41). Corcho Forero, en este año, dio a conocer que la mutación G85E presenta una alta frecuencia en la población ecuatoriana, representando la pevalencia más alta reportada entre los países de América Latina y a nivel mundial con un 8.11%, en contraste con una prevalencia global del 0,2%, asociada a enfermedad

pulmonar grave. También describió la mutación N1303K con 1.35% de prevalencia (39,43).

La historia española de nuestro país podría estar relacionada en el hecho de que sean las mutaciones F508del y G542X las más frecuentes en la provincia de Pichincha (43).

Con el fin de valorar el perfil de ingresos hospitalarios, el impacto en la evolución clínica y en el uso de servicios hospitalarios, el 48,5% de nuestros pacientes requirieron soporte de oxígeno durante sus hospitalizaciones, todos ellos cánula nasal simple, el 30,3% oxígeno de alto flujo y solo el 9,1% ventilación mecánica invasiva. Dentro del soporte terapéutico respiratorio, el 90,9% recibió terapia con b2-agonistas y solución salina hipertónica nebulizada, un 87,8% nebulizaciones con rhDNasa y el 54,5% con tobramicina.

En cuanto a los aislamientos en esputo, se identificaron 27 microorganismos por medio de cultivos de secreción bronquial. *Pseudomona aeruginosa* de tipo no mucoide fue la bacteria más prevalente entre los casos, seguida del *Staphylococcus aureus* sensible y resistente a la meticilina, *S. maltophilia* además de *E. coli* productora y no productora de BLEE. Además de esto, se realizaron pruebas complementarias para detectar *Mycobacterium tuberculosis* en 16 pacientes, de los cuales 2 pacientes arrojaron resultado positivo para bacilos alcohol ácidosresistentes (*BAAR*). En 10 casos se realizaron pruebas para detección de *Aspergillus* spp. con resultado positivo en el 50% de ellas, en contraste con literatura mundial en la que han documentado un 17% de la población colonizada por *Aspergillus fumigatus*, favorecida por el uso de antibióticos orales e inhalados y una variación de la frecuencia de la aspergilosis broncopulmonar alérgica entre el 2 y el 10% (8), en relación con el estudio de Lascano-Vaca et al. en Quito durante el 2017-2018, en el que reportaron aspergilosis broncopulmonar alérgica en el 6,4 % de los casos y a su vez mencionaron las bacterias que fueron aisladas con mayor frecuencia tales como: *Staphylococcus aureus* meticilina sensible en el 25,9%, *Haemophilus influenzae* en el 17,7% y *Pseudomonas aeruginosa* en el 12,5% (41). A nivel mundial, estudios revelan así mismo que las principales bacterias patógenas son *Haemophilus influenzae*, *S. aureus*, frecuentes sobretodo en la primera infancia y en las etapas iniciales de la enfermedad pulmonar, así como *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (*SARM*), cuya frecuencia en la población ha aumentado del

9,2% en 2002 al 25,9% en 2017, *P. aeruginosa* y *Burkholderia cepacia* que son más comunes en las etapas avanzadas, hasta incluso la adultez temprana (3,5,7,8,22).

## **LIMITACIONES**

Problemas con los registros hospitalarios y datos perdidos limitan la calidad de la evidencia de las relaciones, algunas estadísticamente no significativas. Hay limitaciones propias del diseño y análisis que hacen que los resultados, a pesar que algunos no sean estadísticamente significativos, tengan la posibilidad de servir como punto de inicio para nuevas líneas investigativas, con un mayor tamaño de la población y un diseño más acertado que permita comprobar incluso hipótesis planteadas de forma fiable.

## **CONCLUSIONES**

En la población ecuatoriana, a través del tiempo, se han identificado nuevas mutaciones no descritas en ninguna otra literatura internacional. Lo que puede servir como punto de inicio para realización de estudios donde se analice no solo la genética y herencia de la población, sino también los rasgos epigenéticos que pudieran estar influyendo en la presentación de la misma.

Al haber obtenido una mediana de edad al diagnóstico de 1 año, significativamente inferior a la de otros países de América Latina, dentro del abordaje del paciente tenemos una gran ventaja, ya que a menor edad diagnóstica mayor es la expectativa de vida.

Si bien la FQ no tiene cura, hoy en día existen terapias dirigidas con moduladores que han generado un cambio sin precedentes en el tratamiento de la misma, enfrentando el defecto subyacente. Es por esto que al conocer que gran parte de nuestros pacientes presentan la mutación *F508del* (clase II), tanto en estado homocigoto como heterocigoto, son candidatos para recibir esta terapia.

En cuanto a la relación entre las mutaciones genéticas y los patrones respiratorios observados, la *F508del* en cualquiera de sus presentaciones y otras mutaciones frecuentes, están asociadas a diferentes grados de severidad de la función pulmonar, aunque no se encontró una correlación estadísticamente significativa entre estas variables.

Pese a que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre mediciones iniciales y finales tanto del índice P/T e IMC/E, y que incluso el mayor número de casos se mantuvo dentro de un rango de percentil normal, continúa existiendo un porcentaje no despreciable de casos con bajo peso y desnutrición, lo cual es un factor crítico conociendo que existe una relación estrecha y bidireccional entre el IMC y la función pulmonar. Factores que podrían estar influyendo, podrían ser incluso aquellos a los que pudieron estar expuestos desde el nacimiento, como la disminución en el volumen de ingesta, la mala absorción y el incremento de las demandas metabólicas, así como también podrían depender de las intervenciones recibidas durante su tratamiento y seguimiento, contribuyendo o no a un crecimiento insuficiente, aumentando o disminuyendo así la morbimortalidad.

Para un mejor análisis de la función pulmonar convendría realizar un estudio prospectivo, de corte longitudinal en el que se pueda valorar la FEV1 como marcador pronóstico, así como los demás parámetros de forma regular con múltiples valoraciones en el tiempo en asociación, por ejemplo, a la terapéutica recibida.

## **RECOMENDACIONES**

Debido a que la FQ es una enfermedad cuya incidencia ha aumentado en nuestro país con el paso de los años, y que cada vez representa un mayor impacto en las cifras de morbimortalidad del país, aunque no estén descritas puntualmente en los reportes estadísticos nacionales, es de suma importancia conocer sobre su epidemiología, fisiopatología, manifestaciones clínicas, métodos de diagnóstico y tratamiento.

Fortalecer la primera herramienta de diagnóstico disponible en todo recién nacido como lo es el cribado neonatal, que como en otros países, incluso de América Latina, debería incluir, en el sector público, a la FQ dentro de las enfermedades principales de detección temprana.

Incluir dentro de un algoritmo diagnóstico estandarizado de uso nacional y público, la realización, ante cualquier sospecha inicial, de un estudio genético que encierre las mutaciones más frecuentemente halladas en la población ecuatoriana, que difiere, aunque parcialmente, de las mundialmente descritas.

Contar con una base de datos nacional para esta y toda enfermedad de carácter crónico, incluso incluir en ella la transición de pacientes pediátricos a centros de atención para adultos y de esta forma no perder el seguimiento de los mismos tanto para fines epidemiológicos/estadísticos como terapéuticos.

Conformar los convenios pertinentes para otorgar a aquellos que cumplan con los criterios establecidos, el tratamiento modulador específico para la clase funcional presentada. Esto llevaría sin duda a un impacto no solo en la calidad de vida de nuestros pacientes sino en el gasto nacional en salud, ya que cursarían con menos exacerbaciones de su patología, por ende, con menor requerimiento de uso de servicios hospitalarios ya que se lograrían tasas significativamente menores de deterioro en su función respiratoria y en su estado nutricional, dos pilares críticos sobre los cuales se basa gran parte del manejo y que direccionan la evolución de esta población. Para esto aún nos queda un largo camino, pero mientras la ciencia y tecnología nos permita estudiar, aprender y descubrir nuevos alcances y posibilidades nada está perdido.

## REFERENCIAS

1. Kimberly M. Dickinson, MD, MPH, Joseph M. Collaco, MD, PhD. Cystic Fibrosis. *PediatrRev.* febrero de 2021;42((2)):55-67.
2. Sunder Sims-Lucas, Eric S. Goetzman, Thomas R. Kleyman. Cystic fibrosis–related metabolic defects: crosstalk between ion channels and organs. *J Clin Invest.* 2024;134(13):1-3.
3. Galina Shmarina, Daria Pukhalskaya, Vassiliy Shmarin, Sergey Semykin, Lusine Avakyan. Burkholderia cepacia in cystic fibrosis children and adolescents: overall survival and immune alterations. *Front Cell Infect Microbiol.* 1 de julio de 2024;1-16.
4. Raksha Jain, Traci M. Kazmerski, Lisa C. Zuckerwise, Natalie E. West, Kristina Montemayor. Pregnancy in cystic fibrosis: Review of the literature and expert recommendations. *J Cyst Fibros.* 2022;21:387-95.
5. Adrienne Savant, MD, MS, Benjamin Lyman, DO, Christine Bojanowski, MD, MSCR, Jariya Upadia, MD. Cystic Fibrosis. *GeneReviews.* 9 de marzo de 2023;1-35.
6. Mădălina Andreea Donos, Gabriela Ghiga, Laura Mihaela Trandafir, Elena Cojocaru, Viorel , Tarcă. Diagnosis and Management of Simple and Complicated Meconium Ileus in Cystic Fibrosis, a Systematic Review. *Diagnostics.* 4 de junio de 2024;14(1179):1-20.
7. Jaime A. López-Valdez, Luis A. Aguilar-Alonso, Vanessa Gándara-Quezada, Gabriel E. Ruiz-Rico, Juana M. Ávila-Soledad. Cystic fibrosis: current concepts. *Bol Méd Hosp Infant México.* 2021;78(6):584-96.
8. S. Noël, I. Sermet-Gaudelus. Mucoviscidosis: fisiopatología, genética, aspectos clínicos y terapéuticos. *EMC - Pediatría.* marzo de 2020;55(1).
9. Marlou C. Bierlaagh, Danya Muilwijk, Jeffrey M. Beekman, Cornelis K. van der Ent. A new era for people with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr.* 2 de julio de 2021;
10. M<sup>a</sup> Oliva Guerra-Morillo, Antonio M. Rabasco-Álvarez, María Luisa González-Rodríguez. Cystic Fibrosis: actual treatment and future perspectives with nanotechnology. *ARS Pharm.* 2020;61(2):81-96.

11. Michael M. Rey, Denis Hadjiliadis, Michael P. Bonk. Cystic Fibrosis: Emerging Understanding and Therapies. *The Annual Review of Medicine*. 2019;70:10.1-10.14.
12. Camille Ehre, Miquéias Lopes-Pacheco, Onofrio Laselva. Editorial: Mechanisms of action of small molecules on CFTR mutants and the impact on cystic fibrosis pathogenesis. *Front Mol Biosci*. 24 de junio de 2024;11(1446875):1-3.
13. Thorat T, McGarry LJ, Bonafede MM, Limone BL, Rubin JL, Jariwala-Parikh K, et al. Healthcare resource utilization and costs among children with cystic fibrosis in the United States. *Pediatr Pulmonol*. 2021;56(9):2833-44.
14. Genesis Monserrath Cuji-Gutiérrez, Priscila Elizabeth Philco-Toaza. La fibrosis quística en niños en el Ecuador. *Rev Arbitr Interdiscip Cienc Salud SALUD VIDA*. diciembre de 2023;7(14):1-13.
15. Dra. Paulina Hernández Pinos, Dr. Fabricio González Andrade. FIBROSIS QUISTICA. Guía de Práctica Clínica (GPC) y Manual de Procedimientos 2013. Ministerio de Salud Pública; 2013.
16. Cruz Garzón, Joselyn Michelle, Goyes Ortega, Ronald Alexis, Galarza Galarza, Cinthia Katherin. Fibrosis quística una enfermedad pulmonar: Patogenia y objetivos terapéuticos actualizados. *Rev UNIANDES Cienc Salud*. abril de 2024;7(1):71-86.
17. Alexandra L. Quittner AMLR. 20 Facts about Cystic Fibrosis. *Adherence Self-Manag Pediatr Popul*. 2020;196:107-32.
18. MaRía IINa bOza C., JOel MeIO t, SaleSa baRJa y, ethel COdNeR d. Consenso chileno para la atención integral de niños y adultos con fibrosis quística. *Rev Chil Enferm Respir*. 2020;36:268-333.
19. C. Bareil, A. Bergougnoux. CFTR gene variants, epidemiology and molecular pathology. *Arch Pédiatrie*. 2020;27:eS8-12.
20. Wenye Xu, Ting Wu, Zijing Zhou, Zhihong Zuo. Efficacy and safety profile of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor triple therapy on cystic fibrosis: a systematic review and single arm meta-analysis. *Front Pharmacol*. 14 de diciembre de 2023;14(1275470):1-17.



21. Boza M, Barrientos H, Bozzo R, Jakubson L, Jorquera P. Orientaciones técnicas para la atención integral de fibrosis quística. *Minist Salud Chile*. 2019;1-120.
22. Simón ARH. Fibrosis quística: terapia con antibióticos para la infección pulmonar crónica. 2022;1-35.
23. César Paz-y-Miño, Ana Karina Zambrano, Juan Carlos Ruiz-Cabezas, Isaac Armendáriz-Castillo, Jennyfer M. García-Cárdenas. Characterization of Ancestral Origin of Cystic Fibrosis of Patients with New Reported Mutations in CFTR. *BioMed Res Int*. 2 de junio de 2020;2020:1-6.
24. Stefanie Widder, LisaA.Carmody, Kristopher Opron, LindaM.Kalikin, Lindsay J. Caverly. Microbial community organization designates distinct pulmonary exacerbation types and predicts treatment outcome in cystic fibrosis. *Nat Commun*. 7 de junio de 2024;15(4889):1-13.
25. Beste Özsezen, Ebru Yalçın, Nagehan Emiralioğlu, Hande Konşuk Ünlü, Dilber Ademhan Tural. The predictive role of lung clearance index on FEV1 decline in cystic fibrosis. *Turk J Pediatr*. 2024;66:297-308.
26. Michal Shteinberg, Iram J Haq, Deepika Polineni, Jane C Davies. Cystic fibrosis. *Lancet*. 5 de junio de 2021;397:2195-211.
27. Zachary M. Sellers. Pancreatic Complications in Children with Cystic Fibrosis. *Curr Opin Pediatr*. octubre de 2020;32(5):661-7.
28. Margaret Rosenfeld, Claire E. Wainwright, Mark Higgins, Linda T. Wang, Charlotte McKee. Ivacaftor treatment of cystic fibrosis in children aged 12 to <24 months and with a CFTR gating mutation (ARRIVAL): a phase 3 single-arm study. *Lancet Respir Med*. julio de 2018;6(7):545-53.
29. Margaret Rosenfeld, Steve Cunningham, William T. Harris, Allen Lapey, Warren E. Regelman. An open-label extension study of ivacaftor in children with CF and a CFTR gating mutation initiating treatment at age 2–5 years (KLIMB). *J Cyst Fibros*. 2019;18:838-43.
30. Clifford M. Takemoto. Venous Thromboembolism in Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2012;47:105-12.

31. Katarzyna Zybert, Lukasz Wozniacki. Clinical characteristics of rare CFTR mutations causing cystic fibrosis in Polish population. *Pediatr Pulmonol.* 23 de abril de 2020;1-11.
32. Teja Thorat MPH, Lisa J. McGarry MPH, Machaon M. Bonafede PhD, Brendan L. Limone PharmD, Jaime L. Rubin MPH. Healthcare resource utilization and costs among children with cystic fibrosis in the United States. *Pediatr Pulmonol.* 2021;56:2833-44.
33. Isabelle Durieu, Faustine Dalon, Quitterie Reynaud, Lydie Lemonnier, Clémence Dehillotte. Temporal trends in healthcare resource use and associated costs of patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 14 de abril de 2021;(15:45):1-8.
34. Marcus A. Mall, Rossa Brugha, Silvia Gartner, Julian Legg, Alexander Moeller. Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 Through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis Heterozygous for F508del and a Minimal Function Mutation. A Phase 3b, Randomized, Placebo-controlled Study,. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 de diciembre de 2022;206(11):1361-9.
35. Jennifer L. Goralski, Jordana E. Hoppe, Marcus A. Mall, Susanna A. McColley, Edward McKone. Phase 3 Open-Label Clinical Trial of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children Aged 2–5 Years with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele. *Am J Respir Crit Care Med.* 1 de julio de 2023;208(1):59-67.
36. David P. Nichols, Alex C. Paynter, Sonya L. Heltshe, Scott H. Donaldson, Carla A. Frederick. Clinical Effectiveness of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in People with Cystic Fibrosis. 1 de marzo de 2022;205(5):529-39.
37. Katelin M. Allan, Nigel Farrow, Martin Donnelley, Adam Jaffe, Shafagh A. Waters. Treatment of Cystic Fibrosis: From Gene- to Cell-Based Therapies. *Front Pharmacol.* marzo de 2021;12(Article 639475).
38. Julia Weitzel, Matthias Welsner, Christian Taube, Manfred Ballmann, Sivagurunathan Sutharsan. Case Series: Hyperbilirubinemia under elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in the presence of Gilbert's syndrome. *BMC Pulm Med.* 2024;24(307):1-5.

39. María Camila Corcho Forero. Perspectivas regionales de la fibrosis quística: epidemiología, diagnóstico y manejo en países de América Latina. 2024.
40. Édison Patricio Valle Giler. 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. Rev “Medicina”. 2005;11(1).
41. Yazmina Lascano-Vaca, Esteban Ortiz-Prado, Lenin Gomez-Barreno, Katherine Simbaña-Rivera, Eduardo Vasconez. Clinical, genetic and microbiological characterization of pediatric patients with cystic fibrosis in a public Hospital in Ecuador. 2020;20:111:1-15.
42. César Paz-y-Miño, J. Christian Pérez, Ramiro Burgos, Ma. Verónica Dávalos, Paola E. Leone. The  $\Delta F508$  Mutation in Ecuador, South America. Hum Mutat. 1999;14:348-50.
43. Édison Patricio Valle, Ramiro Israel Burgos, José Rubén Valle, Daniela Egas Béjar, Juan-Carlos Ruiz-Cabezas. Analysis of CFTR gene mutations and Cystic Fibrosis incidence in the Ecuatorian population. Investig Clínica. 2007;48(1):91-8.
44. Moya-Quiles MR, Glover G, Mondéjar-López P, Pastor-Vivero MD, Fernández-Sánchez A, Sánchez-Solís M. CFTR H609R mutation in Ecuadorian patients with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2009;8(4):280-1.
45. Sofia C. Ortiz, Santiago J. Aguirre, Sofia Flores, Claudio Maldonado, Juan Mejia. Spectrum of CFTR gene mutations in Ecuadorian cystic fibrosis patients: the second report of the p.H609R mutation. Mol Genet Genomic Med. 2017;5(6):751-7.



## DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **Pignataro Caballero, Ileana Andrea** con C.C: # **0925698482** autora del trabajo de titulación: **Variantes genéticas en pacientes con fibrosis quística: Su impacto en la evolución clínica y en el uso de servicios hospitalarios en pacientes atendidos en el Hospital Roberto Gilbert Elizalde del 1 de enero del 2014 al 30 de junio del 2024**, previo a la obtención del título de especialista en **PEDIATRÍA** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, octubre del 2024.

f. \_\_\_\_\_

Nombre: **Pignataro Caballero, Ileana Andrea**  
C.C: **0925698482**

## REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

### FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN

<b>TEMA Y SUBTEMA:</b>	Variantes genéticas en pacientes con fibrosis quística: Su impacto en la evolución clínica y en el uso de servicios hospitalarios en pacientes atendidos en el Hospital Roberto Gilbert Elizalde del 1 de enero del 2014 al 30 de junio del 2024.		
<b>AUTOR(ES)</b>	Pignataro Caballero, Ileana Andrea		
<b>REVISOR(ES)/TUTOR(ES)</b>	Zambrano Navarrete, Martha Isabel		
<b>INSTITUCIÓN:</b>	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.		
<b>FACULTAD:</b>	Escuela de Graduados de Ciencias de la Salud		
<b>CARRERA:</b>	Especialización en Pediatría		
<b>TÍTULO OBTENIDO:</b>	Especialista en Pediatra		
<b>FECHA DE PUBLICACIÓN:</b>	Octubre del 2024.	<b>No. DE PÁGINAS:</b>	68
<b>ÁREAS TEMÁTICAS:</b>	Pediatría, Neumología, Genética, Infectología.		
<b>PALABRAS CLAVES/ KEYWORDS:</b>	Fibrosis quística; CFTR; autosómica recesiva; mutación; variante genética; función pulmonar; evolución clínica, recursos hospitalarios.		
<b>RESUMEN/ABSTRACT:</b>	<p>La fibrosis quística (FQ) es una entidad autosómica recesiva preponderante en la raza caucásica, originada por mutaciones en el gen que codifica la proteína CFTR. <b>Objetivo:</b> Determinar el impacto de las diferentes variantes genéticas sobre la evolución clínica y el uso de servicios hospitalarios. <b>Métodos:</b> Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo, de corte transversal, en pacientes entre 1 mes hasta los 17 años 11 meses de edad, atendidos en el Hospital Roberto Gilbert Elizalde del 1 de enero del 2014 al 30 de junio del 2024. <b>Resultados:</b> Fueron 33 pacientes con estudio genético realizado, en su mayoría de sexo masculino, con una mediana de 4 ingresos hospitalarios por paciente y un promedio de estancia hospitalaria total de 15,75 días. La mutación más común fue <i>F508del</i>, asociada a diferentes grados de severidad en la afectación pulmonar, 65% de casos en estado heterocigoto, con reporte de 3 variantes no documentadas anteriormente. La valoración del estado nutricional no arrojó diferencias significativas entre las mediciones iniciales y finales. El índice de Tiffeneau presentó una diferencia estadísticamente significativa durante el periodo de estudio. El patrón respiratorio predominante fue el restrictivo, asociado con afectación severa y moderada. <b>Conclusiones:</b> La severidad, pronóstico y calidad de vida de estos pacientes, se sostiene tanto en el compromiso de su función pulmonar como de su estado nutricional. Existen nuevas variantes propias de la población ecuatoriana.</p>		
<b>ADJUNTO PDF:</b>	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	
<b>CONTACTO CON AUTOR/ES:</b>	<b>Teléfono:</b> +593 994257560	E-mail: ile_258@hotmail.com	
<b>CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN (COORDINADOR DEL PROCESO UTE)::</b>	<b>Nombre:</b> Vinces Balanzategui Linna		
	<b>Teléfono:</b> +593 987165741		
	<b>E-mail:</b> <a href="mailto:linna.vinces@cu.ucsg.edu.ec">linna.vinces@cu.ucsg.edu.ec</a>		
<b>SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA</b>			
<b>Nº. DE REGISTRO (en base a datos):</b>			
<b>Nº. DE CLASIFICACIÓN:</b>			
<b>DIRECCIÓN URL (tesis en la web):</b>			