



UNIVERSIDAD DE  
COSTA RICA

**PPEM** Programa de Posgrado en  
Especialidades Médicas

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y EPIDEMIOLÓGICAS DE LOS PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA EN CONTROL EN EL SERVICIO DE NEUMOLOGÍA DEL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS “DR. CARLOS SAÉNZ HERRERA” DESDE EL 1 DE ENERO DE 2018 AL 30 DE JUNIO DE 2020.”**

Trabajo final de investigación aplicada sometido a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Pediatría para optar al grado y título de Especialidad en Pediatría.

Dr. Gabriel Monge Espinoza

Tutores:

Dr. Manuel Soto Martínez

Dra. Gloriana Loría Chavarría

**Ciudad Universitaria Rodrigo Facio.  
Costa Rica, 2021.**

## **Investigadores.**

### **Investigador Principal**

Dr. Manuel Soto Martínez.

Neumólogo Pediatra.

Servicio de Neumología, Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saénz Herrera”.

Correo: [guiquesoto@gmail.com](mailto:guiquesoto@gmail.com)

### **Investigadores secundarios**

Dra. Gloriana Loría Chavarría.

Neumóloga Pediatra.

Servicio de Neumología, Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saénz Herrera”.

Correo: [glorianaloria@gmail.com](mailto:glorianaloria@gmail.com)

Dr. Gabriel Monge Espinoza.

Residente de Pediatría, Universidad de Costa Rica.

Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saénz Herrera”.

Correo: [gmonge93@gmail.com](mailto:gmonge93@gmail.com)

## **Dedicatoria.**

A mis padres, hermano, abuela y tías. Quienes durante todo este tiempo han sido un gran apoyo para mi y me han llevado a lo que soy el día de hoy.

Sin ustedes nada de esto habría sido posible.

## **Agradecimientos.**

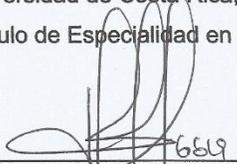
A mi familia, quienes siempre me apoyaron de forma constante para ayudarme a cumplir este sueño. Gracias por siempre ser el sostén en los momentos difíciles y por ayudarme a salir adelante en las adversidades.

A mis tutores académicos y mentores, el Dr. Manuel Soto Martínez y la Dra. Gloriana Loría Chavarría. Desde el momento en que los conocí, se han convertido en fuente de inspiración para buscar siempre ser mejor. Les agradezco de todo corazón todo lo que me han enseñado desde que llegué a Neumología como un estudiante y todo el tiempo invertido en mi formación. Gracias por todo el apoyo en estos años y por siempre creer en mí.

Por último, a mis amigos y compañeros de posgrado, juntos hemos vivido montones de historias en estos tres años y me han demostrado lo importante de la amistad y apoyo en tantas situaciones difíciles que atravesamos juntos.

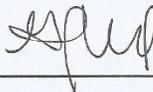
Son de las mejores cosas que he encontrado en este camino y siempre les estaré agradecido.

"Este trabajo final de investigación aplicada fue aceptado por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Pediatría de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialidad en Pediatría."



Neumólogo Pediatra, Dr. Manuel Soto Martínez

Profesor Guía.



Neumóloga Pediatra, Dra. Gloriana Loría Chavarría.

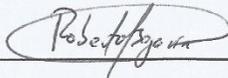
Profesora Guía.



Lector.

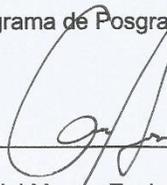
Neumólogo Pediatra, Dr. Arturo Solís Moya

Miembro Programa de Posgrado en Pediatría.



Pediatra Endocrinólogo, Dr. Roberto Bogarín Solano.

Coordinador Programa de Posgrado en Pediatría.



Gabriel Monge Espinoza

Sustentante

v

v



UNIVERSIDAD DE  
COSTA RICA

SEP Sistema de  
Estudios de Posgrado

**Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.**

Yo, Gabriel Monge Espinoza, con cédula de identidad 1-1534-0961, en mi condición de autor del TFG titulado "Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con Fibrosis Quística en control en el servicio de Neumología del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Saénz Herrera" desde el 1 de enero de 2018 al 30 de Junio de 2020"

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI  NO \*

\*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: \_\_\_\_\_ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.



## Tabla de contenido.

Investigadores	II
Dedicatoria y agradecimientos	III, IV
Tabla de contenidos	VII
Resumen	VIII
Lista de tablas	IX
Lista de abreviaturas	X
Introducción	1
Justificación	13
Objetivos	14
Pacientes y métodos	15
Método de análisis de datos	16
Aspectos Éticos	17
Fuentes de financiamiento	18
Resultados	19
Discusión	30
Conclusiones	37
Limitaciones y sesgos	39
Tablas	40
Anexos	57
Referencias	64

## Resumen.

**Introducción:** La fibrosis quística es una afección multisistémica genética, de herencia autosómica recesiva, que se caracteriza por el acortamiento en el tiempo de vida. Se manifiesta principalmente con afección pulmonar, afectando también los sistemas gastrointestinales, endocrinológicos y reproductivos entre otros.

En Costa Rica, específicamente en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saénz Herrera” se encuentra la clínica de Fibrosis Quística, donde se atiende a la población pediátrica del país con esta patología. El objetivo consistió en conocer las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con Fibrosis Quística en control en este centro desde Enero de 2018 a Junio de 2020.

**Métodos:** Se trató de un estudio observacional, retrospectivo, basándose en la revisión del expediente clínico en el que se incluyeron todos los pacientes de 0 a 18 años, en control en la clínica de Fibrosis Quística del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saénz Herrera” entre Enero de 2018 y Junio de 2020. Se excluyeron de la muestra los pacientes con menos del 50% de información en el expediente.

**Resultados:** La muestra final fue de 84 pacientes. Con predominio del sexo femenino (52.3%). La mayoría (91.5%, 75/81) tuvieron como cuidador principal a la madre. Se reportó que la mayoría de cuidadores no lograron completar la secundaria (44.5%, 33/74), además, se reportó un ingreso económico familiar mayor al salario mínimo en un 79.2% (61/77).

La edad media de diagnóstico en general fue de 15.85 meses, sin embargo, desde la instauración del tamizaje neonatal, la edad media fue de 1.06 meses.

La mutación más frecuente fue la F508d en un 40.4% (34/84) seguida por la G542x en un 17.8% (15/84) de los pacientes.

La gran mayoría de los pacientes se documentaron eutróficos (84.5%, 71/84) con sólo 13.1% en desnutrición.

Un 14.6% (n=82) de los pacientes presentó enfermedad pulmonar grave, 9.7% presentó enfermedad moderada y 75.6% fueron leves.

El 89.1% (74/83) de los pacientes se catalogaron como pancreatoinficientes.

Un 47.6% (39/82) de la población se encuentra colonizada por *Pseudomonas aeruginosa*, un 22% por *Staphylococcus aureus* y un 6.1% por Mycobacterias atípicas.

Se documentó una mortalidad del 2.4% (2/84).

El ser diagnosticado por clínica es un factor de riesgo para la colonización por *Pseudomonas aeruginosa* (OR: 4.2, p: 0.002), para la presencia de hepatopatía fibroquística (OR: 3.7, p: 0.008) entre otros.

La colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa* es un factor de riesgo para la presencia de enfermedad pulmonar moderada o severa (OR: 9.8, p: 0.0001), la presencia de bronquiectasias (OR: 17.5, p: 0.0009) y la presencia de enfermedad sinusal (OR: 10.3, p: 0.0001) entre otros.

**Conclusiones:** La prevalencia de complicaciones y colonización por *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* en nuestro medio es muy similar a lo reportado a nivel internacional. Los pacientes diagnosticados por clínica tienen más riesgo de enfermedad pulmonar moderada o severa, colonización crónica y presencia de hepatopatía fibroquística. Los pacientes colonizados por *Pseudomonas* tienen más riesgo de bronquiectasias, enfermedad pulmonar moderada o severa, enfermedad sinusal y colonización por *Staphylococcus aureus*. La edad de diagnóstico, la colonización crónica y la severidad de la enfermedad pulmonar ha mejorado con el tamizaje neonatal.

### Lista de tablas.

Tabla 1 - Características generales de los pacientes en control en la Clínica de Fibrosis Quística del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saéñz Herrera” de Enero de 2018 a Junio de 2020.

Tabla 2 – Antecedentes perinatales y hallazgos diagnósticos de los pacientes en control en la Clínica de Fibrosis Quística del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saéñz Herrera”.

Tabla 3 – Características genéticas de los pacientes en control en la Clínica de Fibrosis Quística del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saéñz Herrera desde Enero 2018 a Junio 2020.

Tabla 4 - Hallazgos de laboratorio al diagnóstico en los pacientes en control en la Clínica de Fibrosis Quística del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saéñz Herrera” de Enero 2018 a Junio 2020.

Tabla 5 - Características nutricionales, manifestaciones gastrointestinales, endocrinológicas, psiquiátricas y abordaje terapéutico de los pacientes en control en la Clínica de Fibrosis Quística del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saéñz Herrera” desde Enero 2018 a Junio 2020.

Tabla 6 - Manifestaciones respiratorias y abordaje terapéutico de los pacientes en control en la Clínica de Fibrosis Quística del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saéñz Herrera” desde Enero 2018 a Junio 2020.

Tabla 7 - Aspectos microbiológicos de los pacientes en control en la Clínica de Fibrosis Quística del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saéñz Herrera” desde Enero 2018 a Junio 2020.

Tabla 8 - Comparación de hallazgos clínicos en base a la severidad de las mutaciones en los pacientes en control en la Clínica de Fibrosis Quística del Hospital Nacional de Niños del “Dr. Carlos Saéñz Herrera” de Enero de 2018 a Junio de 2020.

Tabla 9 - Comparación de hallazgos clínicos en base a la realización del diagnóstico por medio de tamizaje neonatal en los pacientes en control en la Clínica de Fibrosis Quística del Hospital Nacional de Niños del “Dr. Carlos Saéñz Herrera” de Enero de 2018 a Junio de 2020.

Tabla 10 - Comparación de hallazgos clínicos en base a la colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa* en los pacientes en control en la Clínica de Fibrosis Quística del Hospital Nacional de Niños del “Dr. Carlos Saéñz Herrera” de Enero de 2018 a Junio de 2020.

### **Lista de abreviaturas.**

- AST: Aspartato amino-transferasa.
- ALT: Alanino amino-transferasa.
- CFTR: Regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística.
- FQ: Fibrosis quística.
- FEV1: Volumen espiratorio forzado en el primer segundo.
- FVC: Capacidad vital forzada.
- GGT: Gamma glutamil transpeptidasa.
- HNN: Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saénz Herrera”.
- INR: International normalized ratio.
- TAC: Tomografía axial computarizada.
- TP: Tiempo de protrombina.
- TTP: Tiempo parcial de tromboplastina.

## **Introducción.**

La fibrosis quística es una afección multisistémica genética, de herencia autosómica recesiva, que se caracteriza por el acortamiento en el tiempo de vida. En Estados Unidos la mediana de supervivencia para estos pacientes es de 47,4 años, para los nacidos en el año 2018, con alrededor de 900 diagnósticos anuales y más de 30.775 pacientes vivos. [1]

La primera descripción de la enfermedad data de 1938, cuando en autopsias de niños fallecidos con desnutrición, se hallaron tapones de moco obstruyendo los conductos del páncreas y recibiendo así, el nombre de Fibrosis Quística del Páncreas. [2]

La enfermedad ocurre por una mutación en el brazo largo del cromosoma 7 (7q31) que codifica la proteína reguladora de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR). La expresión fenotípica variará dependiendo de la mutación que se presente. [3]

Al haber un compromiso multisistémico, es una condición que asocia patología pulmonar, gastrointestinal, endocrinológica, reproductiva, entre otras. [4]

### **Genética**

El CFTR funciona como un canal de cloro regulado que, a su vez, se cree regula la actividad del cloro y sodio en la superficie celular. Se encuentra en el cromosoma 7, codificando 1480 aminoácidos y con un peso de 250kb.

Al día de hoy se conocen más de 1900 mutaciones diferentes que tienen el potencial de causar enfermedad, siendo la más frecuente la F508del. Se reporta que al menos una copia de esta se presenta en el 90% de los pacientes.

Estas mutaciones se clasifican en seis clases dependiendo del efecto que tienen en la producción, tráfico, función o estabilidad del CFTR.

Las mutaciones clase I se caracterizan porque la mutación genera un CFTR no funcional, que termina en la producción de ARN inestable. Las clase II son las más comunes, limitan el movimiento del CFTR de la superficie celular después de su producción, lo que lleva a que haya un CFTR menos funcional. En las mutaciones clase III y IV, el CFTR sí llega a la superficie celular pero el defecto evita que el canal funcione de forma correcta. Las clase V se caracterizan por disminución en la cantidad de CFTR funcional en la superficie celular. Y finalmente, en las mutaciones clase VI, se produce una proteína menos estable, que se degradará de forma más rápida una vez llegue a la superficie celular.

El comprender toda esta teoría ha permitido anticipar el comportamiento clínico de muchos de estos pacientes y además es una pieza fundamental en el desarrollo de nuevos tratamientos a futuro. [5]

## **Fisiopatología**

La proteína CFTR regula el movimiento de los iones cloro a través de las membranas apicales, al estar abierto permite que el cloro atraviese los tejidos epiteliales con dirección a la superficie apical. Cabe mencionar que también hay transporte de bicarbonato ( $\text{HCO}_3$ ) a través de este canal y el movimiento de este, influencia de forma directa el pH de las células epiteliales.

De forma indirecta, se ha demostrado también que el CFTR regula otros canales, con un efecto ya comprobado sobre los canales ENaCs de sodio.

Al existir la mutación en esta proteína, el transporte de estos iones termina siendo defectuoso, lo que genera secreciones mucho más espesas que se presentan en diversos sistemas del cuerpo. [6,7]

En la vía respiratoria, se maneja la hipótesis de que la hiperestimulación del canal ENaC, lleva a un aumento en la absorción de sodio, con un potencial negativo transepitelial.

A nivel de la vía aérea estos cambios llevan a una depleción de volumen en las secreciones, produciendo un moco más viscoso y espeso que eventualmente interfiere e el aclaramiento mucociliar, favoreciendo la inflamación, aparición de infecciones y la formación de bronquiectasias.

En el aparato gastrointestinal también se manifestarán las secreciones más espesas, sin embargo, hay una menor secreción de  $\text{HCO}_3$  desde el ducto pancreático al lumen intestinal, llevando a más precipitación enzimática, acumulación de moco y eventualmente destrucción pancreática. [7]

Se ha evidenciado además que múltiples estímulos ambientales y otros factores genéticos pueden influenciar la manifestación de la enfermedad, lo que ha llevado a dirigir parte de los esfuerzos en entender las condiciones ambientales y modificadores genéticos que alteran el curso de la enfermedad. [7]

## **Diagnóstico**

El último consenso en el que se evaluó el diagnóstico de fibrosis quística se realizó en el año 2017. El diagnóstico se realiza correlacionando las características clínicas de los pacientes, con los hallazgos genéticos y de diversas pruebas de laboratorios. (Fig.1) [8]

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Al menos 1 de los siguientes:</b></li> </ul>
-1 o más de las características fenotípicas: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Enfermedad crónica pulmonar.</li> <li>▪ Sinusitis crónica.</li> <li>▪ Anomalías nutricionales y gastrointestinales características.</li> <li>▪ Síndromes de pérdida de sal.</li> <li>▪ Azoospermia obstructiva.</li> </ul>
-Historia de fibrosis quística en un hermano.
-Tamizaje neonatal positivo.
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Más 1 de las siguientes:</b></li> </ul>
-Test de cloruros en sudor elevado.
-Dos mutaciones en el CFTR que sean causantes de enfermedad en alelos diferentes.
-Anomalías en el test del potencial diferencial nasal características de fibrosis quística.

Diagnóstico de fibrosis quística.

Además de eso, se debe mencionar el término de *enfermedad relacionada al CFTR*, que se caracteriza por evidencia clínica de enfermedad que afecta solamente a un sistema de órganos, sin llegar a cumplir los criterios genéticos o funcionales para el diagnóstico de fibrosis quística.

La enfermedad metabólica asociada a CFTR, describe a los pacientes asintomáticos que asocian un tamizaje neonatal positivo, con cloruros en sudor normales o en valores intermedios. Estos pacientes ameritan tener control en centros especializados ya que hay riesgo de asociar enfermedad a futuro.

[8]

La prueba de cloruros en sudor es la que se encuentra más disponible y es más confiable para el diagnóstico de fibrosis quística, considerándose el "gold standard" de diagnóstico. El sudor es una sustancia isotónica, sin embargo, en los conductos secretores, la mayoría del cloro se reabsorbe por medio del canal CFTR, excretándose una sustancia hipotónica. Al tener un CFTR disfuncional, la reabsorción de cloro no sucede y esto explica la gran cantidad de cloro presente en el sudor de estos pacientes. Esta prueba se realiza por medio de la inducción del sudor con la iontoforesis de pilocarpina, recolectando el mismo en un papel filtro o en una bobina de macroducto.

Puede realizarse a partir de las 2 semanas de edad, en los niños que se encuentran bien hidratados y sin datos de enfermedad aguda. De manera general, se considera positiva para disfunción del CFTR

una prueba con un valor arriba de 60mmol/L, se llama inconclusas o intermedias a las que se encuentran entre 30 y 59mmol/L y negativas a las que están por debajo de 29mmol/L. Sin embargo, estos valores pueden variar según la técnica de laboratorio utilizada, por lo que siempre se debe corroborar el método y rango de valores empleado.

El test de potencial diferencial nasal (NPD) mide el potencial de voltaje transmembrana en los pacientes con fibrosis quística. En esta población, hay una mayor absorción de sodio, asociado a una secreción defectuosa de cloro, lo que genera un potencial basal más negativo, con un mayor cambio cuando se estimulan los canales de sodio y poco o nada de cambio al estimular los CFTR con soluciones sin cloro e isoproterenol. Los primeros dos valores del test reflejan la función del ENaC y la tercera, la función del CFTR. Este método es menos accesible, por lo que no se utiliza de rutina.

El tamizaje neonatal para fibrosis quística, consiste en la medición del tripsinógeno inmunorreactivo (IRT), un marcador de lesión pancreática que puede medirse en las muestras de sangre obtenidas del talón. Cabe mencionar que, en nuestro país, esta prueba se realiza de forma generalizada en toda la población desde 2013, lo que ha permitido mejorar la captación temprana de estos pacientes. [9]

En cuanto a la identificación de las mutaciones del CFTR para el diagnóstico, los análisis genéticos han venido cambiando a lo largo del tiempo, y actualmente el método más utilizado es la secuenciación. Este no está disponible en todos los centros y puede ser costoso, lo que limita su uso para el diagnóstico. Además, se debe tomar en cuenta que pueden existir mutaciones aún no identificadas como causantes de enfermedad.

## **Sistema respiratorio**

La enfermedad pulmonar en la fibrosis quística se caracteriza por inflamación intensa con predominio de neutrófilos desde las primeras semanas de vida, inclusive en niños asintomáticos o con cultivos negativos. [10]

Dentro de las manifestaciones clínicas típicas se encuentran la tos persistente y productiva, la hiperinsuflación de los campos pulmonares y un patrón obstructivo en las pruebas de función pulmonar. [11]

Las infecciones juegan un papel muy importante en la afección pulmonar, siendo frecuente encontrar inicialmente microorganismos como *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae*, aunque cada vez toman mayor relevancia patógenos como *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter spp*, *Burkholderia spp* y las micobacterias no tuberculosas. [11]

*Pseudomonas aeruginosa* es uno de los patógenos más importantes en esta población, su presencia en la vía aérea se ha asociado con deterioro clínico y mayor mortalidad a largo plazo. Por esta razón,

se emplean diferentes protocolos para buscar su erradicación, siendo esto posible en la mayoría de niños en edad pre-escolar e infantes. [12]

El daño estructural hacia el pulmón, mediado por la infección y la inflamación, termina siendo el punto final de la fisiopatología de esta enfermedad. Las bronquiectasias, que son dilataciones irreversibles de la vía aérea, se han documentado en muchos niños asintomáticos posterior al diagnóstico. Las mismas contribuyen de forma considerable a la morbilidad respiratoria asociándose a la inflamación e infección previamente mencionada. [13]

La enfermedad sinusal también es frecuente, ya que en la cavidad nasal y sinusal, también habrá moco más espeso que resulta difícil de movilizar. Se estima que la mayoría de los pacientes tienen enfermedad sinusal, sin embargo, sólo un 10% reporta síntomas. Dentro de la sintomatología reportada se encuentra la anosmia, cefalea, dolor facial, obstrucción nasal y la congestión crónica.

La prevalencia de la poliposis nasal en este grupo es de alrededor del 50% y aumenta con la edad; la obstrucción nasal bilateral es el síntoma más común, afectando a alrededor del 81.3% de los pacientes con pólipos nasales.

La sinusitis puede impactar de forma importante la calidad de vida de las personas con fibrosis quística, ya que se asocia a problemas como la apnea obstructiva del sueño y al retraso en el desarrollo. [14]

### **Sistema gastrointestinal**

Dentro de las principales complicaciones gastrointestinales, se encuentra la insuficiencia pancreática exocrina. Esta puede suceder desde antes del nacimiento debido a la obstrucción por moco, que lleva a destrucción del tejido exocrino pancreático. Se estima que está presente en alrededor de dos tercios de los pacientes al nacimiento, con un 20-25% desarrollándola posteriormente en la vida. [15]

La principal manifestación clínica y la más frecuente será la malabsorción de grasas, que se evidencia por la presencia de grasa en las heces.

El diagnóstico de la insuficiencia pancreática exocrina en pacientes con un claro diagnóstico de fibrosis quística puede realizarse de forma clínica, sin embargo, la elastasa fecal también tiene utilidad diagnóstica. La mayoría de estos pacientes ameritarán suplementación con elastasa y vitaminas liposolubles. [16, 17]

La enfermedad hepática también es frecuente en esta población, siendo la tercera causa de muerte, después de las complicaciones pulmonares y asociadas a trasplante. Las manifestaciones clínicas varían dependiendo del grado de afección hepática, entre ellas se incluye la esteatosis hepática, la

elevación de transaminasas, la colestasis neonatal, la cirrosis, ya sea focal o multilobular, entre otras. La Fundación de Fibrosis Quística (CFF) la clasifica tres formas: la primera es la forma pre-clínica, la segunda la enfermedad hepática sin cirrosis ni hipertensión portal y la tercera, la enfermedad hepática con cirrosis e hipertensión portal. (Fig. 2) [18]

El CFTR se manifiesta en los colangiocitos del hígado y vesícula biliar. Se cree que la disfunción de mismo lleva a la retención ácidos biliares tóxicos, lo que aumenta la expresión de citoquinas proinflamatorias, que eventualmente llevan a fibrosis peri-biliar.

<b>1- <i>Estadio pre-clínico.</i></b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• No evidencia de enfermedad hepática al examen físico, estudios de imagen o laboratorios.</li> </ul>
<b>2- <i>Enfermedad hepática sin cirrosis o hipertensión portal.</i></b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anomalías en pruebas de función hepática (AST, ALT, GGR) por encima de 1.5-2 veces el límite superior.</li> <li>• Esteatosis hepática confirmada por biopsia.</li> <li>• Fibrosis hepática confirmada por biopsia.</li> <li>• Evidencia en imágenes de colangiopatía.</li> <li>• Anomalías ultrasonográficas inconsistentes con cirrosis.</li> </ul>
<b>3- <i>Enfermedad hepática con cirrosis o hipertensión portal.</i></b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evidencia clínica de hipertensión portal.</li> <li>• Evidencia de cirrosis por histología, imágenes o laparoscopia.</li> </ul>

Fig. 2 – Diagnóstico de la enfermedad hepática asociada a fibrosis quística.

La enfermedad hepática relacionada a fibrosis quística es difícil de diagnosticar, usualmente por presentarse de forma subclínica y por tener un amplio espectro de manifestaciones. Hoy en día no hay una única prueba diagnóstica que pueda utilizarse para las diversas presentaciones clínicas. La biopsia hepática continúa siendo el estándar de oro para el diagnóstico de esta patología. [19]

La elevación de las pruebas de función hepática es un hallazgo frecuente en esta población, ya sea en el contexto de desnutrición, asociado a fármacos o por infecciones recurrentes. Por lo tanto, las mismas no pueden utilizarse por si solas para el diagnóstico, sin embargo, deberían levantar la sospecha clínica cuando se encuentran elevadas de forma persistente.

Un estudio prospectivo longitudinal que evaluó la relación entre el aumento de las pruebas de función hepática y la enfermedad hepática, describió que las enzimas hepáticas se encontraban persistentemente elevadas, por al menos más de 6 meses, en estos pacientes. [20]

Sin embargo, la elevación de las transaminasas asociadas a hallazgos ultrasonográficos anormales, aumentan la especificidad para el diagnóstico de enfermedad hepática hasta un 76%. [21] La recomendación actual del tamizaje para esta enfermedad, se basa en realizar un examen físico completo, con pruebas de función hepática y estudios de imagen de forma anual. [22]

Es frecuente también que estos pacientes asocien colelitiasis, documentándose en hasta un 25% de los casos, sin embargo, la mayoría son asintomáticos. Además, cabe mencionar que esta población tiene un riesgo aumentado de cáncer en la vesícula biliar y los conductos biliares extrahepáticos. [23]

Otra de las manifestaciones clínicas asociadas al sistema gastrointestinal es el íleo meconial. Se presenta sólo en el 10-20% de los pacientes con fibrosis quística y usualmente en aquellos con mutaciones severas y de forma temprana.

Los avances en el campo quirúrgico y de la pediatría han mejorado el pronóstico de estos pacientes, llegando a tener desenlaces similares de sobrevida y función pulmonar en comparación a los pacientes con fibrosis quística sin íleo meconial. [24]

El síndrome de obstrucción intestinal (DIOS por sus siglas en inglés) es una complicación caracterizada por la obstrucción del intestino delgado, usualmente en el íleon terminal y se estima que ocurre en alrededor del 10-24% de los pacientes. Clínicamente se manifestará con datos de abdomen obstructivo, usualmente con dolor generalizado de inicio agudo, vómitos y es característico el palpar una masa ileocecal en la fosa ilíaca derecha.

La radiografía de abdomen es muy útil en el diagnóstico de esta patología, lo característico es acumulación de heces en el intestino delgado distal y el colon, con deposiciones de aspecto granular.

La intususcepción intestinal es 10-20 veces más frecuente en los pacientes con fibrosis quística, en comparación con la población general, siendo más frecuente en la zona ileocolónica. [25]

El reflujo gastroesofágico es otra de las patologías que afectan de forma frecuente a esta población; su etiología es multifactorial, sin embargo, la relajación transitoria del esfínter esofágico inferior es uno de los principales mecanismos que contribuyen a la enfermedad. Se cree que la enfermedad por reflujo gastroesofágico contribuye a la enfermedad pulmonar por medio de la microaspiración, el broncoespasmo reflejo y el aumento de la inflamación en la vía aérea. Sin embargo, al día de hoy no existe evidencia de que tratando el RGE haya un beneficio en la función pulmonar. [26]

## **Sistema endocrinológico.**

La diabetes asociada a fibrosis quística es la complicación endocrinológica más seria y común en esta población. Es más frecuente en mujeres y es más frecuente a mayor edad, con una prevalencia del 20% en adolescentes y sobrepasando el 50% en adultos. [27]

La fisiopatología consiste en la producción deficiente de insulina asociada a la insuficiencia pancreática exocrina, ya que conforme esta progresa, hay una remodelación del páncreas endocrino, asociando posteriormente fibrosis, con depósitos de grasa y amiloides. Finalmente, hay pérdida de las células de islote y progresa la diabetes.

La evolución de esta enfermedad usualmente está marcada por un deterioro general del estado clínico. Hay signos de compromiso nutricional, con deterioro de la función pulmonar y se conoce que los pacientes que la padecen tienen una mayor incidencia de enfermedad pulmonar y una mayor incidencia de exacerbaciones pulmonares en comparación a los pacientes sin diabetes.

El riesgo de complicaciones microvasculares también está presente, estando directamente asociado al control glicémico y al tiempo de presencia de la enfermedad.

Todavía no hay certeza sobre el riesgo de complicaciones macrovasculares, sin embargo, conforme mejoran las medidas terapéuticas, la sobrevida de estos pacientes aumenta y es muy probable que en el futuro nos enfrentemos a este desafío. [28, 29]

La Fundación de Fibrosis Quística y la Asociación Americana de Diabetes recomiendan que todos los pacientes con fibrosis quística, se sometan de forma anual a un tamizaje para esta complicación. Este consiste en una prueba de tolerancia a la glucosa y debe realizarse desde los 10 años de edad ya que es en este momento de la vida cuando empieza a aumentar la prevalencia de la enfermedad.

El test de tolerancia a la glucosa consiste en la ingesta de una solución glucosada con una dosis 1.75 gramos por kilo, con glicemias tomadas en el momento en que se inicia y a las dos horas posterior a la ingesta. [30]

El diagnóstico de la enfermedad se realiza con los mismos criterios establecidos para la población general. (Fig. 3)

<b><i>Criterios diagnósticos para la Diabetes Asociada a Fibrosis Quística.</i></b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Glucosa en ayunas arriba de 126mg/dL.</li><li>• Prueba de tolerancia a la glucosa arriba de 200mg/dL a las dos horas.</li><li>• Glucosa aleatoria arriba de 200mg/dL.</li><li>• Hemoglobina glicosilada arriba de 6.5%</li></ul>

Fig. 3 – Criterios diagnósticos Diabetes Asociada a Fibrosis Quística

### **Sistema óseo**

A nivel del sistema óseo, debe mencionarse que los pacientes con fibrosis quística tienen un riesgo aumentado de fractura ya que asocian una disminución en el contenido mineral óseo. La densidad ósea puede estar disminuida hasta en un 30% de los pacientes en todos los grupos etarios y con reportes que describen hasta un 75% en la población adulta.

Se ha asociado lo previamente descrito a la malabsorción de vitamina D, un pobre estatus nutricional, mala actividad física, terapia con glucocorticoides e incluso al hipogonadismo. Diversos estudios también asocian la mutación F508del con un riesgo aumentado. El riesgo aumenta conforme avanza la edad, la desnutrición y la enfermedad pulmonar. [31]

### **Sistema reproductivo**

La infertilidad es una de las manifestaciones clínicas más frecuentes en la fibrosis quística. Se estima que más del 98% de los hombres son infértiles, por defecto en el transporte de espermatozoides, asocian aazoospermia obstructiva y además, la mayoría nacen con conductos de Wolf incompletos.

Las mujeres también tienden a ser menos fértiles que la población general. Esto en asociación a la malnutrición y a la producción de moco cervical más espeso. Sin embargo, siempre existe la posibilidad de embarazo, por lo que debe brindarse la educación adecuada con respecto a la anticoncepción. [32]

### **Medidas terapéuticas**

Estos pacientes suelen ameritar un manejo terapéutico multidisciplinario, ya que en cada consulta se debe dar seguimiento a la parte nutricional, médica, farmacológica y social. Los equipos usualmente están conformados por un neumólogo pediatra, un enfermero especialista, terapeuta respiratorio, nutricionista, psicólogo, farmacéutico y trabajador social. [33]

Este grupo de pacientes suele ameritar tratamiento desde el inicio de la vida, dependiendo de las manifestaciones fenotípicas.

Hoy en día el abordaje de la enfermedad es agresivo con el objetivo de preservar una función pulmonar adecuada en estos pacientes y mejorar su calidad de vida.

Respecto a las manifestaciones pulmonares, la mayoría suelen beneficiarse del uso de soluciones hipertónicas, con el objetivo de disminuir el espesor de sus secreciones buscando promover un mejor aclaramiento de secreciones.

Los antibióticos, orales, intravenosos o inhalados, desde el inicio han sido un pilar en el tratamiento de estos pacientes, ya que su uso en las exacerbaciones se ha asociado a una mejoría posterior en la función pulmonar. Además tienen un rol sumamente importante en el manejo de la colonización de la vía respiratoria por diversos patógenos, convirtiéndose así en un factor que ha favorecido la mejora en la calidad de vida en esta población. [34]

En los últimos años, han surgido nuevos medicamentos como la Dornasa Alfa, una versión de la enzima que genera lisis del ADN extracelular, aprobada para su uso en fibrosis quística desde 1993. Esta ha sido utilizada de forma recurrente para disminuir la viscosidad de las secreciones pulmonares, demostrando su efectividad en múltiples estudios y asociándose a mejoría de la función pulmonar a corto y mediano plazo. [35, 36]

La fisioterapia de tórax, es una de las mayores responsables del aumento en la sobrevida de estos pacientes, ya que ha demostrado a corto plazo mejorar el aclaramiento ciliar y disminuir las secreciones.

Las técnicas pueden variar, iniciando desde la palmo-percusión y uso de dispositivos PEP hasta terapias más intensivas como el IPV y el chaleco percutor. Los diversos estudios no han logrado evidenciar evidencia clara sobre el beneficio de una técnica u otra, sin embargo, el uso de la fisioterapia si se ha asociado a mejoría en la función pulmonar. [37]

El estado nutricional de los pacientes con Fibrosis Quística cada vez toma mayor relevancia. Múltiples estudios han asociado un adecuado estado nutricional con una mejor función pulmonar a largo plazo, evidenciándose una correlación entre el grado de desnutrición y el estado pulmonar y sobrevida en niños y adultos. Lo último ha mejorado desde la implementación del tamizaje neonatal, sin embargo el asegurar una nutrición óptima continúa siendo un elemento clave en el manejo de estos pacientes [38]

La mayoría de pacientes con Fibrosis Quística ameritarán suplementación con enzimas pancreáticas, esto en el contexto de la insuficiencia pancreática exocrina.

Una revisión de Cochrane en 2020 no encontró evidencia sobre las dosis relativas necesarias según la severidad de la insuficiencia pancreática, el tiempo óptimo para el inicio del tratamiento y las variaciones de dosis según la cantidad de las comidas. El tratamiento se inicia según las manifestaciones clínicas de los pacientes y se titula conforme a la edad o contenido de grasa en los alimentos, dando seguimiento continuo al crecimiento de los niños para asegurar una adecuada absorción. [39, 40]

El reflujo gastroesofágico se ha asociado con un deterioro de la función pulmonar, sin embargo, actualmente la evidencia no es clara respecto a los beneficios del tratamiento. En pacientes que asocian sintomatología si suele brindarse tratamiento. Los cambios en el estilo de vida tienen un papel muy importante y pueden ayudar a disminuir la clínica, entre ellos se encuentran el limitar la ingesta de bebidas ácidas, cafeína y chocolate entre otros. También el realizar comidas más frecuentes y en menor cantidad, y elevación de la cama a la hora de dormir.

Cuando estas medidas no son suficientes, se han utilizado antagonistas de la histamina, como ranitidina y famotidina, o inhibidores de la bomba de protones como omeprazole y pantoprazole.

En el contexto de pacientes que también asocian tránsito intestinal lento, se han utilizado proquinéticos con resultados variables. [41]

En cuanto a las opciones terapéuticas para la enfermedad hepatobiliar, el fármaco más relevante hasta el momento es el ursodiol, que ha demostrado disminuir la excreción biliar y mejorar los parámetros bioquímicos de inflamación pancreática, sin embargo, no hay evidencia clara respecto a prevenir la progresión de la enfermedad.

Un estudio reciente, evidenció que el uso del ursodiol en la enfermedad hepática temprana no generó ningún cambio en la incidencia de la enfermedad severa. [41, 42]

Las nuevas terapias en Fibrosis Quística han tomado un rumbo diferente, buscando mejorar la función de el CFTR, en lugar de solo el manejo de los síntomas. Esto ha llevado a la creación de nuevas drogas catalogadas como moduladores del CFTR.

El uso de estos medicamentos apunta a mejorar o restaurar la función de las proteínas defectuosas, lo que condiciona su uso a las mutaciones de cada paciente.

Este tipo de terapia se ha asociado a mejoría en múltiples áreas, entre ellas la función pulmonar, el riesgo de exacerbaciones, los síntomas respiratorios, la ganancia de peso y el crecimiento, la inflamación, el aclaramiento ciliar y han generado también un cambio en la microbiota.

Actualmente se encuentran en desarrollo múltiples drogas de este tipo, sólo cuatro están aprobadas para su uso en Fibrosis Quística, entre ellas Ivacaftor, Lumacaftor, Tezacaftor y Elexacaftor, con estudios que han evidenciado sus beneficios en diversos subgrupos de pacientes. [43, 44, 45]

### **Antecedentes:**

Actualmente en el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” se cuenta con la Clínica de Fibrosis Quística en el servicio de Neumología. En este centro se brinda atención a los pacientes por un equipo interdisciplinario conformado por neumólogos pediatras, enfermeros, fisioterapeutas respiratorios, nutricionistas, trabajadores sociales, psicólogos y farmacéuticos. [46]

En Costa Rica, en 2009 se publicó un estudio retrospectivo en el que se describieron los pacientes atendidos en el servicio de Neumología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” entre 1983 y 2003. En el mismo se buscó determinar la expresión fenotípica de este grupo de pacientes.

De un total de 59 casos, se documentó que la mayoría de casos provenían de San José, con la mayoría de pacientes siendo diagnosticados antes de los 3 años de edad y siendo los síntomas respiratorios la manifestación clínica más frecuente al momento del diagnóstico.

Se determinó un promedio de 6.2 hospitalizaciones por paciente al año. En este periodo de tiempo *Pseudomonas aeruginosa* fue el microorganismo más frecuentemente aislado y se reportó una mortalidad del 23.7% [47]

### **Justificación.**

A la fecha, no se cuentan con datos actualizados de los pacientes pediátricos con Fibrosis Quística en el país.

La información que pueda brindar este estudio nos aportará un panorama actualizado de las características clínicas, microbiológicas, la condición nutricional y otros factores que afectan la morbilidad de los pacientes con esta patología.

Además, nos ayudará a conocer la situación actual con respecto a su condición socioeconómica, que influye de forma directa en la evolución de la enfermedad.

Este proyecto de investigación será de gran utilidad para lograr brindar una mejor atención a esta población con el afán de mejorar su calidad de vida.

## **Objetivos.**

### **Objetivo general.**

Conocer las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes diagnosticados con fibrosis quística en control en el servicio de Neumología del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Saénz Herrera" desde enero de 2018 hasta junio de 2020

### **Objetivos específicos.**

- A. Describir los aspectos demográficos de los pacientes con fibrosis quística.
- B. Determinar aspectos clínicos relacionados al estado de la enfermedad pulmonar, gastrointestinal, endocrinológica y otros de los pacientes así como sus complicaciones.
- C. Conocer la situación social en la que viven estos pacientes.
- D. Describir las mutaciones identificadas en los pacientes con fibrosis quística
- E. Conocer la edad de diagnóstico y método de diagnóstico utilizado
- F. Describir los tratamientos utilizados por los pacientes con fibrosis quística
- G. Caracterizar la microbiología de los pacientes con fibrosis quística así como la prevalencia de gérmenes multirresistentes.

## **Pacientes y métodos.**

### **Diseño del estudio.**

Se trata de un estudio de tipo observacional, retrospectivo, de los pacientes que padecen de Fibrosis Quística y se encuentran en control en la Clínica de Fibrosis Quística del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saénz Herrera” desde Enero de 2018 hasta Junio de 2020.

### **Características de la población del estudio.**

Pacientes de 0 meses a 18 años, que hayan tenido o estén en control en la clínica de Fibrosis Quística del servicio de Neumología, del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saénz Herrera” desde Enero de 2018 hasta Junio de 2020.

### **Criterios de inclusión.**

- Pacientes de 0 a 18 años.
- En control en la clínica de Fibrosis Quística del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saénz Herrera” entre Enero 2018 y Junio 2020.

### **Criterios de exclusión.**

- Pacientes que tengan menos del 50% de la información requerida en el expediente médico.

## **Métodos de análisis de datos.**

La base de datos se realizó con el programa Epidata Software V2.2 (<http://www.epidata.dk/links.htm>).

Previo a iniciar el análisis de datos, todos los datos almacenados se sometieron a múltiples revisiones para asegurar la calidad de los mismos.

Los datos obtenidos se exportaron al programa estadístico STATA versión 14.

Para el análisis descriptivo se utilizaron tanto medidas de tendencia central (media, mediana y frecuencias), como medidas de dispersión de datos (desviación estándar, rangos y cuartiles).

A su vez, se obtuvieron pruebas de significancia estadística para diferencia entre medias utilizando la prueba de T-student para variables continuas con un nivel de significancia de  $<0.05$ , y su respectivo intervalo de confianza de 95%. Además, se empleó la prueba de chi-cuadrado para la comparación de proporciones.

Al ser un estudio epidemiológico transversal se pueden determinar diferentes medidas de asociación y efecto. La razón de prevalencia y el odds ratio de prevalencia se obtendrá utilizando tablas de contingencia (2x2).

## Aspectos Éticos.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético Científico del HNN, con el código CEC-HNN-027-2020 (se adjunta nota de aprobación, COM-1: Anexo 1).

Corresponde a un estudio retrospectivo basándose en revisión de expedientes clínicos.

Se respetaron todos los principios bioéticos estipulados en el informe de Belmont, como dictan las buenas prácticas clínicas y se cumple lo que dicta la Ley 9234 “Reguladora de la Investigación biomédica” y su reglamento en Costa Rica.

### **Consideraciones bioéticas.**

- *Principio de autonomía:* Se respetó el principio de autonomía, manteniendo en todo momento la privacidad de los pacientes. Toda la información recolectada se encuentra resguardada bajo llave.
- *Principio de justicia:* Se respetará el principio de justicia, asegurando equidad para todos los pacientes sin discriminación. Esto con el objetivo de disminuir situaciones de desigualdad. Se incluyeron todos los pacientes en control en la Clínica de Fibrosis Quística del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saenz Herrera” independientemente del estatus socioeconómico, ideológico, de sexo o etnia, con excepción de los que cumplían criterios de exclusión.
- *Principio de beneficencia:* Se respetó el principio de beneficencia. Se veló por el bienestar de los participantes, respetando los intereses de los mismos. La información encontrada nos ayudará a brindarles una mejor calidad de vida.
- *Principio de no maleficencia:* Se respetó el principio de no maleficencia. No se realizó ningún tipo de intervención directa ni procedimientos, al ser un estudio observacional.
- *Población especial:* Todos los participantes son población vulnerable, al ser menores de edad. Se respetaron los acuerdos de las RPCs internacionales y la Ley 9234.

### **Fuentes de financiamiento.**

Esta investigación no contó con medios de financiamiento externo y no representó gastos adicionales para la institución Caja Costarricense del Seguro Social ni para el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saénz Herrera” dado que consistió únicamente en la revisión de expedientes, registros de laboratorio y gabinete.

Los gastos de papelería, impresión y los de presentación de resultados, fueron cubiertos en totalidad por los investigadores.

## Resultados

Se incluyeron inicialmente 89 pacientes, de los cuales 5 contaban con expedientes que contenían menos del 50% de la información, por lo que se excluyeron, obteniendo una muestra final de 84 pacientes.

### Características demográficas

En esta muestra predominaron los pacientes de sexo femenino (52.3%), siendo la mayoría de nacionalidad costarricense (97.6%) y solo dos pacientes nicaragüenses (2.4%).

La mayoría de pacientes viven en San José (36.1%), seguidos por Alajuela (19.2%), Cartago (12%), Heredia (10.8%), Puntarenas (9.6%), Guanacaste (7.2%) y por último la provincia de Limón (4.8%)

### Condiciones familiares y socioeconómicas

Se analizaron diversas variables para conocer la situación familiar y socioeconómica de los pacientes. (Tabla 1).

Respecto al cuidado, se reportó a la madre como cuidadora principal en la gran mayoría de los pacientes (75/81, 91.5%). En dos casos se documentó el padre como cuidador principal (2.4%) y se reportaron también 2 pacientes institucionalizados (2.4%). Los abuelos fueron los cuidadores principales en 1.2% de los pacientes y se reportó algún otro cuidador en el 1.2%.

En cuanto a la situación marital del cuidador (n=76), la mayoría de cuidadores se encuentran casados (40.7%), una tercera parte se encontraban solteros (34.2%), en unión libre se reportaban un 17.1% y sólo un 7.8% divorciados.

Acerca de la escolaridad del cuidador (n=74), la mayor parte no logró completar la secundaria (44.5%), se identificaron 21.6% de cuidadores con algún título universitario y un 20.2% que no lograron culminar la universidad. Un 13.5% no lograron finalizar la primaria y ningún cuidador se reportó como analfabeto.

De los pacientes que se analizó el ingreso económico familiar, la mayoría tenían un ingreso mayor al salario mínimo (61/77, 79.2%).

Con respecto a la atención médica en la seguridad social, un 60.2% (44/78) tienen acceso a la misma por medio de un beneficio familiar, el 38.4% se atienden gracias a beneficios del estado y sólo 1.2% reportaron el pago independiente de seguro.

Al valorar las condiciones del hogar, un 62% (49/79) no tienen casa propia, el 95% (77/81) viven en condiciones adecuadas y sin hacinamiento y sólo el 2.5% (2/80) tenían exposición al humo de tabaco. Se documentó algún tipo de problema social en el 28.7% de los pacientes.

#### Antecedentes perinatales

Sobre los antecedentes perinatales, la edad gestacional media fue de 38 semanas, con un rango entre 30 y 41 semanas. Se reportó un peso al nacer entre los rangos de 1305gr y 4030gr, con una media en 3054gr. Se documentó que sólo un 16.2% (13/80) de los pacientes ameritó cirugía en el periodo neonatal, siendo la principal causa la obstrucción intestinal (92.3%, 12/13) seguida de la atresia intestinal (7.6%).

#### Diagnóstico

En relación con el diagnóstico, la edad media de diagnóstico fue de 15.85 meses, con un rango que osciló entre 0 y 149 meses de vida. Sin embargo, si se analizan los pacientes desde que se instauró el tamizaje neonatal para fibrosis quística en Costa Rica, un 39.2% (33/84) fueron diagnosticados por tamizaje neonatal y la edad media de diagnóstico en este grupo fue de 1.06 meses (rango 0-2 meses).

La técnica más utilizada para la realización de cloruros en sudor fue la de conductividad (43.9%, 29/66), seguida por Gibson & Cooke (37.8%, 25/66) y por Macroducto (18.1%, 12/66). Con respecto a la clínica que presentaron los pacientes al momento del diagnóstico, según lo documentado en el expediente, las infecciones recurrentes de la vía respiratoria se presentaron en un 50% (31/62) de los casos, seguido de la obstrucción intestinal en un 19.3% (12/62), falla para progresar en un 14.5% (9/62) y malabsorción de grasas como principal hallazgo clínico en el 11.2% (7/62). Solamente un paciente se presentó con deshidratación severa como principal hallazgo.

Dentro de los estudios de gabinete realizados al diagnóstico, la radiografía de tórax se reportó como normal en un 74% (60/81) de la muestra y el ultrasonido de abdomen fue anormal en un 38.9% (14/36), siendo el principal hallazgo una obstrucción intestinal (85.7), seguido de hepatomegalia (15.4%)

Para el diagnóstico genético e identificación de las mutaciones del CFTR, se encontró que la mutación más frecuente fue la F508d, presentándose en un 40.4% (34/84) de los pacientes y de forma heterocigota en un 76.5% (26/34) de estos. En segundo lugar de frecuencia se reportó la mutación G542X en un 17.8% (15/84) de los pacientes, manifestándose de forma heterocigota en un 60% (9/15) de los mismos.

También se documentaron las mutaciones i507d (5.9%, 5/84), 711+1G>T (5.9%, 5/84) y 3876delA (5.9%, 5/84) entre otras.

A la hora de clasificar las mutaciones según las diferentes clases establecidas, se identificó que cerca de la mitad pertenecían a la Clase II (48.8%, 41/84), un 28.5% (24/84) a la clase I, un 2.3% (2/84) a las clases III y IV, y un 17.8% (15/84) no tenían mutaciones identificadas o clasificadas por los métodos de análisis genético utilizados. Teniendo en cuenta todo lo mencionado, se clasificaron las mutaciones con base en la gravedad reportada en la literatura, documentándose que un 63.8% (53/84) se manifiestan de forma grave, un 4.8% (4/84) de forma leve y en un 31.3% (26/84) no se logró determinar la gravedad al no tener las mutaciones identificadas.

#### Manifestaciones clínicas

El estado nutricional en los pacientes de fibrosis quística es de vital importancia. Según la última consulta médica registrada, el 84.5% (71/84) de los pacientes se encontraban eutróficos, un 13.1% (11/84) en desnutrición y sólo un 2.4% (2/84) eran obesos.

La gran mayoría tenía indicada una dieta hiperproteica e hipercalórica (91.6%, 76/83) y utilizaba algún tipo de suplemento vitamínico (97.6%, 81/83)

Otros suplementos utilizados fueron el sodio oral (35% 29/83) y el zinc (12%, 10/83).

## A) Sistema respiratorio

Un 67% (55/82) de los pacientes asociaba algún síntoma respiratorio de forma diaria, tal como tos durante el último mes (18.3%), dificultad respiratoria presente de forma diaria (11.1%) y menos frecuentemente sibilancias de forma diaria (3.6%).

Con respecto al ejercicio, la mayoría (85.4%, 70/82) logra realizarlo sin ninguna limitación, un 11% (9/82) describió disnea leve y un 3.6% (3/82) no lo toleran de ninguna manera.

La enfermedad sinusal fue documentada en un 54.2% de los pacientes (45/83).

En cuanto a la presencia de bronquiectasias, se evidenció que estaban descritas en el 83.6% (56/67) de los pacientes al momento de realizar la primera tomografía de tórax.

Con base en las características clínicas, radiológicas y espirométricas, se determinó una enfermedad pulmonar grave en un 14.6% (12/82) de los pacientes, moderada en 9.7% (8/82) y el 75.6% (62/82) eran leves.

## B) Sistema gastrointestinal

Dentro de las manifestaciones gastrointestinales, un 89.1% (74/83) de los pacientes se catalogaron como pancreatoinsuficientes.

Se considera que el íleo meconial es la manifestación más temprana de la enfermedad, y este se presentó en un 14.3% (12/84) de los casos.

Sólo un 4.8% (4/83) refirió dolor abdominal recurrente y en un 3.6% (3/83) se documentó tránsito intestinal lento.

En el periodo evaluado, solo un paciente presentó un episodio de obstrucción intestinal distal (DIOS).

La colelitiasis como complicación estuvo presente en 13.3% (11/83) de los pacientes, el reflujo gastroesofágico en un 33% (27/82) y ninguno sufrió de pancreatitis.

La enfermedad hepática asociada a fibrosis quística se documentó en 38.5% (32/83) de los pacientes y un 19.5% (16/82) asoció algún grado de disfunción hepática.

## C) Sistema endocrino

Respecto a las manifestaciones endocrinológicas, un 6% (5/83) de los pacientes tuvo el diagnóstico de diabetes asociada a Fibrosis Quística y la intolerancia a carbohidratos se encontró en un 4.8% (4/83) de la población.

En ningún paciente se documentó osteoporosis.

## D) Área psicosocial

Si bien los trastornos psicológicos y psiquiátricos no se describen como parte de las manifestaciones propias de la fibrosis quística, los pacientes con enfermedades crónicas son más susceptibles a los mismos, y en la población estudiada se describió algún tipo de padecimiento psiquiátrico en 9.8% (8/82) de los pacientes.

Es relevante mencionar que un 15.9% (13/82) de los pacientes tenía control en la Clínica de Adolescentes del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saénz Herrera” donde se les brinda apoyo emocional y psicológico.

### Microbiología

De esta población, el 47.6% (39/82) de los pacientes se encontraba colonizado de forma crónica por *Pseudomonas aeruginosa*. Un 22.2% (18/81) recibió al menos una vez un protocolo de erradicación contra *Pseudomonas aeruginosa*, un 29.6% (24/81) recibió al menos dos y un 29.6%(24/81) recibió tres.

La colonización por *Staphylococcus aureus*, se documentó en un 22% (18/82) de los pacientes y sólo un 6.1% (5/82) se encuentra colonizado por Mycobacterias atípicas.

Se realizó la revisión de los cultivos de muestras respiratorias de los últimos 3 años.

En el 2018, los gérmenes más frecuentes fueron *Staphylococcus aureus* resistente a metilina (19/77, 24.7%), *Pseudomonas aeruginosa* (8/77 10.4%), *Staphylococcus aureus* metilino sensible (6/77, 7.8%), *Haemophilus influenzae* (1/77, 1.3%), *Klebsiella pneumoniae* (1/77, 1.3%), *Mycobacterium abscessus* (1/77, 1.3%) y se documentaron un 52% (40/77) de cultivos negativos. Con relación a las resistencias microbiológicas, la mayoría de gérmenes se catalogaron como resistentes (64.9%, 24/37), un 24.3% (9/37) fueron catalogados como sensibles y sólo un 10.8% (4/37) fueron multirresistentes.

En el año 2019 los gérmenes reportados fueron *Staphylococcus aureus* resistente a metilina (17/82, 20.7%), *Pseudomonas aeruginosa* (17/82, 20.7%), *Staphylococcus aureus* metilino sensible (6/82, 7.3%), *Escherichia coli* (3/82, 3.6%), se aisló microbiota comensal en el 3.6%

(3/82), en menor medida *Mycobacterium abscessus* (1/82, 1.2%) y se reportaron un 42.7% (35/82) de cultivos negativos.

Estos gérmenes fueron en su mayoría resistentes (72.7%, 32/44), un 20.4% fueron sensibles (9/44) y sólo un 6.9% (3/44) fueron multirresistentes.

Con respecto a la mitad del 2020, los gérmenes aislados de mayor a menor frecuencia fueron *Pseudomonas aeruginosa* en un 17.9% (13/73) de los cultivos seguido por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente en un 13.8% (10/73), se reportó microbiota comensal en un 8.3% (6/73), *Staphylococcus aureus* meticilino sensible se aisló en un 5.5% (4/73), *Escherichia coli*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Proteus mirabilis*, *Mycobacterium abscessus* y *Candida parapsilosis* estuvieron presentes en un 1.3% (1/73) de los cultivos respectivamente. En 48% de los cultivos no se reportó crecimiento de algún germen.

La mayoría de gérmenes fueron resistentes a más de un tipo de antibiótico (62.2%, 22/37), un 29.7% (11/37) fueron sensibles y sólo 8.1% (3/37) fueron multirresistentes.

## Tratamiento

El tratamiento de las manifestaciones respiratorias se basa en el uso de terapias inhaladas, mucolíticos y fisioterapia de tórax. Se encontró que la mayoría de los pacientes utilizaba salbutamol (90.4%, 75/83) y un 1.2% (2/83) utilizaba formoterol. El 97.6% (81/83) utiliza algún mucolítico de forma diaria, siendo la solución hipertónica al 7% la más frecuente (96.4%, 80/83) seguida por la solución hipertónica al 5% en un 2.4% (2/83). Un menor porcentaje de los pacientes utilizaba Dornasa Alfa (2.4% 2/83). Otros medicamentos empleados fueron beclometasona inhalada (82%, 68/83), loratadina (24.1%, 20/83) y montelukast (19.3% (16/83). Dentro de las medidas de fisioterapia, se documentó el uso de percusión pulmonar en un 54.9% (45/82) de los pacientes, un 70.7% (58/82) utilizaba dispositivos PEP y un 4.8% (4/82) utilizó chalecos vibratorios.

Para el manejo de la enfermedad sinusal, los lavados nasales diarios fueron realizados por un 56.6% (47/83) de los pacientes y la beclometasona intranasal utilizada por un 95.2% (79/83) de los pacientes.

Al momento de la revisión de expedientes, un 4.9% (4/82) de los pacientes utilizó oxígeno suplementario durante la noche y solamente un 1,2% (1/82) lo ameritaba por más de 24 horas.

A nivel gastrointestinal, el uso de lipasa pancreática se documentó en un 92.7% (77/83) de los pacientes, con una dosis media de 6964U/kg/d y casi todos utilizaban suplementación de vitaminas (97.6%, 81/83). Como tratamiento de la hepatopatía asociada a fibrosis quística, el ursodiol se utilizó solamente en 13.3% (11/83) de los pacientes. Otros fármacos administrados fueron el omeprazol en un 45.8% (38/83) y proquinéticos en un 5% (4/81).

Para aquellos pacientes con colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa*, se inicia un esquema de antibióticos inhalados y orales denominado “terapia de supresión crónica” (TSC), que consiste en la administración diaria de estos fármacos en meses alternos. Dentro de la población estudiada un 48.2% (40/83) de los pacientes utilizaba TSC con Tobramicina nebulizada y Ciprofloxacina y un 3.6% (3/83) tenía una terapia de supresión crónica modificada con Gentamicina nebulizada y Ciprofloxacina.

### Hospitalizaciones y mortalidad

El 67% (55/82) de los pacientes ameritó al menos una hospitalización en el primer año de vida, independientemente de la causa.

Al momento de la realización del estudio, habían fallecido dos pacientes de la muestra inicial (2/84, 2.4%)

### Análisis de variables

El análisis de variables cruzadas se realizó para tres grupos de pacientes clasificados de la siguiente manera:

1. Según la gravedad de la mutación genética
2. Según el método de diagnóstico (tamizaje neonatal o no tamizaje neonatal)
3. Según la colonización crónica o no por *Pseudomonas aeruginosa*.

Con respecto a la comparación según gravedad por genética, los pacientes que tenían una mutación grave se diagnosticaban con una media de 10 meses, en comparación a 33.5 meses en los pacientes con mutaciones no graves.

Se observó que los pacientes con mutaciones graves tienen 1.8 veces más riesgo de ameritar una cirugía en el periodo neonatal, sin embargo, no fue estadísticamente significativo (OR: 1.8, p: 0.39, IC 95%: 0.4-11.2).

Se compararon los valores de AST, ALT, GGT, bilirrubinas, tiempo de tromboplastina, tiempo de protrombina, vitamina D e IgE al diagnóstico en ambos grupos de pacientes, con resultados muy similares (Tabla 8), sin ser estadísticamente significativos.

La radiografía de tórax en los pacientes con mutación grave fue anormal en 15.3%, en comparación con un 10.2% de los pacientes con mutaciones leves, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa (OR 0.9, p=0.65, IC 95%: 0.24-2.62 ).

Se describieron anomalías en el TAC de tórax en 50% de los pacientes con mutaciones graves mientras que en los de las mutaciones leves se observaron solo en el 27.1% de los casos, con una diferencia no significativa (OR 1.1, p=0.8, IC 95%: 0.28-4.00). En estas tomografías, se evidenció la presencia de bronquiectasias en 56.7% de los pacientes con mutaciones graves en comparación a 18 (26.8%) de los pacientes con mutaciones leves, pero la diferencia tampoco fue estadísticamente significativa (OR 1.7, p=0.3, IC 95%: 0.36-7.92).

Se documentó enfermedad pulmonar moderada o grave en 19.5% (16) de los pacientes con mutaciones graves, y solo en 6.1% (5) de los pacientes con mutaciones leves, sin significancia estadística (OR: 1.9, p=0.2, IC 95%: 0.58-7.83).

Al evaluar las hospitalizaciones, los pacientes con mutaciones graves (39) tienen 2.6 más probabilidad de ameritar una hospitalización en el primer año, en comparación a los pacientes con mutaciones leves (15), esto siendo estadísticamente significativo (OR 2.6, p=0.05, IC 95%: 0.87 – 7.66).

Respecto a la colonización por *Pseudomonas aeruginosa*, los pacientes con mutaciones graves tienen 2.9 más probabilidades de recibir más de dos protocolos de erradicación contra este germen, siendo estadísticamente significativo (OR 2.9, p=0.02, IC 95%: 1.01-8.43). Se documentó también mayor colonización en los pacientes con mutaciones graves (28, 34.1%) en comparación con los de mutaciones leves (11, 13.4%) nuevamente, sin ser estadísticamente significativo (OR 1.8, p=0.2, IC 95%: 0.6-5.12).

Posteriormente, se compararon los pacientes según si el diagnóstico se había realizado de forma temprana por tamizaje neonatal o por el contrario si este había sido solo por clínica y cloruros en sudor. La edad media de diagnóstico para el grupo con tamizaje neonatal positivo, fue de 1.45 meses (DE: 0.64-2.26), mientras que para el grupo que se diagnosticó por medio de manifestaciones clínicas fue de 28 meses (DE: 14.6-42.3).

Un 5% de los pacientes diagnosticados por medio de tamizaje neonatal, ameritaron algún tipo de cirugía en el periodo neonatal, en comparación con 11.2% de pacientes del grupo diagnosticado por clínica, sin llegar a ser estadísticamente significativo. (OR 1.7,  $p=0.4$ , IC 95%: 0.42-8.35).

El valor de AST al momento del diagnóstico fue menor para el grupo diagnosticado por tamizaje neonatal, con una media de 41.1 U/l (DE: 35.4-46.7) en comparación a 60 U/l (DE: 39.3-80.6) en el grupo diagnosticado por clínica. Esta misma tendencia se observó también en los niveles de ALT con una media de 24.16 U/l (DE: 16.9-31.3) para el grupo diagnosticado por tamizaje en comparación a 47 U/l (DE: 29.3-64.6) para el otro grupo. La GGT U/l estuvo más elevada en el grupo de tamizaje neonatal, con una media de 108.6 U/l (DE: 72.5-144.8), presentándose con una media de 70.9 U/l (D.E: 3.45-138.3) en el grupo diagnosticado por clínica. Si bien se evidenció una tendencia de mayor alteración de las pruebas de función hepática en el grupo diagnosticado por clínica, la diferencia no fue significativa en ninguno de los parámetros analizados.

La inmunoglobulina E sérica se documentó más alta en el grupo diagnosticado por clínica, con una media de 514.8 KUa/L (D.E: 103-925.8) en comparación al grupo diagnosticado por tamizaje, que presentó una media de 52.6 KUa/L (34.139.4), sin diferencia estadística.

Los valores de bilirrubinas, tiempo de tromboplastina y tiempo de protrombina fueron muy similares en ambos grupos. (Tabla 9).

Con respecto a las manifestaciones respiratorias, se describieron más radiografías de tórax anormales al momento del diagnóstico en el grupo diagnosticado por clínica (16, 33.3%) que en el grupo diagnosticado por tamizaje neonatal (4, 12.5%) siendo la diferencia estadísticamente significativa (OR .28,  $p=0.03$ , IC 95%: 0.06-1.04). De forma similar, las alteraciones radiológicas en el TAC de tórax fueron más frecuentes en el grupo diagnosticado por clínica (41, 58.5%) en comparación al grupo de tamizaje (13, 18.5%) siendo también estadísticamente significativo (OR 0.24,  $p=0.01$ , IC 95%: 0.64-0.92).

Cabe resaltar también que los pacientes diagnosticados por clínica (42, 62.7%) tuvieron 5.25 veces más probabilidades de tener bronquiectasias en el TAC de tórax en comparación al grupo de

tamizaje neonatal (14, 20.9%), con una diferencia estadísticamente significativa. (OR 5.25,  $p=0.01$ , IC 95%: 1.14 – 27.51).

Se documentó enfermedad pulmonar grave en 20 pacientes diagnosticados por clínica, en comparación a 0 pacientes diagnosticados por tamizaje, lo cual se debe probablemente a la corta edad de los pacientes diagnosticados por tamizaje neonatal.

Las hospitalizaciones en el primer año de vida fueron muy similares para ambos grupos, con una media de 28 pacientes ameritando en el grupo de tamizaje y 27 en el grupo de clínica, y este resultado fue estadísticamente significativo. (OR 0.21,  $p=0.004$ , IC 95%: 0.05-0.72)

Al evaluar la colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa*, los pacientes diagnosticados por medio de clínica se encuentran más colonizados (30, 36.5%) en comparación al grupo de tamizaje (9, 10.9%), con una diferencia estadísticamente significativa. (OR 4.2,  $p=0.002$ , IC 95%: 1.47-12.42). Además, los pacientes diagnosticados por clínica ameritaron más protocolos de erradicación, con 35 (41.6%) pacientes requiriendo más de 2 protocolos, en comparación a 9 (10.9%) pacientes en el grupo diagnosticado por medio de tamizaje, sin llegar a ser estadísticamente significativo (OR:2.05,  $p=0.11$ , IC 95%: 0.75-5.59).

Acerca de la colonización crónica por *Staphylococcus aureus*, los pacientes con diagnóstico por medio de clínica fueron más colonizados (15, 18.2%) al compararse con el grupo diagnosticado por tamizaje, (3, 3.6%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa (OR 4.4,  $p=0.02$ , IC 95%: 1.07 – 25.64).

Los pacientes diagnosticados por medio de clínica tienen 3.7 veces más riesgo de tener hepatopatía fibroquística (25, 30.1%) con respecto a aquellos diagnosticados por tamizaje neonatal (7, 8.4%) con una diferencia estadísticamente significativa (OR 3.7,  $p=0.008$ , IC 95%: 1.25-11.88).

Se documentó también que el grupo diagnosticado por clínica presenta 2.21 veces mayor probabilidad de presentar enfermedad sinusal en comparación con los diagnosticados por tamizaje neonatal, sin ser estadísticamente significativo (OR 2.21,  $p=0.07$ , IC 95%: 0.82-5.98).

Por último, se realizaron comparaciones entre las variables dividiendo a los pacientes en dos grupos, los colonizados de forma crónica por *Pseudomonas aeruginosa* y los no colonizados.

La edad media de diagnóstico fue mayor en el grupo colonizado por *Pseudomonas aeruginosa* (media: 156, D.E: 138.8-173.2) en comparación al grupo no colonizado (media: 86.3, D.E: 67.4-105.2).

Con respecto a la enfermedad pulmonar, los pacientes colonizados presentaron más radiografías de tórax con anomalías al momento del diagnóstico (13, 16.4%) que el grupo no colonizado (6, 7.5%), siendo este hallazgo estadísticamente significativo (OR 0.28,  $p=0.02$ , IC 95%: 0.07-0.96). Se documentó además que los pacientes con colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa* tienen mayor probabilidad de presentar bronquiectasias en el TAC de tórax (35, 53%) en comparación con el grupo no colonizado (20, 30.3%) siendo esto estadísticamente significativo (OR 17.5,  $p=0.0009$ , IC 95%: 2.12-780.4). El grupo de pacientes con colonización crónica asoció mayor enfermedad pulmonar moderada o grave (17, 20.7%) al compararse con el grupo no colonizado (3, 3.65%), y esta diferencia también fue estadísticamente significativa (OR 9.8,  $p=0.0001$ , IC: 2.50-59.10).

En cuanto a la coinfección con otros gérmenes, los pacientes colonizados por *Pseudomonas aeruginosa* presentaron 3.8 veces más riesgo de ser colonizados por *Staphylococcus aureus* (13, 15.8%) en comparación con el grupo de no colonizados (5, 6.1%) siendo esto estadísticamente significativo (OR 3.8,  $p=0.01$ , IC 95%: 1.08-15.07).

## **Discusión**

Este estudio buscaba describir los pacientes con fibrosis quística de nuestro centro, abordando múltiples áreas, desde las características clínicas y hasta el ámbito social, con el objetivo de comprender mejor la población y lograr brindarles una mejor atención y calidad de vida.

A pesar de que hay investigaciones previas en nuestro medio, los mismos datan ya de hace varios años, y desde entonces se han implementado medidas diagnósticas y terapéuticas que han beneficiado a esta población, por lo que el presente estudio pretende brindar una visión actualizada de la realidad de nuestros pacientes.

Según los datos obtenidos, la mayoría de pacientes son del sexo femenino (52.3%) a diferencia de lo que se ha visto a nivel mundial, donde la mayoría de pacientes son masculinos. Vale la pena resaltar que el sexo femenino se ha asociado a una mayor morbilidad de forma consistente en varios grupos poblacionales. [48]

Al ser el Hospital Nacional de Niños el centro de referencia pediátrico para esta población, se puede afirmar que la totalidad de pacientes pediátricos con Fibrosis Quística del país están en control en este centro. La gran mayoría de pacientes residen en áreas urbanas, siendo San José, con un 36.1% de los pacientes, el lugar de donde proviene el mayor porcentaje.

El rol del cuidador en esta enfermedad es de gran importancia, y se documentó que las madres fueron las cuidadoras principales en la gran mayoría de los pacientes. Se evidenció que otros miembros de la familia usualmente no se involucran en el manejo de estos pacientes, lo cual debe ser un llamado de atención ya que, al ser una enfermedad crónica que representa una gran carga para el cuidador, debería de haber un mayor apoyo por parte del resto de la familia.

Al evaluar la situación socioeconómica, se documentó que el 79.2% de las familias tenían un ingreso mensual mayor al mínimo establecido en el país, lo que influye también en que puedan tener un control adecuado, cubriendo los gastos de nutrición y traslados a citas. Sin embargo, es importante resaltar que una quinta parte de los pacientes tenían un ingreso económico mensual menor al mínimo y que la mayoría no contaba con casa propia, por lo que son situaciones que van a limitar el acceso a muchos recursos y pueden influir en que el paciente tenga condiciones de cuidado subóptimas. Estas variables son poco descritas en los estudios internacionales, pero tienen valor para nuestro medio al permitirnos valorar la situación social a la que se enfrentan los pacientes y buscar alternativas para mejorar sus condiciones.

Con respecto a la edad de diagnóstico, la media se encontró en los 15.5 meses, con un rango que oscila entre los 0 y 149 meses. Previo al 2013, el diagnóstico de la enfermedad se basaba en la sospecha clínica y los resultados de la prueba de cloruros de sudor, por lo que muchos pacientes eran referidos de forma tardía y esto explica la edad de diagnóstico promedio. A partir de 2013, se incluyó el tamizaje para fibrosis quística en la prueba del talón que se realiza a los recién nacidos de todo el país, por lo que a partir de este momento se ha logrado obtener una captación mucho más temprana. En relación a la edad diagnóstica en los pacientes que si se sometieron a tamizaje neonatal, la media fue de 1.06 meses, con un máximo de 2 meses y un mínimo de cero meses, esto nos permite afirmar la efectividad del tamizaje neonatal para llegar a un diagnóstico más temprano, lo que vendría siendo similar a lo publicado por Ahern et al [49] en el reporte sobre esta población de Australia.

Acerca de las manifestaciones en el periodo perinatal, un estudio retrospectivo realizado por Escobar et al [49] desde 1972 hasta 2004, reportó una prevalencia de obstrucción intestinal en el periodo neonatal de hasta un 20%, con alrededor de 17% de los pacientes ameritando cirugía en ese momento, lo que viene siendo bastante similar a los hallazgos documentados en nuestro estudio, donde alrededor de 16.2% de los pacientes requirieron una intervención quirúrgica en el periodo neonatal, siendo el 100% por condiciones abdominales.

Dentro de las manifestaciones clínicas al diagnóstico, un estudio retrospectivo realizado en 2005 por Accurso et al. [50] en el que se evaluó a los pacientes en la base de datos de la Cystic Fibrosis Foundation de USA del 2000 a 2002, describió que, de los pacientes diagnosticados por clínica, la presentación más frecuente fueron los síntomas respiratorios en un 45%, seguido por la falla para progresar en un 28% y el ileo meconial en un 20%. Estos resultados se asemejan a lo documentado en nuestra población, en donde las infecciones respiratorias fueron la principal manifestación clínica en un 50%, la obstrucción intestinal se presentó en un 19.3% y la falla para progresar en un 14.5%. Si llama la atención la poca frecuencia de la malabsorción de grasas en nuestra población, ya que la mayor parte de los pacientes eran pancreatoinsuficientes y se espera que sea una de las manifestaciones más tempranas, pero esto podría explicarse debido a que el hallazgo no se especificó en el expediente de muchas de las consultas o bien a que al momento del diagnóstico todavía no se les había realizado la prueba de grasa en heces para documentar la malabsorción.

Como parte de los estudios diagnósticos, se realizó el análisis de mutaciones del CFTR al 100% de la población. La mutación más frecuente fue la F508d, en un 40.4% de los pacientes y presentándose de forma heterocigota en un 76.5% de estos, seguido de la G542X, en un 17.8% de los pacientes, en presentación heterocigota en un 60% de los mismos. Se evaluó también las mutaciones según la clase: un 48.8% fueron de clase II, 28.5% fueron de clase I y 2.3% fueron de clases III y V, con 17.8% de mutaciones sin clase identificable. Esto concuerda con lo documentado en los registros

internacionales, incluyendo el reporte de la Cystic Fibrosis Foundation de los Estados Unidos. [1] Es de resaltar que se haya logrado completar el estudio genético en toda la población, ya que como se mencionó anteriormente, estas pruebas no siempre son accesibles y representan el esfuerzo institucional de poder ofrecerle a estos pacientes una atención médica de alta calidad. El poder conocer las mutaciones de cada paciente nos permite anticipar el comportamiento clínico que puede tener ese individuo, y a futuro es un elemento clave para el tratamiento de la enfermedad con los moduladores del CFTR.

Con relación a la enfermedad pulmonar y su sintomatología clínica, el 67% de los pacientes reportó la presencia de síntomas respiratorios de forma diaria, siendo el más frecuente la tos, lo cual es esperable en condiciones basales de muchos de estos pacientes, así como durante las exacerbaciones. La mayoría de los pacientes tenían buena tolerancia a la actividad física, lo cual es un dato importante ya que es parte de los objetivos de brindarles una buena calidad de vida que les permita desenvolverse como sus pares.

En nuestro estudio se documentó que un 65.8% de los pacientes asociaba un TAC de tórax descrito como anormal y al menos 55.2% tenía más de un TAC de tórax alterado, siendo lo más frecuente la presencia de bronquiectasias, en 83.6% de estos pacientes. Esto está relacionado muy probablemente con el deterioro progresivo de la función pulmonar que sufre esta población.

Con base en las características clínicas, radiológicas y espirométricas, en nuestra población se documentó enfermedad pulmonar grave en un 14.6% de la población, moderada en un 9.7% de la población y leve en un 75.6%, esto basándose en lo documentado en los expedientes clínicos. Como sesgo, para este criterio se utilizó la valoración del médico en la última consulta, por lo tanto, no fueron los parámetros más objetivos. Parte de los pacientes con enfermedad grave son los de mayor edad y que han asociado un deterioro progresivo de su función pulmonar.

Al evaluar el estado nutricional, un 84.5% de pacientes se encuentran en eutrofia, un 13.1% en desnutrición y un 2.4% en obesidad. Esto muy probablemente se debe a el abordaje multidisciplinario que se brinda en la clínica, con un adecuado énfasis en la parte nutricional y un buen manejo de la suplementación enzimática. Viene siendo relevante ya que se ha demostrado que una nutrición adecuada en esta población, se asocia a mejoría en la función pulmonar a largo plazo. [53]

Con respecto a las manifestaciones gastrointestinales, un 89.1% de los pacientes son pancreatoinsuficientes, lo que coincide con lo que se describe a nivel mundial. Se documentó también íleo meconial en 14.3% de los pacientes, similar a lo reportado en la literatura donde la prevalencia oscila entre 10 y 20%.

La enfermedad hepática asociada a fibrosis quística se manifestó en 38.5% de los pacientes, con disfunción presente en un total de 19.5% de la población. Si se documentó mayor riesgo de presentar hepatopatía fibroquística en el grupo de pacientes diagnosticados por medio de clínica, siendo esto estadísticamente significativo. (OR 3.7, p=0.008, IC 95%: 1.25-11.88).

Comparando estos resultados con la información presentada en el registro australiano de Fibrosis Quística, documentamos que en Costa Rica tenemos una prevalencia más alta de reflujo gastroesofágico, hepatopatía fibroquística y disfunción hepática. [54]

Con respecto a la hepatopatía fibroquística y disfunción hepática, podría explicarse hasta cierto punto por la gravedad de las mutaciones manifestadas en nuestra población y además por el hecho de que un grupo importante de pacientes se diagnosticaron de forma tardía debido a la ausencia de tamizaje neonatal previo a 2013.

Un estudio retrospectivo publicado por Moran et al. [56] en el que se evaluaron datos de 872 pacientes con Fibrosis Quística desde 1992 a 2008, documentó una incidencia para la diabetes asociada a Fibrosis Quística de 2% en niños y 19% en adolescentes. En nuestro estudio se documentó la misma en alrededor de 6% de los pacientes, sin embargo, no se realizó distinción de edad en este grupo de pacientes para realizar la comparación con lo publicado internacionalmente. La baja prevalencia en la población pediátrica probablemente se debe a que esta complicación usualmente se desarrolla hacia la edad adulta.

La fibrosis quística, al ser una enfermedad crónica, representa una gran carga para la salud mental de los pacientes y cuidadores, siendo cada vez más frecuente la aparición de depresión y ansiedad en estos pacientes. [57] En nuestro medio se reportó la presencia de trastornos psiquiátricos en 9.8% de los pacientes. Es importante mencionar también, que un 15.9% de estos están en control en la clínica de adolescentes, donde reciben seguimiento de forma constante por psicología, psiquiatría y pediatría. Conforme aumenta la expectativa de vida de estos pacientes, se debe abordar la parte psicosocial como un elemento más de la enfermedad y brindar las herramientas necesarias tanto al paciente como al equipo tratante para el manejo de estas condiciones.

En relación a la parte microbiológica, se analizaron los últimos cultivos correspondientes a cada año, siendo los gérmenes más frecuentemente cultivados *Staphylococcus aureus* meticilino resistente y *Pseudomonas aeruginosa*. Con menor frecuencia se documentaron *Haemophyllum influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* y *Mycobacterium abscesus*. Estos hallazgos vienen siendo relativamente similares a lo reportado por la Sociedad Europea de Fibrosis Quística [54] aunque si llama la atención la ausencia de gérmenes como *Burkholderia cepacia* y *Stenotrophomonas*

*maltophilia*, pero es probable que no se hayan documentado al tomar en cuenta para el análisis de datos sólo el último cultivo reportado.

Es interesante también ver la presencia de Mycobacterias atípicas en nuestra población, ya que estos microorganismos han tomado mayor importancia en los últimos años al asociarse con deterioro clínico en poblaciones que asocian bronquiectasias y que representan un gran reto terapéutico para ser erradicados. [55]

Respecto a la resistencia de antibióticos, que cada vez toma mayor importancia en una población que se expone de forma persistente a diversas clases de los mismos, se documentaron gérmenes multirresistentes (resistentes a 3 o más antibióticos) en un 10.8% de cultivos durante 2018, 6.9% durante 2019 y 8.1% durante 2020. La mayoría de gérmenes fueron resistentes a al menos un antibiótico, con una prevalencia de 64.9% durante 2018, 72.7% durante 2019 y 62.2% durante 2020. Se documentaron gérmenes sin ningún tipo de resistencia en el 24.3% de cultivos de 2018, 20.4% de 2019 y 29.7% de 2020. Si bien los antibióticos son parte fundamental del tratamiento de la enfermedad, se debe procurar un uso racional de los mismos, basado en las pruebas de sensibilidad antibiótica y los patrones de resistencia locales.

Si debe resaltarse también que durante el año 2020, ante efectos de la pandemia por SARS-CoV-2, gran parte de la población se sometió a consultas virtuales, lo que condiciona probablemente la frecuencia de cultivos obtenidos durante este año.

Ramsey et al [51] publicó en 2014 un estudio prospectivo, en el que se evaluó la presencia de infección pulmonar temprana, asociándose posteriormente con funciones pulmonares deterioradas, evidenciando una asociación entre la infección por *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*, entre otros, con reducciones significativas de la función pulmonar. La colonización por *Pseudomonas aeruginosa* se ha asociado también con la presencia de bronquiectasias en los estudios de imagen, lo que, probablemente actúa también como un factor de deterioro pulmonar [52]

En nuestro estudio, un 47.6% de los pacientes se encuentra colonizado por *Pseudomonas*, un 22% por *Staphylococcus aureus* y un 6.1% por Mycobacterias atípicas.

Se documentó que la colonización por *Pseudomonas aeruginosa* es un factor de riesgo para enfermedad pulmonar moderada a grave, siendo esto estadísticamente significativo (OR 9.8, p=0.0001). También se asoció como factor de riesgo para la presencia de bronquiectasias, siendo estadísticamente significativo (OR 17.5, p=0.0009, IC 95%: 0.07-0.96).

Llama la atención también, que los pacientes colonizados por *Pseudomonas aeruginosa* presentan más riesgo de ser colonizados por *Staphylococcus aureus* (OR 3.8, p=0.01, IC 95%: 1.08-15.07) lo que muy probablemente refleja a largo plazo el deterioro progresivo de la función pulmonar.

La enfermedad sinusal está presente en un 54.2% de los pacientes. Se documentó mayor riesgo de presentarla en el grupo de pacientes que se diagnosticaron por medio de clínica (OR: 2.21, p=0.07, IC 95%: 0.82-5.98)

Un hallazgo importante fue que se evidenció que los pacientes diagnosticados por medio de clínica, tienen mayor riesgo de ser colonizados por *Pseudomonas aeruginosa* (OR: 4.2, p=0.002, IC 95%: 1.47-12.42) y por *Staphylococcus aureus* (OR:4.4, p=0.02, IC 95%: 1.07 – 25.64) en comparación a los diagnosticados por medio de tamizaje neonatal. De aquí la importancia de un diagnóstico temprano de la enfermedad, para poder establecer estrategias de vigilancia microbiológica que permitan identificar y tratar estas infecciones de manera oportuna, con el objetivo de prevenir el deterioro de la función pulmonar.

En referencia a los tratamientos utilizados por los pacientes con fibrosis quística, se encontró que la terapia mucolítica más utilizadas en nuestro medio fue la solución hipertónica al 7% en un 96.4% de los pacientes, a diferencia del registro estadounidense, en donde se estima su uso en alrededor del 75% de pacientes. Esto se explica dado que la solución hipertónica es el medicamento que tenemos disponible en la institución y otros tratamientos como dornasa alfa usualmente se obtienen solo a través de donaciones.

El uso de esteroides inhalados fue frecuente en nuestra población, siendo la beclometasona el más frecuente en un 95.2% de los pacientes. Este resultado es interesante, porque usualmente los esteroides inhalados no son parte del tratamiento de rutina de las personas con fibrosis quística, sin embargo, al tener Costa Rica una alta prevalencia de asma, probablemente muchos de estos pacientes tenían síntomas que se podían traslapar con asma.

Alrededor de un 48.2% de pacientes reciben también terapia de supresión crónica como parte del tratamiento por la colonización crónica debido a *Pseudomonas aeruginosa*, un resultado que es similar a lo que se ha reportado en el registro estadounidense. La TSC ha venido a mejorar la de vida de los pacientes, reduciendo síntomas y exacerbaciones y manteniendo la función pulmonar, y el que hecho de que nuestros pacientes tengan la posibilidad de contar con esta terapia, a pesar de su alto costo, que refleja los esfuerzos realizados por brindar una buena calidad de atención en relación a tratamientos en nuestro centro médico. [1]

Dentro del manejo de la afección gastrointestinal, alrededor del 97.6% de pacientes usaban suplementos vitamínicos, un 35% utilizaban sodio oral y la suplementación con enzimas pancreáticas se brindó en 92.7% de los pacientes. Esto difiere a lo reportado en el reporte Australiano, donde la suplementación con enzimas se utilizó en 83.8%, los suplementos vitamínicos en un 78.1% y los suplementos de sodio en un 51.8%. [54] Para los casos con hepatopatía, el ursodiol se utilizó en la mayoría de los pacientes, tal y como está recomendado en la literatura a pesar de que su uso y efectividad es controversial.

Finalmente, al analizar las comparaciones por subgrupos de pacientes, se determinó que los pacientes con mutaciones graves se diagnosticaron a una menor edad que los que tenían mutaciones leves (10 meses vs 33.5 meses), debido a que probablemente se presentaron con síntomas de manera más temprana. En estos grupos no se encontró diferencia estadísticamente significativa en alteración de las pruebas de función hepática, anormalidades radiológicas en la radiografía de tórax, la presencia de bronquiectasias en el TAC de tórax o colonización crónica por *Pseudomonas*. Sin embargo, si se encontró que los pacientes con mutaciones graves tenían más riesgo de ameritar una hospitalización en el primer año, en comparación a los pacientes con mutaciones leves (15), con significancia estadística, que podría ser explicado por la gravedad de los síntomas que ameritaban internamiento. En este aspecto, es importante resaltar que si bien la genética puede definir muchas de las características clínicas esperadas en cada paciente, el comportamiento de la enfermedad también va a depender de muchos otros factores ambientales, sociales, nutricionales, entre otros.

A la hora de comparar los pacientes diagnosticados por medio del tamizaje neonatal en con los diagnosticados por clínica, se documentó una edad mucho menor de diagnóstico (1 mes contra 28 meses) esto ejemplifica claramente el beneficio que ha traído la implementación del tamizaje neonatal para Fibrosis Quística a nivel nacional.

Dentro de los hallazgos en estos subgrupos, se encontró que los pacientes diagnosticados por medio de clínica, tienen mayor riesgo de presentar bronquiectasias, enfermedad pulmonar moderada o severa, colonización por *Pseudomonas aeruginosa*, colonización por *Staphylococcus aureus* y hepatopatía fibroquística, siendo estadísticamente significativo para estas variables.

Al ser diagnosticados a una edad más tardía, estos pacientes se presentarán con una enfermedad más avanzada, lo que les predispone a tener más morbilidad, a diferencia del grupo diagnosticado por medio de tamizaje, en el que la mayoría se beneficiarán de una intervención temprana, lo que explicaría los hallazgos del estudio.

## Conclusiones

Este estudio es el primero realizado en nuestro país sobre Fibrosis Quística desde la instauración del tamizaje neonatal para esta enfermedad. A pesar de ser un estudio retrospectivo, se buscó realizar comparaciones, con el fin de determinar factores de riesgo en los subgrupos de poblaciones.

En relación con la parte social, se logró documentar que la gran mayoría de pacientes tienen cuidadores adecuados, con un nivel socioeconómico aceptable, lo que les permite tener acceso a los servicios de salud de forma oportuna, pero a su vez, hay un grupo no despreciable que presenta dificultades socioeconómicas para afrontar la enfermedad.

Se logró analizar por primera vez la genética de la enfermedad, con datos muy similares a lo reportado internacionalmente. Al mismo tiempo, se logró evidenciar también la presencia de mutaciones que todavía pueden catalogarse como poco frecuentes a nivel mundial, lo que hace difícil predecir su comportamiento clínico.

Las mutaciones graves se asociaron a una a mayor probabilidad de ameritar hospitalizaciones en el primer año de vida y mayor riesgo para recibir más de dos protocolos de erradicación de *Pseudomonas aeruginosa*, lo que probablemente contribuye al deterioro progresivo de la función pulmonar.

Con respecto al tamizaje neonatal, se demostró el papel tan relevante que ha tenido su implementación en el país para lograr una edad de diagnóstico menor que permita una intervención temprana para así evitar el desarrollo de complicaciones de la enfermedad.

Se documentó también que el ser diagnosticado por manifestaciones clínicas y no identificados por tamizaje neonatal, es un factor de riesgo para la presencia de bronquiectasias en el TAC de tórax, para la presencia de radiografías de tórax anómalas al momento del diagnóstico, la presencia de enfermedad pulmonar moderada o severa, la colonización por *Pseudomonas aeruginosa*, colonización por *Staphylococcus aureus* y la presencia de hepatopatía fibroquística así como enfermedad sinusal.

Un hallazgo muy positivo fue evidenciar que gran parte de nuestra población se encuentra en un estado nutricional adecuado, lo que, nos alienta a continuar con el trabajo y abordaje multidisciplinario que se realiza en la clínica, donde en todas las consultas se realiza una valoración nutricional, junto a una valoración por el equipo de farmacia y médicos, para asegurar una ingesta adecuada de enzimas y una dieta ideal para cada paciente.

La mayoría de complicaciones en nuestro medio tienen una prevalencia bastante similar a lo reportado a nivel internacional.

Este estudio permitió también documentar los pacientes que se encuentran actualmente colonizados por *Pseudomonas aeruginosa*, que se ha evidenciado como un factor de riesgo para deterioro pulmonar a futuro, con prevalencias muy similares a las reportadas internacionalmente. Asimismo, se logró identificar que colonización crónica por este germen es un factor de riesgo para la presencia de bronquiectasias en los estudios de imágenes, para la enfermedad pulmonar moderada o severa, la presencia de enfermedad sinusal y la colonización por *Staphylococcus aureus*.

Con respecto a la microbiología, en nuestro medio los gérmenes predominantes son *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*, con prevalencias muy similares a las reportadas a nivel internacional. También se demostraron patrones de resistencia intermedios en la mayoría de cultivos, lo que debe alertarnos ante el uso racional de antibióticos, ya que esta población se expone a los mismos desde muy temprano.

En cuanto al abordaje terapéutico de los pacientes con fibrosis quística, se demostró que los tratamientos utilizados son los recomendados en guías internacionales y que la institución ha logrado brindar muchos de los medicamentos de primera línea para mejorar la calidad de vida de esta población.

Conforme aumenta la expectativa de vida de los pacientes con fibrosis quística a nivel nacional e internacional, los clínicos se verán enfrentados cada vez más a tratar con esta población, por lo que estudios como este son de vital importancia para obtener datos locales que permitan brindar la mejor atención y calidad de vida a los pacientes.

### **Limitaciones y sesgos.**

Al ser un estudio retrospectivo que involucra la revisión de bases de datos y expedientes, la principal limitación fue la falta de información, al existir expedientes incompletos.

Algunos datos de los pacientes no se registraron al encontrarse en expedientes físicos, entre ellos, valores de cloruros en sudor, antecedentes perinatales y datos de clínica al diagnóstico.

También, parte de las consultas presenciales, incluyendo la toma de cultivos, espirometrías y valoraciones clínicas se vieron suspendidas durante la mayor parte del año 2020, esto por motivos de la pandemia por SARS-CoV-2.

**Tablas.**

Tabla 1. Características generales de los pacientes en control en la Clínica de Fibrosis Quística del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saénz Herrera” de Enero de 2018 a Junio de 2020.

Características generales de los pacientes en control en la Clínica de Fibrosis Quística del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saénz Herrera” de Enero de 2018 a Junio de 2020. (n=84)	n (%)
<b>Sexo, n=84</b>	
Masculino	40 (47.6)
Femenino	44 (52.3)
<b>Estado, n=84</b>	
Vivo	81 (97.5)
Muerto	2 (2.4)
<b>Nacionalidad, n=84</b>	
Costarricense	82 (97.6)
Nicaragüense	2 (2.4)
<b>Procedencia, n=84</b>	
San José	31 (36.1)
Alajuela	16 (19.2)
Cartago	10 (12)
Heredia	9 (10.8)
Guanacaste	6 (7.2)
Puntarenas	8 (9.6)
Limón	4 (4.8)
<b>Cuidador principal, n=81</b>	
Madre	75 (91.5)
Padre	2 (2.4)
Institucionalizado	2 (2.4)
Abuelos	1 (1.2)
Otro	1 (1.2)
<b>Escolaridad del cuidador, n=74</b>	
Analfabeto	0 (0)
Primaria incompleta	10 (13.5)
Secundaria incompleta	33 (44.5)
Universidad incompleta	15 (20.2)
Universidad completa	16 (21.6)
<b>Estado marital, n=76</b>	
Casado	31 (40.7%)
Soltero	26 (34.2%)
Unión libre	13 (17.1%)
Divorciado.	6 (7.8%)
<b>Ingresos mensuales, n=77</b>	
Mayor al mínimo	61 (79.2)
Menor al mínimo	16 (20.7)
<b>Seguro médico, n=78</b>	
Beneficio familiar	44 (60.2)
Estado	30 (38.4)
Independiente	1 (1.2)
<b>Casa propia, n=79</b>	
Sin casa propia	79 (62)
Con casa propia	79 (38)

<b>Fumado pasivo, n=80</b>	
No expuesto	78 (97.5)
Expuesto	2 (2.5%)
<b>Problema social, n=80</b>	
Sin problema social	57 (71.2)
Con problema social	23 (28.7)
<b>Hacinamiento, n=80</b>	
Sin hacinamiento	76 (95)
Con hacinamiento	4 (5%)
<b>Condiciones del hogar, n=81</b>	
Adecuadas	77 (95)
No adecuadas	4 (5)
<b>Esquema de vacunación, n=84</b>	
Completo	81 (100)

Tabla 2 – Antecedentes perinatales y hallazgos diagnósticos de los pacientes en control en la Clínica de Fibrosis Quística del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saénz Herrera”.

Antecedentes perinatales y hallazgos diagnósticos de los pacientes en control en la Clínica de Fibrosis Quística del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saénz Herrera”.	n (%)
<b>Cirugía en periodo neonatal, n=80</b>	
No ameritó	67 (83.7)
Ameritó	13 (16.2)
<b>Tipo de cirugía neonatal, n=13</b>	
Obstrucción intestinal	12 (92.3)
Atresia intestinal	1 (7.6)
<b>Edad gestacional (Semanas)</b>	
Media (rango, d.e)	38 (30-41, 1.9)
<b>Peso al nacer (Gramos)</b>	
Media (rango, d.e)	3054 (1305 – 4030, 593.1)
<b>Edad al diagnóstico. (Meses)</b>	
Media (rango, d.e)	15.5 (149-0, 39.4)
<b>Tamizaje neonatal diagnóstico, n=84</b>	
No diagnóstico	51 (60.7)
Diagnóstico	33 (39.2)
<b>Técnica de cloruros en sudor, n=66</b>	
Conductividad	29 (43.9)
Gibson & Cooke	25 (37.8)
Macroducto	12 (18.1)
<b>Valor de cloruros en sudor (mEq/L)</b>	
Media (rango, d.e)	101 (145-39, 25.6)
<b>Clínica al diagnóstico, n=62</b>	
Infecciones recurrentes	31 (50)
Obstrucción intestinal	12 (19.3)
Falla para progresar	9 (14.5)
Malabsorción de grasas	7 (11.2)
Pseudo-bartter.	2 (3.2)
Deshidratación	1 (1.6)
<b>Ultrasonido de abdomen al diagnóstico, n=82</b>	
No se realizó	46 (56.1)
Normal	22 (26.8)
Anormal	14 (17)
<b>Hallazgos ultrasonido al diagnóstico, n=14</b>	
Obstrucción intestinal	12 (85.7)
Hepatomegalia	2 (15.4)
<b>Radiografía de tórax al diagnóstico, n=81</b>	
Normal	60 (74)
Anormal	20 (24.7)
No se realizó	1 (1.3)
<b>TAC de tórax 1, n=82</b>	
Anormal	
Normal	54/82 (65.8)
No se realizó	16 (19.5)
	12 (14.6)

<b>Hallazgos TAC tórax 1, n=67</b>	
Bronquiectasias	56 (83.6)
Atrape aéreo	11 (16.4)
<b>TAC de tórax 2, n=76</b>	
Anormal	42 (55.2)
Normal	25 (32.8)
No se realizó	9 (11.8)
<b>Hallazgos TAC tórax 2, n=51</b>	
Bronquiectasias	48 (94.1)
Atrape aéreo	3 (5.9)

Tabla 3 – Características genéticas de los pacientes en control en la Clínica de Fibrosis Quística del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saénz Herrera” desde Enero 2018 a Junio 2020.

Características genéticas de los pacientes en control en la Clínica de Fibrosis Quística del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saénz Herrera” desde Enero 2018 a Junio 2020.	n (%)
<b>Mutaciones, n=84</b>	
F508d	34 (40.4)
G542x	15 (17.8)
I507d	5 (5.9)
711+1G>T	5 (5.9)
3876delA	3 (3.5)
3195del6	2 (2.3)
S549R	2 (2.3)
Q98X	1 (1.1)
Q890X	1 (1.1)
2789+5G>A	1 (1.1)
3120+G>A	1 (1.1)
A561E	1 (1.1)
N1303K	1 (1.1)
No identificadas	12 (14.3)
<b>F508d, n=34</b>	
Heterocigoto	26 (76.5)
Homocigoto	8 (23.5)
<b>G542x, n=15</b>	
Heterocigoto	9 (60)
Homocigoto	6 (40)
<b>Clase de mutación, n=84</b>	
I clase	24 (28.5)
II Clase	41 (48.8)
III Clase	2 (2.3)
V Clase	2 (2.3)
No determinada	15 (17.8)
<b>Severidad según mutación, n=84</b>	
Mutación grave	53 (63.8)
Mutación leve	4 (4.8)
Gravedad no determinada	26 (31.3)

Tabla 4. Hallazgos de laboratorio al diagnóstico en los pacientes en control en la Clínica de Fibrosis Quística del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saénz Herrera” de Enero 2018 a Junio 2020.

Hallazgos de laboratorio al diagnóstico en los pacientes en control en la Clínica de Fibrosis Quística del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saénz Herrera” de Enero 2018 a Junio 2020 (n=83)	n (%)
<b>AST al diagnóstico, U/l.</b> Media (rango, d.e)	51 (244-5, 39.9)
<b>ALT al diagnóstico, U/l.</b> Media (rango, d.e)	36 (184-6, 35.8)
<b>GGT al diagnóstico, U/l.</b> Media (rango, d.e)	94, (322-9, 93.2)
<b>Bilirrubinas totales al diagnóstico, mg/dL</b> Media (rango, d.e)	3.5 (14-1. 3.49)
<b>Tiempo de tromboplastina al diagnóstico, segundos.</b> Media (rango, d.e)	40 (94-25, 17.6)
<b>Tiempo protrombina al diagnóstico, porcentaje.</b> Media (rango, d.e)	31 (100-13, 31.1)
<b>Vitamina D sérica al diagnóstico (ng/mL)</b> Media (rango, d.e)	117 (259-36, 61.8)
<b>Inmunoglobulina E sérica al diagnóstico (KUa/L)</b> Media (rango, d.e)	370 (2000-1, 547.5)

Tabla 5. Características nutricionales, manifestaciones gastrointestinales, endocrinológicas, psiquiátricas y abordaje terapéutico de los pacientes en control en la Clínica de Fibrosis Quística del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saénz Herrera” desde Enero 2018 a Junio 2020.

Características nutricionales, manifestaciones gastrointestinales, endocrinológicas y abordaje terapéutico de los pacientes en control en la Clínica de Fibrosis Quística del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saénz Herrera” desde Enero 2018 a Junio 2020. n=84	n (%)
<b>Estado nutricional, n=84</b>	
Eutrofia	71 (84.5)
Desnutrición	11 (13.1)
Obesidad	2 (2.4)
<b>Tipo de dieta, n=83</b>	
Hiperproteica e hipercalórica.	76 (91.6)
Corriente	7 (8.4)
<b>Suplementos vitamínicos, n=83</b>	
Utiliza	81 (97.6)
No utiliza	2 (2.4)
<b>Sodio oral, n=83</b>	
No utiliza	54 (65)
Utiliza	29 (35)
<b>Zinc oral, n=83</b>	
No utiliza	73 (88)
Utiliza	10 (12)
<b>Estado pancreático, n=83</b>	
Insuficiente	74 (89.1)
No insuficiente	9 (10.9)
<b>Dolor abdominal recurrente, n=83</b>	
No presente	79 (95.2)
Presente	4 (4.8)
<b>Tránsito intestinal lento, n=83</b>	
No presente	80 (96.4)
Presente	3 (3.6)
<b>Colelitiasis, n=83</b>	
No presente	72 (86.7)
Presente	11 (13.3)
<b>Diabetes asociada a FQ, n=83</b>	
No presente	78 (94)
Presente	5 (6)
<b>Intolerancia a carbohidratos, n=83</b>	
No presente	79 (95.2)
Presente	4 (4.8)
<b>Malabsorción de grasas, n=83</b>	
No presente	67 (80.7)
Presente	16 (19.3)
<b>Hepatopatía fibroquística, n=83</b>	
No presente	51 (61.5)
Presente	32 (38.5)
<b>Reflujo gastroesofágico, n=82</b>	
No presente	55 (67)
Presente	27 (33)

<b>Disfunción hepática, n=82</b>	
No presente	66 (80.5)
Presente	16 (19.5)
<b>Pancreatitis, n=82</b>	
No presente	82 (100)
<b>Osteoporosis, n=82</b>	
No presente	82 (100)
<b>Constipación, n=82</b>	
No presente	81 (98.7)
Presente	1 (1.3)
<b>Ileo meconial, n=84</b>	
Presente	12 (14.3)
No presente	72 (85.7)
<b>Trastorno psiquiátrico, n=82</b>	
No presente	74 (90.2)
Presente	8 (9.8)
<b>Clínica de adolescentes, n=82</b>	
Sin control	69 (84.1)
En control	13 (15.9)
<b>Enzimas pancreáticas, n=83</b>	
Utiliza	77 (92.7)
No utiliza	6 (7.3)
<b>Dosis de enzimas pancreáticas, (u/kg/d)</b>	
Media (Rango,d.e)	6964 (2700-40001, 4284.8)
<b>Ursodiol, n=83</b>	
No utiliza	72 (86.7)
Utiliza	11 (13.3)
<b>Insulina, n=83</b>	
No utiliza	80 (96.4)
Utiliza	3 (3.6)
<b>Omeprazol, n=83</b>	
No utiliza	45 (54.2)
Utiliza	38 (45.8)
<b>Proquinéticos, n=81</b>	
No utiliza	77 (95)
Utiliza	4 (5)

Tabla 6. Manifestaciones respiratorias y abordaje terapéutico de los pacientes en control en la Clínica de Fibrosis Quística del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saénz Herrera” desde Enero 2018 a Junio 2020.

Manifestaciones respiratorias y abordaje terapéutico de los pacientes en control en la Clínica de Fibrosis Quística del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saénz Herrera” desde Enero 2018 a Junio 2020. n=82	n (%)
<b>Enfermedad pulmonar, n=82</b>	
Leve	62 (75.6)
Moderada	8 (9.7)
Severa	12 (14.6)
<b>Síntomas respiratorios diarios, n=82</b>	
Ausentes	27 (33)
Presentes	55 (67)
<b>Tos en el último mes, n=82</b>	
Ausente	67 (81.7)
Presente	15 (18.3)
<b>Dificultad respiratoria diaria, n=80</b>	
Ausente	71 (88.8)
Presente	9 (11.1)
<b>Sibilancias diarias, n=82</b>	
Ausente	79 (96.3)
Presente	3 (3.6)
<b>Ejercicio, n=82</b>	
Sin limitaciones	70 (85.4)
Disnea leve	9 (11)
No tolera	3 (3.6)
<b>Hospitalizaciones en primer año de vida, n=82</b>	
Ameritó	55 (67)
No ameritó	27 (33)
<b>Oxígeno domiciliar, n=82</b>	
No amerita	77 (93.9)
Durante la noche	4 (4.9)
24 horas.	1 (1.2)
<b>Protocolos erradicación <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, n=81</b>	
Cero	14 (17.3)
Uno	18 (22.2)
Dos	24 (29.6)
Tres	24 (29.6)
Cuatro	1 (1.2)
<b>Colonización por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>, n=82</b>	
No colonizados	43 (54.4)
Colonizados	39 (47.6)
<b>Colonización por <i>Staphylococcus aureus</i>, n=82</b>	
No colonizados	64 (78)
Colonizados	18 (22)
<b>Colonización por Mycobacterias típicas, n=82</b>	
No colonizados	82 (100)
<b>Colonización por Mycobacterias atípicas, n=82</b>	
No colonizados	77 (93.9)
Colonizados	5 (6.1)

<b>Uso de percusión pulmonar, n=82</b>	45 (54.9)
Utiliza	37 (45.1)
No utiliza	
<b>Uso de dispositivos PEP, n=82</b>	58 (70.7)
Utiliza	24 (29.3)
No utiliza	
<b>Uso de chalecos, n=82</b>	4 (4.8)
Utiliza	78 (95.2)
No utiliza	
<b>Ejercicio aeróbico regular, n=82</b>	52 (63.4)
Realiza	30 (36.6)
No realiza	
<b>Neumotórax, n=83</b>	83 (100)
No presente	
<b>Enfermedad sinusal, n=83</b>	45 (54.2)
Presente	38 (45.8)
No presente	
<b>Uso de mucolíticos, n=83</b>	81 (97.6)
Utiliza	2 (2.4)
No utiliza	
<b>Solución hipertónica al 5%, n=83</b>	2 (2.4)
Utiliza	81 (97.6)
No utiliza	
<b>Solución hipertónica al 7%, n=83</b>	80 (96.4)
Utiliza	3 (3.6)
No utiliza	
<b>Pulmozyme, n=83</b>	2 (2.4)
Utiliza	81 (97.6)
No utiliza	
<b>Beclometasona inhalada, n=83</b>	68 (82)
Utiliza	15 (18)
No utiliza	
<b>Beclometasona intranasal, n=83</b>	79 (95.2)
Utiliza	4 (4.8)
No utiliza	
<b>Montelukast, n=83</b>	16 (19.3)
Utiliza	67 (80.7)
No utiliza	
<b>Formoterol, n=83</b>	2 (1.2)
Utiliza	82 (98.8)
No utiliza	
<b>Loratadina, n=83</b>	20 (24.1)
Utiliza	63 (75.9)
No utiliza	
<b>Salbutamol, n=83</b>	75 (90.4)
Utiliza	8 (9.6)
No utiliza	
<b>Terapia de supresión crónica, n=83</b>	40 (48.2)
Utiliza	43 (51.8)
No utiliza	
<b>Terapia de supresión crónica modificada, n=83</b>	3 (3.6)
Utiliza	80 (96.4)
No utiliza	

<b>Lavados nasales diarios, n=83</b>	47 (56.6)
Utiliza	36 (43.4)
No utiliza	

Tabla 7. Aspectos microbiológicos de los pacientes en control en la Clínica de Fibrosis Quística del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saénz Herrera” desde Enero 2018 a Junio 2020.

Aspectos microbiológicos de los pacientes en control en la Clínica de Fibrosis Quística del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saénz Herrera” desde Enero 2018 a Junio 2020. (n=83)	n (%)
<b>Reporte de último cultivo durante 2018, n=77</b>	
<i>Staphylococcus aureus</i> meticilino resistente	19 (24.7)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8 (10.4)
<i>Staphylococcus aureus</i> meticilino sensible	6 (7.8)
<i>Haemophilus influenzae</i>	1 (1.3)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (1.3)
<i>Moraxhella catarrhalis</i>	1 (1.3)
<i>Mycobacterium abscessus</i>	1 (1.3)
Negativo	40 (52)
<b>Reporte de resistencias microbiológicas durante 2018, n=37</b>	
Sensible	9 (24.3)
Resistente	24 (64.9)
Multirresistente	4 (10.8)
<b>Reporte de último cultivo durante 2019, n=82</b>	
<i>Staphylococcus aureus</i> meticilino resistente	17 (20.7)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	17 (20.7)
<i>Staphylococcus aureus</i> meticilino sensible	6 (7.3)
<i>Escherichia coli</i>	3 (3.6)
Microbiota comensal	3 (3.6)
<i>Mycobacterium abscessus</i>	1 (1.2)
Negativo	35 (42.7)
<b>Reporte de resistencias microbiológicas durante 2019, n=44</b>	
Sensible	9 (20.4)
Resistente	32 (72.7)
Multirresistente	3 (6.9)
<b>Reporte de último cultivo durante 2020, n=73</b>	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	13 (17.9)
<i>Staphylococcus aureus</i> meticilino resistente	10 (13.8)
Microbiota comensal	6 (8.3)
<i>Staphylococcus aureus</i> meticilino sensible	4 (5.5)
<i>Escherichia coli</i>	1 (1.3)
<i>Haemophilus parainfluenzae</i>	1 (1.3)
<i>Proteus mirabilis</i>	1 (1.3)
<i>Mycobacterium abscessus</i>	1 (1.3)
<i>Candida parapsilopsis</i>	1 (1.3)
Negativo	35 (48)
<b>Reporte de resistencias microbiológicas durante 2020, n=37</b>	
Sensible	11 (29.7)
Resistente	23 (62.2)
Multirresistente	3 (8.1)

Tabla 8. Comparación de hallazgos clínicos en base a la severidad de las mutaciones en los pacientes en control en la Clínica de Fibrosis Quística del Hospital Nacional de Niños del “Dr. Carlos Saénz Herrera” de Enero de 2018 a Junio de 2020.

	Mutación grave n(%)	Mutación no grave n(%)	OR (IC 95%)	P
Edad al diagnóstico, media (IC 95%)	10.1 (3.7)	33.59 (10.5)	-	-
Cirugía en periodo neonatal, n(%)	10 (19.2)	3 (11.5)	1.8 (0.4-11.2)	0.39
AST al diagnóstico, media, UI/l. (IC 95%)	51.9 (36.5)	51.8 (32.3)	-	0.9
ALT al diagnóstico, media, UI/l (IC 95%)	38.3 (23.9)	33.1 (18.3)	-	0.6
GGT al diagnóstico, media, UI/l (IC 95%)	98.7 (57.1)	78.9 (8.4)	-	0.5
Bilirrubinas al diagnóstico, media, mg/dL (IC 95%)	3.2 (1.9)	4 (1.9)	-	0.4
Tiempo de trombotoplastina al diagnóstico, media, segundos. (IC 95%)	39.6 (30.8)	40.5 (49.4)	-	0.8
Tiempo de protrombina al diagnóstico, media, porcentaje. (IC 95%)	73 (30.6)	65 (32.2)	-	0.4
Vitamina D al diagnóstico, media, ng/mL. (IC 95%)	130 (77.8)	98 (20.9)	-	0.3
IgE al diagnóstico, media, KUa/L. (IC 95%)	219 (349.9)	521 (683.9)	-	0.2
Radiografía de tórax anómala al diagnóstico, n(%)	12 (15.3)	8 (10.2)	0.9 (0.24-2.62)	0.65

Anomalías en TAC de tórax, n(%)	35 (50)	19 (27.1)	1.1 (0.28-4.00)	0.8
Bronquiectasias en TAC de tórax, n(%)	38 (56.7)	18 (26.8)	1.7 ( 0.36-7.92)	0.3
Desnutrición proteico-calórica, n(%)	7 (8.6)	4 (4.9)	0.8 (0.20-4.61)	0.8
Enfermedad pulmonar moderada o severa, (n%)	16 (19.5)	5 (6.1)	1.9 (0.58-7.83)	0.2
Hospitalizaciones en primer año de vida, n(%)	39 (47.5)	15 (18.2)	2.6 (0.87 – 7.66)	0.05
Más de dos protocolos de erradicación para <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , n(%)	38 (46.9)	13 (16.1)	2.9 (1.01-8.43)	0.02
Colonización por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , n(%)	28 (34.1)	11 (13.4)	1.8 (0.6-5.12)	0.2

Tabla 9. Comparación de hallazgos clínicos en base a la realización del diagnóstico por medio de tamizaje neonatal en los pacientes en control en la Clínica de Fibrosis Quística del Hospital Nacional de Niños del “Dr. Carlos Saénz Herrera” de Enero de 2018 a Junio de 2020.

	Diagnóstico por tamizaje neonatal	Diagnóstico por clínica	OR (IC 95%)	P
Edad al diagnóstico, media (IC 95%)	1.45 (0.64-2.26)	28 (14.6-42.3)	-	-
Cirugía en periodo neonatal, n(%)	4 (5)	9 (11.2)	0.42 (0.42-8.35)	0.4
AST al diagnóstico, media U/l. (IC 95%)	41.12 (35.4-46.7)	60 (39.3-80.6)	-	-
ALT al diagnóstico, media U/l. (IC 95%)	24.16 (16.9-31.3)	47 (29.3-64.6)	-	-
GGT al diagnóstico, media U/l. (IC 95%)	108.6 (72.5-144.8)	70.9 (3.45-138.3)	-	-
Bilirrubinas al diagnóstico, media mg/dL. (IC 95%)	4.1 (2.2-5.9)	3.1 (1.8-4.4)	-	-
Tiempo de tromboplastina al diagnóstico, media, segundos. (IC 95%)	38.5 (31.1-45.9)	40.9 (32.4-49.4)	-	-
Tiempo de protrombina al diagnóstico, media, porcentaje. (IC 95%)	73.5 (52.3-94.6)	68.2 (56.3-80.2)	-	-
Vitamina D al diagnóstico, media, ng/mL..(IC 95%)	128.8 (77.1-180.6)	99.8 (20.2-179.3)	-	-
IgE al diagnóstico, media, KUa/L. (IC 95%)	52.6 (34-139.4)	514.8 (103-925.8)	-	-
Radiografía de tórax anómala al diagnóstico, n(%)	4 (12.5)	16 (33.3)	.28 (0.06-1.04)	0.03

Anomalías en TAC de tórax, n(%)	13 (18.5)	41 (58.5)	.24 (0.64-0.92)	0.01
Bronquiectasias en TAC de tórax, n(%)	14 (20.9)	42 (62.7)	5.25 (1.14 – 27.51)	0.01
Desnutrición proteico-calórica, n(%)	3 (3.6)	8 (9.6)	1.8 (0.40-11.88)	0.3
Enfermedad pulmonar moderada o severa. (n%)	0 (0)	20 (14.7)	-	0.002
Hospitalizaciones en primer año de vida, n(%)	28 (34.1)	27 (32.9)	.21 (0.05-0.72)	.004
Más de dos protocolos de erradicación para <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , n(%)	17 (20.2)	35 (41.6)	2.05 (0.75-5.59)	0.11
Colonización por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , n(%)	9 (10.9)	30 (36.5)	4.2 (1.47-12.42)	0.002
Colonización por <i>Staphylococcus aureus</i> , n(%)	3 (3.6)	15 (18.2)	4.4 (1.07 – 25.64)	0.02
Diabetes asociada a fibrosis quística, n(%)	1 (1.2)	4 (1.8)	2.7 (0.25-141.22)	0.35
Hepatopatía fibroquística, n(%)	7 (8.4)	25 (30.1)	3.7 (1.25-11.88)	0.008
Enfermedad sinusal, n(%)	14 (16.8)	31 (37.3)	2.21 (0.82-5.98)	0.07
FEV 1 mayor al 60%, n(%)	4 (10.2)	24 (61.5)	-	0.18

Tabla 10. Comparación de hallazgos clínicos en base a la colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa* en los pacientes en control en la Clínica de Fibrosis Quística del Hospital Nacional de Niños del “Dr. Carlos Saénz Herrera” de Enero de 2018 a Junio de 2020.

	Colonización por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .	No colonización por <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	OR (IC 95%)	P
Edad al diagnóstico, media (IC 95%)	156 (138.8-173.2)	86.3 (67.4-105.2)	-	-
Cirugía en periodo neonatal, n(%)	6 (7.5)	6 (7.5)	1.16 (0.27-4.82)	0.8
Radiografía de tórax anómala al diagnóstico, n(%)	13 (16.4)	6 (7.5)	0.28 (0.07-0.96)	0.02
Diagnóstico por tamizaje neonatal, n(%)	9 (10.9)	30 (36.5)	4.2 (1.47-12.42)	0.002
Anomalías en TAC de tórax, n(%)	33 (47.8)	20 (28.9)	.27 (0.06-1.03)	0.02
Bronquiectasias en TAC de tórax, n(%)	35 (53)	20 (30.3)	17.5 (2.12-780.4)	0.0009
Desnutrición proteico-calórica, n(%)	3 (3.7)	7 (8.7)	.42 (0.06 – 2.08)	0.23
Enfermedad pulmonar moderada o severa, (n%)	17 (20.7)	3 (3.65)	9.8 (2.50-59.10)	0.0001
Hospitalizaciones en primer año de vida, n(%)	23 (28)	32 (39)	0.49 (0.17-1.38)	0.13
Colonización por <i>Staphylococcus aureus</i> , n(%)	13 (15.8)	5 (6.1)	3.8 (1.08-15.07)	0.01

## Anexos.

### Anexo 1 – Hoja de recolección de datos.

#### HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS

#### Protocolo de investigación

#### HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con Fibrosis Quística en control en el servicio de Neumología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saénz Herrera” desde el 1 de enero de 2018 al 30 de junio de 2020.”

#### Investigador principal:

Dr. Manuel Soto Martínez (Médico asistente especialista en Neumología Pediátrica) teléfono: 2523-3600 ext. 3430

#### Investigador secundario:

Dr. Gabriel Monge Espinoza (Médico residente de pediatría) teléfono: 83099372

#### Investigador secundario:

Dra. Gloriana Loría Chavarría (Médico asistente especialista en Neumología Pediátrica)  
Teléfono: 2523-3600 ext.3430

#### Criterios de inclusión – Debe cumplir con todos los criterios para ser incluido

- Paciente menor de 18 años, con diagnóstico de Fibrosis Quística.
- En control en el servicio de Neumología del Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Saénz Herrera”

#### Criterios de exclusión – No puede ser incluido si cumple con alguno de estos criterios

- Pacientes que tengan menos del 50% de la información requerida en el expediente.

#### Información general

- ID Paciente: \_\_\_\_\_
- Fecha de nacimiento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_
- Edad de paciente: \_\_\_\_\_ meses.
- Sexo:  1- Masculino  2- Femenino
- Estado:  1-Vivo  2-Muerto.
- Fecha de muerte: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_
- Causa de muerte:  1-Respiratoria  2- Infecciosa  3-Gastrointestinal  4-Otra.
- Nacionalidad:  1-Costarricense  2- Nicaraguense.  3-Otra: \_\_\_\_\_
- Provincia:  1-San José  2-Alajuela  3-Cartago  4-Heredia  5-Guanacaste  6-Puntarenas  7-Limón

#### Social

- Cuidador principal:  1-Padre  2-Madre  3- Abuelos  4-Institucionalizado  5- Otro.
- Edad cuidador: \_\_\_\_\_ años.
- Escolaridad cuidador:  1-Analfabeto  2- Escuela incompleta  3-Secundaria incompleta.  4-Universidad incompleta  5- Universitario.
- Estado marital:  1-Soltero  2-Unión libre  3-Casado  4-Divorciado  5-Viudo  6- Otro: \_\_\_\_\_
- Ingresos mensuales:  1-Menor al mínimo.  2-Mayor al mínimo.
- Seguro:  1-Independiente  2-Voluntario  3- Estado  4-Beneficio familiar.
- Casa propia:  1-Si.  2-No.
- Fumado pasivo:  1-Si.  2-No.
- Problema social:  1-Si  2-No.
- Hacimiento:  1-Si  2-No.
- Escolaridad paciente:  1-No asiste.  2-Guardería.  3-Escuela.  4-Colegio

- Condiciones hogar: 1-Adecuadas. 2-No adecuadas.
- Vacunación: 1-Al día 2-Incompleto.
- Número de hermanos: \_\_\_\_\_
- Hermanos con Fibrosis Quística: \_\_\_\_\_

#### Antecedentes perinatales

- Diagnóstico prenatal: 1-Si 2-No.
- Edad gestacional: \_\_\_\_\_ Semanas.
- Peso al nacer: \_\_\_\_\_ gramos.
- Cirugía neonatal: 1-Si 2-No.
- Tipo de cirugía: 1-Atresia intestinal 2-Obstrucción intestinal 3-Cardíaca 4-Otra: \_\_\_\_\_

#### Diagnóstico

- Edad diagnóstico: \_\_\_\_\_ meses.
- Tamizaje neonatal: 1-Alterado. 2-No alterado.
- Primer IRT: \_\_\_\_\_
- Segundo IRT: \_\_\_\_\_
- Cloruros en sudor 1: \_\_\_\_\_
- Cloruros en sudor 2: \_\_\_\_\_
- Cloruros en sudor 3: \_\_\_\_\_
- Cloruros en sudor 4: \_\_\_\_\_
- Técnica utilizada: 1-GC 2-Macroducto 3-Otro.
- Mutación 1: \_\_\_\_\_
- Mutación 2: \_\_\_\_\_
- Genética: 1-Homocigoto 2-Heterocigoto 3-No mutaciones detectadas
- Clínica al diagnóstico: 1-Falla para progresar 2-Hemóptisis 3-Infecciones recurrentes 4-Malabsorción 5-Obstrucción intestinal 6-Deshidratación 7-Otra: \_\_\_\_\_
- Sodio sérico al diagnóstico: \_\_\_\_\_mEq/L.
- Cloruro sérico al diagnóstico: \_\_\_\_\_mEq/L
- AST al diagnóstico: \_\_\_\_\_
- ALT al diagnóstico: \_\_\_\_\_
- GGT al diagnóstico: \_\_\_\_\_
- Bilirrubinas al diagnóstico: \_\_\_\_\_
- TPT: al diagnóstico: \_\_\_\_\_ segs.
- TP% al diagnóstico: \_\_\_\_\_%
- Vitamina D al diagnóstico: \_\_\_\_\_
- IgE sérica al diagnóstico: \_\_\_\_\_
- Ultrasonido de abdomen al diagnóstico: 1-Normal. 2-Anormal. 8-No se realizó.
- Hallazgos US de abdomen: 1-Hepatomegalia. 2-Esplenomegalia 3-Hepatoesplenomegalia 4-Obstrucción intestinal. 5-Malformación urinaria. 6-Otro: \_\_\_\_\_
- Radiografía de tórax al diagnóstico: 1-Normal. 2-Anormal. 8-No se realizó.
- TAC de tórax 1: 1-Normal. 2-Anormal. 8-No se realizó.
- Bronquiectasias: 1-Si. 2-No
- Atrape aéreo: 1-Si. 2-No
- Malformación vascular: 1-Si. 2-No
- TAC de tórax 2: 1-Normal. 2-Anormal. 8-No se realizó.
- Bronquiectasias: 1-Si. 2-No
- Atrape aéreo: 1-Si. 2-No
- Malformación vascular: 1-Si. 2-No

#### Estado nutricional.

- Estado nutricional: 1-Eutrofia 2-Desnutrición 3-Obesidad.
- Percentil IMC: \_\_\_\_\_
- Percentil Peso/Talla: \_\_\_\_\_
- Dieta actual: 1-Corriente 2-Hiperproteica e hipercalórica 3-Hiperproteica. 4-Hipercalórica 5-Hipocalórica 6-Otra: \_\_\_\_\_
- Vía de alimentación: 1-Oral 2-Sonda 3-Gastrostomía 4-Otro: \_\_\_\_\_
- Suplementos orales: 1-Si 2-No.
- Vitaminas: 1-Si 2-No.
- Ácidos grasos: 1-Si 2-No.
- Sodio: 1-Si 2-No.
- SRO: 1-Si 2-No.
- Zinc: 1-Si 2-No.
- Otro: 1-Si 2-No. \_\_\_\_\_

### Condición pulmonar.

- Enfermedad pulmonar actual: 1-Leve 2-Moderado 3-Grave.
- Síntomas respiratorios diarios: 1-Si 2-No.
- Tos: 1-Si 2-No.
- Dificultad respiratoria diaria: 1-Si 2-No.
- Sibilancias diarias: 1-Si 2-No.
- Ejercicio: 1-Sin limitaciones 2-Disnea leve 3-No puede realizar.
- Hospitalización en el primer año de vida por problemas respiratorios: 1-Si 2-No.
- Oxígeno domiciliar: 0-No 1-En las noches 2-24 horas.
- Protocolos erradicación *Pseudomonas aeruginosa*: \_\_\_\_\_ total
- Colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa*: 1-Si 2-No.
- Colonización por *Staphylococcus aureus*: 1-Si 2-No.
- Colonización por Micobacterias típicas: 1-Si 2-No.
- Colonización por Micobacterias atípicas: 1-Si 2-No.

### Terapia respiratoria

- Percusión: 1-Si 2-No.
- Dispositivo PEP: 1-Si 2-No.
- Percutor o vibrador mecánico: 1-Si 2-No.
- Chaleco: 1-Si 2-No.
- Ejercicio aeróbico regular: 1-Si 2-No.
- Tipo de ejercicio aeróbico: \_\_\_\_\_
- Espirometrías:

Fecha	FEV1	FVC%

### Condición gastrointestinal y endocrinológica.

- Estado pancreático: 1-Suficiente 2-Insuficiente.
- Dolor abdominal recurrente: 1-Si 2-No.
- Tránsito intestinal lento: 1-Si 2-No
- Colelitiasis: 1-Si 2-No.
- Diabetes relacionada a Fibrosis Quística: 1-Si 2-No. 3-En estudio.
- Intolerancia a la glucosa: 1-Si 2-No.
- Malabsorción de grasas: 1-Si 2-No
- Hepatopatía fibroquística: 1-Si 2-No.

### Otros

- Hemóptisis. 1-Si 2-No
- Neumotórax. 1-Si 2-No
- Enfermedad sinusal: 1-Si 2-No
- FESS: 0-Cero 1-Uno 2- Dos 3-Tres
- Fecha último FESS: \_\_\_\_\_
- Reflujo gastroesofágico: 1-Si 2-No
- Disfunción hepática: 1-Si 2-No
- Pancreatitis: 1-Si 2-No
- Obstrucción intestinal distal: 1-Si 2-No
- Osteoporosis: 1-Si 2-No
- Constipación: 1-Si 2-No
- Hipertensión arterial pulmonar: 1-Si 2-No
- Trastorno psiquiátrico: 1-Si 2-No
- Atención en clínica de adolescentes: 1-Si 2-No

Tratamientos:

- Mucolíticos: 1-Si 2-No
- Solución hipertónica al 3%: 1-Si 2-No
- Solución hipertónica al 5%: 1-Si 2-No
- Solución hipertónica al 7%: 1-Si 2-No
- Pulmozyme: 1-Si 2-No
- Solución hipertónica más pulmozyme: 1-Si 2-No
- Beclometasona inhalada: 1-Si 2-No
- Belcometasona intranasal: 1-Si 2-No
- Montelukast: 1-Si 2-No
- Formoterol: 1-Si 2-No
- Loratadina: 1-Si 2-No
- Salbutamol: 1-Si 2-No
- Terapia de supresión crónica: 1-Si 2-No
- Terapia de supresión crónica modificada: 1-Si 2-No
- Lavados nasales: 1-Si 2-No
- Esteroides orales: 1-Si 2-No
- Enzimas pancreáticas: 1-Si 2-No
- Dosis de enzimas pancreáticas: \_\_\_\_ UI/kg.
- Ursodiol: 1-Si 2-No
- Insulina: 1-Si 2-No
- Dosis de insulina: \_\_\_\_ UI.
- Omeprazol: 1-Si 2-No
- Proquinéticos: 1-Si 2-No

Microbiología:

2018	Tipo de muestra <input type="checkbox"/> 1-Lavado broncoalveolar. <input type="checkbox"/> 2-Aspirado nasofaríngeo <input type="checkbox"/> 3-Otro: _____	Germén:	Resistencia <input type="checkbox"/> 1-Sensible. <input type="checkbox"/> 2-Resistente <input type="checkbox"/> 3-Multirresistente
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			

--	--	--

2019	Tipo de muestra <input type="checkbox"/> 1-Lavado broncoalveolar. <input type="checkbox"/> 2-Aspirado nasofaríngeo <input type="checkbox"/> 3-Otro: _____	Germén:	Resistencia <input type="checkbox"/> 1-Sensible. <input type="checkbox"/> 2-Resistente <input type="checkbox"/> 3-Multirresistente
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			

2020	Tipo de muestra <input type="checkbox"/> 1-Lavado broncoalveolar. <input type="checkbox"/> 2-Aspirado nasofaríngeo <input type="checkbox"/> 3-Otro: _____	Germén:	Resistencia <input type="checkbox"/> 1-Sensible. <input type="checkbox"/> 2-Resistente <input type="checkbox"/> 3-Multirresistente
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			

Hospitalizaciones

	Exacerbaciones respiratorias.
2018	
2019	
2020	

	Electivas
2018	
2019	

--	--	--

2020	
------	--

Anexo 2 – Formulario de autorización de investigación.



**CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL**  
 Comité Ético Científico  
 Hospital Nacional de Niños  
 Teléfono: 2523-3600 Ext. 3517

25 de noviembre del 2020  
 CEC-HNN-354-2020

**FORMULARIO COM-I**  
**AUTORIZACIÓN DE INVESTIGACIÓN**

CERTIFICADO # CEC-HNN-027-2020

Tipo de solicitud:	Aprobación de protocolo por primer vez.
Número de sesión:	CEC-HNN-031-2020
Fecha sesión:	20 de noviembre del 2020.
Nombre de los miembros del Comité que participaron en la revisión de este protocolo de investigación:	Dra. Gabriela Ivankovich Escoto, Dr. Fred Cavallo Aita, Dr. Sixto Bogantes Ledezma, Licda. Marlyn Soto Cruz y Dr. Carlos Rodríguez Rodríguez.
Título de la investigación:	Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con fibrosis quística en control en el servicio de Neumología del Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera" desde enero de 2018 hasta el 30 de junio de 2020.
Número protocolo CCSS:	CEC-HNN-027-2020
Nombre del investigador principal:	Dr. Manuel Soto Martínez
Nombre de los sub-investigadores:	Dra. Gloriana Loria Chavarría y Dr. Gabriel Monge Espinoza.
Nombre del patrocinador:	NO APLICA
Número de protocolo del patrocinador (si aplica):	NO APLICA
Nombre del CRO (si aplica):	NO APLICA
Nombre del coordinador (si aplica):	NO APLICA
Nombre del tutor institucional (solo para investigaciones para optar por un título académico):	NO APLICA
Nombre de centro(s) asistencia(l)es donde se realizará la investigación:	Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera"
Número de participantes propuesto por centro(s) asistencia(l)es:	100 participante.
Duración de la investigación (en meses):	12 meses
Versión del protocolo revisado:	Versión 2.0 / 20 de noviembre del 2020
Versión del consentimiento informado para casos y controles revisado (si aplica):	NO APLICA, SOLICITA EXCEPCIÓN Versión 2.0 / 20 de noviembre del 2020.
Versión del asentimiento informado revisado (si aplica):	NO APLICA, SOLICITA EXCEPCIÓN Versión 2.0 / 20 de noviembre del 2020.
Versión del anuncio de publicidad revisado (si aplica):	NO APLICA
Resolución del comité	Resolución del comité: APROBADO, esta recomendación es válida hasta NOVIEMBRE 2021.



--	--	--

### Referencias.

1. Cystic Fibrosis Foundation. 2019 Patient Registry: Annual Data Report. Available at: <https://www.cff.org/Research/Researcher-Resources/Patient-Registry/2019-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>
2. Andersen DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease. *Am J Dis Child* 1938;56:344
3. Davis P. Cystic Fibrosis since 1938, *Am J Respir Crit Care Med*. 2006, Vol 173. pp 475–482.
4. VanDevanter R, Kahle J, O’Sullivan A, Sikirica S, Hodgkins P. Cystic fibrosis in young children: A review of disease manifestation, progression, and response to early treatment. *J. Cyst Fibros*. 2015, 01244.
5. Boyle MP, De Boeck K. A new era in the treatment of cystic fibrosis: Correction of the underlying CFTR defect. *Lancet Respir Med*. 2013;1(2):158. Epub 2013 Jan 30.
6. Brown S, White R, Tobin P. Keep them breathing: Cystic fibrosis pathophysiology, diagnosis, and treatment. *JAAPA*. May 2017, Vol. 30, Number 5.
7. Bergeron C, Cantin A. Cystic Fibrosis: Pathophysiology of lung disease. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019, vol 40. 715-726.
8. Farrell PM, White TB, Ren CL, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr* 2017; 181S:S4.
9. De Boeck K, et al. The diagnosis of cystic fibrosis. *Presse Med*. 2017. Vol 46.6 Pt2, e97-e108.
10. Thursfield R. et al. Airway inflammation is present by 4 months in CF infants diagnosed on newborn screening. *Thorax*. 2012;67: A40-A41.
11. Lindsay J. Caverly & John J. LiPuma Cystic fibrosis respiratory microbiota: unraveling complexity to inform clinical practice. *Expert Rev Respir Med* . 2018. 12:10, 857-865.
12. Douglas TA, Brennan S, Gard S, Berry L, Gangell C, Stick SM, et al. Acquisition and eradication of *P. aeruginosa* in young children with cystic fibrosis. *Eur. Respir. J* 2009;33(2):305-11.
13. Ranganathan S, Hall G, Sly P, Stick S, Douglas T. Early Lung Disease in Infants and Preschool Children with Cystic Fibrosis. What Have We Learned and What Should We Do about It? *Am J Respir Crit Care Med*. 2018, Jun 15;195(12):1567-1575

--	--	--

14. Le C, McCrary H, Chang E. Cystic Fibrosis Sinusitis. *Adv Otorhinolaryngol*. Basel, Karger, 2016, vol 79, pp 29–37
15. Elborn J. Cystic fibrosis. *The Lancet*. 2016, vol. 388, issue 10059, P2519-2531.
16. Singh V, Schwarzenberg S. Pancreatic insufficiency in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros*. 16 (2017) S70-S78.
17. Guarner L, Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia pancreática exocrina en el paciente con fibrosis quística. *Gastroenterol Hepatol*. 2005;28(Supl 2):29-32
18. K. Natasha, Surana P, Koh C. Liver disease in patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Gastroenterol* 2018, 34:000–000
19. Lewindon PJ, Shepherd RW, Walsh MJ, et al. Importance of hepatic fibrosis in cystic fibrosis and the predictive value of liver biopsy. *Hepatology* 2011; 53:193–201
20. Woodruff SA, Sontag MK, Accurso FJ, et al. Prevalence of elevated liver enzymes in children with cystic fibrosis diagnosed by newborn screen. *J Cyst Fibros* 2017; 16:139–14
21. Lindblad A, Glaumann H, Strandvik B. Natural history of liver disease in cystic fibrosis. *Hepatology* 1999; 30:1151–1158.
22. Debray D, Kelly D, Houwen R, et al. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Cyst Fibros* 2011; 10:S29–S36.
23. Ooi C, Durie P. Cystic fibrosis from the gastroenterologist’s perspective. *Gastroenterology & Hepatology*, 2016, Vol. 13.
24. Efrati, O. et al. Meconium ileus in patients with cystic fibrosis is not a risk factor for clinical deterioration and survival: the Israeli Multicenter Study. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2010, 50, 173–178.
25. Canny J, Brookes A, Bowley D. Distal intestinal obstruction syndrome and colonic pathologies in Cystic Fibrosis. *Br J Hosp Med.*, Jan 2017, Vol 78, No 1.
26. Maqbool A, Pauwels A. Cystic fibrosis and gastroesophageal reflux disease. *J Cyst Fibros*. 2017, Vol 16. S2-S13.
27. Lewis C, Blackman SM, Nelson A, et al. Diabetes-related mortality in adults with cystic fibrosis. Role of genotype and sex. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(2):194-200.

--	--	--

28. Koch C, Rainisio M, Madessani U, et al. Presence of cystic fibrosis-related diabetes mellitus is tightly linked to poor lung function in patients with cystic fibrosis: data from the European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2001; 32(5):343-35
29. Jim R. Cystic Fibrosis-Related Diabetes in Children: An Update. *Pediatr Ann.*2016;45(9):e321-e326
30. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, et al. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Care.* 2010;33(12):2697-270
31. Haworth M. Bone health and disease in Cystic Fibrosis. *Paed. Respir. Rev.* 2016, Aug. Suppl:2-5.
32. Ahmad A, Patrizio P. Cystic fibrosis and fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2013, 25:167-172.
33. Rafeeq M, Sayed H. Cystic fibrosis: current therapeutic targets and future approaches. *Transl Med* 2017;15:84.
34. Heltshe SL, Goss CH, Thompson V, et al. Short-term and longterm response to pulmonary exacerbation treatment in cystic fibrosis. *Thorax* 2016;71(03):223–229
35. Jones AP, Wallis C. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Mar 17;(3):CD001127. doi: 10.1002/14651858.CD001127.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4:CD001127. PMID: 20238314.
36. Wagener JS, Kupfer O. Dornase alfa (Pulmozyme). *Curr Opin Pulm Med.* 2012 Nov ;18(6):609-14.
37. McIlwaine MP, Lee Son NM, Richmond ML. Physiotherapy and cystic fibrosis: what is the evidence base? *Curr Opin Pulm Med.* 2014 Nov;20(6):613-7.
38. Chaves CR, Britto JA, Oliveira CQ, Gomes MM, Cunha AL. Association between nutritional status measurements and pulmonary function in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol.* 2009 May;35(5):409-14. English, Portuguese.
39. Somaraju URR, Solis-Moya A. Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Aug 5;8(8):CD008227.
40. Brownell JN, Bashaw H, Stallings VA. Growth and Nutrition in Cystic Fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019 Dec;40(6):775-791.
41. Gabel ME, Galante GJ, Freedman SD. Gastrointestinal and Hepatobiliary Disease in Cystic Fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019 Dec;40(6):825-841.

--	--	--

42. Boëlle PY, Debray D, Guillot L, Clement A, Corvol H; French CF Modifier Gene Study Investigators. Cystic Fibrosis Liver Disease: Outcomes and Risk Factors in a Large Cohort of French Patients. *Hepatology*. 2019 Apr;69(4):1648-1656.
43. Clancy JP, Cotton CU, Donaldson SH, Solomon GM, VanDevanter DR, Boyle MP, Gentzsch M, Nick JA, Illek B, Wallenburg JC, Sorscher EJ, Amaral MD, Beekman JM, Naren AP, Bridges RJ, Thomas PJ, Cutting G, Rowe S, Durmowicz AG, Mense M, Boeck KD, Skach W, Penland C, Joseloff E, Bihler H, Mahoney J, Borowitz D, Tuggle KL. CFTR modulator theratyping: Current status, gaps and future directions. *J Cyst Fibros*. 2019 Jan;18(1):22-34.
44. Balfour-Lynn IM, King JA. CFTR modulator therapies - Effect on life expectancy in people with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2020 May 26:S1526-0542(20)30081-6
45. Rogers GB, Taylor SL, Hoffman LR, Burr LD. The impact of CFTR modulator therapies on CF airway microbiology. *J Cyst Fibros*. 2020 May;19(3):359-364.
46. Solis-Moya A, Gutierrez-S J. Fibrosis quística. *Acta méd. costarric* 2003;45 suppl.1 :42-48
47. Murillo C, Gutiérrez J. Expresión fenotípica en pacientes con fibrosis quística. *Acta pediát Costarric* 2009;21, número 1:26-32.
48. Sweezey NB, Ratjen F. The cystic fibrosis gender gap: potential roles of estrogen. *Pediatr Pulmonol*. 2014 Apr;49(4):309-17.
49. Escobar MA, Grosfeld JL, Burdick JJ, Powell RL, Jay CL, Wait AD, West KW, Billmire DF, Scherer LR 3rd, Engum SA, Rouse TM, Ladd AP, Rescorla FJ. Surgical considerations in cystic fibrosis: a 32-year evaluation of outcomes. *Surgery*. 2005 Oct;138(4):560-71; discussion 571-2.
50. Accurso FJ, Sontag MK, Wagener JS. Complications associated with symptomatic diagnosis in infants with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2005 Sep;147(3 Suppl):S37-41.
51. Ramsey KA, Ranganathan S, Park J, Skoric B, Adams AM, Simpson SJ, Robins-Browne RM, Franklin PJ, de Klerk NH, Sly PD, Stick SM, Hall GL; AREST CF. Early respiratory infection is associated with reduced spirometry in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Nov 15;190(10):1111-6.
52. Tepper LA, Ciet P, Caudri D, Quittner AL, Utens EM, Tiddens HA. Validating chest MRI to detect and monitor cystic fibrosis lung disease in a pediatric cohort. *Pediatr Pulmonol*. 2016 Jan;51(1):34-41.

--	--	--

53. Corey M, McLaughlin FJ, Williams M, et al. A comparison of survival, growth and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. *J Clin Epidemiol* 1988;41: 588–91.
54. Ahern S, Dean J, Liman J, Ruseckaite R, Burke N, Gollan M, Keatley L, King S, Kotsimbos T, Middleton PG, Schultz A, Wainwright C, Wark P, Bell S. Redesign of the Australian Cystic Fibrosis Data Registry: a multidisciplinary collaboration. *Paediatr Respir Rev*. 2020 Mar 26:S1526-0542(20)30028-2.
55. Zolin A, Orenti A, Naehrlich L, Jung A, van Rens J et al. ECFSPR Annual Report 2018.
56. Chacko A, Wen SCH, Hartel G, Kapur N, Wainwright CE, Clark JE. Improved Clinical Outcome After Treatment of Mycobacterium abscessus Complex Pulmonary Disease in Children With Cystic Fibrosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2019 Jul;38(7):660-666.
57. Quittner AL, Saez-Flores E, Barton JD. The psychological burden of cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2016 Mar;22(2):187-91.