



Trabajo de Fin de Grado
Grado en Medicina

Fibrosis Quística
Análisis de la casuística pediátrica del
Hospital Universitario Donostia

Autor:
Elsa Arruti Pérez
Director:
Eduardo González Pérez-Yarza

PRÓLOGO

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad genética grave con patrón de herencia autosómico recesivo más frecuente en la población de origen europeo, aunque con una incidencia muy variable a nivel mundial. La causa de la enfermedad es la mutación en el gen de la proteína CFTR, la cual constituye un canal transmembrana de cloro presente en las células de las glándulas secretoras. La alteración del transporte de electrolitos a través de las membranas celulares, particularmente de iones cloruro, es la anomalía principal en la FQ. Como consecuencia de esta alteración, las secreciones de las glándulas exocrinas de diversos órganos como son páncreas, glándulas salivares y el aparato respiratorio, son anormalmente espesas, lo que produce obstrucción, inflamación y posterior destrucción.

La FQ es una enfermedad multisistémica, de evolución crónica, progresiva y mayoritariamente letal. Las manifestaciones cardinales incluyen la enfermedad pulmonar crónica y la insuficiencia pancreática exocrina, que provocan insuficiencia respiratoria, desnutrición y retraso pondoestatural. Previo al cribado neonatal, el diagnóstico de sospecha de la enfermedad se llevaba a cabo por los signos y síntomas compatibles, aunque hoy en día se realiza el *screening* de FQ a todos los recién nacidos, lo que permite un diagnóstico y tratamiento precoces y un mejor control de la enfermedad. La confirmación diagnóstica se realiza con el test del sudor, donde se objetiva una gran cantidad de cloro, y el estudio genético.

Respecto al tratamiento, deberá ser multidisciplinar y actualmente se basa en mejorar los síntomas tanto respiratorios (antibióticos, fisioterapia respiratoria, broncodilatadores, entre otros) como gastrointestinales (terapia sustitutiva con enzimas pancreáticas, alimentación adecuada y suplementos vitamínicos). Además, se están investigando nuevas terapias, dirigidas a corregir y potenciar la función de CFTR.

Palabras clave

Fibrosis quística, niños, epidemiología.

ÍNDICE

1. Objetivos
2. Revisión bibliográfica
 - 2.1. Introducción
 - 2.2. Epidemiología
 - 2.3. Genética
 - 2.4. Patogénesis
 - 2.5. Clínica
 - 2.6. Diagnóstico
 - 2.7. Tratamiento
3. Casuística del Hospital Universitario Donostia
 - 3.1. Objetivos
 - 3.2. Material y métodos
 - 3.3. Resultados
 - 3.4. Comentarios
 - 3.5. Conclusiones
4. Bibliografía

“Pobre niño aquel al que al besarle su frente sabe a sal, un embrujo pesa sobre él y no tardará en morir”.

1. OBJETIVOS

El objetivo de este Trabajo de Fin de Grado (TFG) es, en primer lugar, realizar una revisión bibliográfica académica sobre la fibrosis quística (FQ) como enfermedad que abarca prácticamente todos los aspectos de la medicina: epidemiología, genética, clínica, cribado neonatal y tratamiento. En segundo lugar, efectuar una revisión de los casos diagnosticados de FQ del servicio de Pediatría del Hospital Universitario Donostia (HUD), comparando los hallazgos de los mismos con la bibliografía consultada.

La elección de la FQ como tema para este TFG se basó, por un lado, en mi interés personal en las enfermedades genéticas y, por otro lado, en que se nombra en diversas ocasiones a lo largo de los estudios de grado de Medicina, en mi opinión no hemos adquirido conocimientos suficientes al respecto.

2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Se ha realizado una revisión bibliográfica académica, en las bases de datos PubMed, Scopus, WOS, Cochrane, utilizando los descriptores en inglés “cystic fibrosis” limitando a “children”, “infants”, “publicaciones posteriores al año 2010”, en inglés y/o español.

Además, se ha consultado el Tratado de fibrosis quística, libro de referencia en el manejo de la enfermedad y otros libros de uso habitual en pediatría. También se han consultado publicaciones relativas a la FQ en la revista Anales de Pediatría, órgano de expresión científica de la Asociación Española de Pediatría.

2.1. INTRODUCCIÓN

La FQ es una enfermedad genética de carácter autosómico recesivo que consiste en mutaciones en el gen que codifica la proteína CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane*

Conductance Regulator), localizado en el brazo largo del cromosoma 7. Aunque se han identificado más de 2.000 mutaciones del gen CFTR, 2/3 de los casos de FQ en todo el mundo se deben a una sola mutación, F508del, que consiste en una pérdida del aminoácido fenilalanina en la posición 508.

En una situación normal, la proteína CFTR se comporta como un canal de cloro controlado por AMPc, que regula directamente los movimientos de las partículas de cloruro e indirectamente los movimientos del sodio y agua.

El resultado final de todas las mutaciones, aunque el mecanismo sea diferente, es la imposibilidad de transportar cloruro, lo que conlleva una secreción insuficiente de líquido con una inadecuada hidratación de macromoléculas y la alteración de las propiedades fisicoquímicas de las secreciones de los órganos afectados. Las macromoléculas se precipitan y se espesan en el interior de los conductos y su eliminación dificultosa acaba con la distensión, obstrucción e inflamación de los mismos.

2.2. EPIDEMIOLOGÍA

La FQ es la enfermedad hereditaria autosómica recesiva que amenaza la vida más frecuente en las poblaciones de ascendencia europea¹. Los resultados obtenidos de los estudios epidemiológicos y de detección precoz neonatal demuestran gran variabilidad en la incidencia de la FQ entre diferentes países y etnias. Algunas publicaciones señalan rangos de incidencia desde 1 caso por 1.800 recién nacidos (RN) vivos en Eslovenia a 1/25.000 en Finlandia. Se postula que las poblaciones nativas de África y Asia tienen una incidencia mucho menor que los países europeos².

En España, como consecuencia de la implementación del programa de cribado neonatal de fibrosis quística (CNFQ) en distintas comunidades autónomas, se estima una incidencia inferior, siendo 1/6.496 recién nacidos vivos en Cataluña, 1/4.500 en Castilla y León, 1/4.800 en Aragón, de 1/4.430 en Galicia, 1/6.189 en Baleares y 1/5.376 RN vivos en Murcia³.

Actualmente en España, de las 17 comunidades que existen, el CNFQ se realiza en 11, siendo la Comunidad Autónoma del País Vasco (CAPV) una de ellas. Se estima que

el programa se ha aplicado globalmente en más de 1,5 millones de RN, y que han sido diagnosticados más de 300 afectos⁴.

2.3. GENÉTICA

Como se ha mencionado, la enfermedad se produce por una alteración en el gen que codifica la proteína CFTR, la cual consta de 1.480 aminoácidos. El gen está localizado en el brazo largo del cromosoma 7 (7q31) y consta de 27 exones.

Hasta la fecha (datos actualizados en marzo de 2017), se han descrito 2.017 mutaciones del gen CFTR. La lista completa está disponible en la página web *Cystic Fibrosis Mutation Database* (<http://www.genet.sickkids.on.ca/StatisticsPage.html>).

Las mutaciones de CFTR se clasifican en cinco grupos en función del efecto que producen a nivel de la proteína.

- **Clase I: Ausencia de síntesis de CFTR.** Debido a la aparición de un codón Stop en la secuencia genética, el RNA mensajero es inestable y no se sintetiza la proteína. Constituyen un 5-10% de las mutaciones.
- **Clase II: Defecto en la maduración de CFTR.** La proteína presenta un bloqueo en el procesamiento y no alcanza su estructura terciaria, por lo que se degrada prematuramente. El efecto final es la ausencia de proteína. Son las mutaciones más frecuentes, encontrándose en un 70% de los pacientes. La mutación más prevalente, F508del, pertenece a este grupo.
- **Clase III: Bloqueo en la regulación del canal de cloro.** La proteína CFTR madura y alcanza la membrana apical de la célula, aunque existe una alteración de su función lo que provoca una disminución de su actividad.
- **Clase IV: Defecto en la conductancia.** Se originan canales CFTR con propiedades conductoras anormales debido a mutaciones en el poro de conductividad.
- **Clase V: Síntesis reducida.** Debido a un defecto parcial en la producción o procesamiento se produce una cantidad escasa de proteínas CFTR funcionantes.

Dependiendo de la clase de mutaciones que se combinan en ambas cromosomas de un paciente, puede resultar un fenotipo con los síntomas de FQ clásica (multisintomática) o de una FQ más leve e incluso monosintomática. El grado de correlación entre el genotipo y el fenotipo es elevado en relación a la afectación del páncreas exocrino y difícil de establecer en el aparato respiratorio⁵.

- **Mutaciones graves:** las de clase I, II y III. Producen insuficiencia pancreática (IP) exocrina grave desde el nacimiento o de aparición temprana. Generalmente, la afectación respiratoria también es grave.
- **Mutaciones leves:** las de clase IV y V. La función pancreática está conservada, existe una suficiencia pancreática (SP). La afectación pulmonar es variable, pudiendo ser tanto grave como moderada.

Además, si se relaciona el genotipo con la supervivencia, también se han encontrado diferencias⁵.

- **Genotipos de alto riesgo:** mutaciones clase I, II y III. La media de supervivencia es 24,2 años.
- **Genotipos de bajo riesgo:** mutaciones clase IV y V. La media de supervivencia es 37,6 años.

2.4. PATOGÉNESIS

La genopatía de la FQ se manifiesta por cuatro grandes trastornos:

- 1) **Anormal concentración de iones inorgánicos en las secreciones** de las glándulas serosas, en especial el aumento de cloruro sódico en el sudor, fundamental a la hora de realizar el diagnóstico.
- 2) **Secreciones mucosas anormalmente espesas**, debido a la alteración del transporte de cloro, que no permite la hidratación del moco.
- 3) **Gran susceptibilidad a las infecciones crónicas bronquiales** por un grupo específico de bacterias como *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*. La ausencia de CFTR repercute sobre distintos mecanismos de defensa en las vías respiratorias. La actividad antimicrobiana de algunas proteínas

(lisozima, lactoferrina) se ve reducida cuando la concentración de ClNa es alta, ya que inhibe su unión a las bacterias, favoreciendo las infecciones. La aparición de macrófagos y neutrófilos para combatir las bacterias es el inicio del proceso inflamatorio observado en la vía respiratoria. Eso se suma a las secreciones anormalmente espesas para desencadenar el círculo vicioso de obstrucción, infección, mayor obstrucción y más infección, que lleva a la destrucción progresiva de las estructuras anatómicas bronquiales.

- 4) **Diarrea crónica.** El defecto bioquímico fundamental de la enfermedad afecta a todas las glándulas exocrinas, entre ellas el páncreas exocrino. La ausencia de enzimas pancreáticos provoca una malabsorción de grasas que se traduce en esteatorrea, con malnutrición y retraso pondoestatural. En fases avanzadas, la obstrucción y posterior fibrosis alcanza los islotes de Langerhans, dando lugar a una diabetes mellitus insulino dependiente.

2.5. CLÍNICA

Se conoce que la FQ es un trastorno complejo que produce un amplio abanico de expresiones clínicas que pueden aparecer a cualquier edad y también de forma atípica. Sin embargo, las manifestaciones más destacadas que sugieren la presencia de FQ se describen a continuación⁶.

- **Enfermedad sino-pulmonar crónica**
 - Colonización/infección bronquial persistente por gérmenes típicos de FQ: *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* o *Pseudomonas aeruginosa*.
 - Tos y expectoración crónica.
 - Anormalidades persistentes en la radiografía de tórax: bronquiectasias, infiltrados, atelectasias, hiperinsuflación.
 - Obstrucción de las vías aéreas con sibilancias y atrapamiento aéreo.
 - Pólipos nasales y anormalidades radiológicas de los senos paranasales.
- **Alteraciones gastrointestinales y nutricionales**
 - Intestinales: íleo meconial, prolapso rectal, síndrome de obstrucción intestinal distal.

- Pancreáticas: insuficiencia pancreática exocrina, pancreatitis recurrente.
 - Hepáticas: enfermedad hepática crónica con alteraciones clínico-analíticas o evidencia histológica de cirrosis biliar focal o cirrosis multilobular.
 - Nutricionales: malnutrición, hipoproteinemia y edema, complicaciones secundarias a deficiencias vitamínicas.
- **Síndromes con pérdida de sal**
 - Alcalosis metabólica crónica
 - Pérdida aguda de sal

2.5.1. Manifestaciones gastrointestinales

La afectación digestiva es prácticamente total y se alteran las tres funciones principales (digestión, absorción y motilidad), siendo la malabsorción el síndrome principal.

Entre las manifestaciones digestivas más frecuentes se encuentran el **íleo meconial** que aparece en el 15% de los RN como forma de presentación de la enfermedad⁶. Se origina durante el periodo fetal para aparecer en el transcurso de la vida intrauterina, en el momento del nacimiento o poco después. Está ocasionado por la obstrucción del intestino delgado, más frecuentemente a nivel de íleon terminal, por un meconio espeso y adherente incapaz de ser desplazado por los movimientos intestinales. La sintomatología se inicia en el primer o segundo día de la vida, con las características comunes a toda oclusión intestinal neonatal: vómitos, no eliminación del meconio y distensión abdominal. Los vómitos, inicialmente espaciados y claros, se hacen progresivamente más frecuentes, espesos y de coloración biliosa u oscura.

La **insuficiencia pancreática** (IP) aparece en el 85-90% de los casos y se desarrolla desde el nacimiento o el primer año de vida⁶, condicionando una malabsorción de grasas con esteatorrea y deficiente absorción de vitaminas liposolubles y oligoelementos, siendo la manifestación clínica fundamental la inadecuada ganancia ponderal junto a la existencia de distensión abdominal y deposiciones abundantes, pálidas, fétidas y aceitosas⁶.

La diabetes relacionada con FQ, cuya incidencia y prevalencia aumentan con la edad, está causada por una insulinopenia progresiva secundaria a la pérdida gradual de tejido pancreático y la pancreatitis aguda o recurrente que aparece en general en pacientes con suficiencia pancreática.

2.5.2. Manifestaciones pulmonares

Antes del primer año de vida ya se observa la presencia de bacterias que son los microorganismos más importantes responsables de la progresión de la patología pulmonar³. En la fase inicial es característica la colonización por *Haemophilus influenzae* o *Staphylococcus aureus* y, posteriormente, la aparición de *Pseudomonas aeruginosa* muy difícil de erradicar, a pesar de un tratamiento agresivo con antibióticos y que se asocia a un deterioro progresivo de la función pulmonar⁷.

En el lactante, las manifestaciones respiratorias pueden iniciarse en forma de **tos seca** y accesual que puede progresar a una tos de tipo productiva continua. En la mitad de los lactantes con FQ la enfermedad pulmonar se manifiesta en forma de **bronquitis obstructiva recurrente**.

En edades posteriores se puede presentar en forma de **neumonías de repetición** o **bronquitis crónica** progresiva con el desarrollo de **bronquiectasias**. Las secreciones son espesas, amarillentas o verdosas y muy viscosas. Entre un 25-50% de los afectados, presentan hiperreactividad bronquial con prueba broncodilatadora positiva⁸. En estadios avanzados de la enfermedad, los pacientes van evolucionando hacia una **insuficiencia respiratoria irreversible**. La mortalidad de la FQ en más del 90% se asocia con enfermedad pulmonar y fracaso respiratorio⁹.

La pansinusitis es un hallazgo muy frecuente ya que la presenta el 99% de los pacientes. Entre el 6-40% también desarrollan pólipos nasales⁷.

2.5.3. Otras manifestaciones

Unas de las formas de presentación clínica relativamente frecuente es la **pérdida severa de iones por el sudor** en épocas estivales, con alteraciones del equilibrio ácido-base y aparición de una deshidratación con alcalosis hipoclorémica⁶.

2.5.4. Cuadro clínico

Aunque con el cribado neonatal actual los RN son diagnosticados antes de presentar aparentemente ninguna de las manifestaciones mencionadas, parece útil presentar el cuadro clínico clásico que se observaría en el 60% de los casos¹⁰.

Aunque la forma de presentación dependerá sobre todo de la edad, ya que es una enfermedad progresiva, y del órgano afectado, que suele estar correlacionado con el genotipo, el **cuadro mixto típico** consiste en un lactante, nacido con las características de un RN normal, que ha podido presentar trastornos en la eliminación del meconio (retraso, tapón meconial, íleo meconial) o que ha tenido una pérdida de peso importante difícil de recuperar. Pronto empieza a manifestar cierta tendencia a la diarrea y al estacionamiento de la curva ponderal. En algunos casos, estas manifestaciones no son advertidas hasta después de los tres primeros meses, sobre todo cuando el niño recibe alimentación materna exclusiva ya que la leche materna es rica en una lipasa que permite la digestión parcial de grasas.

En un primer momento las heces son acuosas y numerosas, más adelante, cuando el niño tiene una alimentación complementaria, se hacen voluminosas, abundantes y fétidas. Pronto es evidente el estado de malnutrición, resistente a todo tratamiento, aunque el apetito se conserva bien. Aparece hipovitaminosis, ferropenia, etc.

Los síntomas respiratorios pueden ser precoces en forma de tos seca que plantea frecuentemente en su comienzo el diagnóstico diferencial con la bronquitis asmática o la tos ferina. A veces los padres pueden añadir datos sobre anomalías del sudor, descrito históricamente como abundante y de sabor salado.

2.6. DIAGNÓSTICO

2.6.1. Cribado neonatal de la fibrosis quística

El diagnóstico precoz mediante el CNFQ permite una oportunidad para comenzar el tratamiento de forma temprana, lo que supone una modificación de su curso natural y, por lo tanto, un mejor pronóstico, menor riesgo de desarrollar complicaciones y menores costes derivados del tratamiento. Las primeras mejoras objetivadas son las nutricionales, con el consiguiente beneficio funcional. Debido a este diagnóstico

precoz, los niños nacidos a partir de la década de los 90 en los países desarrollados europeos poseen una expectativa de vida de más de 40 años¹¹.

Numerosos estudios aleatorizados de seguimiento a largo plazo de pacientes con CNFQ han sido publicados, demostrándose en ellos los beneficios del mismo¹². Por ello, el cribado en la FQ está completamente justificado.

En la CAPV, el Programa de Cribado Neonatal se aplica de forma universal y se basa en la extracción de una muestra de sangre entre el 3º y 5º día de vida (“la prueba del talón”). Se realiza el cribado de varias enfermedades, como son el hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria, deficiencia de Acil CoA deshidrogenada de cadena media (MCAD), anemia de células falciformes, fibrosis quística y homocistinuria.

El CNFQ se introdujo dentro de la prueba del talón en el año 2010 y se basa en la determinación de los niveles de **TIR (tripsina inmunoreactiva)**. Estos se encuentran elevados debido al reflujo de dicha enzima desde los conductos pancreáticos hacia la circulación, en los casos de obstrucción parcial o completa de los mismos¹³.

Hay que destacar que el cribado es un método de *screening*, no un test diagnóstico. Es decir, identifica los recién nacidos con riesgo de FQ, por lo que será necesario otros exámenes para llegar al diagnóstico.

Por lo tanto, ante un niño con valores de TIR elevados, superiores a 65 ng/ml, existirán dos formas de actuación, siendo más frecuente la segunda⁴.

- **Estrategia TIR/TIR:** se realiza una segunda determinación de TIR entre los 25-40 días de vida. Si los valores de TIR-2 son inferiores a 40 ng/ml el cribado se considera negativo.
- **Estrategia TIR/DNA:** es el método de elección en la CAPV. Se basa en el estudio molecular de la misma muestra de sangre que identifica las mutaciones seleccionadas del gen CFTR. Como se ha mencionado, existen más de 2.000 mutaciones y la frecuencia de las mismas varía según la zona geográfica, por lo que se deberán conocer las más frecuentes de cada región para realizar este estudio. En nuestro medio se estudian 32 mutaciones de CFTR, lo que cubre el 83% de los alelos mutantes de FQ en la población de referencia.

- Si no se haya ninguna mutación y el TIR es inferior a 100 ng/ml, el cribado se considera negativo. Si es superior a 100 ng/ml, se realiza el test del sudor y se amplía la búsqueda de mutaciones.
- Si se encuentran uno o dos mutaciones, se realiza un test del sudor en la Unidad de Referencia de FQ.

2.6.2. Test del sudor

El test del sudor sigue siendo el principal método diagnóstico del FQ y un resultado positivo del cribado deberá ser confirmado mediante éste. Es conveniente realizarlo a partir de la segunda semana de vida y con un peso superior a 2.000 g⁴.

El único test del sudor aceptable para la confirmación del diagnóstico es el **test cuantitativo de iontoforesis con pilocarpina (QPIT)**, entendiéndose por tal el realizado por personal experto, con estimulación de la sudoración mediante iontoforesis con pilocarpina¹. Existen dos procedimientos validados y en ambos casos se debe determinar la concentración de cloro. La constatación de dos muestras con concentraciones de cloro superior a 60 mmol/l es consistente con el diagnóstico de FQ¹.

La conductividad eléctrica del sudor, que con ciertos equipos puede ser calculada al momento, solo debe utilizarse como *screening*. Se recomienda determinar siempre la concentración de cloro si la conductividad supera los 50 mmol/L¹.

2.6.4. Evaluación inicial y control posterior

Una vez que el lactante es diagnosticado de FQ, los controles se deben realizar cada 4-8 semanas. En la primera visita se debe realizar una analítica completa que incluya vitaminas liposolubles y la valoración de la función pancreática mediante la medición de la elastasa fecal³.

Además, se practicará un examen detallado del aparato respiratorio, junto la determinación de la saturación transcutánea de oxígeno, cultivo de secreciones de orofaringe y radiografía de tórax.

Una forma objetiva de evaluar la progresión de la enfermedad es el estudio de la función pulmonar. La espirometría forzada se realiza en el control habitual de estos pacientes cada dos meses, independiente de su situación clínica respiratoria¹⁴. El parámetro que se altera más precozmente es el flujo aéreo a nivel de las pequeñas vías aéreas, es decir, el flujo espiratorio forzado entre el 25 y el 75% de la capacidad vital (FEF_{25-75%}). El volumen espiratorio forzado durante el primer segundo (FEV₁) es el siguiente parámetro en alterarse a medida que el componente obstructivo progresa, siendo éste el principal parámetro evolutivo¹⁵.

2.6.4. Diagnóstico prenatal

El diagnóstico prenatal se basa en la detección de la mutación en el ADN de las células fetales presentes en el líquido amniótico o en las vellosidades coriales y en el descenso de la actividad de las enzimas microvellositarias en el líquido amniótico (fosfatasa alcalina, glutamiltranspeptidasa y leucinaminopeptidasa) a las 16-18 semanas de gestación. El diagnóstico genético prenatal negativo no excluye al 100% las posibilidades de tener un hijo afecto de FQ, debido al gran número de mutaciones posibles, algunas no caracterizadas hasta la fecha¹⁰.

2.7. TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

La FQ es una enfermedad poco frecuente, compleja y crónica que requiere un enfoque integral y un tratamiento continuado durante toda la vida. La atención proporcionada al paciente por parte de Unidades Multidisciplinarias de Fibrosis Quística (UMFQ) se asocia con una mayor supervivencia y calidad de vida¹⁶.

2.7.1. Manejo de la afectación respiratoria

El tratamiento básico y fundamental para la afectación respiratoria consiste en una nutrición adecuada, antibioticoterapia, fisioterapia respiratoria y ejercicio aeróbico¹⁷.

2.7.1.1. Antibióticos

Son un pilar básico y permiten reducir el número de gérmenes patógenos que producen la infección y desencadenan la respuesta inflamatoria en el tracto respiratorio. El

tratamiento antimicrobiano rara vez logra erradicar los gérmenes patógenos, por lo que el objetivo terapéutico ha de ser controlar, más que curar, la infección⁶. El tipo de antibiótico y la vía de administración dependerán del germen encontrado y de la gravedad de la exacerbación respiratoria.

Ante el primer cultivo positivo de *Pseudomona aeruginosa* y aún en el niño asintomático, se debe instaurar un tratamiento precoz y agresivo con el fin de negativizar el cultivo³. Respecto a las exacerbaciones por *P. aeruginosa*, el régimen más habitual es un aminoglucósido más una cefalosporina de tercera generación como la ceftazidima y si los gérmenes son resistentes a la ceftazidima deberán utilizarse otros antibióticos β -lactámicos activos (meropenem, imipenem). El ciprofloxacino suele reservarse para la administración oral debido a la escasez de fármacos antipseudomonas disponibles por esta vía y al elevado índice de resistencias que ocasiona su utilización continuada⁶.

No se ha demostrado la efectividad del tratamiento de mantenimiento con antibioterapia oral para prevenir o retrasar el deterioro de la función respiratoria, existiendo dudas razonables de que pueda producir cambios en la flora respiratoria normal, favoreciendo la emergencia de patógenos multirresistentes⁶.

2.7.1.2. *Fisioterapia respiratoria*

Es fundamental en el manejo de estos pacientes, poseyendo sobre todo efectos a corto plazo en la eliminación de las secreciones viscosas¹⁸. Se utilizan diversos métodos y el inicio debe ser lo más precoz posible, convirtiéndolo en un hábito. Además, la realización de ejercicio físico es importante.

2.7.1.3. *Broncodilatadores*

Aunque su eficacia está discutida, se recomienda su utilización si inducen una mejoría clínica o funcional. Se deben utilizar antes de la fisioterapia respiratoria para favorecer la eliminación de las secreciones. Son especialmente beneficiosos en pacientes con síntomas sugestivos de hiperreactividad bronquial.

Los broncodilatadores son útiles en las exacerbaciones, donde se aconseja emplear altas dosis; estudios a corto plazo muestran incremento del FEV₁ en pacientes

hospitalizados con exacerbación respiratoria en tratamiento con salbutamol, ya sea nebulizado o por vía intravenosa¹⁷.

2.7.1.4. Agentes que alteran las propiedades del esputo

Las terapias mucolíticas tradicionales como la N-acetilcisteína no han demostrado ser útiles¹⁹.

En los últimos años, se ha comercializado la DN-asa recombinante humana, fármaco que reduce la viscoelasticidad del esputo. La mayoría de los estudios sugieren que puede ser útil sólo en algunos pacientes con afectación pulmonar moderada, entreteniendo el deterioro de la función pulmonar²⁰.

El suero salino hipertónico al 7% inhalado, para crear un ambiente hiperosmolar y aumentar el líquido pericelular, es una alternativa que se emplea cada vez con mayor frecuencia⁶.

2.7.1.5. Fármacos antiinflamatorios

Como respuesta a la infección bacteriana persistente, las vías aéreas presentan una gran inflamación, por lo que la terapia antiinflamatoria debería ser útil en prevenir el deterioro de la función pulmonar⁶. Los corticoides no se utilizan debido a sus efectos secundarios. Se han empleado ibuprofeno, azitromicina, estatinas y metotrexate, que han demostrado una reducción del número e intensidad de exacerbaciones.

2.7.1.6. Trasplante pulmonar

El trasplante pulmonar (TXP) constituye una opción terapéutica consolidada en enfermos con FQ que presentan una enfermedad pulmonar avanzada. La FQ es la tercera indicación de TXP en la CAPV (18% de los casos) y la segunda si consideramos exclusivamente el trasplante bilateral (19%), si bien estas cifras varían de un centro a otro²¹.

La decisión de cuándo indicar el trasplante es complicada. Por ello, se debe remitir al enfermo con FQ a la Unidad de TXP cuando cumple los siguientes criterios²¹:

- $FEV_1 \leq 30\%$ del teórico o caída rápida, principalmente en mujeres jóvenes

- Exacerbación pulmonar que requiera ingreso en UCI
- Aumento de la frecuencia y gravedad de las exacerbaciones
- Neumotórax refractario o recurrente
- Hemoptisis recurrente no controlada por embolización

Respecto a las indicaciones de trasplante²¹:

- Insuficiencia respiratoria dependiente de oxígeno
- Hipercapnia ($\text{PaCO}_2 > 50$ mmHg)
- Hipertensión pulmonar

En espera de otras alternativas de tratamiento, el trasplante es la única medida actual capaz de mejorar la calidad de vida y la supervivencia de estos enfermos²¹.

2.7.2. Manejo de la afectación digestiva

2.7.2.1. Suplementación enzimática

La insuficiencia pancreática requiere suplementación enzimática para conseguir las mínimas pérdidas fecales de grasas, vitaminas, proteínas y ácidos biliares, mejorando así la digestión y la absorción de alimentos y vitaminas liposolubles.

Deben administrarse extractos pancreáticos gastroprotegidos que evitan la inactivación de las enzimas por la secreción de ácido clorhídrico del estómago. La dosificación debe ajustarse siempre de forma individualizada según el grado de IP y el volumen de alimento⁶.

Además, debido a la hipovitaminosis, se debe administrar un suplemento de vitaminas liposolubles: A, D y E; y, en menor cantidad, vitamina K.

2.7.2.2. Tratamiento nutricional

El mantenimiento de una correcta nutrición es fundamental en el tratamiento del paciente con FQ, ya que el estado nutricional se relaciona directamente tanto con la función pulmonar como con la supervivencia²². En los pacientes con FQ existen múltiples causas que favorecen un balance energético negativo.

Por ello, se recomienda administrar una dieta cuyos principales fundamentos son: hiperproteica (130-200% de los requerimientos normales), hipercalórica (130-150% de los requerimientos normales) y normo o hiperlipémica (40-50% de la ingesta calórica diaria)¹⁰.

La dieta será enriquecida con vitaminas, especialmente liposolubles, y minerales. Es necesaria la ingesta de sal para hacer frente a las pérdidas por el sudor.

2.7.2.3. Otros aspectos nutricionales

En muchos casos, a pesar de conseguir un aporte nutricional aceptable, la ganancia de peso y de talla sigue siendo inadecuada. Existen evidencias de que el tratamiento con hormona de crecimiento puede ser una alternativa útil en estos casos, habiéndose comunicado aumento de la velocidad de crecimiento y de la talla, aumento del peso, mejoría de la función respiratoria y del estado clínico con menor número de hospitalizaciones¹⁰.

2.7.3. Terapia génica

En lugar de enfoques que se centran en el tratamiento sintomático de las consecuencias de la enfermedad, existe una realidad emergente de terapias que tienen como objetivo el defecto genético subyacente.

Están en curso estudios sobre diversos tratamientos sintomáticos con el fin de mejorar los efectos de la disfunción del CFTR (ej., alteración del aclaramiento mucociliar e infección pulmonar crónica) y sobre tratamientos que apuntan al defecto subyacente²³.

Aunque el interés inicial era enorme, actualmente en todo el mundo solo existen unos pocos grupos de investigación comprometidos con el desarrollo y la búsqueda del potencial de la terapia génica en la FQ como una estrategia terapéutica futura realista²⁴.

3. CASUÍSTICA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DONOSTIA

3.1. OBJETIVOS

El objetivo principal de esta revisión de historias clínicas es analizar todos los casos de niños afectos de FQ del Servicio de Pediatría del HUD y comparar las variables estudiadas con los datos obtenidos de la revisión académica de la literatura.

Como objetivos secundarios se analizará si el diagnóstico de la FQ se realizó por cribado (a partir de marzo del 2010) y si existen diferencias en la colonización por *P. aeruginosa*, ya que es la causa más importante de morbimortalidad²⁵. Además, en los niños con diagnóstico previo a CNFQ, se analizarán la edad y los diferentes cuadros clínicos por los que se sospechó fibrosis quística. Por último, se comparará el tiempo de evolución de la enfermedad con el estado de la función pulmonar medido por espirometría y el estado nutricional mediante el IMC y los percentiles de talla y peso.

3.2. MATERIAL Y MÉTODOS

3.2.1. Diseño

Estudio retrospectivo, por revisión de historias clínicas, de niños y niñas diagnosticados de FQ y controlados en la Sección de Neumología del Servicio de Pediatría del HUD en los últimos 20 años (1997-2017).

3.2.2. Ámbito

Sección de Neumología Pediátrica del HUD, centro de referencia para FQ en Guipúzcoa.

3.2.3. Variables

Los casos de FQ se identificaron a través la base de datos de la Sección de Neumología, actualizados a febrero del año 2017.

Se han analizado tanto variable demográficas (edad, sexo, peso, talla e IMC) como clínicas (forma de presentación, edad al diagnóstico, tipo de mutación CFTR, tiempo

de evolución, primera colonización por *P. aeruginosa*, función pulmonar actual y complicaciones).

3.2.4. Análisis estadístico

Se ha realizado un análisis estadístico descriptivo: media, medianas, rangos y frecuencias, representados mediante gráficas y tablas.

3.2.5. Consentimiento informado y aprobación del CEIC

Con fecha 3 de octubre de 2016 se solicitó permiso al Comité de Ensayos e Investigación Clínica (CEIC) del HUD para realizar un estudio epidemiológico observacional, que fue aprobado por el CEIC el 18 de octubre de 2016 (Anexo 1).

No ha requerido consentimiento informado y se han cumplido todos los aspectos de confidencialidad reseñados en la normativa legal vigente.

3.3. RESULTADOS

En la **Tabla 1** se recoge el número de nacimientos anuales en Guipúzcoa desde febrero de 2010 (a partir de la implantación del CNFQ) y el número de portadores y de casos diagnosticados de FQ.

Tabla 1. Desglose anual de nº de nacimientos en Guipúzcoa, HUD, portadores y enfermos de FQ (2010-2016)

Año	Nacimientos en Guipúzcoa	Nacimientos en HUD	Portador FQ	FQ clásica
2010	6.780	3.940	5	0
2011	7.500	4.365	5	0
2012	7.341	4.269	4	2
2013	6.685	3.898	3	0
2014	6.723	3.975	2	1
2015	6.746	4.052	5	1
2016	6.431	3.813	6	1
Total	4.8206	28.312	30	5

Teniendo en cuenta que hay cinco diagnósticos de FQ respecto a 48.206 RN vivos, la incidencia en Guipúzcoa es de 1/9.641.

Dentro de los 15 casos de FQ analizados, un caso varón de 11 años de edad con insuficiencia respiratoria crónica falleció en el año 2012 por fallo respiratorio agudo.

La distribución por edades se muestra en la **Figura 1**, con un total de 5 mujeres y 9 varones, con edades comprendidas desde los dos años y los 20 años en la actualidad.

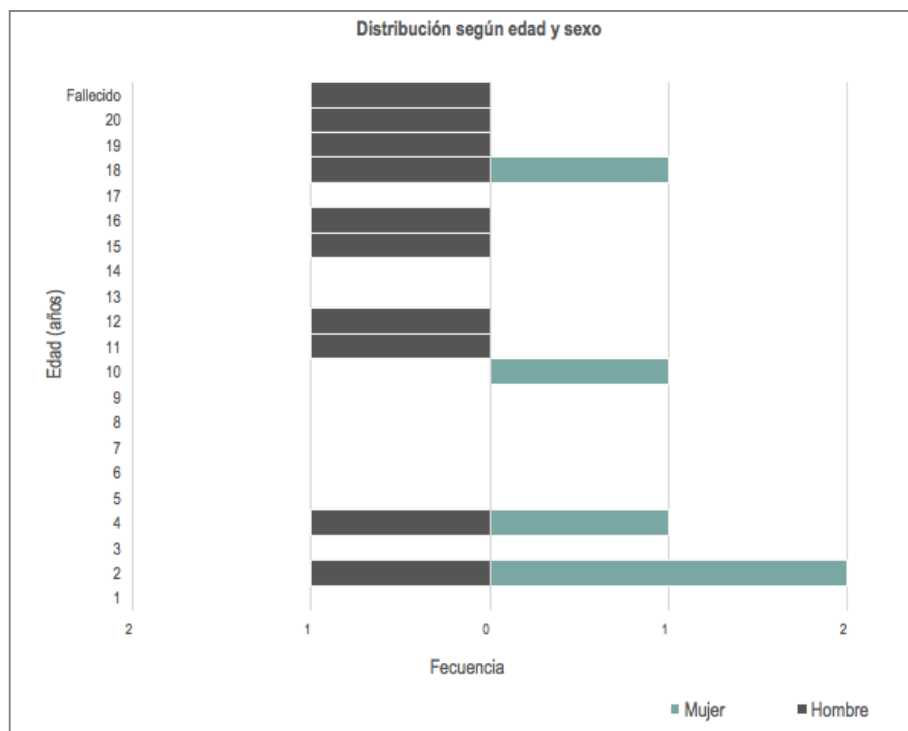


Figura 1. Distribución según edad actual (febrero 2017) y sexo de los pacientes afectados de FQ

Respecto a las mutaciones de CFTR, la más frecuente es la pérdida de la fenilalanina en la posición 508 (F508del). Como se recoge en la **Figura 2**, de los 15 pacientes estudiados cuatro eran homocigotos para F508del, 8 poseían un alelo F508del y otro con otra mutación y tres de 15 (20%) poseían dos mutaciones diferentes a F508del.

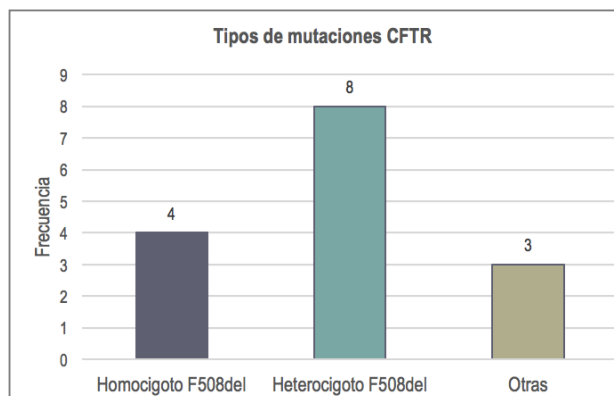


Figura 2. Frecuencia de los distintos tipos de mutaciones del gen CFTR en los pacientes del HUD

Dentro de los no homocigotos F508del, se han encontrado dos pacientes con heterocigosis F50del/G85E y otros dos pacientes con F508/I507del. Ambas mutaciones, al igual que F508del, son de clase II⁵. El resto de mutaciones encontradas no se repiten en más de un alelo, excepto N1303K, también de clase II⁵, que aparece en homocigosis en un paciente varón.

Como se ha mencionado previamente, en marzo de 2010 se implantó el CNFQ en el HUD con el objetivo de realizar un diagnóstico precoz, un mejor manejo de la patología y, por lo tanto, reducir las complicaciones y alargar la supervivencia. De los 15 casos analizados, cinco fueron diagnosticados por medio del cribado. En los 10 restantes, como se observa en la **Figura 3**, la forma de presentación fue diversa.

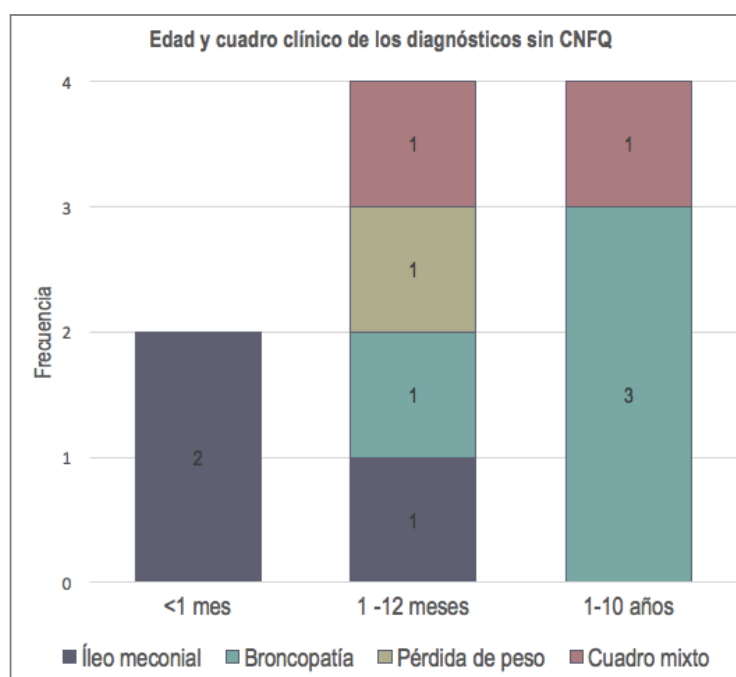


Figura 3. Distribución por edad y cuadro clínico de los diagnósticos previos al CNFQ (marzo 2010)

En menores de un mes de edad, los dos casos fueron de íleo meconial. Hubo cuatro diagnósticos entre 1-12 meses de edad, con cuadros clínicos diferentes entre sí. Por encima del año de edad encontramos 4 casos, presentándose tres de ellos con afectación pulmonar (broncopatía obstructiva y neumonía). El caso restante, debutó como un cuadro mixto de malabsorción, alcalosis hipoclorémica y tos recurrente.

La colonización por *P. aeruginosa* es una de las grandes complicaciones de la FQ, ya que se asocia a un deterioro progresivo de la función pulmonar, teniendo gran influencia en el pronóstico de estos pacientes. En este sentido, hemos analizado si existen diferencias en la aparición de la primera colonización en los casos diagnosticados mediante CNFQ frente a los demás. Como se muestra en la **Figura 4**, de los 15 casos estudiados, únicamente dos no han presentado colonización en el momento actual: un niño de dos años diagnosticado por cribado y uno de 16 años. Este último paciente fue diagnosticado a los 10 meses por pérdida de peso y posee una mutación F508del/V232D (mutación leve) con genotipo de bajo riesgo y función de CFTR parcialmente conservada²⁶.

Dos de los tres pacientes con cultivos positivos antes del primer año se diagnosticaron por CNFQ, es decir, un diagnóstico y tratamiento precoz no asegura la no colonización. La franja de edad más frecuente fue 1-3 años con cinco casos (33,3%).

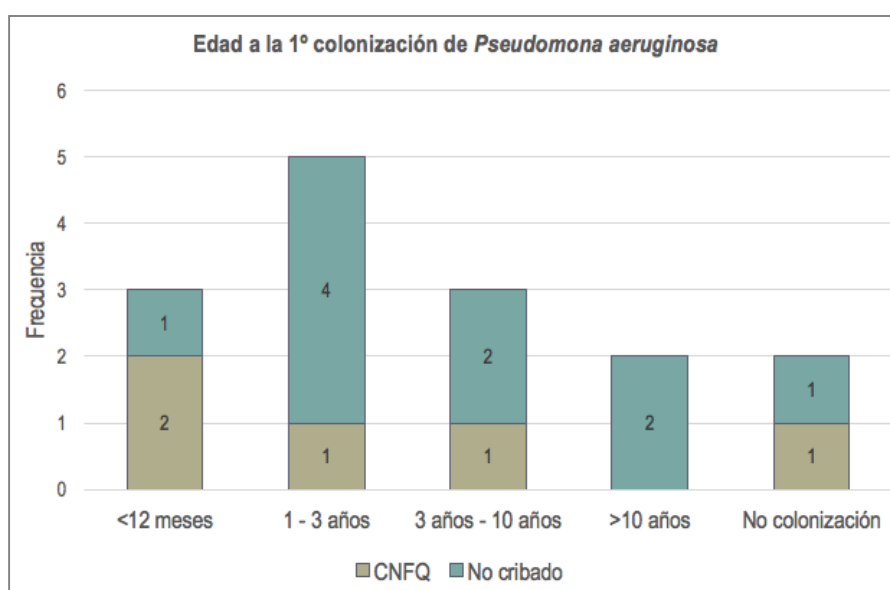


Figura 4. Edad de aparición del 1º cultivo positivo para *P. aeruginosa*, diferenciando pacientes diagnosticados por CNFQ y sin cribado

Para comprobar el estado nutricional de los pacientes se recogieron datos de talla y peso, calculando los percentiles según las tablas de la OMS para cada sexo y edad. Se dispone de datos de todos los pacientes y se han ordenado los resultados de mayor a menor tiempo de evolución de la enfermedad (**Tabla 2**).

Tabla 2. Estado nutricional reflejado en valores de percentil de talla y peso e IMC ordenado de mayor a menor tiempo de evolución medido en años

Nº caso	Tiempo de evolución (años)	Talla (percentil)	Peso (percentil)	IMC
1	19,55	p52	p23	20
2	18	p25	p37	23
3	16,25	p8	p9	20
4	11,2	p76	p72	20
5	11	p19	p12	18
6	10,2	p73	p27	16
7	10,2	p17	p10	15
8	7,2	p43	p91	25
9	5,4	p29	p57	14,5
10	4,75	p81	p98	20
11	4,25	p5	p10	16
12	2,7	p91	p90	17
13	2	p64	p29	15,5
14	2	p2	p21	17

Se aprecia que en periodos de evolución largos no existe un retraso ponderoestatural claro. De los 14 pacientes, dos tienen una talla menor o igual al percentil 5; y tres un peso menor o igual al percentil 10. Respecto al IMC, cuatro tienen un IMC inferior a 18.

Respecto a la función pulmonar, la FQ es una enfermedad pulmonar obstructiva, por lo que el patrón espirométrico esperado consistirá en un descenso del volumen máximo de aire espirado en el primer segundo (FEV_1) con capacidad vital forzada (FVC) normal²⁷. La afección respiratoria inicial se manifiesta en las vías aéreas periféricas con aumento del aire atrapado y disminución de FEF_{25-75} . Al progresar la enfermedad pulmonar también disminuye el FEV_1 ²⁸.

De los 14 pacientes, se dispone de datos espirométricos de 10, desde los cuatro a los 20 años. A los menores de cuatro años (2 mujeres y 1 varón) dada su corta edad no se les realiza espirometría al ser una prueba que necesita la colaboración del paciente. Además, hay otro caso del que no se disponen datos, un varón de 16 años que no acude a consulta desde 2007.

Se han recogido tanto el FEV₁ como el FEF₂₅₋₇₅ de los pacientes y se han ordenado según el tiempo de evolución (**Tabla 3**).

Tabla 3. Función pulmonar medida en volumen máximo de aire espirado en el primer segundo (FEV₁) y flujo espiratorio medio (FEF₂₅₋₇₅) ordenado de mayor a menor tiempo de evolución medido en años

Nº caso	Tiempo de evolución (años)	FEV ₁ (%)	FEF ₂₅₋₇₅ (%)
1	19,55	56	35
2	18	65	25
3	16,25	86	71
4	11,2	89	81
5	11	86	52
6	10,2	79	54
7	10,2	80	11
8	7,2	111	79
9	4,75	106	77
10	4,25	124	101

En general, se observa un descenso de ambos valores, sobre todo de FEF₂₅₋₇₅, lo que concuerda con el patrón obstructivo característico de la FQ. Además, a menor tiempo de evolución (<10 años), FEV₁ mantiene valores por encima del 100%. Por lo tanto, como cabría esperar, a mayor tiempo de evolución, peor función pulmonar.

Respecto a las complicaciones, las más frecuentes y casi universales son las infecciones del tracto respiratorio, tanto superior (rinitis, faringitis, laringitis, otitis y sinusitis) como inferior (bronquitis, bronquiolitis y neumonía). Además, se observó una obstrucción intestinal distal en un varón de 15 años, esteatosis hepática (10 años). Por último, un prolapso rectal, pólipos nasales e inflamación crónica apendicular.

De las colonizaciones del tracto respiratorio por microorganismos patógenos poco habituales, destaca *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) en cuatro pacientes (26,7%), *Burkholderia cepacia* en tres casos (20%); *Aspergillus fumigatus* en cinco pacientes (33,3%), produciendo en uno de ellos aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA). Otros microorganismos encontrados fueron *Achromobacter xylosoxidans*, *Pandoraea apista*, *Burkholderia contaminans*, *Mycobacterium abscessus* y *Candida parapsilopsis*.

3.4. COMENTARIOS

En general, los resultados de la casuística analizada son coincidentes con los mostrados en la revisión académica efectuada. Sin embargo, quisiera destacar algunos aspectos que me parecen importantes y señalo a continuación.

Respecto a la mutación más habitual, tanto en los casos estudiados como en la literatura⁶, la más frecuente es la F508del. El debut clínico de la enfermedad es variado, siendo los signos y los síntomas más frecuente en primer lugar los relacionados con la patología respiratoria, y en segundo lugar, el íleo meconial.

La colonización por *P. aeruginosa* es precoz en esta serie y aparece en 13/15 paciente (86,7%). Se han planteado múltiples hipótesis que expliquen su alta prevalencia, pero las evidencias son parciales no pudiendo precisar la misma²⁹.

Otro aspecto a destacar es que el estado nutricional de los pacientes es muy adecuado, lo que confirma el cambio histórico en la evolución de la FQ, que ha pasado de ser una enfermedad con mortalidad muy alta, precoz, ligada al síndrome de malabsorción, a una enfermedad respiratoria crónica con mortalidad intermedia y tardía.

El análisis de la función pulmonar mediante espirometría forzada, muestra un patrón obstructivo, lo que coincide con lo esperado en la FQ¹⁵.

Por último, los resultados del análisis de la casuística tienen un valor limitado debido al pequeño tamaño muestral. Sin embargo, si se comparan los resultados obtenidos con la literatura, parece que la incidencia 1/9.641 es menor que en otras comunidades autónomas³, aunque desconocemos con certeza el número de interrupciones voluntarias de embarazo por diagnóstico fetal de FQ, otra limitación importante al respecto.

3.5. CONCLUSIONES

El análisis de la fibrosis quística en la edad pediátrica en nuestro medio, es similar a lo reseñado por otros investigadores. La prevalencia de la enfermedad es inferior a la estimada. El cribado neonatal permite un diagnóstico precoz que parece no repercutir en la colonización por *P. aeruginosa*.

4. BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Vázquez Cordero C, Baranda García F. Diagnóstico. En: Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo MD, editores. Tratado de Fibrosis Quística. 1ª ed. España: Justim; 2012. p. 109-122.
- ² Colombo C, Littlewood J. The implementation of standards of care in Europe: State of the art. *J Cyst Fibros*. 2011;10(2):S7-15.
- ³ Gartner S, Cobos N. Cribado neonatal. En: Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo MD, editores. Tratado de Fibrosis Quística. 1ª ed. España: Justim; 2012. p. 125-136.
- ⁴ Consejo Asesor de Cribado Neonatal de Enfermedades Congénitas de la CAPV. Protocolo de cribado neonatal de la Fibrosis Quística y descripción del programa actual de cribado neonatal en la CAPV. [Internet]. 1ª ed. País Vaco: Osakidetza; 2009 [actualizado 8 febr 2010; citado 20 marzo 2017]. Disponible en: http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/osk_publicaciones/es_publici/adjuntos/publica/protocoloCribado.pdf
- ⁵ Alonso Ramos MJ, Telleria Orriols JJ. Relación fenotipo-genotipo. Genes modificadores. En: Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo MD, editores. Tratado de Fibrosis Quística. 1ª ed. España: Justim; 2012. p. 63-71.
- ⁶ Escobar Castro H, Sojo Aguirre A, Gil Ortega D, Nadal Ortega JM. Fibrosis quística. En: Junta Directiva de la SEGHN. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. 2ª ed. España: Ergón; 2010. p. 77-84.
- ⁷ Gartner S, Cobos-Barroso N. Manifestaciones respiratorias de la fibrosis quística. En: Cruz-Hernández M, Jiménez González R, Ardura Fernández J, et al, editores. Nuevo Tratado de Pediatría. Vol 2. 18ª ed. España: Ergon; 2010. p. 1483-1489.
- ⁸ Ruiz de Valbuena Maiz M. Fibrosis quística y sus manifestaciones respiratorias. *Pediatr Integral*. 2016;20(2):119-127.
- ⁹ Olveira G, Olveira C. Nutrición, fibrosis quística y aparato digestivo. *Nutr Hosp*. 2008;23(2):71-86.

-
- ¹⁰ Molina-Font JA, Maldonado J. Fibrosis quística. Aspectos generales y extrarrespiratorios. En: Cruz-Hernández M, Jiménez González R, Ardura Fernández J, et al, editores. Nuevo Tratado de Pediatría. Vol 1. 18ª ed. España: Ergon; 2010. p. 1251-1259.
- ¹¹ Wolfenden LL, Schechter MS. Genetic and non-genetic determinants of outcomes in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev.* 2009;10(1):32-6.
- ¹² Gartner S. Cribado neonatal para la fibrosis quística. *An Pediatr.* 2009;71:481-482.
- ¹³ Estébanez Carrillo M, Zuazagoitia Nubla J, Rodríguez-Alarcón Gómez J, Arena Ansótegui JM, Saitúa Muñiz G, Martínez Ayucar M, et al. Cribado neonatal de la fibrosis quística en la Comunidad Autónoma del País Vasco. *Bol S Vasvo-Nav Pediatr.* 2010;42:53-60.
- ¹⁴ Sánchez I, Pérez MA, Boza ML, Lezana V, Vila MA, Repetto G, et al. Consenso nacional de fibrosis quística. *Rev chil pediatr.* 2001;72(4):356-380.
- ¹⁵ Kerem E, Vivani L, Zolin A, MacNeill S, Hatziagorou E, Ellemunter H, et al. Factors associated with FEV1 decline in cystic fibrosis: analysis of the ECFS patient registry. *Eur Respir J.* 2014;43(1):125-133.
- ¹⁶ Schechfer MS, Gutiérrez HH. Improving the quality of care for patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Pediatr.* 2010;22(3):296-301.
- ¹⁷ Salcedo PA, Girón RM, Beltrán BB. Tratamientos complementarios en fibrosis quística: evidencia de su beneficio terapéutico y recomendaciones sobre su uso. *An pediatr.* 2003;58(1):39-44.
- ¹⁸ Van der Schans C, Prasad A, Main E. Chest physiotherapy compared to no chest physiotherapy for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 2. Art. No.: CD001401. DOI: 10.1002/14651858.CD001401.
- ¹⁹ Duijvestijn YC, Brand PL. Systematic review of N-acetylcysteine in cystic fibrosis. *Acta Pediatr.* 1999;88(1):38-41.

-
- ²⁰ Shak S, Capon DJ, Hellmiss R, Marsters SA, Baker CL. Recombinant human DNase I reduces the viscosity of cystic fibrosis sputum. *Proc Natl Acad Sci.* 1990;87:9188-9192.
- ²¹ Solé A, Ussetti P. Trasplante pulmonar. En: Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo MD, editores. *Tratado de Fibrosis Quística.* 1ª ed. España: Justim; 2012. p. 303-316.
- ²² Fielbaum O. Update in cystic fibrosis. *Rev Med Clin Condes.* 2011;22(2):150-159.
- ²³ De Boeck K, Amaral MD. Progress in therapies for cystic fibrosis. *Lancet Respir Med.* 2016;4(8):662-74.
- ²⁴ Davies G, Alton EW, Davies JC. Terapia génica. En: Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo MD, editores. *Tratado de Fibrosis Quística.* 1ª ed. España: Justim; 2012. p. 449-458.
- ²⁵ Pressler T, Bohmova C, Conway S, et al. Chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection definition: EuroCareCF Working Group report. *J Cyst Fibros.* 2011;10(2):75-78.
- ²⁶ Lindley KJ. Pancreatic Involvement: Clinical Manifestation, Pathophysiology and New Treatments. En: Bush A, Alton EFW, Davies JC, Griesenbach U, Jaffe A, editores. *Cystic Fibrosis in the 21st Century. Progress in Respiratory Research.* Vol 34. 1ª ed. Suiza: Karger; 2006. p. 242-250.
- ²⁷ Linares M, Sánchez I, Corrales R, Díaz A, Escobar AM. Pruebas de función pulmonar en el niño. *Rev chil pediatr.* 2000;71(3):228-242.
- ²⁸ Barrio Gómez de Agüero MI, García Hernández G, Gartner S, et al. Protocolo de diagnóstico y seguimiento de los pacientes con fibrosis quística. *An Pediatr.* 2009;71(3):250-264.
- ²⁹ Davies JC. *Pseudomonas Aeruginosa* in cystic fibrosis: pathogenesis and persistence. *Paediatric Rev.* 2002;3(29):128-134.

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D. José Ignacio Emparanza Knörr, Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica del Área Sanitaria de Gipuzkoa,


CERTIFICA:

Que este Comité, de acuerdo a la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica, Principios éticos de la declaración de Helsinki y resto de principios éticos aplicables, ha recibido trabajos de Fin de Grado titulados:

- ***“Fibrosis quística. Análisis de la casuística pediátrica del HU Donostia”***. Elsa Arruti

Y se decide dar el visto bueno para que puedan comenzar a realizar el desarrollo del estudio, ya que el garante de esta información será su tutor

Lo que firmo en San Sebastián, a 18 de Octubre de 2016



Fdo.: Jose Ignacio Emparanza