



Artículos Originales

Estudio Clínico Epidemiológico de la Fibrosis Quística en el Instituto de Salud del Niño, Lima 1991 – 2001

DANIEL TORRES VELA*

INTRODUCCIÓN

La Fibrosis Quística (FQ) es una alteración autosómica recesiva, causada por la mutación de un gen en el brazo largo del cromosoma 7, existen más de 600 mutaciones, la más frecuente es $\Delta F508$, presentada en alrededor del 70% de los pacientes. El gen es responsable de la producción de una proteína de 1480 aminoácidos: Regulador Transmembrana de la Fibrosis Quística (CFTR, Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator). Esta proteína regula y participa en el transporte de electrolitos a través de las membranas de las células epiteliales y probablemente de las intracelulares de las vías respiratoria, tubo digestivo (el páncreas y el árbol biliar), las glándulas sudoríparas y el sistema genito-urinario. Funciona como un canal de cloro (regulado por AMP_c), permite el paso del cloro desde el citoplasma a la luz de las glándulas exocrinas; aunque el defecto parece también afectar a otros canales proteicos. Esto trae como consecuencia la deshidratación de las secreciones y una consecuente disminución del clearance mucociliar, así como la inactivación de las defensinas, que se produce si la concentración de sodio es de 182 mM, facilitando la

colonización de la vía respiratoria por patógenos oportunistas como el *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomona aeruginosa* y la *Burkholderia cepacia* ^(1,4,19,29,36).

Es más común en personas de raza blanca (sobre todo de origen europeo), tiene una incidencia de 1 en 8000 a 10 000 de los recién nacidos vivos hijos de hispanos en los Estados Unidos. Si en nuestro país tenemos una tasa bruta de natalidad de 22 por mil habitantes y nacen alrededor de 550 000 niños al año, proyectando las cifras de la incidencia, tendríamos probablemente 55 niños anualmente afectados de FQ en nuestro medio ^(2,6). Se puede presentar como: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, malabsorción intestinal, alteración del contenido de electrolitos en el sudor, íleo meconial al nacimiento o intraútero, falla en el crecimiento, ocasionalmente cirrosis u otras formas de disfunción hepática o insuficiencia pancreática, infertilidad masculina debido a azoospermia, infecciones por *Staphylococcus aureus* o *Pseudomona aeruginosa* en el tracto respiratorio, etc. El diagnóstico es clínico y con al menos dos resultados positivos del test del sudor realizado por iontoforesis con pilocarpina (en valores > 60 mmol/L) ⁽⁷⁾. Puede existir una variante fenotípica atípica en donde se encuentra concentraciones de Cloro en sudor borderline (40-60 mmol/L) o normal (< 40 mmol/L). Tam-

* Médico Pediatra. Asistente del Servicio de Medicina B, Instituto de Salud del Niño (ISN).

bién puede ser de utilidad diagnóstica la medición de las concentraciones en suero del cloro y sodio, ambos elevados en la FQ, generalmente encontrándose la relación cloro/sodio en un valor mayor a uno ⁽⁸⁾.

La FQ es una enfermedad de prevalencia desconocida en nuestro país. Se cuentan con pocos trabajos nacionales: en 1994 Aguirre I. y col. reportaron 9 casos de pacientes con probable diagnóstico de FQ, la edad al diagnóstico era de 10 meses a 12 años, no se utilizó la prueba de sudor con pilocarpina, sino un método no estandarizado (prueba de la bolsa plástica) ⁽¹⁰⁾. En 1998 Escalante R. reportó 10 pacientes con diagnóstico probable de FQ atendidos en el Instituto de Salud del Niño (ISN) recolectados de 1991 a 1996 ⁽¹²⁾. La edad promedio de muerte se ha incrementado de 8 años en 1974 a 21 años en 1994 ⁽³⁵⁾.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se incluyeron a todos los pacientes del ISN que en sus historias clínicas consignaron el diagnóstico de FQ desde enero de 1991 hasta abril del 2001. Se obtuvo información del registro de pacientes de la Unidad de FQ del ISN, el registro de resultados de la Prueba de Sudor del Laboratorio del ISN e información de la Unidad de estadística.

Se utilizó una ficha de recolección de datos que fué validada con tres historias clínicas seleccionadas al azar. En la ficha de recolección de datos se consignaron los datos generales, examen físico, exámenes auxiliares (hematocrito, Test de Sudán en heces, cultivos, sodio y potasio en sangre, análisis de mutaciones, prueba de sudor en dos o más ocasiones, etc), diagnóstico y las complicaciones. El examen físico, evalúa el peso y la talla utilizando los percentiles de la National Center for Health Statistics – Center for Disease Control (NCHS/CDC). Para el diagnóstico se tomaron los criterios del Consenso Americano de FQ ⁽¹⁾, que incluye una o más características de los rasgos fenotípicos o la his-

toria de FQ en un familiar o un tamizaje neonatal positivo para FQ. Además se debía contar con el incremento de la concentración de cloro en la prueba de sudor por iontoforesis con pilocarpina en dos o más ocasiones, en su defecto se debía identificar dos mutaciones para FQ o demostrar un transporte iónico epitelial nasal anormal (alteración de la diferencia del potencial nasal). Estas dos últimas pruebas no se cuentan en el país ⁽¹⁾. El sistema de inducción de sudor por iontoforesis usado en el ISN fué el modelo Webster y colector del sudor Macroduct (R) con medición de la conductividad sweat – chek 3100. Luego en junio de 1999 se empieza a utilizar el análisis de cloro con la técnica de Schales & Schales Titration hasta al actualidad ⁽¹¹⁾. El diagnóstico genético molecular de FQ se realizó en los laboratorios de la Unidad de Genética Molecular del Hospital Universitario La Paz en Madrid- España. En el país no se realiza el tamizaje neonatal para FQ. Tampoco el estudio de transporte iónico epitelial nasal anormal (alteración de la diferencia del potencial nasal). Por último, en la ficha de recolección de datos se consigna, un espacio para el tratamiento instaurado, las complicaciones más frecuentes, fecha de fallecimiento y causa del mismo, así como las hospitalizaciones. Se conservaron rigurosamente los derechos de los pacientes de acuerdo a los códigos de ética y deontología vigentes.

RESULTADOS

Características de los pacientes:

Se obtuvo una muestra de 42 registros con diagnóstico de FQ desde enero de 1991 hasta abril del 2001 en el ISN, se excluyeron 27 historias clínicas por no cumplir con los criterios diagnósticos establecidos. De las cuales 15 contaban con una sola prueba de sudor positiva y cuadro clínico sugerente, 6 con valores límite de la prueba de sudor mas cuadro clínico compatible pero sin estudio de análisis de mutaciones de FQ por reacción en cadena de la

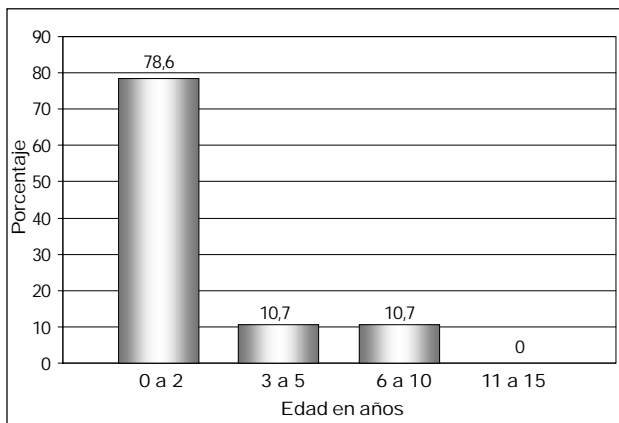


Figura 1. Distribución de la edad de diagnóstico en pacientes con fibrosis quística. Instituto de Salud del Niño, 1991 - 2001.

polimerasa (PCR). No se encontraron 6 historias clínicas en los archivos del ISN. Los Registros con criterios de inclusión fueron 15, se excluyeron 2 por no encontrarse la historia clínica. Finalmente el presente estudio se realizó con 13 historias clínicas que cumplieron los criterios antes mencionados. La distribución de los pacientes por edad al momento del diagnóstico se muestra en la Figura 1.

Las edades fluctuaron desde un mes hasta los 9 años con 8 meses. La edad media fue de 1 año con 5 meses. Los varones fueron el 61,5% (n=8), mientras que las mujeres fueron el 38,5% (n=5). En cuanto a la apariencia de la raza, fue mestizo en un 100% todos los pacientes nacidos en el país e hijos de padres peruanos. No se encontró consignado el árbol genealógico familiar en la mayoría de los pacientes. La Figura 2 resume los datos demográficos de los pacientes en relación al año de diagnóstico, encontrándose que fallecieron 3 niños, el primer caso a los 10 años (cuarto año de diagnóstico), el segundo caso a los 4 meses (cuarto mes de diagnóstico) y el último a los 6 años de edad (quinto año de diagnóstico) (25). El lugar de nacimiento de los pacientes fue en un 69,2% (n=9) en Lima, 15,4% (n=2) de Ica, otros lugares el 15,4% (n=2) como Chiclayo y Huancayo. En el departamento de Lima no hubo predominio de nin-

gún distrito en particular. No se pudo determinar el lugar de procedencia de los padres.

Diagnóstico:

Las características clínicas iniciales de los pacientes se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Características clínicas iniciales de los pacientes con FQ ISN Lima 1991 - 2001.

Característica clínicas	n	%
Malnutrición, falla en el crecimiento	13	100,0
Síntomas respiratorios agudos o crónicos	10	77,0
Esteatorrea, heces anormales	5	38,5
Alcalosis metabólica, hiponatremia	4	30,8
Íleo meconial, obstrucción intestinal	2	15,4
Historia familiar	1	7,7
Prolapso rectal	1	7,7

El íleo meconial estuvo presente en el 15,4% (n=2) de todos los pacientes diagnosticados. Un paciente varón fue operado por íleo meconial al tercer día de vida practicándosele una colostomía. Otra paciente fue diagnosticada de distensión de asas intestinales por ecografía al octavo mes de embarazo y 24 horas de vida pre-

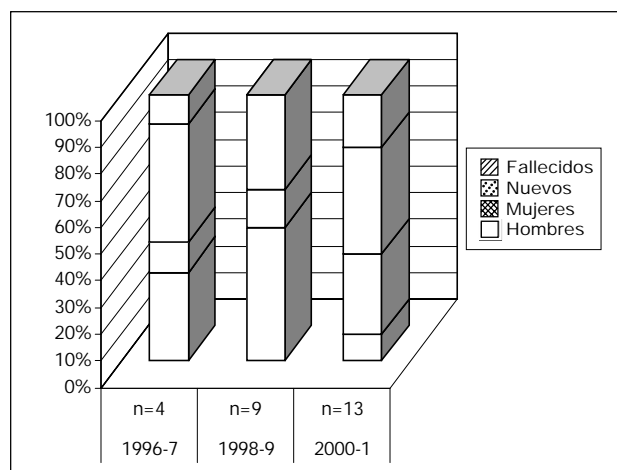


Figura 2. Datos demográficos de pacientes con fibrosis quística. Instituto de Salud del Niño, 1991 - 2001.

sentó distensión abdominal, diagnosticándose tapón meconial. En relación al antecedente familiar un paciente tuvo un hermano gemelar que falleció por íleo meconial al sexto día de vida, pero no se le realizó la prueba para FQ.

Las características fenotípicas de los pacientes con FQ se detallan en la Tabla 2. La enfermedad sino-pulmonar crónica se presentó con igual predominancia que las anormalidades gastrointestinales en un 92,4% (n=12). Los síndromes de pérdida de Na y alcalosis metabólica crónica se presentaron en un 38,5% (n=5). El diagnóstico fue realizado en un 92,3% (n=12) en pacientes que presentaron, una o más características de los rasgos fenotípicos y que contaron con el incremento de la concentración de cloro en la prueba de sudor por iontoforesis con pilocarpina en dos o más ocasiones. En un solo paciente (7,7%) se realizó el diagnóstico por características fenotípicas más el estudio de análisis de mutaciones de FQ por PCR identificando la mutación Delta F508 y otra desconocida. En total fueron tres pacientes a los que se les realizó el estudio de análisis de mutaciones para FQ por PCR, obteniéndose la mutación

Delta F508, heterocigota, más una mutación FQ no identificada en los tres pacientes.

Estado Nutricional:

Se encontró, en el momento del diagnóstico, que el 100% de los pacientes con FQ estaban en menos del quinto percentil para el peso y el 83,4% en menos del décimo percentil para la talla. En la Figura 3 se evalúa el peso y la talla para la edad utilizando los percentiles de la NCHS/CDC. En la Figura 4 se grafica el estado nutricional al momento del diagnóstico de FQ, tomando en cuenta las relaciones peso/talla y talla/edad, observándose un predominio de los desnutridos agudos (DA) leves con retardo del crecimiento (RC) leve y moderado.

Complicaciones:

La complicación más frecuente fue el reflujo gastro-esofágico (RGE) en el 30,8% (n=4). Otras complicaciones fueron: atelectasias, prolapso rectal y bronquiectasias. Se encontró eosinofilia en 38,5% (n=5), hiponatremia en 30,8% (n=4). El número de hospitalizaciones

Tabla 2. Características Fenotípicas de los paciente con fibrosis quística diagnosticados. Instituto de Salud del Niño, 1991 - 2001.

Característica Fenotípicas	n	%
Enfermedad Sino-pulmonar Crónica	12	92,4
- Colonización (S. aureus, H. influenzae, Pseudomona, Burkholderia c)	8	61,6
- Tos Crónica productiva	2	15,4
- Rx.Tx. persistencia anomalías (bronquiectasia, atelectasia, etc)	2	15,4
- SOBA (Sibilancias y atrapamiento de aire)	6	46,2
- Pólipos Nasales (Rayos X o TAC anomalías en senos paranasales)	0	0,0
- Dedos en Palillo de Tambor	3	23,1
Anormalidades Gastrointestinales	12	92,4
- Intestinal: Íleo meconial, Síndrome obst. intestinal distal, Prolapso rectal	2	15,4
- Pancreático: Insuficiencia, Pancreatitis recurrente	5	38,5
- Hepático: Enfermedad Crónica, Cirrosis biliar focal o multilobular	0	0,0
- Nutricional: Falla del crecimiento, Hipoproteinemia y edema	12	92,4
Síndromes de pérdida de Na, Alcalosis metabólica crónica	5	38,5
Anormalidades urogenital en varones (Azoospermia)	0	0,0

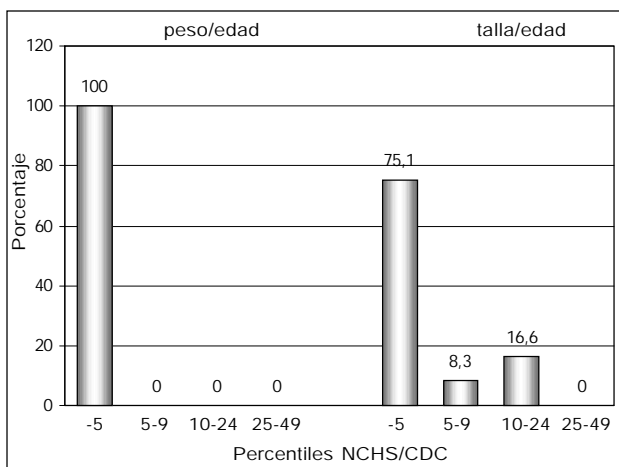


Figura 3. Percentiles de peso y talla en pacientes al ser diagnosticados de fibrosis quística. Instituto de Salud del Niño, 1992 - 2001.

en promedio fue de 3 con una estancia hospitalaria de 19,3 días en promedio, con un total 11,4 consultas por paciente.

Microbiología:

El agente patógeno más frecuentemente aislados de la vía respiratoria fué Pseudomona aeruginosa, en más del 81% de los cultivos (Tabla 3).

Tratamiento:

En la Figura 5 se muestra la frecuencia de la terapéutica indicada para el tratamiento de la FQ. En muchas historias clínicas no se consigna de manera completa los datos de inicio, dosis y duración de tratamiento utilizado, tampoco se menciona la evolución y el cumplimiento de las indicaciones. No se notifican efectos secundarios de los fármacos utilizados.

DISCUSIÓN

En los últimos años se viene incrementando el número de diagnósticos de FQ por año en alrededor de un 13% con relación al año ante-

rior, proyectándose para el presente año el diagnóstico de 5 nuevos casos, incidencia mucho menor a cifras internacionales; se debería por ello realizar una búsqueda sistemática de nuevos casos. Existe una mayor proporción de pacientes varones 61,5% diagnosticado de FQ a diferencia de los 54% en los Estados Unidos. (13). En 1989 la sobrevida fue de 27 años para EEUU y de 32 años para el Canadá, mientras que de 1982 - 1988 la media de supervivencia fue de 6 años en el Registro Latino Americano (17). Lamentablemente por el inadecuado registro y seguimiento de los pacientes no se pudo hallar la expectativa de vida. Esto representa un reto, ya que para poder satisfacer las necesidades sociales, económicas, emocionales y problemas médicos de los pacientes se necesita saber este indicador de salud, así como la incidencia real de la enfermedad en nuestro medio. Se presentaron tres fallecimientos, los datos de los fallecidos son de aquellos que tuvieron un control periódico, se desconoce los fallecidos dentro del grupo de los no controlados. El lugar de nacimiento de los pacientes fue a predominio de Lima, pero esto se puede deber al sesgo del acceso geográfico al lugar de diagnóstico.

Diagnóstico: En el país no se realiza el screening neonatal de FQ por lo que no se pue-

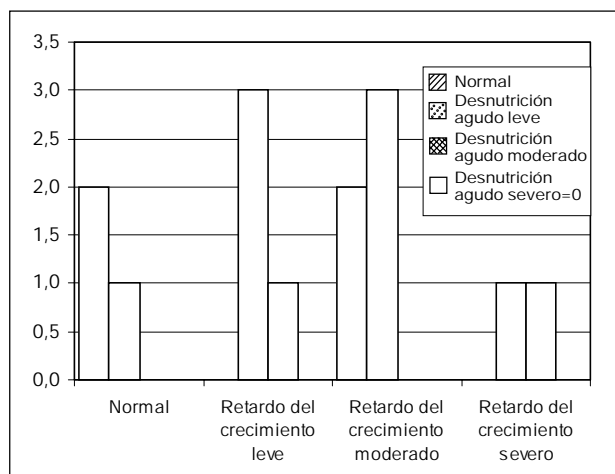


Figura 4. Estado nutricional al momento del diagnóstico.

Tabla 3. Cultivos positivos por edad en los pacientes con fibrosis quística. Instituto de Salud del Niño, 1991 - 2001.

Edad	Total Pacientes	Total Cultivos	Estreptococos		S. aureus		Pseudomona	
			n	%	n	%	n	%
0 - 1	10	12	1	8,3	4	33,3	12	100,0
2 - 5	6	16	2	12,5	12	75,0	13	81,3
6 - 10	1	3	0	0,0	1	33,3	3	100,0

de prevenir la malnutrición en los niños con FQ: la baja incidencia de la enfermedad no justificaría el tamizaje neonatal, así como la carencia de un programa de búsqueda activa (20,30,31). La mala absorción intestinal para algunos autores se observa en el 85 a 90% de los pacientes con FQ que se manifiesta como deposiciones abundantes, fétidas con características grasas (1). En nuestros pacientes se observó la esteatorrea en el 38,5%. El íleo meconial estuvo presente en el 15,4% coincide con la frecuencia en otros países (13). No se reportó ictericia colestásica neonatal prolongada pese a presentarse en el 50% de los pacientes que cursan con íleo meconial (18,32). La razón estaría relacionada con

un inadecuado registro y seguimiento postnatal, que evite la pérdida de información. El prolapso rectal es reportado en cerca del 20% de los pacientes con FQ menores de 5 años de vida no tratados, es un signo que expresa malnutrición. Sin embargo en nuestro estudio solo lo presenta el 7,7 % a pesar de que el 100% de nuestros pacientes tienen un grado de desnutrición y el 16,4 % desnutrición con retardo del crecimiento severo. Tal vez se podría plantear la presencia de una relación fenotípica con alguna mutación específica o el tipo de dieta ingerida como factor protector. Se requiere estudios posteriores para demostrar esta hipótesis. Alrededor del 5% de los pacientes con FQ desarrollan enfermedad hepática que se manifiesta como hepatomegalia o esplenomegalia, con una incidencia máxima de 8,7% en la adolescencia. El incremento en la prevalencia y la intensidad de la hepatopatía en casos de FQ guarda relación con la edad (32). En nuestra serie de casos un 23% (n=3) presentan una elevación de las transaminasas, que estuvo relacionado en muchos casos con procesos infecciosos concomitantes. La colonización por Pseudomona aeruginosa fue de 61,6% similar a los paciente con FQ de los EEUU (13,19). La incidencia de pólipos nasales en algunas series va del 6 al 56% (33,37,38). En nuestra serie no se reportó ningún caso. En la serie de casos solo se pudo demostrar un falso negativo para la prueba de sudor. La literatura menciona, que ocasionalmente, cuando existe desnutrición o edema pueden tenerse concentraciones normales de cloro en sudor que se vuelven elevadas cuando se corri-

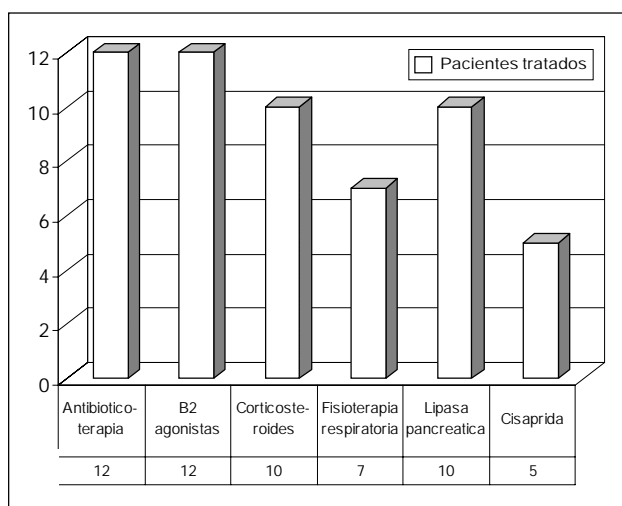


Figura 5. Tratamiento recibido por pacientes con fibrosis quística. Instituto de Salud del Niño, 1991 - 2001.

ge la desnutrición, además el error en la dilución de la muestra puede alterar el resultado disminuyendo el valor (36). Pese a que en la serie de casos la mayoría de los pacientes presentaban un cuadro de desnutrición y algunos cursaron con cuadros de edema no se obtuvieron resultados falsos negativos. En total fueron tres pacientes a los que se les realizó el estudio de análisis de mutaciones para FQ por PCR, obteniéndose la mutación Delta F508, heterocigota, mas una mutación FQ no identificada en los tres pacientes. En ningún paciente se utilizó la medición de la diferencia del potencial nasal con la utilización de amiloride (28) por no contarse con el equipo en el país. Se diagnosticó anemia en el 38,5 % de los pacientes. Debido a la pequeña muestra de pacientes no se pudo verificar que la anemia podría estar relacionada con el incremento de la severidad de la enfermedad pulmonar, pero no con el grado de insuficiencia pancreática y que la pérdida de hierro facilitarían la infección de la vía aérea por la *Pseudomona aeruginosa* (39,40,41).

Complicaciones: el RGE fue la complicación mas frecuente 30,8%; para el diagnóstico se utilizó solo evidencia de esofagitis, la literatura menciona una alta incidencia de regurgitación y pirosis, que no se pudo corroborar en nuestro trabajo. El prolapso rectal se observó en el 7,7% de los pacientes, se menciona en 20% de los pacientes con FQ, en la mitad es un signo inicial de la enfermedad. La diabetes mellitus es una complicación de la FQ que se presenta en los mayores de 20 años (14). Aunque también se ha reportado casos en menores de 2 años (15). Su incidencia es 40 a 200 veces mayor que la población general de niños y adultos jóvenes, la diabetes franca aparece en el 1% de los niños, aproximadamente en el 13% de los niños con FQ y en casi la mitad de ellos se detecta problemas mas sutiles como la intolerancia a la glucosa (32). En nuestra serie no se reportó ningún caso de diabetes, esto podría deberse a la edad de nuestros pacientes, menores de 9 años. También podría estar relacionada a la falta de una búsqueda activa de esta com-

plicación, y a la falta de una prueba de tolerancia a la glucosa efectuada tempranamente dentro del control y seguimiento de los pacientes con FQ (45,46). En un estudio se ha estimado que alrededor del 85% de todos los pacientes con FQ tienen insuficiencia pancreática (16,44). En el momento del diagnóstico 38,5% cursó con Test de Sudan en heces mayor a 1+. De los pacientes estudiados se encontró que el 53.8% requirió tratamiento con enzimas pancreáticas.

El seguimiento de las exacerbaciones respiratorias como factor pronóstico es un parámetro importante, que se debería tener en cuenta para el control de los pacientes con FQ (34). El Perú tiene una incidencia alta de tuberculosis (TBC), en los pacientes estudiados ninguno tuvo el diagnóstico concomitante de TBC. En el país no se ha descrito esta relación, aunque algunos autores lo refieren poco frecuente por lo que el impacto clínico no se puede evaluar. No soporta la hipótesis del incremento de la resistencia del huésped ni el aumento de la incidencia por la terapia inmunosupresora utilizada (52,53).

Microbiología: de los cultivos aislados de la vía respiratoria, predominó la *Pseudomona aeruginosa* en mas del 81% a diferencia del 60,7% en los EEUU (13). En la actualidad no se ha aislado la *P. cepacea* en ningún cultivo realizado en nuestros laboratorios a pacientes con FQ. Este es un patógeno mas virulento que la *P. aeruginosa* y cursa con un severa enfermedad pulmonar con rápido deterioro clínico. El *S. aureus* se obtuvo en el 54,8% de cultivos, y en un 75% de los cultivos realizados en pacientes de 2 a 5 años. No se ha aislado *H. influenzae*, *Cándida* ni *Aspergillus* en pacientes con FQ. Existen muchas limitaciones en relación a los datos microbiológicos tales como la falta de un cultivo de esputo rutinario de seguimiento en pacientes con y sin síntomas. Al 23% de los pacientes no se le tomó ningún cultivo de esputo de control.

Tratamiento: la insuficiencia pancreática exocrina es una característica de la enfermedad, aproximadamente el 85% requeriría de enzimas

suplementarias ⁽²¹⁾. En el estudio se administró suplemento enzimático al 69%. Una de las probables razones de la diferencia radica en la no comercialización de las enzimas pancreáticas en el país y su alto costo. En la Figura 5 se muestra la frecuencia de la terapéutica indicada para el tratamiento de la FQ. Los corticoides inhalados fueron indicados en el 77% de los pacientes que cursaron en la mayoría con síndrome obstructivo bronquial recurrente. Aunque no se ha podido establecer la evidencia del beneficio o riesgo de su utilización, ni si prolongaría la expectativa de supervivencia ⁽²³⁾. Muchos de los pacientes recibieron corticoides orales previamente antes que los inhalados por cortos periodos de tiempo. Existen trabajos de investigación que demuestran el beneficio del uso de corticosteroides orales en FQ ^(24,47). La utilización de nebulizaciones con antibióticos antipseudomona han demostrado que mejora la función pulmonar y reduce la frecuencia de las exacerbaciones de las infecciones en pacientes con FQ, aunque se necesitan otros estudios que demuestren sus efectos en la calidad de vida y la supervivencia ⁽²⁶⁾. En nuestro país no se cuenta con la tobramicina, por lo que no se ha llegado a utilizar las nebulizaciones con antibióticos antipseudomona en los paciente de la serie ^(48,49). La profilaxis antibiótica contra el estafilococo ha demostrado ser beneficiosa cuando se comienza en la infancia y se continua durante los dos años de edad. Los estudios se han realizado con cotrimoxazol, cefadroxilo, dicloxacilina y flucloxacilina ⁽²⁷⁾. Con este último no contamos en nuestro país, en los pacientes de la serie no se utilizó terapia de profilaxis contra el Estafilococo. El 77% de los pacientes de la serie recibieron fisioterapia respiratoria. Los estudios demuestran que las medidas mecánicas para aumentar el clearance mucociliar son importantes en la disminución de la sintomatología respiratoria ^(50,51).

BIBLIOGRAFÍA

1. Rosenstein B, Cutting G. The diagnosis of cystic fibrosis: A consensus statement. *J Pediatr* 1998; 132: 589-95.
2. Sillau J. Editorial. *Rev Soc Per Neu* 2000; 43: 5.
3. Rosenstein B, Zeitlin P. Cystic fibrosis. *The Lancet* 1998; 351: 277-82.
4. Behrman R, Kliegman R et al. *Nelson Tratado de Pediatría*. 17ª ed: Mc Graw – Hill: 2000.
5. Sproul A, Huang N. Growth patterns in Children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1964; 65: 664-76.
6. Riordan J, Rommens J, Kerem B et al. Identification of the cystic fibrosis gene : Cloning and characterization of the complementary DNA. *Science* 1989; 245: 1066-73.
7. LeGrys V. Sweat testing for the diagnosis of cystic fibrosis: practical considerations. *J. Pediatr* 1996; 129: 892-7.
8. Rosenstein B, Zeitlin L. Cystic fibrosis. *The Lancet* 1998; 351: 277-82.
9. Rosenstein B, Cutting G. For the Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. The diagnosis of Cystic Fibrosis: A consensus statement. *J Pediatr* 1998; 132: 589-95.
10. Aguirre I et al. Fibrosis Quística; Reporte de casos en un hospital de Lima-Perú. *Rev Med Her* 1994; 54: 204-8.
11. Schales O, Schales S. A simple and acute method for determination of the chloride en biological fluid. *J Biol Chem* 1941; 140: 879-84.
12. Escalante R. Diagnostico y tratamiento de fibrosis quística en el Instituto de Salud del Niño. Lima 1991-1996. Tesis UNMSM 1998.
13. Fitzsimmons S. The changing epidemiology of Cystic fibrosis. *J Pediatr* 1993; 122: 1-9.
14. Lannig S et al. Glucose tolerance en patients with cystic fibrosis five year prospective study. *British Medical Journal* 1995; 311: 655-9.
15. Rodman H et al. The interaction of two diseases: diabetes mellitus and cystic fibrosis. *Medicine* 1986; 65: 389-97.
16. Collins F. Cystic fibrosis: molecular biology and therapeutic implications. *Science* 1992; 256: 774-9.
17. Macri C, De Gentile A. Latin-American registry of cystic fibrosis patients 1990. Buenos Aires-Argentina.
18. Segal E et al. Consenso de Fibrosis Quística. *Arch Argent Pediatr* 1999; 97: 188-226.
19. Massimo C et al. Bacterial infections and inflammation in the lung of cystic fibrosis patients. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 207-13.
20. Philip M et al. Nutritional benefits of neonatal screening for cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1997; 337: 963-9.
21. Gaskin K et al. Improved respiratory prognosis in patients with cystic fibrosis with normal fat absorption. *J Pediatr* 1982; 100: 857-62.
22. Philip M. Et al. Nutritional benefits of neonatal screening for cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1997; 337(14): 963-9.
23. Dezateux C, Walters S, Balfour L. Inhaled corticoids for cystic fibrosis. In: the Cochrane library, Issue 1, 2000 Oxford: Update Software.
24. Cheng K, Ashby D, Smyth R. Oral steroids for cystic fibrosis. In : the Cochrane library, Issue 1, 2000 Oxford: Update Software.

25. Snouwaert J, Kristen K, Brigman K, et al. An animal model for cystic fibrosis made by gene targeting. *Science* 1992; 257: 1083-8.
26. Ryan G, Muchopadhyay S, Singh M. Nebulised anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis. In: the Cochrane library, Issue 1, 2000 Oxford: Update Software.
27. Smyth A, Walters S. Prophylactic antibiotics for cystic fibrosis. In: the Cochrane library, Issue 1, 2000 Oxford: Update Software.
28. Knowles M, Gatzky J, Boucher R. Increased bioelectrical potential difference across respiratory epithelia in cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1981; 305: 1489-95.
29. Stern R. The diagnosis of cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1997; 336: 487-91.
30. Merelle M, Lees C et al. Newborn sceening for cystic fibrosis. In: the Cochrane library, Issue 1, 2001 Oxford: Update Software.
31. Wilcken B, Wiley V et al. Neonatal screening for cystic fibrosis: a comparison of two strategies for case detection in 1.2 million babies. *J Pediatr* 1995; 127: 965-70.
32. Lebenthal E. Fibrosis Quística: complicaciones gastrointestinales y geneterapia. *Clínicas Pediátricas de Norteamérica* 1996.
33. Hulka G. Syndromic and other congenital anomalies of the head and neck. *Otolaryngologic Clinics of North America* 2000; 33.
34. Rosenfeld M, Emerson J et al. Defining a pulmonary exacerbation in cystic fibrosis. *J Pediatr* 2001; 139: 3.
35. Fogarty A, Hubbard R et al. International Comparison of Median Age at Death From Cystic Fibrosis. *Chest* 2000; 117: 6.
36. Davis P. Cystic Fibrosis. *Ped Review* 2001; 22: 257-64.
37. Henriksson G, Magnus K et al. Nasal polyps in cystic fibrosis: Clinical endoscopic study with nasal lavage fluid analysis. *Chest* 2002; 121: 40.
38. Crockett D, Mc Gill T et al. Nasal and paranasal sinus surgery in children with cystic fibrosis. *Annn Otol Rhinol Laryngol* 1987; 96: 367-72.
39. Reid D, Withers N et al. Iron deficiency en Cystic fibrosis: Relationship to lung disease severity and chronic *Pseudomonas aeruginosa*. *Chest* 2002; 121; 48-54.
40. Ater J, Herbst J, Landaw S et al. Relative anemia and iron deficiency in cystic fibrosis. *Pediatrics* 1983; 71; 810-4.
41. Stites S, Walters B, O'Brien-Lander A et al. Increased iron and ferritin content of sputum from patients with cystic fibrosis or chronic bronchitis. *Chest* 1998; 114: 814-9.
42. Lai H, Kosorod M, Laxova A et al. Nutritional Status of patients with cystic fibrosis with meconium ileus : A comparison with patients without meconium ileus and diagnosed early through neonatal screening. *Pediatrics* 2000; 105: 53-61.
43. Cucchiara S, Santamaria F et al: Mechanisms of gastroesophageal reflux in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1991; 66: 617.
44. Atlas A, Orenstein S et al. Pancreatitis in young children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1992; 120: 756-9.
45. Hardin D, Moran A. Diabetes Mellitus in Fibrosis Cystic. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1999; 28: 787-800.
46. Rosenecker J, Eichller I, Kuhn L et al. Genetic determination of diabetes mellitus in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1995; 127: 441-3.
47. Fiel S. Cystic Fibrosis. *Clinics in Chest Medicine* 1998; 19: 423-569.
48. Demko C, Byard P et al. Gender differences in cystic fibrosis: *Pseudomona aeruginosa* infection. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 1041-9.
49. Eisenberg J, Pepe M et al. A comparison of peak sputum tobramycin concentration in patients with cystic fibrosis using jet, and ultrasonic nebulizer systems. *Aerosolized Tobramycin Study Group. Chest* 1997; 111: 955-62.
50. Reisman J, Rivinton L et al. Role of conventional physiotherapy in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1988; 113: 632-6.
51. Thomas J, Cook D et al. Chest physical therapy management of patients with cystic fibrosis. A meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 846-50.
52. Hjelt K, Hojlyng N et al. The role of Mycobacteria other than tuberculosis (MOTT) in patients with cystic fibrosis. *Scand J Infect Dis* 1994; 26: 569-7.
53. Friedrichs F, Kusenbach G, Skopnik H. Tuberculosis and cystic fibrosis. *Klin Padiatr* 1991; 203: 395-8.