

Evolución de la función pulmonar en niños con fibrosis quística durante los primeros 3 años de vida

Course of lung function in children with cystic fibrosis in their first 3 years of life

Dr. Juan E. Balinotti^{a,b}, Dr. Daniel V. Chang^a, Dra. Silvina Lubovich^a,
Dra. Viviana Rodríguez^a, Dra. Silvina Zaragoza^a, Dra. Natalia Escobar^a,
Dr. Carlos Kofman^a, Dra. Gabriela L. Pérez^c, Dra. Victoria Ardiles^c y Dr. Alejandro Teper^a

RESUMEN

Introducción. La prevención temprana de las complicaciones respiratorias en niños con fibrosis quística determina una mayor supervivencia. La aplicación de pruebas de función pulmonar desde los primeros meses de vida permite detectar el compromiso respiratorio, inclusive en niños asintomáticos.

Objetivo. Evaluar la evolución de la función pulmonar en niños con fibrosis quística durante los primeros 3 años de vida e identificar aquellos factores que la comprometen.

Población y métodos. Estudio analítico, observacional, retrospectivo. Se incluyeron menores de 36 meses con, al menos, dos estudios funcionales respiratorios.

Resultados. Entre 2008 y 2016, se incluyeron 48 pacientes, de los cuales el 85 % fue diagnosticado por pesquisa neonatal. La primera evaluación funcional respiratoria fue a los 5 meses. La mediana de puntaje Z de flujo máximo a nivel de la capacidad residual funcional fue de -0,05 (intervalo intercuartil: de -1,09 a 1,08). La mediana de cambio del puntaje Z del flujo máximo entre las evaluaciones fue de -0,32 (intervalo intercuartil: de -1,11 a 0,25), $p = 0,045$. Los pacientes con infecciones respiratorias por *Staphylococcus aureus*, especialmente los resistentes a meticilina, evidenciaron una mayor declinación de la función pulmonar comparados con los no infectados. Ni el sexo ni el tipo de mutación genética se asociaron a la evolución respiratoria. Se evidenció una muy buena recuperación nutricional a lo largo del estudio.

Conclusión. Los niños con fibrosis quística presentan una función pulmonar que, progresivamente, desmejora durante los primeros 3 años de vida. Estos hallazgos se asocian a las infecciones respiratorias por *Staphylococcus aureus*.

Palabras clave: fibrosis quística, pruebas de función respiratoria, tamizaje neonatal.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.323>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.323>

- Centro Respiratorio "Dr. Alberto R. Álvarez", Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
- Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Argentina.
- Área de Investigación no patrocinada, Departamento de Investigación, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Correspondencia:
Dr. Juan E. Balinotti:
juanbalinotti@gmail.com

Financiamiento:
El presente trabajo fue realizado con el apoyo de un Subsidio para Investigación en Ciencias Biomédicas Florencio Fiorini 2018, otorgado por la Fundación Florencio Fiorini y la Asociación Médica Argentina.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 11-6-2018
Aceptado: 4-4-2019

Cómo citar: Balinotti JE, Chang DV, Lubovich S, Rodríguez V, et al. Evolución de la función pulmonar en niños con fibrosis quística durante los primeros 3 años de vida. *Arch Argent Pediatr* 2019;117(5):323-329.

INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad genética autosómica recesiva más frecuente de la raza caucásica.¹ Su incidencia en la Argentina es 1 cada 7213 nacidos vivos.² El 90 % de la morbilidad ocurre como resultado de la enfermedad pulmonar progresiva.³ La supervivencia, en los países con bajos recursos, no supera los 15 años, mientras que, en los países del primer mundo, se ha extendido desde los 15 años en 1954 a los 41 años en 2015.¹ Esto se debió, principalmente, a la detección precoz de las complicaciones respiratorias y a un abordaje clínico y terapéutico desde edades muy tempranas de manera enérgica.^{4,5}

En 2002, se implementó un programa de pesquisa neonatal de FQ en todas las maternidades de la Ciudad de Buenos Aires. Esto permitió el diagnóstico de la enfermedad a una edad más temprana. Muchos de estos niños se encontraban asintomáticos al momento del diagnóstico. Diversos estudios realizados en niños pequeños con FQ que utilizaban pruebas de función pulmonar,^{6,7} tomografía computada de tórax⁸⁻¹⁰ y medición de marcadores inflamatorios en material de lavado broncoalveolar^{11,12} demostraron que el compromiso de la vía aérea estaba presente durante los primeros meses de vida.

Las pruebas funcionales en los menores de 3 años se realizan en pocos centros en el mundo y aún no se aplican rutinariamente en la práctica clínica.¹³ Constituyen una herramienta

útil para detectar el compromiso respiratorio precoz y aportan un parámetro objetivo para el seguimiento, el pronóstico y la evaluación de la respuesta al tratamiento.

Con el fin de prevenir y retrasar las complicaciones respiratorias y extender la sobrevida de los pacientes pediátricos con FQ, se propone evaluar la evolución de la función pulmonar durante los primeros 3 años de vida e identificar aquellos factores que la comprometen.

PACIENTES Y MÉTODOS

Diseño: estudio analítico, observacional, de cohorte retrospectiva, realizado sobre una base de datos generada a partir de un registro sistemático de información recolectada en forma prospectiva de todos los pacientes atendidos en el Hospital con FQ.

Población de estudio: Se incluyeron los menores de 36 meses con diagnóstico confirmado de FQ (2 test del sudor positivos y/o la presencia de 2 mutaciones del gen del *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* -CFTR-) seguidos en el Centro Respiratorio Dr. Alberto Álvarez del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez entre 2008 y 2016. Debían presentar, al menos, 2 estudios funcionales respiratorios técnicamente aceptables de acuerdo con los estándares internacionales;¹⁴ el primer estudio se había realizado antes de los 12 meses de vida y los siguientes, con un intervalo no menor de 6 meses con respecto al primero. Se excluyeron los pacientes prematuros (edad gestacional < 36 semanas) o aquellos portadores de cardiopatías congénitas con hipertensión pulmonar.

Pruebas de función pulmonar: se realizaron utilizando un equipo Sensormedics 2600. Los pacientes debían encontrarse clínicamente estables y sin síntomas de una infección respiratoria aguda, por lo menos, 3 semanas antes del estudio. Fueron sedados con hidrato de cloral a razón de 75 mg/kg/dosis por vía oral. Se obtuvieron curvas flujo/volumen forzadas mediante la técnica de rápida compresión toracoabdominal en volúmenes parciales. El parámetro reportado fue el flujo máximo a nivel de la capacidad residual funcional ($V_{max_{FRC}}$). Se reportó como resultado el promedio de las 4 mejores maniobras técnicamente aceptables cuyos valores no diferían más de un 10 % entre sí. Este parámetro refleja el calibre de las vías aéreas de pequeño calibre. Se expresó en valor absoluto en ml/s y en puntaje Z según los valores de referencia de Hoo et al.¹⁵

Para la evaluación de la inflamación bronquial de tipo eosinofílica, se empleó un analizador de quimioluminiscencia Ecomedics CLD 88 Analyzer (Duernten, Suiza) mediante la técnica *tidal breathing on line*. Se agregó al equipo de medición un módulo DENOX 88 para asegurar que el paciente inspirara aire ambiental libre de óxido nítrico y se reguló el flujo espiratorio en 50 ml/s según normas internacionales.¹⁶

Evaluación periódica de las secreciones bronquiales: dada la incapacidad de expectorar de los pacientes incluidos debido a su edad, se evaluó la presencia de bacterias en las vías aéreas mediante un hisopado tosido (se obtuvo un mínimo de 4 muestras anuales).

Base de datos: se obtuvieron las siguientes variables: antecedentes neonatales, edad al momento del diagnóstico, tipo de mutación genética, insuficiencia pancreática, datos antropométricos, valores de óxido nítrico exhalados.

Análisis estadístico: las variables cualitativas fueron reportadas con números absolutos y porcentaje. Las variables cuantitativas fueron expresadas con media y desvío estándar (DE) o mediana e intervalo intercuartil (IIC), según correspondiera. Para evaluar el cambio en el puntaje Z del $V_{max_{FRC}}$, se reportó la diferencia entre el puntaje Z de la evaluación funcional respiratoria final y la inicial, y se testeó la hipótesis nula de no diferencia mediante t test para muestras pareadas o el *Wilcoxon signed rank test* según la distribución observada. Para comparar las variables continuas, se utilizó t test o *Wilcoxon Rank Sum test* (Mann-Whitney) según la distribución observada. Para comparar las variables cualitativas, se utilizó test de χ^2 o Fisher según correspondiera. Se consideraron significativos valores de $p < 0,05$. Se utilizó el *software* STATA, versión 13.

Consideraciones éticas: El presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez.

RESULTADOS

Se evaluaron 48 pacientes con diagnóstico confirmado de FQ a los 2 a 29 meses de edad, seguidos en nuestro Centro entre 2008 y 2016. La mediana de edad al momento del diagnóstico de FQ fue de 3 meses, con IIC de 2 a 4 meses. En 41 pacientes (el 85 %), el diagnóstico se realizó mediante pesquisa neonatal. En la *Tabla 1*, se detallan las características basales de los pacientes incluidos.

Todos los pacientes realizaron, al menos, dos determinaciones de su función pulmonar con una mediana de intervalo de tiempo de 14 meses (IIC: de 10 a 17 meses). Veintidós pacientes (el 45,8 %) tuvieron 3 determinaciones funcionales con una mediana de intervalo de tiempo de 16,3 meses (IIC: de 14 a 19 meses). Las características clínicas, funcionales,

antropométricas e infecciosas de cada evaluación funcional se detallan en la *Tabla 2*.

La primera evaluación funcional fue a los 5 meses (IIC: de 3 a 8 meses) y la mediana del puntaje Z de $V_{\text{max}_{\text{FRC}}}$ fue de -0,05 (IIC: de -1,09 a 1,08). Se evidenció un descenso de la función pulmonar, determinado como cambio de la mediana del puntaje Z del $V_{\text{max}_{\text{FRC}}}$ entre la

TABLA 1. Características basales de los pacientes incluidos

Características	n = 48
Sexo femenino, n (%)	24 (50)
Edad gestacional (semanas)*	39 ± 1,5
Peso al nacer, kg**	3,2 (2,9-3,5)
Íleo meconial, n (%)	1 (2)
Requerimiento de O ₂ al nacer, n (%)	4*** (8)
Requerimiento de ARM al nacer, n (%)	0 (0)
Tabaquismo materno durante el embarazo, n (%)	0 (0)
Edad al momento del diagnóstico, meses**	3 (2-4)
Diagnóstico por pesquisa neonatal, n (%)	41 (85,4)
Genotipo del CFTR: n (%)	
Delta F508 homocigota	19 (39,6)
Delta F508 heterocigota	22 (45,8)
Otra mutación distinta a delta F508	3 (6,3)
Estudio (-) para las mutaciones estudiadas	4 (8,3)
Insuficiencia pancreática, n (%)	43 (89,6)
Edad durante el primer aislamiento**, n (%):	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7 meses (4-13); 33 (68,7)
<i>Staphylococcus aureus</i> sensible a meticilina	4,5 meses (3-7); 36 (75)
<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina	8 meses (3-18); 15 (31,3)
<i>Burkholderia cepacia</i>	7 meses (5-12,5); 4 (8,3)

* Media ± DE; ** Mediana e intervalo intercuartil; *** 1, 3,5 y 34 días de oxígeno, respectivamente.

ARM: asistencia respiratoria mecánica; O₂: oxígeno; CFTR: *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*.

TABLA 2. Características de los pacientes en cada una de las evaluaciones funcionales

Características	1.ª evaluación n = 48	2.ª evaluación n = 48	3.ª evaluación n = 22
Edad, meses*	5 (3-8)	12,5 (12-18)	20,5 (17-24)
Peso, kg*	6,3 (5,3-7,2)	9,7 (8,8-10,8)	11,1 (10,4-12)
Peso, puntaje Z*	-1,2 (de -2,3 a -0,5)	-0,38 (de -1,2 a 0,22)	-0,04 (de -1,18 a 0,22)
Talla, cm*	64 (58-67)	78 (72-81)	81 (77-86)
Talla, puntaje Z*	-1,03 (de -2,1 a -0,46)	-0,93 (de -1,35 a -0,18)	-0,89 (de -1,56 a -0,04)
Índice de masa corporal*	15,7 (15-16,8)	16,2 (de 15,4 a 17,5)	16,5 (de 15,2 a 17,7)
$V_{\text{max}_{\text{FRC}}}$ ml/seg*	173 (de 92 a 273)	285 (de 154 a 371)	226 (de 156 a 434)
$V_{\text{max}_{\text{FRC}}}$ puntaje Z*	-0,05 (de -1,09 a 1,08)	-0,285 (de -1,65 a 0,63)	-1,28 (de -2,45 a 0,47)
FENO, ppb*	3,2 (de 0,7 a 5,5)	4,1 (de 0,4 a 5,6)	5,4 (de 3,3 a 8,5)
Frecuencia respiratoria**	44 ± 9	38 ± 10	36 ± 10
Frecuencia cardíaca**	122 ± 10	112 ± 12	105 ± 17
SpO ₂ %**	98 ± 1,5	97 ± 1,3	98 ± 3
Pacientes con PAE, nro. (%)***	15/47 (32)	15/43 (34,8)	14/22 (45,4)
Pacientes con SAMS, nro. (%)	24/47 (51)	24/44 (54,5)	12/22 (54,5)
Pacientes con SAMR, nro. (%)	6/47 (12,8)	8/44 (18)	4/19 (21)

* Mediana e intervalo intercuartil; ** media ± DE;

*** Ningún paciente presentó una infección crónica por PAE. Se erradicó el germen en el 100 % de los casos.

$V_{\text{max}_{\text{FRC}}}$: flujo máximo a nivel de la capacidad funcional residual, parámetro que refleja el calibre de las vías aéreas pequeñas.

FENO: fracción exhalada de óxido nítrico; PAE: *Pseudomonas aeruginosa*; SAMS: *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina;

SAMR: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

primera y la última evaluación de $-0,32$, con IIC de $-1,11$ a $0,25$; $p = 0,045$.

El descenso del $V_{\text{max}_{\text{FRC}}}$ fue más pronunciado en aquellos pacientes que tuvieron 3 determinaciones funcionales. El cambio de la mediana de puntaje Z del $V_{\text{max}_{\text{FRC}}}$ fue de $-0,61$ (IIC: de $-1,68$ a $-0,19$; $p = 0,0033$). En la *Figura 1*, se evidencia la evolución de la función pulmonar durante los primeros meses de vida.

Los pacientes que presentaron infecciones respiratorias bacterianas evidenciaron una peor evolución de su función pulmonar comparados con los no infectados. Las infecciones por *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina (SAMS) evidenciaron un descenso del $V_{\text{max}_{\text{FRC}}}$ de $-0,75$ (de $-1,22$ a $-0,28$) versus $0,61$ (de $-0,7$ a $1,9$; $p = 0,01$) de los no infectados. Aquellos que aislaron *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SAMR) fueron los que comprometieron en mayor medida su función pulmonar. Presentaron un descenso de su $V_{\text{max}_{\text{FRC}}}$ de $-1,38$ (de $-2,25$ a $-0,5$) versus $0,02$ (de $-0,5$ a $0,5$; $p = 0,006$) en los no infectados. Aquellos que aislaron *Pseudomonas aeruginosa* (PAE) tuvieron un mayor descenso del $V_{\text{max}_{\text{FRC}}}$ que los que no aislaron, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p = 0,61$).

Ni el sexo ni el tipo de mutación genética se asociaron a la evolución de la función pulmonar (*Tabla 2*). Contrariamente al aspecto funcional,

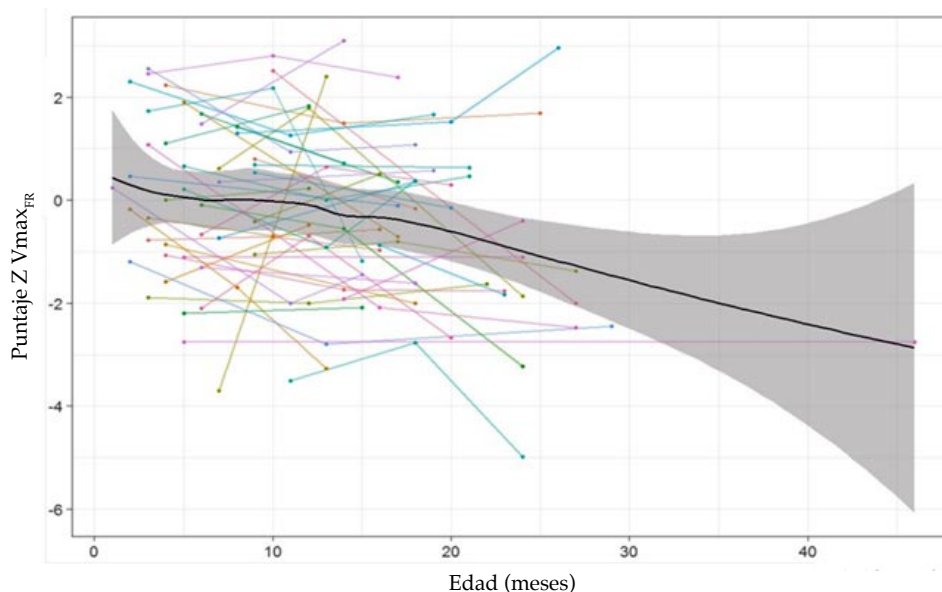
se evidenció una muy buena recuperación nutricional a lo largo del estudio. El delta de cambio del puntaje Z de peso entre la primera y la última evaluación fue de $0,91$ DE, con IIC de $0,02$ a $1,8$. Al evaluar la inflamación bronquial de tipo eosinofílica mediante la determinación del óxido nítrico exhalado, ningún paciente presentó valores elevados (*Tabla 2*).

DISCUSIÓN

El presente estudio evidenció que los niños con FQ presentaban una función pulmonar normal a los 6 meses de edad mediante la técnica de rápida compresión toracoabdominal en volúmenes parciales, pero que, de manera progresiva, se iba deteriorando a lo largo de los primeros 3 años de vida. Estos hallazgos se asociaron a las infecciones respiratorias por *Staphylococcus aureus*, especialmente, por SAMR, y no se asociaron al tipo de mutación genética ni al sexo.

Ranganathan y colaboradores, en un estudio multicéntrico realizado en Londres antes de la incorporación de la pesquisa neonatal, reportó que los niños pequeños con FQ presentaban una función pulmonar disminuida al momento del diagnóstico y que esta no se recuperaba durante los primeros 2 años de vida, a pesar del manejo en centros especializados.¹⁷ Linnane y cols., en un estudio de diseño transversal, evaluaron lactantes australianos tras confirmar el diagnóstico de

FIGURA 1. Evolución de la función pulmonar durante los meses de vida en pacientes con fibrosis quística, $n = 48$



$V_{\text{max}_{\text{FRC}}}$: flujo máximo a nivel de la capacidad funcional residual, parámetro que refleja el calibre de las vías aéreas pequeñas.

FQ por pesquisa neonatal. De manera similar a nuestro estudio, evidenciaron que su función pulmonar era normal luego del diagnóstico y que se deterioraba al cabo de un año. Contrariamente a nuestro estudio, esto ocurría de manera independiente de las infecciones respiratorias.¹⁸ Luego, un estudio de cohorte prospectivo australiano evaluó a 28 niños menores de 2 años con diagnóstico de FQ por pesquisa neonatal comparados con controles sanos históricos. A los 6 meses de vida y antes de los 2 años, realizaron pruebas funcionales respiratorias y lavados broncoalveolares. Reportaron que los niños con FQ presentaban un compromiso funcional respiratorio durante los primeros meses de vida y una declinación progresiva de su función pulmonar. Estos hallazgos se asociaron a infecciones respiratorias por PAE, *Staphylococcus aureus* y a una inflamación neutrofílica en las vías aéreas.¹⁹ Recientemente, el Grupo Londinense de Fibrosis Quística publicó un estudio de diseño prospectivo, longitudinal, comparado con controles sanos en el que evaluaron a 62 niños con FQ a los 3 meses, al año y a los 2 años mediante 3 técnicas diferentes de función pulmonar. Contrariamente a los trabajos previos, no evidenciaron un deterioro progresivo de la función pulmonar, como tampoco diferencias significativas entre los grupos. Las infecciones respiratorias bacterianas no se asociaron a la evolución de la función pulmonar.²⁰ Estas discrepancias entre las cohortes de pacientes con FQ australianos y londinenses seguidos con pruebas funcionales desde los primeros meses de la vida se podrían deber a diferencias técnicas y metodológicas con respecto a los estudios funcionales y controles utilizados.⁵

Las publicaciones sobre el impacto de infecciones respiratorias bacterianas sobre la función pulmonar en los niños preescolares y escolares con FQ son más numerosas, aunque con resultados contradictorios.²¹⁻²³ Sin embargo, la mayor parte de la evidencia sostiene que las infecciones respiratorias bacterianas por PAE y *Staphylococcus aureus* impactan sobre los parámetros espirométricos. Posiblemente, en nuestro estudio, el impacto de las infecciones respiratorias por PAE sobre la función pulmonar no se pudo poner de manifiesto debido al bajo número de pacientes con cultivos positivos y a que los pacientes presentaron un único aislamiento o aislamientos intermitentes.

En los niños con FQ incapaces de expectorar, el método más preciso para determinar la presencia

de bacterias en las vías aéreas inferiores es el lavado broncoalveolar.²⁴ Dado que es un método invasivo, no se lo aplica de manera rutinaria, por lo que se evaluó la presencia de patógenos bacterianos en las vías aéreas mediante hisopados tosidos. La sensibilidad de este método no es óptima y varía de manera considerable según los distintos estudios. Sin embargo, en aquellos pacientes con una mala evolución clínica e hisopados tosidos repetidamente negativos, se sugiere la realización de un esputo inducido o de un lavado broncoalveolar.^{25,26}

Este estudio reporta por primera vez la evolución de la función pulmonar de niños con FQ desde los primeros meses de vida de un hospital de nuestro país. Si bien el diseño retrospectivo del trabajo presenta la posibilidad de sesgos de información por la imprecisión de los registros médicos, el seguimiento estandarizado y el registro objetivo de los controles clínicos y la vigilancia de infecciones bacterianas minimizaron este riesgo.

Otra de las limitaciones de nuestro estudio fue carecer de un grupo control. La necesidad de sedación para la realización de las pruebas funcionales y su complejidad dificultaron la obtención de un grupo control de niños sanos.

La determinación de la función pulmonar mediante la técnica de rápida compresión toracoabdominal en volúmenes elevados es de elección por sobre la técnica en volúmenes parciales por ser más sensible para detectar el compromiso obstructivo en los niños con FQ.^{27,28} Además, esta última presenta las desventajas de aportar un único parámetro funcional y de tener una mayor variabilidad intra- e intersujeto. Sin embargo, Godfrey y colaboradores evidenciaron una alta correlación entre ambas pruebas, lo que reportó que las dos técnicas podían ser intercambiables en los niños enfermos.²⁹ La diferencia en el método de medición de la función pulmonar podría explicar algunas de las diferencias con otros estudios publicados. En los últimos años, la utilización del índice de aclaramiento pulmonar (*lung clearance index*; LCI, por sus siglas en inglés) permitió evaluar, mediante un método de *wash out*, el grado de heterogeneidad de la ventilación pulmonar. En los niños preescolares con FQ, esta técnica es más sensible que la espirometría, pero, en los niños pequeños, es complementaria a la técnica de rápida compresión toracoabdominal, lo que aumenta la detección del compromiso funcional.³⁰ Un estudio publicado recientemente reportó que

el 40 % de los niños de 8 semanas de vida con FQ presentaban un compromiso mediante este método.³¹

Otra limitación fue no haber comparado el compromiso funcional con el daño estructural. La tomografía computada de alta resolución pulmonar permite observar directamente el daño en las vías aéreas y es complementaria a las pruebas funcionales.³² Sin embargo, su uso rutinario en los niños pequeños es controvertido debido a la radiación.³³

El compromiso pulmonar de los niños con FQ comienza a los pocos meses de vida o, posiblemente, *intraútero*.³⁴ Dado que muchos niños se encuentran asintomáticos, las pruebas funcionales respiratorias permiten su detección precoz. Estudios longitudinales revelan que los parámetros funcionales determinados en los primeros meses de vida mantienen una misma trayectoria durante los años preescolares y escolares, lo que constituye una herramienta válida para proyectar la función pulmonar en los años subsiguientes.³⁵ Es de suma importancia comprender los factores responsables del inicio y la progresión del compromiso respiratorio desde una edad temprana, dado que el 90 % de la morbilidad se debe a la afectación pulmonar.⁵ Sin embargo, aún resta que estas pruebas se incorporen rutinariamente a la práctica clínica. El alto costo, los escasos equipos comerciales, la falta de valores de referencia, las dificultades técnicas y, principalmente, la necesidad de sedación obstaculizan su incorporación.

CONCLUSIÓN

Los niños con FQ presentaron una función pulmonar que, progresivamente, desmejora durante los primeros 3 años de vida. Estos hallazgos se asociaron a las infecciones respiratorias bacterianas por *Staphylococcus aureus*, especialmente SAMR. Extremar las medidas de prevención de infecciones y conductas más agresivas para erradicarlas es necesario para retrasar la evolución de la enfermedad y minimizar el potencial daño durante una etapa crucial del desarrollo y crecimiento pulmonar. ■

REFERENCIAS

- Walters S, Mehta A. Epidemiology of cystic fibrosis. In: Hodson ME, Geddes DM, Bush A (eds.). *Cystic Fibrosis*. 3rd ed. London, United Kingdom: Hodder Arnold; 2007. Págs.21-45.
- Comités Nacionales de Neumonología, Nutrición, Gastroenterología y Grupo de Trabajo de Kinesiología. Guía de diagnóstico y tratamiento de pacientes con fibrosis quística. Actualización. [Consulta: 5 de abril de 2019]. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/uploads/consensos/gu-iacutea-de-diagn-oacutestico-y-tratamiento-de-pacientescon-fibrosis-qu-iacutestica-actualizaci-oacuten.pdf>.
- Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H; Consensus Committee. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros*. 2005; 4(1):7-26.
- Dankert-Roelse JE, te Meerman GJ, Marrtjin A, Ten Kate LP, et al. Survival and clinical outcome in patients with cystic fibrosis, with or without neonatal screening. *J Pediatr*. 1989; 114(3):362-7.
- Bush A, Sly P. Evolution of cystic fibrosis lung function in the early years. *Curr Opin Pulm Med*. 2015; 21(6):602-8.
- Ranganathan SC, Dezateux C, Bush A, Carr SB, et al. Airway function in infants newly diagnosed with cystic fibrosis. *Lancet*. 2001; 358(9297):1964-5.
- Dakin CJ, Numa AH, Wang H, Morton JR, et al. Inflammation, infection, and pulmonary function in infants and young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165(7):904-10.
- Davis SD, Fordham LA, Brody AS, Noah TL, et al. Computed tomography reflects lower airway inflammation and tracks changes in early cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 175(9):943-50.
- Long FR, Williams RS, Castile RG. Structural airway abnormalities in infants and young children with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2004; 144(2):154-61.
- Martinez TM, Llapur CJ, Williams TH, Coates C, et al. High-resolution computed tomography imaging of airway disease in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 172(9):1133-8.
- Armstrong DS, Hook SM, Jansen KM, Nixon GM, et al. Lower airway inflammation in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. *Pediatr Pulmonol*. 2005; 40(6):500-10.
- Khan TZ, Wagener JS, Bost T, Martinez J, et al. Early pulmonary inflammation in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 151(4):1075-82.
- Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros*. 2014; 13(Suppl 1):S23-42.
- American Thoracic Society; European Respiratory Society. ATS/ERS statement: raised volume forced expirations in infants: guidelines for current practice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 172(11):1463-71.
- Hoo AF, Dezateux C, Hanrahan JP, Cole TJ, et al. Sex-specific prediction equations for Vmax(FRC) in infancy: a multicenter collaborative study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 165(8):1084-92.
- American Thoracic Society; European Respiratory Society. ATS/ERS Recommendations for Standardized Procedures for the Online and Offline Measurement of Exhaled Lower Respiratory Nitric Oxide and Nasal Nitric Oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171(8):912-30.
- Ranganathan SC, Stocks J, Dezateux C, Bush A, et al. The evolution of airway function in early childhood following clinical diagnosis of cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004; 169(8):928-33.
- Linnane BM, Hall GL, Nolan G, Brennan S, et al. Lung function in infants with cystic fibrosis diagnosed by newborn screening. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178(12):1238-44.
- Pillarsetti N, Williamson E, Linnane B, Skoric B, et al. Infection, inflammation, and lung function decline in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 184(1):75-81.
- Davies G, Stocks J, Thia LP, Hoo AF, et al. Pulmonary

- function deficits in newborn screened infants with cystic fibrosis managed with standard UK care are mild and transient. *Eur Respir J*. 2017; 50(5):1700326.
21. Sanders D, Emerson J, Ren C, Schechter M, et al. Early childhood risk factors for decreased FEV1 at age six to seven years in young children with cystic fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2015; 12(8): 1170-6.
 22. Cogen J, Emerson J, Sanders J, Ren C, et al. Risk factors for lung function decline in a large cohort of young cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol*. 2015; 50(8):763-70.
 23. Sawicki GS, Rasouliyan L, Ren CL. The impact of MRSA on lung function in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 179(8):734-5.
 24. Rosenfeld M, Emerson J, Accurso F, Armstrong D, et al. Diagnostic accuracy of oropharyngeal cultures in infants and young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1999; 28(5):321-8.
 25. Equi AC, Pike SE, Davies J, Bush A. Use of cough swabs in a cystic fibrosis clinic. *Arch Dis Child*. 2001; 85(5):438-9.
 26. Ahmed B, Bush A, Davies J. How to use: bacterial cultures in diagnosing lower respiratory tract infections in cystic fibrosis. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2014; 99(5):181-7.
 27. Ranganathan SC, Bush A, Dezateux C, Carr SB, et al. Relative ability of full and partial forced expiratory maneuvers to identify diminished airway function in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166(10):1350-7.
 28. Turner DJ, Lanteri CJ, LeSouef PN, Sly PD. Improved detection of abnormal respiratory function using forced expiration from raised lung volume in infants with cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 1994; 7(11):1995-9.
 29. Bar-Yishay E, Springer C, Hevroni A, Godfrey S. Relation between partial and raised volume forced expiratory flows in sick infants. *Pediatr Pulmonol*. 2011; 46(5):458-63.
 30. Lum S, Gustafsson P, Ljungberg H, Hülskamp G, et al. Early detection of cystic fibrosis lung disease: multiple-breath washout versus raised volume tests. *Thorax*. 2007; 62(4):341-7.
 31. Kieninger E, Yammine S, Korten I, Anagnostopoulou P, et al. Elevated lung clearance index in infants with cystic fibrosis shortly after birth. *Eur Respir J*. 2017; 50(5):1700580.
 32. Tiddens HA. Chest computed tomography scans should be considered as a routine investigation in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2006; 7(3):202-8.
 33. Cooper P, MacLean J. High-resolution computed tomography (HRCT) should not be considered as a routine assessment method in cystic fibrosis lung disease. *Paediatr Respir Rev*. 2006; 7(3):197-201.
 34. Ramsey KA, Ranganathan S. Interpretation of lung function in infants and young children with cystic fibrosis. *Respirology*. 2014; 19(6):792-9.
 35. Kozłowska WJ, Bush A, Wade A, Aurora P, et al. Lung function from infancy to the preschool years after clinical diagnosis of cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; 178(1):42-9.