

UNIVERSIDAD TECNICA DE AMBATO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE MEDICINA

"LA FIBROSIS QUÍSTICA EN NIÑOS EN EL ECUADOR."

Requisito previo para optar el Titulo de Médico

Modalidad: Articulo científico

Autora: Cuji Gutiérrez, Genesis Monserrath

Tutora: Dra. Esp. Philco Toaza, Priscila Elizabeth

Ambato-Ecuador

Mayo, 2024

APROBACIÓN DEL TUTOR

En mi calidad de Tutora del Artículo Científico sobre el tema:

"**LA FIBROSIS QUÍSTICA EN NIÑOS EN EL ECUADOR**" desarrollado por Cuji Gutierrez Genesis Monserrath,estudiante de la Carrera de Medicina, considero que reúne los requisitos técnicos, científicos y corresponden a lo establecido en las normas legales para el proceso de graduación de la Institución; por lo mencionado autorizo la presentación de la investigación ante el organismo pertinente, para que sea sometido a la evaluación de docentes calificadores designados por el H. Consejo Directivo de la Facultad de Ciencias de la Salud.

Ambato, mayo del 2024

LA TUTORA



……..

Dra. Esp. Philco Toaza Priscila Elizabeth

AUTORIA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Los criterios emitidos en el Artículo de Revisión ¨ **LA FIBROSIS QUÍSTICA EN NIÑOS EN EL ECUADOR.",** como también los contenidos, ideas, análisis, conclusiones, son de autoría y exclusiva responsabilidad de la compareciente, los fundamentos de la investigación se han realizado en base a recopilación bibliográfica y antecedentes investigativos.

Ambato, mayo del 2024

LA AUTORA

Firmado electrónicamente por:
GENESIS MONSERRATH
CUJI GUTIERREZ

Cuji Gutiérrez Genesis Monserrath

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Yo, Cuji Gutiérrez Genesis Monserrath con Cédula: 1805306873 en calidad de autora y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación ¨ LA FIBROSIS QUÍSTICA EN NIÑOS EN EL ECUADOR.”, Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Artículo de Revisión o parte de él, un documento disponible con fines netamente académicos para su lectura consulta y procesos de investigación.

Cedo una licencia gratuita e intransferible, así como los derechos patrimoniales de mi Artículo de Revisión a favor de la Universidad Técnica de Ambato con fines de difusión pública; y se realice su publicación en el repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, siempre y cuando no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autora, sirviendo como instrumento legal este documento como fe de mi completo consentimiento.

Ambato, mayo 2024



……

Cuji Gutiérrez Genesis Monserrath

C.I.: 180530687

CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR

Yo, Philco Toaza Priscila Elizabeth con Cedula: 1803339538 en calidad de autor y titular de los derechos morales y patrimoniales del trabajo de titulación ¨ LA FIBROSIS QUÍSTICA EN NIÑOS EN EL ECUADOR.”, Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato, para que haga de este Artículo de Revisión o parte de él, un documento disponible con fines netamente académicos para su lectura consulta y procesos de investigación.

Cedo una licencia gratuita e intransferible, así como los derechos patrimoniales de mi Artículo de Revisión a favor de la Universidad Técnica de Ambato con fines de difusión pública; y se realice su publicación en el repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, siempre y cuando no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autora, sirviendo como instrumento legal este documento como fe de mi completo consentimiento

Ambato, mayo 2024



Firmado electrónicamente por:
PRISCILA ELIZABETH
PHILCO TOAZA

……..

Dra. Esp. Philco Toaza Priscila Elizabeth

C.I.: 1805306873

APROBACIÓN DEL TRIBUNAL EXAMINADOR

Los miembros del Tribunal Examinador aprueban en el informe del Proyecto de Investigación: ¨ LA FIBROSIS QUÍSTICA EN NIÑOS EN EL ECUADOR.,” de la estudiante Cuji Gutiérrez Genesis Monserrath, estudiante de la Carrera de Medicina.

Ambato. Mayo 2024

Para su constancia firma

……..

Presidente

…… **……..**

1er Vocal **2do Vocal**

CAPITULO I.- CARTA DE ACEPTACIÓN
CARTA DE ACEPTACION



Santa Ana de Coro, 01 de junio de 2023

Genesis Monserrath Cuji-Gutiérrez
Priscila Elizabeth Philco-Toaza

Presente.-

Reciba un cordial saludo. Me es grato en comunicarles que el artículo: "**LA FIBROSIS QUÍSTICA EN NIÑOS EN EL ECUADOR**" presentado por ustedes ante el Consejo Editorial de la Revista Arbitrada Interdisciplinaria de Ciencias de la Salud. Salud y Vida, fue ARBITRADO Y APROBADO por el jurado de expertos en el tema (Evaluadores pares), quienes consideran que cumple cabalmente con las normas editoriales, así como con las exigencias gramaticales, de forma y de estilo.

El artículo será publicado en el número 14 de la revista, Año 8 Vol.8, correspondiente a la edición del período julio - diciembre 2023.

Agradecido de su disponibilidad y esperando contar con su aporte en la divulgación y difusión de experiencias investigativas, quedo de Ud.

Atentamente,

Dra. Lisha Annely Vargas Roque
Directora - Editora

FUNDACION KOINONIA
En la Comunion del Conocimiento
RIF.: J-407575716

Revista Arbitrada Interdisciplinaria de Ciencias de la Salud. Salud y Vida

Hecho el depósito de Ley: FA2016000010.
ISSN: 2610-8038
Registro Nacional de Revistas Cientificas. 3S.V324. ONCTI. Venezuela.
http://fundacionkoinonia.com.ve/ojs/index.php/saludyvida/index

FUNDACIÓN KOINONIA (F.K).
RIF J-407575716

DEDICATORIA

Quiero dedicar este logro alcanzado primero a Dios, por darme la vida y la fuerza para alcanzar una de mis metas propuestas, después quiero dedicar a mis padres y hermana quienes han sido y son mi pilar fundamental durante toda mi formación académica, finalmente quiero dedicar a toda mi familia quienes me han motivado para seguir adelante y animándome a cumplir cada uno de mis sueños.

GENESIS

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios por darme sabiduría y fortaleza para alcanzar una de mis metas que siempre tuve desde la infancia. A mi padre Giovanny que siempre ha sido un apoyo fundamental en mi vida, a mi madre Mónica mi ejemplo a seguir, quien ha dedicado toda su vida a protegerme, cuidarme y brindarme su amor incondicional, a mi Hermana que siempre me ha recordado que todo lo que me propongo puedo cumplirlo y ha sido mi motivación para seguir, y a toda mi familia que ha sido una motivación enorme para mi profesión. Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a mi tutora Dra. Esp. Priscila Philco por dedicar su tiempo y sus valiosos conocimientos durante la realización de este artículo. También quiero agradecer a mis amigos de la universidad y del internado por brindarme su amistad y momentos muy valiosos.

CAPITULO II.- ARTICULO ACEPTADO PARA PUBLICACIÓN

LA FIBROSIS QUÍSTICA EN NIÑOS EN EL ECUADOR.

RESUMEN

Objetivo: analizar la fibrosis quística en niños en el Ecuador. **Metodología:** Revisión sistemática de 21 publicaciones relacionadas al tema, específicamente 13 artículos de investigación en contexto ecuatoriano. **Resultados y conclusió**n: En el Ecuador la incidencia de la enfermedad es de 1 por cada 11.110 habitantes y cada año nacen aproximadamente 23 niños con esta afección, teniéndose en cuenta las mutaciones en el CFTR, entorpecen el diagnóstico molecular, así como se ha estudiado un caso pediátrico como parte del proceso de investigación de FQ con complicaciones en pancreatitis, siendo esto inusual en la población infantil, siendo considerable proseguir con investigaciones conducentes a tener una mejor referencia científica de la FQ en el Ecuador.

PALABRAS CLAVES: FIBROSIS QUÍSTICA; ENFERMEDADES PULMONARES; ENFERMEDADES RESPIRATORIAS. (DECS).

CYSTIC FIBROSIS IN CHILDREN IN ECUADOR

ABSTRACT

Objective: to analyze cystic fibrosis in children in Ecuador. Methodology: Systematic review of 21 publications related to the subject, specifically 13 research articles in the Ecuadorian context. Results and conclusion: In Ecuador the incidence of the disease is 1 for every 11,110 inhabitants and each year approximately 23 children are born with this condition, taking into account CFTR mutations, which hinder molecular diagnosis, as well as a study pediatric case of CF with complications in pancreatitis, this being unusual in the child population, it is important to continue with research leading to a better scientific reference of CF in Ecuador.

KEY WORDS: CYSTIC FIBROSIS; LUNG DISEASES; RESPIRATORY TRACT DISEASES. (DECS).

INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) ha ido en incremento [1]. Últimamente ha pasado de ser una enfermedad considerada letal en edades tempranas a ser una enfermedad crónica, incrementando la calidad, esperanza de vida y disminuyendo la mortalidad infantil. Para lograr estos resultados se han desarrollado múltiples actividades como: generación de unidades especializada en FQ, mayor rastreo para un diagnóstico precoz, se crearon nuevas terapias, mejoras en el estado nutricional de los pacientes y mayor control en las infecciones respiratorias [2 3 4].

La FQ es considerada una enfermedad genética autosómica recesiva (padres de un niño enfermo son portadores sanos) de las glándulas exocrinas. La enfermedad es provocada por alteraciones en el gen que codifica el regulador de la conductancia transmembrana en la fibrosis quística [5.] Las mutaciones en el gen se muestran en varios órganos como: pulmones, tracto biliar, hígado, páncreas, intestino y las glándulas sudoríparas. La FQ obstaculiza las vías aéreas, provoca un moco espeso y pegajoso que genera infecciones en el tracto respiratorio, ingestas, insuficiencia pancreática, cansancio producto al calor y depleción salina [6 7].

Los síntomas principales de FQ son: infecciones respiratorias repetitivos, íleo meconial, rinosinusitis, poliposis nasal, insuficiente pancreática, fallas en el crecimiento y bajo peso, deposiciones voluminosas y malolientes, esteatorrea, prolapsos rectales, infertilidad, entre otros. Al progresar la enfermedad se incluyen: disnea, taquipnea, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, aumento de esputo, malestar generalizado, cambios en el moco, anorexia, pérdida de peso que requieren tratamiento inmediato para evitar afecciones crónicas producto de la enfermedad [8].

En este sentido, la FQ es una enfermedad degenerativa que provoca amenaza constante para la vida. La patología tiene un nivel de prevalencia alto entre caucásicos que varía el nivel de incidencia según los estudios desarrollados. En Finlandia tienen una incidencia de 1 en 2500 nacidos, Eslovaquia de 1 en 1800 y España 1 en 5000; por tanto, existe una estimación en Europa de 1 por cada 2000 a 4000 aproximadamente [1 4].

Por otra parte, en grupos no caucasianos los estudios indican cifras por debajo de las planteadas. Por ejemplo: en Hawai la incidencia está en 1 por cada 90 000; en negros americanos 1 por cada 17 000; Japón 1 por 320 000 nacidos vivos [5]. En el caso de América Latina los estudios oscilan [1] en diferentes países entre 1 de cada 1 600 a 8 000 en recién nacidos; cifras muy discordantes que no son representativas. Esto se producto por la carencia de diagnóstico y la ausencia de un sistema de salud preventivo [9].

A razón de lo planteado, se tiene por objetivo analizar la fibrosis quística en niños en el Ecuador.

METODOLOGÍA

La investigación tiene un enfoque cualitativo, de tipo no experimental, transversal y de alcance descriptivo.

Los métodos de nivel teórico son el análisis y síntesis, el histórico lógico y el inductivo deductivo. Adicionalmente se aplica el método de nivel empírico de análisis documental. Para la investigación y la escritura del artículo científico se realiza un análisis documental a través de una revisión sistemática de 30 publicaciones donde: 14 son artículos de investigación y una nota de internet, para un total de 15 documentos en contexto ecuatoriano; además, 15 artículos científicos en contexto latinoamericano y mundial. La literatura científica utilizadas está disponible en: Science Direct, Elsevier, Lilacs, PubMed, Scielo y otros repositorios de investigación en varios idiomas desde el 2018 a la fecha. La búsqueda bibliográfica se desarrolla a través del Google Scholar.

ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Se presentan los estudios académicos sobre la fibrosis quística desarrollados en Ecuador. Un análisis desarrollado en el año 2007 determina por primera vez la incidencia en el país en 1 por 11 252 nacidos vivos [10]. Existen otros estudios donde se analiza el diagnóstico, análisis microbiológico y genético [11], perfil epidemiológico - clínico de pacientes con fibrosis quística [12], identificar variantes del gen CFTR en pacientes con diagnóstico de Fibrosis Quística [13]. Actualmente se tiene información

de que en el Ecuador la incidencia de la enfermedad es de 1 por cada 11.110 habitantes y cada año nacen aproximadamente 23 niños con esta afección [22]. Para la detección de esta enfermedad existe un screening neonatal o un test de sudor; en el Ecuador actualmente se utiliza este segundo método para diagnosticar la FQ [22].

Entre los nuevos tratamientos se encuentra la aplicación de:

- Las terapias moduladoras del CFTR han sido desarrolladas para tratar la FQ en su defecto básico: el mal funcionamiento del canal.
- Medicación de Ivacaftor como potenciador cuyo efecto es incrementar el tiempo en que el canal CFTR está abierto, lo que permite el transporte de cloro.
- Aplicación de Lumacaftor/ivacaftor, siendo una asociación del potenciador ivacaftor y un corrector lumacaftor que mejora el tráfico del CFTR hacia la membrana apical e incrementa el tiempo de apertura y de Tezacaftor + ivacaftor, consistiendo en una asociación de un corrector (tezacaftor) y un potenciador (ivacaftor) [23 24 25 26 27 28 29 30]

Usando análisis de secuenciación del gen 16S rRNA, se identifica Segniliparus rugosus en un niño de 8 años con fibrosis quística. Describimos las dificultades que encontramos en la identificación de esta bacteria. Se describe el caso de un niño de 8 años diagnosticado de FQ hace 2 años como parte de la bibliografía de esta investigación. El paciente tenía las mutaciones F508del/H609R. A diferencia de muchos pacientes con FQ, no tenía antecedentes de infecciones crónicas por Pseudomonas aeruginosa; sin embargo, Staphylococcus aureus y Burkholderia cepacia habían sido previamente aislados de su esputo. Aunque los cultivos de AFB (bacterias acidorresistentes) produjeron crecimiento de Mycobacterium terrae en una ocasión (2018), no requirió tratamiento. En este paciente se aisló Aspergillus fumigatus en 2016, 2017 y 2018. Luego se le diagnosticó aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) y fue tratado con corticoides e itraconazol [14].

Con la presencia de AFB (bacterias acidorresistente) en el esputo de pacientes con FQ, el género *Segniliparus* debe ser considerado como un patógeno potencial además de lasbacterias clásicas

como Nocardia , Actinomyces y Mycobacterium . La identificación de este género continúa siendo un desafío para los laboratorios de microbiología. Se necesita aprender más sobre la importancia y el impacto de *Segniliparus* en pacientes con FQ. Hasta donde sabemos, este es el primer caso reportado de S. rugosus en Ecuador [14].

La incidencia de fibrosis quística (FQ) y la frecuencia de las variantes reportadas para CFTR dependen de la población; además, la sintomatología de la FQ se caracteriza por enfermedad pulmonar obstructiva e insuficiencia pancreática, entre otros síntomas, que dependen del genotipo del individuo. La población ecuatoriana es una mezcla de nativos americanos, europeos y africanos. Esa mezcla de poblaciones podría ser la razón de las nuevas mutaciones reportadas en un estudio previo de Ruiz et al. (2019). Se utilizó un panel de 46 marcadores informativos de ascendencia para estimar las proporcio[3] ancestrales de cada muestra disponible (12 muestras en total). Como resultado, la proporción de ascendencia nativa americana fue la más prevalente en casi todos los individuos, excepto en tres pacientes de Guayaquil con la mutación [*c.757G>A:p.Gly253Arg*; *c.1352G>T:p.Gly451Val*] que tenía la composición europea más alta [15].

La epidemiología de las mutaciones en cada grupo étnico es importante para el diagnóstico de la fibrosis quística y el asesoramiento genético. Hasta la fecha, se ha informado poco sobre la prevalencia de la fibrosis quística en la población ecuatoriana, donde la distribución de mutaciones parece diferir de la de Europa. Se presenta una serie de cuatro pacientes ecuatorianos homocigotos para la mutación H609R en el gen CFTR. Este es el primer reporte de detección de esta mutación en población ecuatoriana. Aprovechando el estatus homocigoto de los pacientes, se presenta una evaluación de los parámetros clínicos más importantes. Desde el punto de vista diagnóstico, la información proporcionada por nuestro estudio es de relevancia en el diseño de una estrategia adecuada para las pruebas genéticas de los pacientes en Ecuador y en los países europeos donde la inmigración de Ecuador es común [16].

La incidencia de la fibrosis quística en el Ecuador es muy similar a la de otros países latinoamericanos donde hay una gran población "mestiza". Estamos informando una de las incidencias más altas de G85E en el mundo (6%) y R334W (0,8%). La incidencia de la fibrosis quística en el Ecuador es muy similar a la de otros países latinoamericanos donde hay una gran población "mestiza". Se informa una de las incidencias más altas de G85E en el mundo [17].

El panel de mutaciones sugerido como tamizaje inicial para la población ecuatoriana con fibrosis quística debe contener las mutaciones: p. F508del, p.G85E, p.G330E, p.A455E, p.G970S, W1098X, R1162X y N1303K [18]. En el estudio de Ruiz Cabezas y otros [19] se detectaron las siguientes seis nuevas variantes potencialmente asociadas a la enfermedad: 3 deleciones (CFTR_dele10, CFTR_dele12 y c.2672delA), 1 variante sin sentido (p. Cys491*), 1 variante sin sentido (p.Trp496Arg) y 1 alelo complejo (p .[Gly253Arg;Gly451Val]). Las mutaciones restantes ocurrieron de forma aislada y estaban presentes en las bases de datos.

Las combinaciones clínicas de neumonía con tos y rinosinusitis; neumonía con tos; presencia de *Pseudomonas aeruginosa*; y la neumonía con tos digital y acropaquias son patognomónicas de FQ e indicación de la prueba del sudor. El rendimiento predictivo en el diagnóstic [4] le FQ, definida como presencia clínica compatible más valores elevados de cloruro en la prueba del sudor, fue del 91,1% [20].

Se presenta el estudio de la mutación DeltaF508 y las siete mutaciones "europeas" más comunes en 10 afectados de FQ ecuatorianos. La incidencia de la mutación DeltaF508 encontrada fue del 25% y ninguna de las otras siete se detectó en nuestra población, lo que indica que al menos el 60% de las mutaciones en la población estudiada son diferentes a las más comunes en Europa. Datos similares han sido reportados en otras poblaciones amerindias, por lo que se sugiere que la Fibrosis Quística en Ecuador y otros países amerindios de América Latina tienen una etiología diferente a la de las poblaciones caucásicas.

CONCLUSIONES

La incidencia de la fibrosis quística en el Ecuador es muy similar a la de otros países latinoamericanos donde hay una gran población "mestiza". El panel de mutaciones sugerido como tamizaje inicial para la población ecuatoriana con fibrosis quística (FQ) debe contener las mutaciones: p.F508del, p.G85E, p.G330E, p.A455E, p.G970S, W1098X, R1162X y N1303K.

En el Ecuador la incidencia de la enfermedad es de 1 por cada 11.110 habitantes y cada año nacen aproximadamente 23 niños con esta afección, teniéndose en cuenta las mutaciones en el CFTR, entorpecen el diagnóstico molecular, así como se ha estudiado un caso pediátrico como parte de la bibliografía de esta investigación de FQ con complicaciones en pancreatitis, siendo esto inusual en la población infantil, siendo considerable proseguir con investigaciones conducentes a tener una mejor referencia científica de la FQ en el Ecuador.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Radice RP, Radice OA, Radice MR, Radice CA. Calidad de vida en adolescentes de 14 a 18 años con fibrosis quística en la fundación de fibrosis quística, Paraguay [Quality of life in adolescents from 14 to 18 years with cystic fibrosis in the cystic fibrosis foundation, Paraguay]. Pediatr. (Asunción). 2020; 47(3):159-164. Disponible en: https://doi.org/10.31698/ped.47032020007

2. Sánchez Infante C, Razón Behar R, Ramos Carpenter LT, Barreiro Paredes B, Reyes López C, Cantillo Gámez H, et al. Fibrosis quística en niños y su seguimiento durante 40 años (1977-2017) [Cystic fibrosis in children and its follow-up for 40 years (1977-2017)]. Revista Cubana de Pediatría. 2019; 91(3):e882. Disponible en: https://n9.cl/muq5t

3. Wallis Gómez VG. Cuidados paliativos pediátricos: ¿Quiénes y cuándo? [Pediatric palliative care: who and when?]. Canarias Pediátrica. 2022; 46(2):161-169. Disponible en: https://n9.cl/noax4

4. Gale S, Sabillón M, Ortega Iglesias JC. Caracterización de los pacientes con Fibrosis Quística diagnosticados por cloruros en Sudor [Characterization of patients with Cystic Fibrosis diagnosed by means of Chlorides in Sweat]. Act Ped Hond [Internet]. 2017; 6(2):486-92. Disponible en: https://n9.cl/glm2a

5. Cebrian Pinar M. Fibrosis Quística. Comparativa de tres cuestionarios de calidad de vida [Comparison of three quality of life questionnaires]. Tesis Doctoral. Valencia, España: Universidad de Valencia, Programa de Doctorado. Psicología de la personalidad, intervención en áreas clínicas y sociales; 2015. Disponible en: https://n9.cl/jo932

6. Rubin BK. Cystic Fibrosis 2017 The Year in Review. Respiratory Care. 2018; 63(2): 238-241. Disponible en: htt 6 '/doi.org/10.4187/respcare.06052

7. Aspiazu Hinostroza KA, Solano X, Suqui E, Suquilanda E, Tuquiñagua L. Revisión bibliográfica sobre la fibrosis quística [Literature review on cystic fibrosis]. Revista Estudiantil CEUS. 2019; 1(1): p. 19-24. Disponible en: https://n9.cl/eumyqm

8. Wood J, Jenkins S, Putrino D, Mulrennan S, Morey S, Cecins N, et al. A smartphone application for reporting symptoms in adults with cystic fibrosis improves the detection of exacerbations: Results of a randomized controlled trial. Journal of Cystic Fibrosis. 2020; 19(2):271-276. Disponible en: https://doi.org/ 10.1016/j.jcf.2019.09.002

9. Silva Filho LV, Castaños C, Ruíz HH. Cystic fibrosis in Latin America-Improving the awareness. J Cyst Fibros. 2016; 15(6):791-793. Disponible en: https://doi.org/ 10.1016/j.jcf.2016.05.007

10. Patricio Valle E, Burgos RI, Valle JR, Egas Bénar D, Ruiz Cabezas JC. Analysis of CFTR gene mutations and cystic fibrosis incidence in the Ecuadorian population. Invest Clin. 2007 marzo; 48(1):91-98. Disponible en: https://n9.cl/i4jjl

11. Lascano-Vaca Y, Ortiz-Prado E, Gomez-Barreno L, Simbaña-Rivera K, Eduardo Vasconez AL, Arteaga-Espinosa ME, et al. Clinical, genetic and microbiological characterization of pediatric patients with cystic fibrosis in a public Hospital in Ecuador. BMC Pediatrics. 2020; 20(1):111. Disponible en: https://doi.org/10.1186/ s12887-020-2013-6

12. Peñafiel-Vicuña AK. Perfil epidemiológico - clínico de pacientes con fibrosis quística atendidos en el área de neumología pediátrica del Hospital Vicente Corral Moscoso en el periodo de enero – diciembre 2017 [Epidemiological - clinical profile of patients with cystic fibrosis treated in the pediatric pulmonology area of the Vicente Corral Moscoso Hospital in the period from January to December 2017]. T[7]s de especialidad. Cuenca, Ecuador: Universidad de Cuenca, Facultad de Ciencias Médicas; 2019. Disponible en: http://dspace.ucuenca.edu.ec/ handle/123456789/31927

13. Flores García MS. Variante del Gen CFTR en pacientes con diagnóstico de fibrosis quística de la fundación Fundafiq Cuenca-Ecuador [CFTR Gene variant in patients diagnosed with cystic fibrosis from the Fundafiq Cuenca-Ecuador foundation]. Tesis de maestria. Lima, Perú: Universidad Peruana Cayetano Heredia; 2020. Disponible en: https://repositorio.upch.edu.pe/handle/20.500.12866/8936

14. Zurita J, Sevillano G, González C, Lascano Y. *Segniliparus rugosus* from the sputum of a child with cystic fibrosis in Ecuador: challenges in bacterial identification. *New Microbes New Infect*. 2020; 35:100668. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.nmni.2020.100668

15. Paz-Y-Miño C, Zambrano AK, Ruiz-Cabezas JC, et al. Characterization of Ancestral Origin of Cystic Fibrosis of Patients with New Reported Mutations in CFTR. *Biomed Res Int*. 2020; 2020:9074760. Disponible en: https://doi.org/10.1155/2020/9074760

16. Moya-Quiles MR, Glover G, Mondéjar-López P, Pastor-Vivero MD, Fernández-Sánchez A, Sánchez-Solís M. CFTR H609R mutation in Ecuadorian patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2009; 8(4):280-281. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.jcf.2009.05.001

17. Valle EP, Burgos RI, Valle JR, Egas Béjar D, Ruiz-Cabezas JC. Analysis of CFTR gene mutations and cystic fibrosis incidence in the Ecuadorian population. *Invest Clin*. 2007; 48(1):91-98. Disponible en: https://n9.cl/i4jjl

18. Ortiz SC, Aguirre SJ, Flores S, Maldonado C, Mejía J, Salinas L. Spectrum of CFTR gene mutations in Ecuadorian cystic fibrosis patients: the second report of the p.H609R mutation. *Mol Genet Genomic Med*. 2017; 5(6):751-757. Disponible en: https://doi.org/10.[8]02/mgg3.337

19. Ruiz-Cabezas JC, Barros F, Sobrino B, et al. Mutational analysis of CFTR in the Ecuadorian population using next-generation sequencing. *Gene*. 2019; 696:28-32. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.02.015

20. González-Andrade F. Standardized clinical criteria and sweat test combined as a tool to diagnose Cystic Fibrosis. *Heliyon*. 2018; 4(12):e01050. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2018.e01050

21. Paz-y-Miño C, Pérez JC, Burgos R, Dávalos MV, Leone PE. The DeltaF508 mutation in Ecuador, South America. *Hum Mutat*. 1999; 14(4):348-350. Disponible en: https://n9.cl/ew6f9

22. Lascano Y. Fibrosis Quística, diagnóstico precoz y tratamiento oportuno para mejorar la calidad de vida [Cystic Fibrosis, early diagnosis and timely treatment to improve quality of life]. 2022 [Internet]. Disponible en: https://onx.la/c9d79

23. Comité Nacional de Neumonología; Comité Nacional de Nutrición; Comité Nacional de Gastroenterología; Grupo de Trabajo de Kinesiología. Guía de diagnóstico y tratamiento de pacientes con fibrosis quística. Actualización [Guideline for the diagnosis and treatment of patients with cystic fibrosis.

Update]. *Arch Argent Pediatr*. 2021; 119(1):s17-s35. Disponible en: https://doi.org/10.5546/aap.2021.s17

24. Guijarro GP, Jácome ML, Paredes Haro HD. Una Paciente pediátrica diagnosticada con fibrosis quística con pronóstico reservado [Pediatric patient diagnosed with cystic fibrosis with reserved prognosis]. REE [Internet]. 2019; 13(1):62-71. Disponible en: https://n9.cl/zevxp

25. Mall MA, Brugha R, Gartner S, et al. Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 Through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis Heterozygous for ^{9} *08del* and a Minimal Function Mutation: A Phase 3b, Randomized, Placebo-controlled Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022; 206(11):1361-1369. Disponible en: https://doi.org/10.1164/rccm.202202-0392OC

26. Kapouni N, Moustaki M, Douros K, Loukou I. Efficacy and Safety of Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor in the Treatment of Cystic Fibrosis: A Systematic Review. *Children (Basel)*. 2023; 10(3):554. Published 2023 Mar 15. Disponible en: https://doi.org/10.3390/children10030554

27. Stekolchik E, Saul D, Chidekel A. Clinical efficacy of elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in an adolescent with homozygous G85E cystic fibrosis. *Respir Med Case Rep*. 2022; 40: 101775. Published 2022 Nov 7. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2022.101775

28. Graeber SY, Vitzthum C, Pallenberg ST, et al. Effects of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Therapy on CFTR Function in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two *F508del* Alleles. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022; 205(5):540-549. Disponible en: https://doi.org/10.1164/rccm.202110-2249oc

29. Graeber SY, Renz DM, Stahl M, et al. Effects of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor Therapy on Lung Clearance Index and Magnetic Resonance Imaging in Patients with Cystic Fibrosis and One or Two *F508del* Alleles. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022; 206(3):311-320. Disponible en: https://doi.org/10.1164/rccm.202201-0219oc

30. Zemanick ET, Taylor-Cousar JL, Davies J, et al. A Phase 3 Open-Label Study of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis and at Least One *F508del* Allele. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021; 203(12):1522-1532. Disponible en: https://doi.org/10.1164/rccm.202102-0509oc