

Maestría 

Tesis 201




@



**EVOLUCIÓN DE LA FUNCIÓN PULMONAR EN NIÑOS PEQUEÑOS CON FIBROSIS
QUÍSTICA. ANÁLISIS DE UNA COHORTE RETROSPECTIVA DURANTE LOS
PRIMEROS 36 MESES DE VIDA.**

Maestrando: Balinotti, Juan Emilio¹

Director de tesis: Teper, Alejandro Manuel¹

Tutores: Ardiles, Victoria, Pérez², Gabriela Lucia²

¹: Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Centro Respiratorio “Dr. Alberto R. Álvarez”,
Gallo 1330, CABA. Teléfono: 4963-3224

²: Área de Investigación no patrocinada. Departamento de Investigación, Hospital
Italiano de Buenos Aires.

Tabla de contenidos:

• Resumen – palabras claves	3
• Cuerpo de la tesis	4
• Anexos:	
○ Protocolo de investigación	14
○ Ficha de recolección de datos	21
○ Diccionario de las variables para la base de datos	26
○ Diagrama de Gantt	28
○ Presupuesto	29
○ Autorización del Comité de Ética en Investigación	31
○ Consentimiento Informado	32
○ Autorización de Comité de Docencia e investigación	33
○ Carta de conformidad del director y tutores de tesis	34
○ CV del director de tesis	35
○ CV tutores de tesis	42
○ Lista de proyectos dirigidos por el director y tutores de tesis	51
○ Bibliografía	52

RESUMEN

Introducción. La incidencia de la Fibrosis Quística (FQ) en la Argentina es 1 cada 7213 nacidos vivos. La prevención temprana de las complicaciones respiratorias son determinantes de una mayor sobrevida. La aplicación de pruebas de función pulmonar puede detectar el compromiso respiratorio, inclusive antes de la aparición de signos y síntomas clínicos. Esto podría conducir a una toma de decisiones clínicas e inicio precoz de terapéuticas. Sin embargo, su aplicación desde los primeros meses de vida, así como la periodicidad para realizarlas aún no está mundialmente consensuado.

Objetivo primario del estudio: describir la progresión de la función pulmonar durante los primeros 36 meses de vida y determinar qué factores se asocian a su evolución.

Población y métodos: estudio analítico, observacional, de tipo retrospectivo. Se incluyeron niños menores de 36 meses con diagnóstico confirmado de FQ con al menos dos estudios funcionales respiratorios. Se registraron número de exacerbaciones respiratorias, cultivos de secreciones respiratorias, medidas antropométricas y tipo de mutación genética.

Resultados. Entre febrero de 2008 y diciembre de 2016 se incluyeron 48 pacientes (50% femeninos) entre 2 y 29 meses. El 85% fue diagnosticado por pesquisa neonatal y el 90% presentó insuficiencia pancreática. 40% fueron homocigotas para la mutación Δ F508 y 46% heterocigotas. El 69% de los pacientes aisló al menos una vez *Pseudomonas aeruginosa* (Pae), el 75% *Staphylococcus aureus* meticilino sensible (SAMS), 31 % *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SAMR), con una mediana (X) de edad al primer aislamiento de 7 meses (intervalo intercuartil "IIC" de 4 a 13 meses) y 4,5 meses (IIC:3-7) y 8 meses (IIC:3-18) respectivamente.

La primera evaluación funcional respiratoria fue a los 5 meses (IIC 3 a 8 meses). La mediana de z score de $V_{max_{FRC}}$ fue de -0.05 (IIC: -1.09 a 1.08). La mediana de cambio del z score del $V_{max_{FRC}}$ entre las evaluaciones fue de -0.32 (IIC: -1.11 a 0.25) $p = 0,045$. El tiempo transcurrido entre la primera y la última evaluación funcional fue de 14 meses (IIC de 10 a 17). Un 33% de los pacientes ($n=16$), (IC_{95%}: 20- 48%) presentó un descenso significativo de la función pulmonar definido como una caída ≥ 0.75 DS de su z score. Los pacientes que presentaron infecciones respiratorias bacterianas evidenciaron una mayor declinación de la función pulmonar comparados con los no infectados. Aquellos infectados por SAMR tuvieron un mayor descenso de su $V_{max_{FRC}}$ y un OR de presentar una caída significativa de 5,5 veces mayor que los no infectados (IC 95%: 1,5 a 21). Ni el sexo, tipo de mutación genética, ni el estado nutricional se asociaron a la evolución de la función pulmonar.

Conclusión. Durante los primeros 3 años de vida, los niños con FQ presentan una declinación progresiva de su función pulmonar. Las infecciones respiratorias, por SAMR y SAMS se asocian a una peor evolución.

Palabras claves: *Fibrosis quística, pruebas de función pulmonar, niños pequeños.*

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 morbimortalidad ocurre como resultado de la enfermedad pulmonar progresiva.³ La inflamación de la vía aérea, las infecciones bacterianas y las alteraciones del clearance mucociliar, que comienzan en la infancia, son los factores más relevantes que determinan la evolución de la enfermedad respiratoria.⁴ La sobrevida 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 41 años en el año 2015.⁵ 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.^{6,7}

En el año 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 encuentran asintomáticos al momento del diagnóstico. Diversos estudios realizados en niños pequeños con FQ utilizando pruebas de función pulmonar,^{8,9} tomografía computada de tórax^{10,11,12} y medición de marcadores inflamatorios en material de lavado broncoalveolar,^{13,14} demostraron que el compromiso de la vía aérea está presente durante los primeros meses de vida.

Las pruebas funcionales en menores de 3 años se realiza en pocos centros en el mundo, y aún no se aplican de rutina en la práctica clínica.¹⁵ Constituyen una herramienta útil para detectar el compromiso respiratorio precoz, y aportan un parámetro objetivo para el seguimiento, pronóstico y valoración 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, nos proponemos evaluar la evolución de la función pulmonar durante los primeros 3 años de vida de vida e identificar aquellos factores que la comprometen.

Objetivo general:

- Evaluar la evolución de la función pulmonar de niños con fibrosis quística durante los primeros 36 meses de vida

Objetivos específicos:

- Determinar el cambio en el Z score del $V_{max_{FRC}}$ entre la evaluación final y la inicial
- Determinar la proporción de pacientes con descenso clínicamente significativo en el $V_{max_{FRC}}$
- Determinar los factores asociados a la mala evolución de la función pulmonar de niños con fibrosis quística durante los primeros 36 meses de vida

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 menores de 36 meses con diagnóstico confirmado de FQ (2 test del sudor positivos (Sodio >60 mEq/l y Cloro >70 mEq/l, en una muestra de sudor (\geq 75 mg) y/o la presencia de 2 mutaciones del gen del CFTR) seguidos en el Centro Respiratorio Carlos Álvarez, del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez de la ciudad de Buenos Aires entre el año 2012 y 2016. Debían presentar al menos 2 estudios funcionales respiratorios técnicamente aceptables de acuerdo a los estándares internacionales,¹⁶ siendo el primer estudio realizado antes de los 12 meses de vida y los siguientes con un intervalo no menor a 6 meses con respecto al primero. Se excluyeron pacientes prematuros (edad gestacional <36 semanas) o aquellos portadores de cardiopatías congénitas con hipertensión pulmonar.

- *Pruebas de función pulmonar:* las pruebas se realizaron en el laboratorio de función pulmonar del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez por personal médico especializado 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. Los pacientes fueron sedados con hidrato de cloral a 75 mg/kg/dosis, por vía oral. Se monitorizó en forma continua la saturación arterial de oxígeno durante todo el estudio. Se obtuvieron curvas flujo volumen forzadas mediante la técnica de rápida compresión tóracoabdominal a volúmenes parciales. El parámetro reportado fue el flujo máximo a nivel de 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. Este parámetro se expresó en valor absoluto en mL/seg y en Z score según los valores de referencia de Hoo et al.¹⁷ 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 inspire aire ambiental libre de óxido nítrico y se reguló el flujo espiratorio en 50 ml/s según normas internacionales.¹⁸

- *Evaluación periódica de las secreciones bronquiales:* se obtuvieron un mínimo de 4 muestras anuales mediante un hisopado tosido. Fueron procesadas en el laboratorio de bacteriología del hospital por personal con experiencia en FQ.

- Se obtuvieron de la base de datos las siguientes variables: antecedentes neonatales, edad al diagnóstico, tipo de mutación genética, insuficiencia pancreática, datos antropométricos, edad a la que presentaron infecciones respiratorias, número de cultivos de secreciones respiratorias positivos por *Pseudomonas aeruginosa* (Pae), *Staphylococcus aureus* meticilino sensible (SAMS), *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SAMR) y *Burkholderia cepacia* y número de exacerbaciones respiratorias que requirieron de internación para tratamiento antibiótico endovenoso.

Análisis estadístico: las variables cuantitativas fueron reportadas con números absolutos y porcentaje. Las variables cuantitativas fueron expresadas con media y desvío estándar, o

mediana e intervalo intercuartil, según corresponda. Para evaluar el cambio en el Z score del $V_{max_{FRC}}$ se reportó la diferencia entre el Z score 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. Se consideró clínicamente significativo la caída del $V_{max_{FRC}}$ de 0,75 DS entre la primer y última medición de acuerdo al estudio de Linnane y colaboradores.¹⁹ Para evaluar la cantidad de pacientes con descenso clínicamente significativo del $V_{max_{FRC}}$ se determinó la proporción de los mismos reportando el intervalo de confianza 95%. Para evaluar factores asociados a mala evolución de la función pulmonar se compararon las características entre los que presentaron mala evolución (definida como descenso del $V_{max} \geq 0,75$ DS) y los que no. 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 corresponda. Se realizó una regresión logística incluyendo las variables clínicamente y/o estadísticamente significativas. Se reportaron los OR crudos y ajustados con sus respectivos IC 95%. Se consideraron significativos valores $p < 0,05$. Se utilizó el software STATA Versión 13.

Consideraciones éticas: el presente estudio se realizó respetando las consideraciones relativas al cuidado de los participantes en investigación clínica incluidas en la Declaración de Helsinki y con acuerdo a la Guía para Investigaciones en Salud Humana (Resolución 1480/11) del Ministerio de Salud de la Nación. El estudio no presentó ningún tipo de riesgo para el paciente, y toda información obtenida de la historia clínica fue utilizada por los investigadores con la más estricta confidencialidad. Este estudio de investigación no fue financiado por ninguna entidad del Hospital o extra hospitalaria, y fue confeccionado con el trabajo de médicos de los servicios intervinientes, sin ningún tipo de resarcimiento económico.

RESULTADOS

Se evaluaron 48 pacientes con diagnóstico confirmado de FQ de los cuales 24 (50%) eran de sexo femenino, de 2 a 29 meses de edad entre el año 2008 y 2016. Todos fueron nacidos de término, con un peso adecuado para su edad gestacional, sin antecedentes neonatales de relevancia. La mediana de edad al diagnóstico de FQ fue de 3 meses, intervalo intercuartil (IIC) de 2 a 4 meses. En 41 pacientes (85%) el diagnóstico se realizó mediante pesquisa neonatal. 19 pacientes (40%) presentaron una mutación del gen CFTR homocigota delta F508, y 22 pacientes (46%) fue heterocigota para esta mutación. Cuarenta y tres pacientes (90%) presentaron insuficiencia pancreática. La mediana de edad a la que tuvieron su primer aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* (Pae), *Staphylococcus aureus* metilino sensible (SAMS) y *Staphylococcus aureus* metilino resistente (SAMR) fue 7, 4.5 y 8 meses respectivamente. 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 10 a 17 meses). Veintidós pacientes (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 (entre 3 y 8 meses) y la mediana del z score de $V_{max_{FRC}}$ fue de -0.05, intervalo intercuartil -1.09 a 1.08. Se evidenció un descenso de la función pulmonar, determinado como cambio de la mediana del z score del $V_{max_{FRC}}$ entre la primera y la última evaluación de -0.32 con un intervalo intercuartil de -1.11 a 0.25, $p = 0,045$. Un 33% (16 pacientes), (IC_{95%}:20-48%) presentaron un descenso clínicamente significativo de su función pulmonar.

El descenso del $V_{max_{FRC}}$ fue más pronunciado en aquellos pacientes que tuvieron 3 determinaciones funcionales. El cambio de la mediana de z score del $V_{max_{FRC}}$ fue de -0.61 con un intervalo intercuartil de -1.68 a -0.19 $p = 0,0033$. Nueve pacientes (41%; IC_{95%}:21-64) presentaron un descenso clínicamente significativo de su función pulmonar. En el gráfico 1, se evidencia la evolución de la función pulmonar durante los primeros meses de vida.

En 33 pacientes (68,7 %) se aisló al menos una vez *Pseudomonas aeruginosa*, en 36 (75 %) *Staphylococcus aureus* meticilino sensible y en 15 (31%) *Staphylococcus aureus* meticilino resistente a lo largo del estudio. Los pacientes que presentaron infecciones respiratorias bacterianas evidenciaron una peor evolución de su función pulmonar comparados con los no infectados (Tabla 3). Aquellos que aislaron Pae tuvieron un mayor descenso del $V_{max_{FRC}}$ que los que no aislaron, aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Las infecciones por SAMS evidenciaron un descenso del $V_{max_{FRC}}$ de -0,75 (-1,22 a -0,28) comparados con los no infectados 0,61 (-0,7 a 1,9) $p = 0,01$. Aquellos que aislaron SAMR son los que comprometieron en mayor medida su función pulmonar, con un OR de presentar una caída significativa de su función pulmonar de 5,5 veces mayor (IC_{95%} 1,5 ~ 21%) que los que no lo aislaron. Los infectados por SAMR presentaron un descenso de su $V_{max_{FRC}}$ de -1,38 (-2,25 a -0,5) versus 0.02 (-0,5 a 0,58) en los no infectados, $p = 0,006$.

Ni el sexo, tipo de mutación genética, ni el estado nutricional se asociaron a la evolución de la función pulmonar. Contrariamente al aspecto funcional, se evidenció una muy buena recuperación nutricional a lo largo del estudio. El delta de cambio del Z score de peso entre la primer y última evaluación fue de 0,91 DS, intervalo intercuartil 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 presentan una función pulmonar normal a los 6 meses de edad mediante la técnica de rápida compresión toracoabdominal a volúmenes parciales, pero que de manera progresiva se va deteriorando a lo largo de los primeros 3 años de vida. Esta declinación está asociada a las infecciones respiratorias por *Staphylococcus aureus*, especialmente por SAMR y es independiente del tipo de mutación genética, del sexo, y del estado nutricional.

Ranganathan en un estudio multicéntrico realizado en Londres previo a la incorporación del screening neonatal, reportó que los niños pequeños con FQ presentan una función pulmonar disminuida al momento del diagnóstico, y que esta no recupera durante los primeros

2 años de vida a pesar del manejo en centros especializados.²⁰ Linnane y colaboradores en un estudio de diseño transversal, evaluaron lactantes australianos tras confirmar el diagnóstico de 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.²¹ Posteriormente, un estudio de cohorte prospectivo australiano, evaluó 28 niños menores de 2 años diagnosticados con FQ por screening 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 y SA y a una inflamación neutrofílica en las vías aéreas.²² Recientemente el grupo londinense de FQ, publicó un estudio de diseño prospectivo, longitudinal, comparado con controles sanos en donde evaluaron 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.²³

Las publicaciones sobre el impacto de infecciones respiratorias bacterianas sobre la función pulmonar en niños preescolares y escolares con FQ son más numerosas, aunque con resultados contradictorios.^{24,25,26} Sin embargo, la mayor parte de la evidencia sostiene que las infecciones respiratorias bacterianas por Pae y SA 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.

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 imprecisión de los registros médicos, el seguimiento estandarizado y el registro objetivo de los controles clínicos y la vigilancia de infecciones bacterianas minimizó 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 la complejidad de las mismas dificultó la obtención de un grupo control de niños sanos.

Para detectar compromiso obstructivo la determinación de la función pulmonar mediante la técnica de rápida compresión toracoabdominal a volúmenes elevados es más sensible que la utilizada en nuestro estudio a volúmenes parciales.^{27,28} Sin embargo, Godfrey y colaboradores evidenciaron una alta correlación entre ambas pruebas, reportando que ambas técnicas pueden ser intercambiables en niños enfermos.²⁹ La diferencia en el método de medición de la función pulmonar podría explicar las diferencias con otros estudios publicados. En los últimos años la utilización del índice de aclaramiento pulmonar, (“LCI, *lung clearance index*) permitió evaluar mediante un método de wash out el grado de inhomogeneidad de la ventilación pulmonar. En niños preescolares con FQ esta técnica es más sensible que la espirometría,

pero en niños pequeños es complementaria a la técnica de rápida compresión toracoabdominal, aumentando la detección del compromiso funcional.³⁰ Un estudio publicado recientemente, reportó que el 40% de los niños de 8 semanas de vida con FQ presentan 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 objetivar directamente el daño en las vías aéreas, y es complementaria a las pruebas funcionales.³² Sin embargo, su uso rutinario en 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 durante los primeros meses de vida mantienen una misma trayectoria durante los años preescolares y escolares, constituyendo una herramienta válida para proyectar la función pulmonar en los años subsiguientes.³⁵ Es de suma importancia comprender los factores responsables del inicio y progresión del compromiso respiratorio desde una edad temprana.³⁶ Sin embargo, aún resta que estas pruebas se incorporen rutinariamente a la práctica clínica. El alto costo, escasos equipos comerciales, falta de valores de referencia, dificultades técnicas y principalmente la necesidad de sedación obstaculizan su incorporación.

CONCLUSIÓN

Los niños con fibrosis quística presentan una función pulmonar que progresivamente desmejora durante los primeros 3 años de vida, de manera independiente al estado nutricional, genotipo y sexo. Este deterioro se asocia a las infecciones respiratorias bacterianas especialmente por *Staphylococcus aureus*. Extremar las medidas de prevención de infecciones y conductas más agresivas para erradicarlas son necesarias para retrasar la evolución de la enfermedad y minimizar el potencial daño durante una etapa crucial del desarrollo y crecimiento pulmonar.

TABLA 1. Características basales de los pacientes incluidos.

Características	Niños con Fibrosis Quística (n= 48)
Sexo femenino, n (%)	24 (50)
Edad Gestacional, (semanas)*	39 ± 1,5
Peso al nacimiento, 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 diagnóstico, meses**	3 (2-4)
Diagnostico por screening 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 al primer aislamiento: n (%)	
Pseudomona aeruginosa **	7 meses (4-13); 33 (68,7)
Staphilo aureus meticilino sensible **	4,5 meses (3-7); 36 (75)
Staphilo aureus meticilino resistente **	8 meses (3-18); 15 (31,3)
Burkholderia cepacia **	7 meses (5-12,5); 4 (8,3)

* Media ± SD ; ** Mediana e intervalo intercuartil ; *** 1, 3,5 y 34 días de oxígeno respectivamente
ARM: asistencia respiratoria mecánica

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

Características	1° Evaluación n=48	2° Evaluación n=48	3° Evaluación n=22
Edad, meses*	5 (3-8)	12,5 (12-18)	20,5 (17-24)
Peso, Z score*	-1,2 (-2,3 a - 0,5)	-0,38 (-1,2 a 0,22)	-0,04 (-1,18 a 0,22)
Talla, Z score*	-1.03 (-2.1 a - 0.46)	-0,93 (-1,35 a -0,18)	-0,89 (-1,56 a -0,04)
BMI*	15,7 (15-16,8)	16,2 (15,4 a 17,5)	16,5 (15,2 a 17,7)
Vmax _{FRC} , mL*	173 (92 a 273)	285 (154 a 371)	226 (156 a 434)
Vmax_{FRC}, Z score*	-0,05 (-1,09 a 1,08)	-0,285 (-1,65 a 0,63)	- 1,28 (-2,45 a 0,47)
FENO, ppb *	3,2 (0,7 a 5,5)	4,1 (0,4 a 5,6)	5.4 (3.3 a 8.5)
Corticoides inhalados, n (%)	11 (23.9)	5 (10.8)	6 (27)
Frecuencia respiratoria,**	44 ± 9	38 ± 10	36 ± 10
SpO2, %**	98 ± 1,5	97 ± 1,3	98 ± 3
Pacientes con Pae, n (%)	15/47 (32)	15/43 (34.8)	14/22 (45.4)
Pacientes con SAMS, n (%)	24/47 (51)	24/44 (54,5)	12/22 (54,5)
Pacientes con SAMR, n (%)	6/47 (12,8)	8/44 (18)	4/19 (21)

*Mediana y rango intercuartil; ** media ± SD; FENO: fracción exhalada de óxido nítrico.

Pae: Pseudomona aeruginosa; SAMS: Staphilo aureus meticilino sensible; SAMR: Staphilo aureus meticilino resistente

GRÁFICO 1. Evolución de la función pulmonar durante los meses de vida en pacientes con Fibrosis Quística.

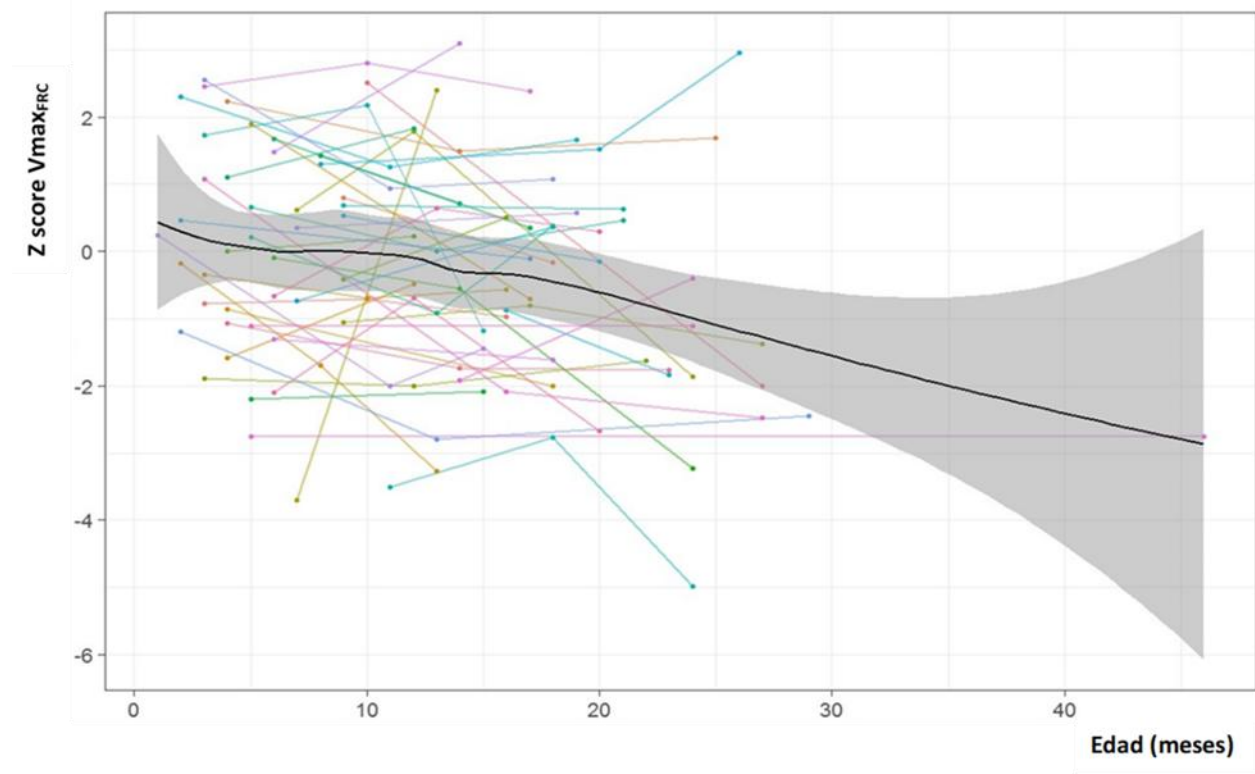


TABLA 3. Delta de cambio de la función pulmonar (VmaxFRC) según las infecciones respiratorias.

Germen	Delta VmaxFRC		p
	Aislamiento (-)	Aislamiento (+)	
Pseudomona aeruginosa	-0,26 (-1,5 a 1)	-0,48 (-0,95 a -0,01)	0,67
Staphilo aureus meticilino sensible	0,61 (-0,7 a 1,9)	-0,75 (-1,22 a -0,288)	0,01
Staphilo aureus meticilino resistente	0,02 (-0,5 a 0,58)	-1,38 (-2,25 a -0,5)	0,006

ANEXOS:

PROCOLO

EVOLUCIÓN DE LA FUNCIÓN PULMONAR EN NIÑOS PEQUEÑOS CON FIBROSIS QUÍSTICA. ANÁLISIS DE UNA COHORTE RETROSPECTIVA DURANTE LOS PRIMEROS 36 MESES DE VIDA

Maestrando: Balinotti, Juan Emilio¹

Director de tesis: Teper, Alejandro Manuel¹

Tutores: Ardiles, Victoria², Pérez, Gabriela Lucia²

¹ Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Centro Respiratorio “Dr. Alberto R. Álvarez”, Gallo 1330, CABA. Teléfono: 4963-3224

² Área de Investigación no patrocinada. Departamento de Investigación. Hospital Italiano de Buenos Aires, Tte. Gral Juan Domingo Perón 4190, CABA.

RESUMEN:

Introducción. La incidencia de la Fibrosis Quística (FQ) en la Argentina es 1 cada 7213 nacidos vivos. La prevención temprana de las complicaciones respiratorias son determinantes de una mayor sobrevida. La aplicación de pruebas de función pulmonar puede detectar el compromiso respiratorio, inclusive antes de la aparición de signos y síntomas clínicos. Esto podría conducir a una toma de decisiones clínicas e inicio precoz de terapéuticas. Sin embargo, su aplicación desde los primeros meses de vida, así como la periodicidad para realizarlas aún no está mundialmente consensuado.

Objetivo primario del estudio: describir la progresión de la función pulmonar durante los primeros 36 meses de vida y determinar qué factores se asocian a su evolución.

Población y métodos: estudio analítico, observacional, de tipo retrospectivo. Se incluyeron niños menores de 36 meses con diagnóstico confirmado de FQ con al menos dos estudios funcionales respiratorios. Se registraron número de exacerbaciones respiratorias, cultivos de secreciones respiratorias, medidas antropométricas y tipo de mutación genética.

Resultados. Entre febrero de 2008 y diciembre de 2016 se incluyeron 48 pacientes (50% femeninos) entre 2 y 29 meses. El 85% fue diagnosticado por pesquisa neonatal y el 90%

presentó insuficiencia pancreática. 40% fueron homocigotas para la mutación Δ F508 y 46% heterocigotas. El 69% de los pacientes aisló al menos una vez *Pseudomonas aeruginosa* (Pae), el 75% *Staphylococcus aureus* meticilino sensible (SAMS), 31 % *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SAMR), con una mediana (X) de edad al primer aislamiento de 7 meses (intervalo intercuartil "IIC" de 4 a 13 meses) y 4,5 meses (IIC:3-7) y 8 meses (IIC:3-18) respectivamente.

La primera evaluación funcional respiratoria fue a los 5 meses (IIC 3 a 8 meses). El z score de $V_{max_{FRC}}$ fue de -0.05 (-1.09 a 1.08) (X e IIC). La mediana de cambio del z score del $V_{max_{FRC}}$ entre las evaluaciones fue de -0.32 (IIC: -1.11 a 0.25) $p = 0,045$. El tiempo transcurrido entre la primera y la última evaluación funcional fue de 14 meses (IIC de 10 a 17). Un 33% de los pacientes ($n=16$), (IC_{95%}:20- 48%) presentó un descenso significativo de la función pulmonar definido como una caída ≥ 0.75 DS de su z score. Los pacientes que presentaron infecciones respiratorias bacterianas evidenciaron una mayor declinación de la función pulmonar comparados con los no infectados. Aquellos infectados por SAMR tuvieron un mayor descenso de su $V_{max_{FRC}}$ y un OR de presentar una caída significativa de 5,5 veces mayor que los no infectados (IC 95%: 1,5 a 21). Ni el sexo, tipo de mutación genética, ni el estado nutricional se asociaron a la evolución de la función pulmonar.

Conclusión. Durante los primeros 3 años de vida, los niños con FQ presentan una declinación progresiva de su función pulmonar. Las infecciones respiratorias, por SAMR y SAMS se asocian a una peor evolución.

Palabras claves: *Fibrosis quística, pruebas de función pulmonar, niños pequeños.*

INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad genética autosómica recesiva más frecuente de la raza caucásica. Su incidencia en la Argentina es 1 cada 7213 nacidos vivos. El 90% de la morbimortalidad ocurre como resultado de la enfermedad pulmonar progresiva. La inflamación de la vía aérea, las infecciones bacterianas y las alteraciones del clearance mucociliar, que comienzan en la infancia, son los factores más relevantes que determinan la evolución de la enfermedad respiratoria. La sobrevida 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 41 años en el año 2015. 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.

En el año 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 encuentran asintomáticos al momento del diagnóstico. Diversos estudios realizados en niños pequeños con FQ utilizando pruebas de función pulmonar, tomografía computada de tórax y medición de marcadores inflamatorios en material de lavado broncoalveolar, demostraron que el compromiso de la vía aérea está presente durante los primeros meses de vida.

Las pruebas funcionales en menores de 3 años se realiza en pocos centros en el mundo, y aún no se aplican de rutina en la práctica clínica. Constituyen una herramienta útil para detectar el compromiso respiratorio precoz, y aportan un parámetro objetivo para el seguimiento, pronóstico y valoración 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, nos proponemos evaluar la evolución de la función pulmonar durante los primeros 3 años de vida de vida e identificar aquellos factores que la comprometen.

Objetivo general:

- Evaluar la evolución de la función pulmonar de niños con fibrosis quística durante los primeros 36 meses de vida

Objetivos específicos:

- Determinar el cambio en el Z score del $V_{max_{FRC}}$ entre la evaluación final y la inicial
- Determinar la proporción de pacientes con descenso clínicamente significativo en el $V_{max_{FRC}}$
- Determinar los factores asociados a la mala evolución de la función pulmonar de niños con fibrosis quística durante los primeros 36 meses de vida

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: niños menores de 36 meses con diagnóstico confirmado de FQ seguidos en el Centro Respiratorio Carlos Álvarez, del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez.

Período: entre enero de 2012 y diciembre de 2016.

Criterios de inclusión:

- niños menores de 36 meses con diagnóstico confirmado de FQ.
- Al menos 2 estudios funcionales respiratorios técnicamente aceptables de acuerdo a los estándares internacionales ATS -ERS 2005.
- El primer estudio deberá haber sido realizado antes de los 12 meses de vida.
- Los siguientes estudios funcionales respiratorios deberán tener una diferencia de 6 meses mínimo con respecto al primero

Criterios de exclusión:

- Pacientes prematuros (edad gestacional <36 semanas)
- Pacientes portadores de cardiopatías congénitas con hipertensión pulmonar

Variables a evaluar:

Variables de resultado:

- **Delta en el Z score del $V_{max_{FRC}}$:** Es el cambio en el parámetro de función pulmonar entre la última medición y la primera determinación realizadas.
 - Delta de Z score $V_{max_{FRC}}$: Z score $V_{max_{FRC}}$ final - Z score $V_{max_{FRC}}$ inicial
 - Variable numérica continua
- **Descenso clínicamente significativo en el $V_{max_{FRC}}$:** se considerará clínicamente significativa a la caída del $V_{max_{FRC}}$ de 0,75 DS entre la primer y última medición.
 - Variable dicotómica: si – no

Variables explicativas

- **Infección respiratoria por *Pseudomonas aeruginosa* (Pae):** se considerarán los pacientes con al menos un cultivo bacteriano positivo para este germen. Variable dicotómica: infección por Pae: si – no
- **Infección respiratoria por *Staphylococcus aureus* meticilino sensible (SAMS):** se considerarán los pacientes con al menos un cultivo bacteriano positivo para este germen. Variable dicotómica: infección por SAMS: si – no
- **Infección respiratoria por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente (SAMR):** se considerarán los pacientes con al menos un cultivo bacteriano positivo para este germen. Variable dicotómica: infección por SAMR: si – no
- **Infección con Pae antes del año:** se registró la edad cronológica en meses al momento del primer cultivo positivo para Pae. Variable numérica continúa.

- **Infección con SAMS antes del año:** se registró la edad cronológica en meses al momento del primer cultivo positivo para SAMS. Variable numérica continua.
- **Infección con SAMR antes del año:** se registró la edad cronológica en meses al momento del primer cultivo positivo para SAMR. Variable numérica continua.
- **Tipo de mutación genética:** en una muestra de sangre se realizó el estudio genético molecular de la proteína Reguladora de Conductancia de Transmembrana de la Fibrosis Quística. Variable categórica: homocigota delta F 508; heterocigota delta F 508, Otra mutación que no contenga F508, ausencia de detección de una mutación.

Otras variables a evaluar:

- **Peso de nacimiento:** registro en la historia clínica del peso de nacimiento en gramos. Variable numérica continua.
- **Edad al diagnóstico de FQ:** edad en meses al confirmar el diagnóstico mediante 2 test del sudor positivos y/o a la presencia de una mutación homocigota, detectada por estudio genético molecular, compatible con la enfermedad. Variable continua.
- **Z score de peso inicial:** al momento de la determinación del primer examen funcional respiratorio. Variable numérica continua.
- **Z score de peso final:** al momento de la determinación del último examen funcional respiratorio. Variable numérica continua.
- **Cambio en el Z score de peso:** Es el cambio en el z score de peso entre la última medición y la primera determinación. Variable numérica continua
- **Z score de talla inicial:** al momento de la determinación del primer examen funcional respiratorio. Variable numérica continua.
- **Z score de talla final:** al momento de la determinación del último examen funcional respiratorio. Variable numérica continua.
- **Z score de IMC inicial:** al momento de la determinación del primer examen funcional respiratorio. Variable numérica continua.
- **Z score de IMC final:** al momento de la determinación del último examen funcional respiratorio. Variable numérica continua.
- **Cambio en el Z score de IMC:** Es el cambio en el z score de peso entre la última medición y la primera determinación realizadas Variable numérica continua
- **Exacerbación respiratoria que requirió internación:** se considerará a los pacientes que tuvieron al menos una exacerbación respiratoria que requirió hospitalización. Variable dicotómica: si – no
- **Número total de exacerbaciones respiratorias** que requirieron internación durante los primeros 36 meses de vida.
- **Número total de exacerbaciones respiratorias** tratadas de manera ambulatoria con antibióticos nebulizados o por vía oral durante los primeros 36 meses de vida. Variable numérica continua.
- **Número total de infecciones por Pae:** número de infecciones por este germen entre la evaluación inicial y la final. Variable continua
- **Número total de infecciones por SAMS:** número de infecciones por este germen entre la evaluación inicial y la final. Variable continua

- **Número total de infecciones por SAMR:** número de infecciones por este germen entre la evaluación inicial y la final. Variable continua

Manejo habitual del paciente con FQ en el Centro Respiratorio del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez:

- **Confirmación del diagnóstico de FQ:** dos test del sudor positivos (Sodio >60 mEq/l y Cloro >70 mEq/l, en una muestra de sudor (≥ 75 mg) y/o la presencia de 2 mutaciones del gen del CFTR.
- **Pruebas de función pulmonar ~ determinación del “ $V_{max_{FRC}}$ ” o flujo máximo a nivel de capacidad residual funcional (variable de resultado) :** las pruebas se realizaron en el laboratorio de función pulmonar del Centro Respiratorio del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez por personal médico especializado, y de acuerdo a guías internacionales. Se utilizó un equipo Sensormedics 2600. Los pacientes fueron sedados con hidrato de cloral a 75 mg/kg/dosis, por vía oral. Se monitorizó en forma continua la saturación arterial de oxígeno durante todo el estudio. Se obtuvieron curvas flujo volumen forzadas mediante la técnica de volúmenes parciales (*partial volumes*). El parámetro reportado fue el “ $V_{max_{FRC}}$ ” o flujo máximo a nivel de capacidad residual funcional y fue el promedio de 4 maniobras que presentaron los mayores valores y una variación menor al 10% entre ellas. Este parámetro refleja el calibre de las vías aéreas de pequeño calibre. Este parámetro se expresó en valor absoluto en mL/seg y en Z score según los valores de referencia de Hoo et al. Las pruebas se realizaron en 2 ó 3 ocasiones antes de los 36 meses de vida. La primera fue realizada antes de los 12 meses. Entre una y otra prueba reportada por lo menos transcurrieron 6 meses.
- **Evaluación periódica de las secreciones bronquiales:** de acuerdo al Consenso Argentino de FQ, se obtuvieron un mínimo de 4 muestras anuales. Dado que los pacientes son incapaces de expectorar, un kinesiólogo respiratorio obtuvo un hisopado tosido (se posiciona el hisopo en la faringe sin tocar la pared posterior de la cavidad orofaríngea y se provoca la tos). Las muestras fueron remitidas al laboratorio de bacteriología del Hospital de Niños R. Gutiérrez para ser procesadas.
- **Exacerbación respiratoria:** se consideró una exacerbación respiratoria a aquella que cumple con 1 criterio mayor o 2 menores.

Criterios Mayores:

- a) Saturación < 90 % o caída \geq al 5% respecto a su saturación basal.
- b) Presencia de un nuevo infiltrado lobar o de atelectasia en la radiografía de tórax.

Criterios Menores:

- a) taquipnea o dificultad respiratoria
- b) cambios patológicos en la auscultación
- c) pérdida de peso \geq al 5 % o caída de un percentilo en los últimos 6 meses
- d) cambios en las características de la tos
- e) aumento de las secreciones respiratorias.

- **Insuficiencia pancreática:** se confirmó la insuficiencia pancreática exócrina mediante la determinación de la elastasa-1-pancreática en materia fecal, una proteasa específica

sintetizada por las células acinares del páncreas. Valores entre 100 y 200 $\mu\text{g/g}$ se asocian a insuficiencia pancreática leve y valores inferiores a 100 $\mu\text{g/g}$ con insuficiencia grave. La determinación se realizó en una muestra aislada de materia fecal mediante el método de enzimoimmunoanálisis (ELISA). Variable dicotómica: si – no.

Análisis estadístico:

Las variables cuantitativas fueron reportadas con números absolutos y porcentaje. Las variables cuantitativas fueron expresadas con media y desvío estándar, o mediana e intervalo intercuartil, según corresponda. Para evaluar el cambio en el Z score del VmaxFRC se reportó la diferencia entre el Z score 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. Se consideró clínicamente significativo la caída del VmaxFRC de 0,75 DS entre la primer y última medición de acuerdo al estudio de Linnane y colaboradores. Para evaluar la cantidad de pacientes con descenso clínicamente significativo del Vmax FRC se determinó la proporción de los mismos reportando el intervalo de confianza 95%. Para evaluar factores asociados a mala evolución de la función pulmonar se compararon las características entre los que presentaron mala evolución (definida como descenso del Vmax $\geq 0,75$ DS) y los que no. 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 Chi2 o Fisher según corresponda. Se realizó una regresión logística incluyendo las variables clínicamente y/o estadísticamente significativas. Se reportaron los OR crudos y ajustados con sus respectivos IC 95%. Se consideraron significativos valores $p < 0,05$. Se utilizó el software STATA Versión 13.

Consideraciones éticas:

El presente estudio se realizará respetando las consideraciones relativas al cuidado de los participantes en investigación clínica incluidas en la Declaración de Helsinki y con acuerdo a la Guía para Investigaciones en Salud Humana (Resolución 1480/11) del Ministerio de Salud de la Nación. El estudio no presenta ningún tipo de riesgo para el paciente, y toda información obtenida de la HCE será usada por los investigadores con la más estricta confidencialidad. Este estudio de investigación no es financiado por ninguna entidad del Hospital o extrahospitalaria, será confeccionado con el trabajo de médicos de los servicios intervinientes, sin ningún tipo de resarcimiento económico.

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS:**EVOLUCIÓN DE LA FUNCIÓN PULMONAR EN NIÑOS PEQUEÑOS CON FIBROSIS QUÍSTICA. ANÁLISIS DE UNA COHORTE RETROSPECTIVA DURANTE LOS PRIMEROS 36 MESES DE VIDA**

FECHA: / /

1. DATOS PERSONALES

- a) Nombre y Apellido: _____
- b) Fecha de Nacimiento: ____ / ____ / _____
- c) Obra social: no / si.

2. ANTECEDENTES NEONATALES:

- a) Sexo: M / F
- b) Peso de nacimiento: _____ Z score: _____
- c) Talla de nacimiento: _____ Z score: _____
- d) Edad Gestacional: _____
- e) Parto / Cesárea
- f) Íleo meconial: si / no
- g) Requerimientos de oxígeno: SI / NO Días totales: _____
- h) Requerimientos de ARM: SI / NO Días totales: _____
- i) Requerimientos de CPAP: SI / NO Días totales: _____
- j) Tabaquismo durante el embarazo: SI / NO ; cigarrillos x día y hasta que mes: _____ / _____
- k) Antecedentes familiares de asma: NO / MADRE _____ / PADRE _____
- l) Comentarios extras respecto al período neonatal:

3. DIAGNÓSTICO DE FIBROSIS QUÍSTICA

- a) Diagnostico por screening neonatal: SI / NO
- b) Si el diagnóstico **NO** fue por screening, edad del diagnóstico: (en meses): _____

c) Estúdio Genético: SI / NO

1. $\Delta F508$ Homocigota 2. $\Delta F508$ Heterocigota 3. Otro: cual: _____

d) Insuficiencia Pancreática: SI / NO

4. VISITA 1 – EFR 1 (el día del primer funcional): FECHA:

a) Edad: (en meses)

b) Peso: (grs) Z score:

c) Talla: (cm) Z score:

d) BMI: Z score:

e) VmaxFRC (pre): mL/sec Z score:

f) VmaxFRC (post): mL/sec % de respuesta:

g) FENO: si/no: ppb

h) FR: Percentilo:

i) FC:

j) SpO2:

k) Nro de exacerbaciones tipo 1 (internados) previas a la visita:

l) Nro de exacerbaciones tipo 2 (ambulatorias) previas a la visita:

m) Aislamiento bacteriano previo a la visita: (marcar la +)

- Ps Ae
- SAMS
- SAMR
- Stenotrophomona maltophila
- Achromobacter xylooxidans
- Bc
- Otro:

n) Tratamiento regular con: (marcar el +):

*Hipertónica

* Tobramicina

*Colistina

*Azitromicina

*Corticoides Inhalados

*Ranitidina

*Omeprazol

* DNAsa

5. VISITA 2 – EFR 2 FECHA:

a) Edad (meses):

b) Peso: (grs) Z score:

c) Talla: (cm) Z score:

d) BMI: Z score:

e) VmaxFRC (pre): mL/sec Z score:

f) VmaxFRC (post): mL/sec % de respuesta:

g) FENO: SI / NO ppb

h) FR: Percentilo:

i) FC:

j) SpO2:

k) Nro de exacerbaciones tipo 1 (internados) previas a la visita:

l) Nro de exacerbaciones tipo 2 (ambulatorias) previas a la visita:

m) Aislamiento bacteriano previo a la visita: (marcar la +)

- Ps Ae
- SAMS
- SAMR
- Stenotrophomona maltophila
- Achromobacter xylosoxidans
- Bc
- Otro:

n) Colonizado crónicamente con Ps ae: SI / NO (se define colonizado aquel que presenta 3 cultivos +) en un período de un año

o) Tratamiento regular con: (marcar el +):

*Hipertónica

* Tobramicina

*Colistina

*Azitromicina

*Corticoides Inhalados

*Ranitidina

*Omeprazol

* DNAsa

6. Visita 3 – EFR Fecha:

a) Edad (meses):

b) Peso: (grs) Z score:

c) Talla: (cm) Z score:

d) BMI: Z score:

e) VmaxFRC (pre): mL/sec Z score:

f) VmaxFRC (post): mL/sec % de respuesta:

g) FENO: SI/NO ppb

h) FR: Percentilo:

i) FC:

j) SpO2:

k) Nro de exacerbaciones tipo 1 (internados) previas a la visita:

l) Nro de exacerbaciones tipo 2 (ambulatorias) previas a la visita:

m) Aislamiento bacteriano previo a la visita: (marcar la +)

- Ps Ae
- SAMS
- SAMR
- Stenotrophomona maltophila
- Achromobacter xylooxidans
- Bc
- Otro:

n) Colonizado crónicamente con Ps ae: SI / NO (se define colonizado aquel que presenta 3 cultivos +) en un período de un año

o) Tratamiento regular con: (marcar el +)

*Hipertónica * Tobramicina *Colistina

*Azitromicina *Corticoides Inhalados *Ranitidina

*Omeprazol * DNAsa

Diccionario de variables de la base de datos:

No	0
Si	1
Sexo femenino	0
Sexo masculino	1
Edad al diagnóstico	En meses
Peso de nacimiento	En gramos
Estudio genético Molecular:	
Homocigota delta F 508	1
Heterocigota delta F 508	2
Otra mutación que no contenga F508	3
Negativo para las mutaciones estudiadas	4
Edades de los aislamientos	En meses
a_fecha_ef	Fecha de la primer evaluación
a_edad_ef	Edad a la primer evaluación en meses
a_peso_ef	Peso durante la primer evaluación, en kilos
a_z_peso_ef	Z score de peso durante la primer evaluación
a_talla_ef	Talla durante la primer evaluación, en cm
a_z_talla_ef	Z score de talla durante la primer evaluación
a_bmi_ef	Body mass index durante la primer evaluación
a_z_bmi_ef	Z score de body mass index durante la primer evaluación
a_vmax_abs_pre	Valor absoluto de Vmax (espirometría) durante la primer evaluación
a_valor teorico_ef	Valor teórico o predicho de vmax (espirometría) durante la primer evaluación

a_z_vmax (variable primaria)	Z score de vmax (parámetro espirométrico utilizado) durante la primer evaluación
a_post_vmax	Valor absoluto de vmax post broncodilatador durante la primer evaluación
a_%_rta_broncodilatadora	% de respuesta broncodilatadora durante la primer evaluación
a_feno	Valor de óxido nítrico (FENO) a la primer evaluación
a_fr	Frecuencia respiratoria a la primer evaluación
a_fc	Frec cardiaca a la primer evaluación
a_sat_%	Saturación de oxígeno a la primer evaluación
a_nro_de_internaciones	Nro de internaciones entre el dx y la primer evaluación
a_nro_de_exacerb_tipo2	Nro de exacerbaciones que no requirieron internación entre el diagnóstico y la primer evaluación
a_aislamiento_bacteriano_previo	Variable texto , Se mencionan las bacterias
a_cultivo+_pae_previo	Resultado : 0,1. Si cultivo pseudomona entre el diagnóstico y el primer funcional
a_nro_cultivos+_pae	Numero de cultivos (+) para pseudomona entre el diagnostico y el primer funcional
Es lo mismo para sams, samr	
a_hipertonica , tobramicina , colistina, corticoides inhalados, omeprazol, etc	Si uso las siguientes medicaciones entre a. Resultado 0 ,1

- Las evaluaciones y la espirometria fueron realizadas en 3 tiempos (fechas): a_ ; b_ ; c_Por ejemplo: a_nro_de_internaciones : es el nro de internaciones entre el diagnóstico y la primera evaluación o estudio funcional
- b_nro_de_internaciones : son las internaciones entre la fecha de la primera evaluación (a) y la fecha de la segunda evaluación (b)
- c_nro_de_internaciones : son las internaciones entre la fecha de la segunda evaluación (b) y la fecha de la tercera evaluación (c) . Excluyendo lo ocurrido entre el dx y a , y excluyendo lo ocurrido entre a y b.

DIAGRAMA DE GANTT:

	may-17	jun-17	jul-17	ago-17	sep-17	oct-17	nov-17	dic-17	ene-18	feb-18	mar-18	abr-18	may-18
Diseño Manual de Procedimientos													
Reunión de equipo (roles, cronograma, especificaciones para cada proceso)													
Entrenamiento del recolector de datos													
Armado de la base de datos													
Recolección de datos													
Carga de datos													
Reunión de equipo (evaluación de las dificultades)													
Control de calidad del dato													
Reporte de la progresión del estudio													
Presentación de la base de datos al estadístico													
Análisis estadístico													
Reporte de los resultados													
Escritura del manuscrito													
Presentación de los resultados													

PRESUPUESTO:

Nombre del Proyecto:	EVOLUCIÓN DE LA FUNCIÓN PULMONAR EN NIÑOS PEQUEÑOS CON FIBROSIS QUÍSTICA. ANÁLISIS DE UNA COHORTE RETROSPECTIVA DURANTE LOS PRIMEROS 36 MESES DE VIDA					
Nombre del Investigador Responsable:	Juan Emilio Balinotti					
Fecha de Presupuesto:	12 de diciembre de 2016					
Fecha Estimada de Inicio:	1 de marzo de 2017					
Rubros financiables	Costo por Unidad	Unidades	Monto por Ítem	Sub Total Rubro	% del Total	Comentarios
Equipamiento						
Computadora	\$ 15.000,00	1	\$ 15.000,00			
Impresora	\$ 5.000,00	1	\$ 5.000,00			
Kit de laboratorio (hisopos, cultivos)	-					
espirometro lactantes Sensormedics 2600	\$ -		\$ -			
Subtotal				\$ 20.000,00	11%	
Insumos						
3 resmas de papel	\$ 200,00	3	\$ 600,00			
material de librería	\$ 400,00	1	\$ 400,00			
			\$ -			
Subtotal				\$ 1.000,00	1%	
Publicación y Difusión de Resultados						
Archivos Argentinos de pediatría	\$ -	1	\$ -			
Congreso Argentino	\$ 500,00	2	\$ 1.000,00			
Congreso Internacional ATS	\$ 1.200,00	3	\$ 3.600,00			
Subtotal				\$ 4.600,00	2%	
Salarios Personal						
Investigador Responsable 6000 x 12 meses	\$ 72.000,00	1	\$ 72.000,00			
Investigador Colaborador (becario) 4,000 x 12 meses	\$ 48.000,00	1	\$ 48.000,00			
Subtotal				\$ 120.000,00	65%	

Servicios Especializados de Terceros					
Desarrollo de software	\$ -	1	\$ -		
Estadístico	\$ 5.000,00	1	\$ 5.000,00		
Traducción	\$ -	1	\$ -		
Subtotal				\$ 5.000,00	3%
Viajes y Viáticos de Ejecución del Proyecto					
Remises	\$ 750,00	1	\$ 750,00		
Traslado aéreo	\$ 15.000,00	2	\$ 30.000,00		
			\$ -		
Subtotal				\$ 30.750,00	17%
Otros					
Otros (gastos imprevistos)	\$ 3.000,00	1	\$ 3.000,00		
			\$ -		
Subtotal				\$ 3.000,00	2%
Total				\$ 184.350,00	100%

**HOSPITAL DE NIÑOS "RICARDO GUTIÉRREZ"
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN**

Gallo 1330 Ciudad Autónoma de Buenos Aires- Argentina
TE: 4962 - 9212 / 9247 / 9248 INT: 255



Buenos Aires, 31 de Octubre de 2017.-

Título Protocolo: "Factores que determinan la evolución de la función pulmonar en niños pequeños con fibrosis quística. Análisis de una cohorte retrospectiva durante los primeros 36 meses de vida"

(CEI N° 17.29)

Investigador Principal: Dr. Juan Balinotti

Director de Beca: Dr. Alejandro Teper

Lugar de realización: Centro Respiratorio, Unidad 3
Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez", C.A.B.A.

Documentos revisados:

- Proyecto de investigación

Estimado Dr. Juan Balinotti
Centro Respiratorio, Unidad 3
S/D

COMITÉ de ÉTICA
en INVESTIGACIÓN
HOSPITAL de NIÑOS
"RICARDO GUTIÉRREZ"

Luego de haber revisado los documentos indicados, el Comité de Ética en Investigación se dirige a Usted a fin de informarle que los mismos han sido aprobados, por unanimidad en el día de la fecha.

Sin perjuicio de lo señalado, cabe señalar que:

1. En la carta de compromiso donde el investigador se compromete a que "Bajo ningún aspecto se harán públicos los datos personales de los pacientes incluidos en el estudio", debe quedar explícito que se dará cumplimiento a la Ley 25.326 sobre protección de datos personales.
2. Se sugiere al investigador dirigirse a este Comité como "Comité de Ética en Investigación", ya que ésta es la denominación asignada por los documentos institucionales y en la normativa oficial vigentes.

Saludamos a Usted atentamente,
Comité de Ética en Investigación (CEI)

Dr. Alicia Farad
PEDIATRA
NEFRÓLOGA INFANTIL
M.N. 72871

Juan M. Chamorro
MÉDICO PEDIATRA
M.N. 42.364

Página 1 de 1

Anexo 1. Carta de Conformidad Director y Tutor de Tesis

Hospital de Niños Dr. "Ricardo Gutiérrez"
Unidad 3- Centro Respiratorio
Gallo 1330- (1425) Buenos Aires- Argentina
Te/ Fax: 4966-1015



Buenos Aires, 26 de Febrero de 2018.

Título del Protocolo: Evolución de la función pulmonar en niños pequeños con fibrosis quística. Análisis de una cohorte retrospectiva durante los primeros 36 meses de vida.

Becario / Aspirante al subsidio para Investigación en Ciencia Biomédica Fundación Florencio Fiorini: Juan E. Balinotti

Director de la Beca: Alejandro M. Teper.

Debido al diseño del estudio y en concordancia con las normativas vigentes y de acuerdo a la aprobación por el comité de Ética en Investigación del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, (ver resolución adjunta) el presente protocolo no requiere de la firma de un **consentimiento informado**. Bajo ningún aspecto se harán públicos los datos personales de los pacientes incluidos en el estudio, dando cumplimiento a la ley 25.326 sobre protección de datos personales.

Quedo a disposición ante cualquier duda o inquietud en relación a lo mencionado, o al Estudio de Referencia en general

Sin otro particular saludo a Ustedes muy atentamente,

Dr. Juan Balinotti

M.N 105.481



HOSPITAL GENERAL DE NIÑOS

Dr. RICARDO GUTIERREZ FUNDADO EN 1875.

ASOCIADO A LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE BUENOS AIRES

COMITÉ DE DOCENCIA E INVESTIGACION

Ciudad de Buenos Aires, 23 de octubre de 2017

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez
Dr. Teper Alejandro
Dr Balinotti Juan

De mi consideración:

Por la presente dejo constancia de que el proyecto de investigación "Factores que determinan la evolución de la función pulmonar en niños pequeños con fibrosis quística. Análisis de una cohorte retrospectiva durante los primeros 36 meses de vida" ha sido evaluado y es considerado de interés institucional por el Comité de Docencia e Investigación para ser llevado a cabo en el Hospital bajo su supervisión. Se extiende la presente aprobación.

Sin otro particular quedo a su disposición y saludo atentamente

COMITE DE
DOCENCIA E INVESTIGACION
H. N. R. G.

CHRISTIAN ELIAS COSTA
M.N. 62.122 / F. 282.966
COMITÉ de DOCENCIA e INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA - HNRG

Dra. Christian Elías Costa
Secretaría Científica Comité de Docencia e Investigación

Ciudad Autónoma de Buenos Aires, 08 – 06 – 2018

Sres. Directores

Maestría en Investigación Clínica

Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires

Dr. Enrique Soriano, Dr. Fernán González Bernaldo de Quirós, Dr. Waldo Beloso

De nuestra mayor Consideración:

Por medio de la presente manifestamos nuestra conformidad con el contenido de la Tesis de Maestría: Evolución de la función pulmonar en niños pequeños con fibrosis quística. Análisis de una cohorte retrospectiva durante los primeros 36 meses de vida, presentada por Juan Emilio Balinotti, por lo que solicitamos se proceda a su evaluación en el marco de la Maestría de Investigación Clínica.

La presente Tesis fue realizada en total concordancia con la normativa y marco legal Internacional y nacional que regula la investigación en seres humanos, y con el código de ética y conducta del Instituto Universitario. Declaramos así mismo no tener conflicto de intereses con los contenidos expuestos.

Saluda a Usted muy atentamente.

Dra. Victoria Ardiles – Dra. Lucia Perez

Dr. Alejandro Teper

Firma y aclaración del Tutor de Tesis

Firma y aclaración del Director de Tesis

(firmado en la versión impresa)

Curriculum Vitae - Alejandro Manuel Teper (director de tesis)

Nombre: Alejandro Manuel Teper

Fecha de Nacimiento: 28/Sep/1956

Lugar de Nacimiento: Buenos Aires

Nacionalidad: Argentina

Teléfono Particular: (5411) 4824-6685

Teléfono Celular: (5411) 4407-5455

e-mail: ateper@gmail.com

Dirección Profesional: Gallo 1330. Hospital de Niños R Gutiérrez

Teléfono Profesional: 4963-3224

a) Establecimientos de enseñanza, universidades y escuelas médicas o profesionales a las que ha concurrido.

Carrera de Medicina:

Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Buenos Aires.

Ingreso: 1974 - Egreso: 1979

Promedio de carrera: 8,77.

Diploma de Honor.

b) Educación Médica o profesional postgrado

Residencia de Clínica Pediátrica

Residencia Médica

Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez.

Secretaría de Salud Pública de la Municipalidad de la Ciudad de Buenos Aires.

Fecha de ingreso: 2 de Mayo de 1980 - Fecha de egreso: 30 de Abril de 1983

Duración: 3 años.

Carrera Universitaria de Neumonología

Carrera de Especialista en Neumonología de la Universidad Nacional de Bs.As.

Ingreso: 1989 - Egreso: 1991

Sede: Hospital Ignacio Pirovano

Promedio de carrera: 10

Médico Especialista en Pediatría

Título otorgado por el Ministerio de Salud y Acción Social de la Nación.

Año 1986.

Médico Especialista en Neumonología

Especialista en Neumonología.

Ministerio de Salud y Acción Social de la Nación. Año: 1991.

Título de Neumonólogo Universitario

Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. Año 1991.

Certificado de Neumonólogo Pediatra

Otorgado por la Sociedad Argentina de Pediatría. Año: 1996.

c) Experiencia docente o en investigación

(fechas, instituciones y descripción sucinta)

Beca de Perfeccionamiento en Neumonología Pediátrica

Médico Becario de Neumonología Pediátrica del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Secretaría de Salud Pública de la Municipalidad de la Ciudad de Buenos Aires. Fecha de Ingreso: 1 de agosto de 1983 - Fecha de Egreso: 30 de julio de 1984.

Beca de Metodología de la Investigación

Médico Becario de Metodología de la Investigación dependiente de la Secretaría de Salud Pública de la Municipalidad de la Ciudad de Buenos Aires.

Lugar de realización: Dirección de Capacitación Profesional y Técnica y en el Centro Respiratorio del Hospital de Niños "R. Gutiérrez". Fecha de Ingreso: 1 de noviembre de 1986 - Fecha de Egreso: 31 de octubre de 1988.

Curso de Administración Hospitalaria

Dependiente de la Universidad Nacional de Buenos Aires.

Director: Dr. Abraham Resnik

Duración: 550 horas

Sede: Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez".

Fecha de ingreso: abril de 1996 - Fecha de egreso: diciembre de 1996.

2000 International Respiratory Epidemiology Advanced Course

Dependiente de la Sociedad Americana del Tórax (American Thoracic Society)

Directora: Dra. Sonia Buist . Duración: 50 horas

Sede: Quinamavida, Chile Fecha de ingreso: 27 de noviembre - Fecha de egreso: 2 de diciembre de 2000

2003 International Respiratory Epidemiology Advanced Course

Dependiente de la Sociedad Americana del Tórax (American Thoracic Society)

Directora: Dra. Sonia Buist

Duración: 50 horas

Sede: Buenos Aires, Argentina. 30 de junio - 5 de julio

Director Asociado de la Sección Pediátrica.

Carrera de Especialista en Neumonología.

Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Buenos Aires. Año 1994 hasta 1998.

Coordinador del Curso Anual de Neumonología Infantil 1995.

Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

Departamento de Graduados. Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez".

Director de la Carrera de Especialista de Neumonología Pediátrica.

Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

Sede: Centro Respiratorio del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Año 1998 hasta la actualidad.

c) Experiencia médico asistencial o profesional

(fechas, afiliación a instituciones, tipo de práctica u otras experiencias profesionales)

- Médico Asistente de Guardia Centro Respiratorio del Hospital de Niños "R.Gutiérrez"

Período: 1983 - 1989.

Médico Asistente de 30 horas

Centro Respiratorio del Hospital de Niños "R Gutiérrez". Periodo 1989 -2003.

- Miembro del Subcomité de Investigación del Comité de Docencia e Investigación

Hospital de Niños "R Gutiérrez". Año 1993 hasta la actualidad.

- Investigador Asociado del Área de Investigación de la Carrera de Profesionales de la Salud (Decreto N° 706-GBA-99). Año 2001 hasta la actualidad.

- Jefe del Centro Respiratorio del Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez. Año 2003 hasta la actualidad.

d) Sociedades Profesionales o Académicas

Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Pediatría. Año 1983.

Miembro del Comité de Neumonología de la Sociedad Argentina de Pediatría. Año 1985.

Miembro de la Sociedad Latinoamericana de Investigación Pediátrica (SLAIP). Año 1986.

Miembro del Comité de Tisioneumonología de la Sociedad Argentina de Pediatría. Año 1987.

Miembro del Comité Editorial de la Revista del Hospital de Niños. Periodo 1989-1993.

Miembro Titular de la American Thoracic Society (ATS). Año 1992.

Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Pediatría. Año 1994

Vocal de la Sociedad Latinoamericana de Investigación Pediátrica (SLAIP). Periodo 1994/1996

Presidente de la Sociedad Latinoamericana de Neumonología Pediátrica (SOLANEP). Años 1995-1998.

Miembro Vocal Titular de la Junta Ejecutiva del Comité Nacional de Neumonología de la Sociedad Argentina de Pediatría. Periodo 1996- 2002.

Integrante del Jurado Pruebas de Capacitación

Certificación de Médico Pediatra Neumonólogo Sociedad Argentina de Pediatría, Noviembre 1997.

Miembro del Comité Editorial de la Revista "Pediatric Pulmonology". 2000 hasta la actualidad.

Secretario General de la Sociedad Latinoamericana de Neumonología Pediátrica (SOLANEP). Años 2007 hasta la actualidad.

e) Lista de las publicaciones médicas o científicas más importantes

1. Ren CL, Esther CR Jr, Debley JS, Sockrider M, Yilmaz O, Amin N, Bazy-Asaad A, Davis SD, Durand M, Ewig JM, Yuksel H, Lombardi E, Noah TL, Radford P, Ranganathan S, Teper A, Weinberger M, Brozek J, Wilson KC; ATS Ad Hoc Committee on Infants with Recurrent or Persistent Wheezing. Official American Thoracic Society Clinical Practice Guidelines: Diagnostic Evaluation of Infants with Recurrent or Persistent Wheezing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016 Aug 1;194(3):356-73. doi: 10.1164/rccm.201604-0694ST.
2. Colom AJ, Maffey A, Bournissen FG, Teper A. Pulmonary function of a paediatric cohort of patients with postinfectious bronchiolitis obliterans. A long term follow-up. *Thorax.* 2015; 70:169-74.
3. Kurland G, Deterding RR, Hagood JS, Young LR, Brody AS, Castile RG, Dell S, Fan LL, Hamvas A, Hilman BC, Langston C, Nogee LM, Redding GJ; American Thoracic Society Committee on Childhood Interstitial Lung Disease (chILD) and the chILD Research Network. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: classification, evaluation, and management of childhood interstitial lung disease in infancy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 188:376-94.
4. Balinotti JE, Colom A, Kofman C, Teper A. Association between the Asthma Predictive Index and levels of exhaled nitric oxide in infants and toddlers with recurrent wheezing. *Arch Argent Pediatr.* 2013;111:191-5.

5. Maffey A, Moviglia T, Mirabello C, Blumenthal L, Gentile L, Nirenberg M, Gilligan G, Teper A. Swallowing and Respiratory Distress in Hospitalized Patients with Bronchiolitis. *Dysphagia*. 2013 May 21. [Epub ahead of print].
6. Neffen H, Vidaurreta S, Balanzat A, De Gennaro MS, Giubergia V, Maspero JF, Saranz RJ, Teper AM. Poorly controlled asthma: diagnosis and therapeutics in children and adolescents. *Medicina (B Aires)*. 2012;72(5):403-13
7. Teper A, Jaques A, Charlton B. Inhaled mannitol in patients with cystic fibrosis: A randomised open-label dose response trial. *J Cyst Fibros*. 2011;10:1-8.
8. Maffey AF, Barrero PR, Venialgo C, Fernández F, Fuse VA, Saia M, Villalba A, Fermepin MR, Teper AM, Mistchenko AS. Viruses and atypical bacteria associated with asthma exacerbations in hospitalized children. *Pediatr Pulmonol*. 2010 Jun;45(6):619-25.
9. Colom AJ, Teper AM. Clinical prediction rule to diagnose post-infectious bronchiolitis obliterans in children. *Pediatr Pulmonol*. 2009 Nov;44(11):1065-9.
10. Colom AJ, Teper AM. [Postinfectious bronchiolitis obliterans]. *Arch Argent Pediatr*. 2009 Apr;107(2):160-7. Review.
11. Maffey AF, Venialgo CM, Barrero PR, Fuse VA, Márques Mde L, Saia M, Villalba A, Teper AM, Mistchenko AS. [New respiratory viruses in children 2 months to 3 years old with recurrent wheeze]. *Arch Argent Pediatr*. 2008 Aug;106(4):302-9.
12. Maffey AF, Berlinski A, Schkair JC, Teper AM. [Flexible bronchoscopy in a pediatric pulmonology service]. *Arch Argent Pediatr*. 2008 Feb;106(1):19-25.
13. Cohen AC, Nadeau KC, Tu W, Hwa V, Dionis K, Bezrodnik L, Teper A, Gaillard M, Heinrich J, Krensky AM, Rosenfeld RG, Lewis DB. Cutting edge: Decreased accumulation and regulatory function of CD4+ CD25(high) T cells in human STAT5b deficiency. *J Immunol*. 2006 Sep 1;177(5):2770-4.
14. Ferguson AC, Van Bever HP, Teper AM, Lasysya O, Goldfrad CH, Whitehead PJ. A comparison of the relative growth velocities with budesonide and fluticasone propionate in children with asthma. *Respir Med*. 2007 Jan;101(1):118-29. Epub 2006 Jun 2.
15. Teper AM, Kofman CD. Treatment with inhaled corticosteroids improves pulmonary function in children under 2 years old with risk factors for asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2006 Jun;6(3):152-4.
16. Colom AJ, Teper AM, Vollmer WM, Diette GB. Risk factors for the development of bronchiolitis obliterans in children with bronchiolitis. *Thorax*. 2006 Jun;61(6):503-6. Epub 2006 Mar 3.
17. Teper AM, Colom AJ, Kofman CD, Maffey AF, Vidaurreta SM, Bergadá I. Effects of inhaled fluticasone propionate in children less than 2 years old with recurrent wheezing. *Pediatr Pulmonol*. 2004 Feb;37(2):111-5.
18. Teper A, Fischer GB, Jones MH. [Respiratory sequelae of viral diseases: from diagnosis to treatment]. *J Pediatr (Rio J)*. 2002 Nov-Dec;78 Suppl 2:S187-94.
19. Fischer GB, Teper A, Colom AJ. Acute viral bronchiolitis and its sequelae in developing countries. *Paediatr Respir Rev*. 2002 Dec;3(4):298-302.
20. de Benedictis FM, Teper A, Green RJ, Boner AL, Williams L, Medley H; International Study Group. Effects of 2 inhaled corticosteroids on growth: results of a randomized controlled trial. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001 Nov;155(11):1248-54.
21. Simons FE, Villa JR, Lee BW, Teper AM, Lyttle B, Aristizabal G, Laessig W, Schuster A, Perez-Frias J, Sekerel BE, Menten J, Leff JA. Montelukast added to budesonide in children with persistent asthma: a randomized, double-blind, crossover study. *J Pediatr*. 2001 May;138(5):694-8.
22. Teper AM, Kofman CD, Maffey AF, Vidaurreta SM. Lung function in infants with chronic pulmonary disease after severe adenoviral illness. *J Pediatr*. 1999 Jun;134(6):730-3.

f) Experiencia en Protocolos Clínicos como Investigador Principal

1. Multicenter International Study: PO1431 Schering Plough, 2000 (Asthma Phase III)
2. Multicenter International Study: XRP1526B-343 Aventis, 2002 (Asthma Phase III)
3. Multicenter International Study: FAS30030 Glaxo Wellcome, 2003 (Asthma Phase IV)
4. Multicenter International Study: SAS 30021 Glaxo Wellcome, 2003 (Asthma Phase IV)
5. Multicenter International Study: CIGEO25AIA05 Novartis, 2005 (Asthma Phase IV)
6. Multicenter International Study: TIP002 Chiron, 2006 (Cystic Fibrosis Phase III)
7. Multicenter International Study: SAM103848 Glaxo, 2006 (Asthma Phase IV)
8. Multicenter International Study: DPM-CF-302 Pharmaxis , 2008 (Cystic Fibrosis Phase III)
9. Multicenter International Study: DPM-CF-302 Pharmaxis, 2009 (Cystic Fibrosis Phase III)
10. Multicenter International Study: CTBM100C2401 Novartis, 2013 (Cystic Fibrosis Phase IV)
11. Multicenter International Study: CTBM100C2401-E1 Novartis, 2014 (Cystic Fibrosis Phase IV)
12. Multicenter International Study: SAS115358 (VESTRI)- GSK, 2014 (Asthma Phase IV)

LUCIA GABRIELA PEREZ (tutora)

Datos Personales

Fecha de nacimiento: 09 / 11 /1980

Nacionalidad: argentina

Estado civil: soltera

Lugar de nacimiento: Posadas, Misiones

DNI N°: 28.403.758

Domicilio: Av Dorrego 898 Piso 20 Dpto C Torre 1

Localidad: Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Teléfono celular: 1540464429

Teléfono fijo: 4857-0506

e-mail: lucia.perez@hospitalitaliano.org.ar

Antecedentes de Formación Académica

Junio 2013	Título de especialista en Pediatría otorgado por el Ministerio de Salud de la República Argentina
Junio 2013	Título de especialista otorgado por la Sociedad Argentina de Pediatría
Junio 2012 - Mayo 2013	Jefatura de residencia de Pediatría Hospital Italiano de Buenos Aires
Junio 2008 - Mayo 2012	Residencia en Pediatría

Hospital Italiano de Buenos Aires

Marzo 2008

MÉDICA. Título otorgado por la Universidad de Buenos Aires

Antecedentes de Estudios Secundarios

1994-1998 Instituto Glaux

Título: Perito Mercantil

Cargos

Enero de 2015 a la actualidad

Miembro del grupo de Investigación No Patrocinada del Departamento de Investigación del HIBA

Agosto de 2013 a la actualidad

Pediatra de cabecera en los Consultorios Externos de Pediatría HIBA

Agosto de 2013 - Enero 2015

Pediatra en la Central de Emergencias Pediátricas del Hospital Italiano de Buenos Aires y

Antecedente en Investigación

- Maestría de Investigación Clínica (2014-2015). Hospital Italiano de Buenos

Aires. Tesis en proceso de redacción.

- Curso de posgrado “Introducción a la tutoría en proyectos de investigación en ciencias de la salud”. Junio 2015. IUHI.

Presentaciones en Congresos

- Estudiantes de medicina como evaluadores de examen clínico objetivo y estructurado. Presentación de póster en 37° Congreso Argentino de Pediatría.
- Experiencia docente en la enseñanza de investigación en estudiantes de la materia pediatría de la carrera de medicina. Presentación de póster en 37° Congreso Argentino de Pediatría. 2015.
- Factores de Riesgo para enfermedad de Kawasaki. Presentación de póster en 36° Congreso Argentino de Pediatría. 2013.

Curriculum Vitae – Dra. Victoria Ardiles (tutora)

Datos Personales

Nombre: Victoria Ardiles

Fecha de nacimiento: 29 de Septiembre de 1974

Nacionalidad: Buenos Aires

e-mail: victoria.ardiles@hospitalitaliano.org.ar

Actividad Profesional

- 2000- Médica. Universidad de Buenos Aires, Argentina. Diploma de Honor
- 2005- Especialista en Cirugía General. Universidad de Buenos Aires, Argentina.
- 2005-2007- Beca de perfeccionamiento en Cirugía Hepatobiliopancreática. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.
- 2006- Especialista en Cirugía General. Asociación Argentina de Cirugía. Buenos Aires, Argentina.
- 2007- Especialista en Cirugía laparoscópica. Asociación Argentina de Cirugía. Buenos Aires, Argentina.
- 2005-2008: Carrera Docente. Universidad de Buenos Aires, Argentina.
- 2007- Actual Médica Asociada. Servicio de Cirugía General. Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.
- 2011-2014: Miembro del Comité de Investigación Experimental Hospital Italiano de Buenos Aires
- 2014-actual: Coordinadora Departamento de Cirugía. Hospital Italiano de Buenos Aires
- 2013-2014: Maestría en Investigación Clínica. Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires.
- 2015-actual: Médico Investigador. Departamento de Investigación. Hospital Italiano de Buenos Aires
- 2013-2018: Doctorando. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires. Tesis entregada pendiente de dictamen.
- 2017-2018: Maestrando. Maestría en GEstión Clínica. Universidad Abierta de Calatunya.

Antecedentes docentes

- 2007-2011: Profesor Asistente. Facultad de Medicina. Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.
- 2008-2012: Coordinadora del Departamento de Cirugía. Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.
- 2011-2012: Profesor adjunto. Facultad de Medicina. Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires, Argentina.
- 2012- Docente adscripto. Facultad de medicina. Universidad de Buenos Aires, Argentina.

Publicaciones

1: Serenari M, Collaud C, Alvarez FA, De Santibañes M, Giunta D, Pekolj J, Ardiles V, De Santibañes E. Reply to Letter to the Editor: "The HIBA Index for ALPPS, Preliminary Results to Interpret With Caution". Ann Surg. 2017 Apr 19. [Epub ahead of print]

2: Serenari M, Collaud C, Alvarez FA, de Santibañes M, Giunta D, Pekolj J, Ardiles V, de Santibañes E. Interstage Assessment of Remnant Liver Function in ALPPS Using Hepatobiliary Scintigraphy: Prediction of Posthepatectomy Liver Failure and Introduction of the HIBA Index. Ann Surg. 2017 Jan 24. [Epub ahead of print]

3: Olthof PB, Huiskens J, Wicherts DA, Huespe PE, Ardiles V, Robles-Campos R, Adam R, Linecker M, Clavien PA, Koopman M, Verhoef C, Punt CJ, van Gulik TM, de Santibañes E. Survival after associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS) for advanced colorectal liver metastases: A case-matched comparison with palliative systemic therapy. Surgery. 2017 Apr;161(4):909-919.

4: Wanis KN, Buac S, Linecker M, Ardiles V, Tun-Abraham ME, Robles-Campos R, Malago M, de Santibañes E, Clavien PA, Hernandez-Alejandro R. Patient Survival After Simultaneous ALPPS and Colorectal Resection. World J Surg. 2017 Apr;41(4):1119-1125.

5: de Santibañes E, Alvarez FA, Ardiles V, Pekolj J, de Santibañes M. Inverting the ALPPS paradigm by minimizing first stage impact: the Mini-ALPPS technique. Langenbecks Arch Surg. 2016 Jun;401(4):557-63. 6: D'Haese JG, Neumann J, Weniger M, Pratschke S, Björnsson B, Ardiles V, Chapman W, Hernandez-Alejandro R, Soubrane O, Robles-Campos R, Stojanovic M, Dalla Valle R, Chan AC, Coenen M, Guba M, Werner J, Schadde E, Angele MK. Should ALPPS be Used for Liver Resection in Intermediate-Stage HCC? Ann Surg Oncol. 2016 Apr;23(4):1335-43.

7: Schadde E, Raptis DA, Schnitzbauer AA, Ardiles V, Tschuor C, Lesurtel M, Abdalla EK, Hernandez-Alejandro R, Jovine E, Machado M, Malago M, Robles-Campos R, Petrowsky H, Santibañes ED, Clavien PA. Prediction of Mortality After ALPPS Stage-1: An Analysis of 320

Patients From the International ALPPS Registry. *Ann Surg.* 2015 Nov;262(5):780-5; discussion 785-6.

8: Pellegrini P, Campana JP, Dietrich A, Goransky J, Glinka J, Giunta D, Barcan L, Alvarez F, Mazza O, Sánchez Claria R, Palavecino M, Arbues G, Ardiles V, de Santibañes E, Pekolj J, de Santibañes M. Protocol for extended antibiotic therapy after laparoscopic cholecystectomy for acute calculous cholecystitis (Cholecystectomy Antibiotic Randomised Trial, CHART). *BMJ Open.* 2015 Nov 18;5(11):e009502.

9: de Santibañes M, Dietrich A, Alvarez FA, Ardiles V, Loresi M, D'adamo M, de Santibañes E. Biological Substrate of the Rapid Volumetric Changes Observed in the Human Liver During the Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy Approach. *J Gastrointest Surg.* 2016 Mar;20(3):546-53.

10: de Santibañes E, Ardiles V, Alvarez FA. Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy: A Better Approach to Treat Patients With Extensive Liver Disease. *JAMA Surg.* 2015 Oct;150(10):929-30.

11: Schadde E, Malagó M, Hernandez-Alejandro R, Li J, Abdalla E, Ardiles V, Lurje G, Vyas S, Machado MA, de Santibañes E. Monosegment ALPPS hepatectomy: extending resectability by rapid hypertrophy. *Surgery.* 2015 Apr;157(4):676-89.

12: Chahdi Beltrame M, De Santibañes M, Ardiles V, Mazza O, Pekolj J, De Santibañes E, Sánchez Clariá R. Primary hepatic lymphoma: features of a puzzling disease. *J Gastrointest Cancer.* 2015 Jun;46(2):178-81.

13: Pekolj J, Yanzón A, Dietrich A, Del Valle G, Ardiles V, de Santibañes E. Major liver resection as definitive treatment in post-cholecystectomy common bile duct injuries. *World J Surg.* 2015 May;39(5):1216-23.

14: Alvarez FA, Ardiles V, de Santibañes M, Pekolj J, de Santibañes E. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy offers high oncological feasibility with adequate patient safety: a prospective study at a single center. *Ann Surg.* 2015 Apr;261(4):723-32.

15: Schadde E, Ardiles V, Robles-Campos R, Malago M, Machado M, Hernandez-Alejandro R, Soubrane O, Schnitzbauer AA, Raptis D, Tschuor C, Petrowsky H, De Santibanes E, Clavien PA; ALPPS Registry Group.. Early survival and safety of ALPPS: first report of the International ALPPS Registry. *Ann Surg.* 2014 Nov;260(5):829-36

16: Ardiles V, Schadde E, Santibanes E, Clavien PA. Commentary on "Happy marriage or "dangerous liaison": ALPPS and the anterior approach". *Ann Surg.* 2014 Aug;260(2):e4.

17: de Santibañes E, Cristiano A, de Santibañes M, Yanzon A, Rodriguez Santos F, Ardiles V, Pekolj J. Ante-situm resection: a novel approach to avoid extracorporeal circulation using a transient portacaval shunt. *HPB (Oxford).* 2015 Jan;17(1):94-6.

18: Dietrich A, Ardiles V, Lendoire J, Raffin G, Moro M, Storck G, Russi R, Barros Schelotto P, de Santibañes E, Pekolj J. [Liver resection for non tumoral liver disease. Multicentric experience in Argentina]. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2014 Jun;44(2):114-20.

- 19: de Santibañes M, Alvarez FA, Santos FR, Ardiles V, de Santibañes E. The associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy approach using only segments I and IV as future liver remnant. *J Am Coll Surg.* 2014 Aug;219(2):e5-9.
- 20: Schadde E, Ardiles V, Slankamenac K, Tschuor C, Sergeant G, Amacker N, Baumgart J, Croome K, Hernandez-Alejandro R, Lang H, de Santibañes E, Clavien PA. ALPPS offers a better chance of complete resection in patients with primarily unresectable liver tumors compared with conventional-staged hepatectomies: results of a multicenter analysis. *World J Surg.* 2014 Jun;38(6):1510-9.
- 21: Tschuor Ch, Croome KP, Sergeant G, Cano V, Schadde E, Ardiles V, Slankamenac K, Clariá RS, de Santibañes E, Hernandez-Alejandro R, Clavien PA. Salvage parenchymal liver transection for patients with insufficient volume increase after portal vein occlusion -- an extension of the ALPPS approach. *Eur J Surg Oncol.* 2013 Nov;39(11):1230-5.
- 22: Cristiano A, Dietrich A, Spina JC, Ardiles V, de Santibañes E. Focal nodular hyperplasia and hepatic adenoma: current diagnosis and management. *Updates Surg.* 2014 Mar;66(1):9-21.
- 23: Vaccarezza H, Ardiles V, Resio N, Bersano F, Moriconi G, Lenz M, Pekolj J, de Santibañes E. [Surgical resection with curative intent of hilar cholangiocarcinoma. Our experience]. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2012 Dec;42(4):291-300.
- 24: Alvarez FA, Ardiles V, Sanchez Claria R, Pekolj J, de Santibañes E. Associating liver partition and portal vein ligation for staged hepatectomy (ALPPS): tips and tricks. *J Gastrointest Surg.* 2013 Apr;17(4):814-21.
- 25: Ulla M, Ardiles V, Levy-Yeyati E, Alvarez FA, Spina JC, Garcia-Mónaco RD, De Santibañes E. New surgical strategy to induce liver hypertrophy: role of MDCT-volumetry to monitor and predict liver growth. *Hepatogastroenterology.* 2013 Mar-Apr;60(122):337-42.
- 26: Ardiles V, Ciardullo MA, D'Agostino D, Pekolj J, Mattera FJ, Boldrini GH, Brandi C, Beskow AF, Molmenti EP, de Santibañes E. Transplantation with hyper-reduced liver grafts in children under 10 kg of weight. *Langenbecks Arch Surg.* 2013 Jan;398(1):79-85.
- 27: Sala S, Ardiles V, Ulla M, Alvarez F, Pekolj J, de Santibañes E. Our initial experience with ALPPS technique: encouraging results. *Updates Surg.* 2012 Sep;64(3):167-72.
- 28: de Santibañes E, Ardiles V, Alvarez FA, Pekolj J, Brandi C, Beskow A. Hepatic artery reconstruction first for the treatment of hilar cholangiocarcinoma bismuth type IIIB with contralateral arterial invasion: a novel technical strategy. *HPB (Oxford).* 2012 Jan;14(1):67-70.
- 29: de Santibañes E, Alvarez FA, Ardiles V. How to avoid postoperative liver failure: a novel method. *World J Surg.* 2012 Jan;36(1):125-8.
- 30: Lendoire JC, Raffin G, Grondona J, Bracco R, Russi R, Ardiles V, Gondolesi G, Defelitto J, de Santibañes E, Imventarza O. Caroli's disease: report of surgical options and long-term outcome of patients treated in Argentina. Multicenter study. *J Gastrointest Surg.* 2011 Oct;15(10):1814-9.

- 31: Ardiles V, McCormack L, Quiñonez E, Goldaracena N, Mattera J, Pekolj J, Ciardullo M, de Santibañes E. Experience using liver transplantation for the treatment of severe bile duct injuries over 20 years in Argentina: results from a National Survey. *HPB (Oxford)*. 2011 Aug;13(8):544-50.
- 32: Ardiles V, Sánchez Clariá R, Mazza OM, Ciardullo MA, Pekolj J, De Santibañes E. [Prognostic factors after resection of hepatocellular carcinoma in the non-cirrhotic liver: presentation of 51 cases]. *Cir Esp*. 2010 Mar;87(3):148-54.
- 33: Clariá RS, Ardiles V, Palavecino ME, Mazza OM, Salceda JA, Bregante ML, Pekolj J, de Santibañes E. Laparoscopic resection for liver tumors: initial experience in a single center. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2009 Oct;19(5):388-91.
- 34: de Santibañes E, Ardiles V, Pekolj J. Complex bile duct injuries: management. *HPB (Oxford)*. 2008;10(1):4-12.
- 35: de Santibañes E, Ardiles V, Gadano A, Palavecino M, Pekolj J, Ciardullo M. Liver transplantation: the last measure in the treatment of bile duct injuries. *World J Surg*. 2008 Aug;32(8):1714-21.
- 36: de Santibañes E, Palavecino M, Ardiles V, Pekolj J. Bile duct injuries: management of late complications. *Surg Endosc*. 2006 Nov;20(11):1648-53.
- 37: Ardiles V, Rossi G, Acuña Barrios J, Romero Vecce R, Mullen E, López MM, de Santibañes E. [Hepatic tuberculoma: presentation of cases and review of the literature]. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2004;34(1):21-6.
- 38: C Vaccaro, V Ardiles, A Debát Cortés, E Mullen, H Garcia Rivello, A Noccetti, M Benatti, G Ojea Quintana, F Bonadeo, Howe. Mutación del gen BMPR1A (Bone Morphogenetic Protein Receptor 1A) en un caso de Poliposis Juvenil. *Revista Argentina de Coloproctología* (2003)14(34):65

Capítulos de libros

1. Tratamiento de las metástasis hepáticas. Eduardo de Santibañes, Victoria Ardiles. *Cáncer Colorrectal*. Clínicas del Hospital Italiano de Buenos Aires. Ed: Carlos Vaccaro. Del hospital ediciones. Buenos Aires. Argentina 2007.
2. High Malignant Biliary Tract Obstruction. Eduardo de Santibañes y Victoria Ardiles. *Fischer's Mastery of Surgery*, Sixth Edition, Capitulo 120 ; Volume 1. Editorial by Lippincott Williams & Wilkins 2012.
3. Manejo actual del carcinoma hepatocelular. Autores: Victoria Ardiles, Eduardo de Santibañes. PROACI ciclo 14 – módulo 2 (junio de 2010), ps. 69 90. Ed. Panamericana.
4. Resecciones hepáticas en dos tiempos. Victoria Ardiles, do Alvarez, Eduardo de Santibañes. en el libro electrónico (editMED plattform) *Patología del Hígado, Páncreas y Vía Biliar*. Editores: de Arexabala , Lendoire.
5. ALPPS. American College of Surgeons Multimedia Liver Atlas. Victoria Ardiles, Fernando Alvarez, Eduardo de Santibañes. Editor: Horacio Asbun, David Geller. Ciné-Med 2014.
6. The Hepatic Artery Reconstruction First Approach in Hilar Cholangiocarcinoma Type IIIb. Autores: Eduardo de Santibañes, Victoria Ardiles, Fernando Alvarez. *J Hilar Cholangiocarcinoma*. Editor: W.Y.Lau. Springer 2013.
7. Metástasis no colorectales no neuroendócrinas. Autores: Victoria Ardiles, Virginia Cano Busnelli. PROACI ciclo 17 – módulo 4. .Ed. Panamericana.

8. Complicaciones de la Cirugía hepática. Autores: Victoria Ardiles, Eduardo de Santibañes. Complicaciones de la Cirugía abdominal: Como manejarlas. Editores: Juan Pekolj, Victoria Ardiles, Sung ho Hyon. Del Hospital Ediciones 2014.

Actividad societaria

- Miembro titular Asociación Argentina de Cirugía.
- Miembro titular Capitulo Argentino IHPBA.
- Miembro titular AHPBA.
- Miembro titular IHPBA.

Lista de proyectos dirigidos por el Director Dr. Alejandro Teper:

- Beca Anual de Investigación de la Sociedad Argentina de Pediatría, al proyecto de investigación: “Correlación de un cuestionario clínico con la medición de la función pulmonar y el nivel del óxido nítrico en el aire exhalado en niños con asma”. 2012, Dr. Juan Emilio Balinotti
- Beca de investigación clínica Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires, título del proyecto: “Óxido nítrico exhalado y predicción de pérdida de control en niños con asma en remisión clínica”. Año 2011. Dr. Daniel Chang.
- Beca Anual de Investigación de la Sociedad Argentina de Pediatría, al proyecto de investigación: “Efecto de la intervención temprana con solución salina al 3% inhalada sobre la función pulmonar en lactantes con Fibrosis Quística diagnosticados por pesquisa neonatal”. 2010, Dr. Juan Emilio Balinotti
- Beca Anual Estimulo Florencio Fiorini para Investigación en Medicina, como apoyo económico y estímulo científico al proyecto de investigación: “Valor del óxido nítrico exhalado para identificar lactantes con riesgo de desarrollar asma bronquial”. Apoyado por la Fundación Florencio Fiorini y la Asociación Médica Argentina. 2009, Dr. Juan Emilio Balinotti

Lista de proyectos dirigidos por la tutora Dra. Lucia Gabriela Perez:

- KI-67 en mujeres con cáncer de mama tratadas con hormonoterapia, Dr. Marcos Liguori
- Manejo del dolor según técnica analgésica endovenosa y peridural en pacientes sometidos a cirugías colónicas laparoscópica: Cohorte retrospectiva, Dr. Bernardino Sosa.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Walters S, Mehta A. Epidemiology of cystic fibrosis. In: Hodson ME, Geddes DM, Bush A, editors. *Cystic fibrosis*, 3rd ed. London: Hodder Arnold; 2007: 21–45.
- 2 Comités Nacionales de Neumonología, Nutrición, Gastroenterología y Grupo de Trabajo de Kinesiología. Guía de diagnóstico y tratamiento de pacientes con fibrosis quística. Actualización. Arch Argent Pediatr. 2014;112(3):291-92
- 3 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; 4:271-72.
- 4 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; 40:500–10.
- 5 Walters S, Mehta A. Epidemiology of cystic fibrosis. In: Hodson ME, Geddes DM, Bush A, editors. *Cystic fibrosis*, 3rd ed. London: Hodder Arnold; 2007: 21–45.
- 6 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: 362-7.
- 7 Bush A, Sly P. Evolution of cystic fibrosis lung function in the early years. Curr Opin Pulm Med. 2015;21(6):602-8
- 8 Ranganathan SC, Dezateux C, Bush A, Carr SB, et al. Airway function in infants newly diagnosed with cystic fibrosis. Lancet. 2001;358:1964-65.
- 9 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;165:904-10.
- 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;175:943-50.
- 11 Long FR, Williams RS, Castile RG. Structural airway abnormalities in infants and young children with cystic fibrosis. J Pediatr. 2004;144:154-61.
- 12 Martinez TM, Llapur CJ, Williams TH, Tepper RS, et al. High-resolution computed tomography imaging of airway disease in infants with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2005;172:1133-38.
- 13 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;40:500-10.
- 14 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;151:1075-82.
- 15 European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. A.R. Smyth et al. Journal of Cystic Fibrosis. 2014;13: S23–S42.
- 16 ATS/ERS statement: raised volume forced expirations in infants: guidelines for current practice. Am J Respir Crit Care Med. 2005; 172:1463-71.
- 17 Hoo AF, Dezateux C, Hanrahan JP, Cole TJ, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2002,15;165(8)

-
- 18** American Thoracic Society 2005 European Respiratory Society 2005 ATS/ERS Recommendations for Standardized Procedures for the Online and Offline Measurement of Exhaled Lower Respiratory Nitric Oxide and Nasal Nitric Oxide. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:912–30.
- 19** 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; 178:1238–44.
- 20** 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 15;169 (8):928-33.
- 21** 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; 178:1238–44.
- 22** Pilarosetti N, Williamson E, Ranganathan S, et al. Infection, inflammation, and lung function decline in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 184:75–81.
- 23** Davies G, Stocks J, Thia LP, Hoo AF, et al; London Cystic Fibrosis Collaboration (LCFC). 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.
- 24** Sanders D, Emerson J, Ren C, Michael S, 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 Aug; 12(8): 1170–76.
- 25** 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.
- 26** 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; author reply 735.
- 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: 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: 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, Hulskamp G, et al. Early detection of cystic fibrosis lung disease: multiple-breath washout vs. raised volume tests. *Thorax.* 2007; 62: 341-47
- 31** Kieninger E, Yammine S, Korten I, Latzin P, et al. Elevated lung clearance index in infants with cystic fibrosis shortly after birth. *Eur Respir J.* 2017 Nov 9;50(5)
- 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. High-resolution computed tomography should not be considered as a routine assessment method in cystic fibrosis lung disease. *J.Paediatr Respir Rev.* 2006;7(3):197-201.

-
- 34** Ramsey KA1, 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;178:42–9.
- 36** Bush A, Sly P. Evolution of cystic fibrosis lung function in the early years. *Curr Opin Pulm Med*. 2015;21(6):602-8