

# Cistinosis en México: retos en diagnóstico y tratamiento

Leticia Belmont-Martínez<sup>1</sup> y Mara Medeiros<sup>2,3</sup>.

1. Laboratorio de Errores Innatos del Metabolismo y Tamiz, Instituto Nacional de Pediatría, CDMX.

2. Unidad de Investigación y Diagnóstico en Nefrología y Metabolismo Mineral Óseo. Hospital Infantil de México Federico Gómez.

3. Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina UNAM. CDMX.

## RESUMEN

La cistinosis es una enfermedad de baja frecuencia. México, con más de 130 millones de habitantes, es el undécimo país más poblado del mundo. El sistema de salud, que es muy heterogéneo a nivel público y privado, con tres niveles de atención, no cuenta con determinación de niveles de cistina en leucocitos; sin embargo, la determinación de las mutaciones del gen *CTNS* se realiza a todos los pacientes desde antes del 2008, cuando se reportaron las primeras mutaciones. Hay que indicar que los primeros pacientes con diagnóstico de cistinosis datan de 1976. El tipo de cistinosis más frecuente que se presenta en nuestra población es de tipo infantil. El tratamiento con bitartrato de cisteamina no se prescribe a todos los pacientes por los diferentes procesos de adquisición y adjudicación; a algunos pacientes les cubre hasta la mayoría de edad, con otros se requiere solicitud legal, y en otros, al cumplir la mayoría de edad, ya no se les ofrece como en la etapa pediátrica. La falta de inclusión del tema, desde la formación médica de pregrado hasta el médico ya activo, genera demora en el envío de pacientes con cistinosis debido a que los síntomas son causa frecuente de consulta y no se identifican los datos de alerta para sospechar este diagnóstico. El objetivo de este artículo es compartir algunos retos para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con cistinosis en México.

## Palabras clave:

cinosis, síndrome de Fanconi, cisteamina, enfermedad renal.

## Correspondencia:

Dra. Mara Medeiros Domingo.

Email: medeiro.mara@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

La cistinosis es la causa más frecuente de síndrome de Fanconi renal. Es un error innato del metabolismo, perteneciente a la familia de los trastornos de almacenamiento lisosomal, que se hereda de forma autosómica recesiva. Es una enfermedad sistémica que se caracteriza por acumulación de cristales de cistina en células y tejidos del cuerpo debido a mutaciones y/o deleciones del gen *CTNS*, encargado de codificar una proteína llamada cistinosisina, que transporta a la cistina, ocasionando la ausencia o deficiencia de la cistinosisina<sup>1-3</sup>.

El bioquímico suizo Emil Abderhalden describió por primera vez el caso de un niño que falleció a los 21 meses y en cuya autopsia se observó acumulación de cristales de cistina en múltiples órganos<sup>4</sup>, y fue el Dr. George Lignac, patólogo de origen holandés, quien asoció el raquitismo, la enfermedad renal y el retraso en el crecimiento como parte de las manifestaciones de la cistinosis<sup>5</sup>.

La cistinosis se presenta con una incidencia aproximada de 1 en 100 000 a 200 000 recién nacidos vivos<sup>6</sup>. Pero en la Bretaña francesa se ha reportado una alta incidencia de 1 en 26 000 recién nacidos vivos<sup>7</sup>. Y hay un grupo étnico de origen paquistaní que vive en West Midlands, Reino Unido, en el que se reportó una de las tasas más altas, de 1 en 3600<sup>8</sup>.

Se han descrito tres formas de cistinosis, la más frecuente y grave es la infantil (MIM 219800, ORPHA411629), que se manifiesta aproximadamente a los 6 meses con retraso en el crecimiento, poliuria y polidipsia. El fenotipo típico es el síndrome de Fanconi, y la primera manifestación es la aminoaciduria asintomática, que aumenta de 6 a 16 veces más en relación a lo que es normal, incluyendo pérdidas urinarias de bicarbonato, sodio, potasio, magnesio, fósforo, calcio, glucosa, proteínas de bajo peso molecular y carnitina<sup>9</sup>. Otras manifestaciones adicionales son deshidratación, vómito, raquitismo hipofosfatémico resistente a la vitamina D y pérdida del apetito. La disfunción renal se hace eviden-

te a los 18 meses. Sin tratamiento, la progresión de la disfunción glomerular ocasiona insuficiencia renal a los 9-10 años de promedio<sup>7</sup>.

La cistinosis juvenil (MIM 219900) debuta en la infancia tardía o en la adolescencia. Generalmente después de los 12 años tiene un fenotipo más leve, con progresión lenta a insuficiencia renal, iniciando con proteinuria, síndrome de Fanconi y síndrome nefrótico<sup>10</sup>.

La ocular (MIM 219750) es una variante muy rara, también llamada «no nefropática», ya que la única manifestación que presenta es la fotofobia, derivada de los depósitos de cristales de cistina en córnea<sup>11</sup>.

## GENERALIDADES DE MÉXICO

Los Estados Unidos Mexicanos, conocido como México, es una república federal compuesta por 32 estados y ubicada en América del Norte. Tiene una superficie de 1 964 357 kilómetros cuadrados y colinda con Estados Unidos de América al norte, y al sur con Guatemala y Belice. También cuenta con un litoral extenso de 9330 km, y tiene al este el Golfo de México y el Mar Caribe, y al Oeste, el océano Pacífico. La población estimada en 2021 fue de 130 millones de habitantes, y es el undécimo país más poblado del mundo. La lengua materna es el español, y además existen 67 lenguas indígenas.

Más del 70 % de la población es urbana. Las tres ciudades más pobladas son la Ciudad de México (capital), con Guadalajara y Monterrey.

## SISTEMA NACIONAL DE SALUD MEXICANO

El sistema de salud es complejo y está fragmentado; comprende dos sectores, público y privado. En el primero se encuentran las instituciones de seguridad social: Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Petróleos Mexicanos (PEMEX), Secretaría de la Defensa Nacional (SEDENA), Secretaría de Marina (SEMAR) y las instituciones que atienden a la población sin seguridad social (Secretaría de Salud con Institutos y Hospitales de Alta Especialidad, Servicios Estatales de Salud, y recientemente el IMSS Bienestar). El sector privado incluye compañías, aseguradoras y prestadores de servicios que trabajan en consultorios, clínicas y hospitales privados<sup>12</sup>.

En general, el sistema de salud tiene una estructura con tres niveles de atención:

Primer nivel: es el primer contacto con los pacientes, brinda atención primaria, incluyendo las comunidades, y es donde se encuentran las unidades de medicina familiar, los centros de salud comunitaria, las unidades médicas ambulatorias y los consultorios periféricos. En

el primer nivel de atención se da prioridad a padecimientos frecuentes de la población, que requieren prevención, educación y detección temprana. En este nivel se atiende casi el 80 % de las patologías de la población, tales como la diabetes, la hipertensión o la obesidad.

Segundo nivel: está integrado por hospitales regionales de zona, hospitales generales y hospitales rurales que cuentan con servicios de urgencias, atención de pediatría, medicina interna, cirugía y ginecoobstetricia. Cuentan con áreas de hospitalización, laboratorios, estudios de imagen y patología, y reciben a los pacientes que son referidos desde el primer nivel. En algunos de estos hospitales también puede haber atención de otras especialidades, como oftalmología, dermatología, neurología, hematología, ortopedia y otras.

Tercer nivel: es el que cuenta con hospitales de alta especialidad, centros y unidades médicas con subespecialidades. Además, dispone de equipos de alta tecnología para atender enfermedades complejas que necesitan asistencia muy especializada y un alto grado de experiencia por parte de los profesionales, que deben afrontar padecimientos de alto riesgo, complejos y poco frecuentes. En este nivel de atención, las actividades académicas, la formación de recursos humanos para la salud, docencia e investigación se incluyen de forma importante<sup>13</sup>.

Contemplando esta estructura en el sistema de salud, los pacientes con cistinosis también experimentan la conocida odisea diagnóstica, ya que el inicio de los síntomas en el caso de la cistinosis infantil —que es después de los 6 meses, con detención de crecimiento, pérdida del apetito y vómito— no alerta al diagnóstico con estos datos clínicos, que son motivos comunes de consulta externa. La atención de un pediatra especializado corresponde a un segundo nivel de atención, y la atención de nefrología pediátrica y genética es del tercer nivel de atención. Por lo tanto, la demora en el diagnóstico oportuno va a depender de la factibilidad de envío al siguiente nivel y del conocimiento o entrenamiento del personal de salud en este tipo de padecimientos de baja frecuencia.

Otro reto al que se enfrentan los pacientes y el personal de salud es la realización de los estudios confirmatorios. En México no se cuenta con la determinación de niveles de cistina en leucocitos, por lo cual este paso se omite y se realiza directamente el estudio molecular y las valoraciones de oftalmología, nefrología, pediatría y genética, y si es posible, la evaluación por parte de un especialista en errores innatos del metabolismo. En el Instituto Nacional de Pediatría se ha realizado el estudio molecular de la mayoría de los pacientes mexicanos desde el año 2008 hasta la fecha<sup>14</sup>. Aún queda pendiente la publicación de otros casos, y se ha extendido también este estudio molecular a pacientes de otros países de Latinoamérica<sup>15</sup>.

Con el diagnóstico confirmado de cistinosis, el proceso continúa para obtener la prescripción del medicamento específico, que es el bitartrato de cisteamina. Cada tipo de seguridad social tiene sus procesos administrativos para otorgar el medicamento; un ejemplo es el siguiente:

Al paciente con diagnóstico confirmado de cistinosis se le abre expediente para atención especializada. Se le da el alta como paciente con un padecimiento que requiere medicamento para enfermedad rara, error innato del metabolismo, alteración de aminoácidos o lisosomal. Se le incorpora a la lista de pacientes con cistinosis en la subdirección médica, farmacia hospitalaria y en el departamento de compras y adquisiciones. Posteriormente, se lleva a cabo el trámite para someterlo al comité de adquisiciones con la siguiente documentación: solicitud de comité, solicitud de acuerdo, solicitud de dictaminación, dictamen de justificación, cartas de ausencia de conflicto de interés, propuesta económica de los bienes solicitados y registros sanitarios.

Uno de los documentos más importantes para que se apruebe la solicitud en el comité de adquisiciones es el dictamen de justificación, ya que debe contener una descripción detallada del bitartrato de cisteamina; requerimiento (incluir a todos los pacientes con las dosis que necesitan por mes, año); plazos y condiciones de entrega. Aquí se realiza la calendarización, contemplando además que es un producto de importación y requiere un proceso para la entrada al país; se incluyen las cantidades totales de todos los pacientes al año, así como el resultado de la investigación de mercado, y se entrega el estudio de farmacoeconomía que aporta el fabricante, con sus datos de fabricación y los del distribuidor, los del responsable y las direcciones con los datos de facturación y el procedimiento de contratación. Cada institución lleva un proceso para la elaboración del contrato y la existencia de bienes alternativos. En México solo se cuenta con bitartrato de cisteamina en cápsulas de 150 mg y de 50 mg. Hasta el momento no hay disponibilidad de la presentación de liberación prolongada de cisteamina (Procysbi®), que se administra cada 12 horas, como tienen otros países; y, por último, se debe indicar la motivación, que es un apartado especial en donde se debe enfatizar la importancia de la prescripción del medicamento en estos pacientes y sus beneficios.

En el mismo proceso también se debe sustentar lo siguiente: un fundamento legal en el que se mencionen los artículos y apartados que justifican la compra, así como la acreditación de los criterios del párrafo 2.º del artículo 40 de la Ley de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios del Sector Público<sup>16</sup>; el monto de la adquisición, tanto por unidad (por cada frasco) como por el total por paciente, y el total de la compra anual; asimismo, la forma de pago, proveedor propuesto y eficacia, eficiencia, imparcialidad, honradez y transparencia.

El día de reunión del comité es un día muy importante. Está integrado por directivos, personal del departamento jurídico y vocales. Se lleva a cabo la presentación exponiendo los puntos más destacados de la justificación. El comité realiza preguntas y comentarios, se revisa cuidadosamente toda la documentación para considerar alguna corrección o modificación, se somete a votación (el momento que genera más estrés), se informa del resultado de la votación y este queda consignado en acta oficial. Con esta aprobación, se procede a la elaboración oficial del contrato, la compra del medicamento y la entrega en farmacia.

Con el medicamento en farmacia, se puede emitir la prescripción y se cita al paciente con su respectiva nota médica, que contiene la cantidad, la dosis y el tiempo que cubre el medicamento indicado.

Si bien en la Constitución Política de México, en el artículo 4.º, se indica que la protección de la salud es un derecho de todos los mexicanos, no todos los habitantes pueden ejercer de manera efectiva este derecho.

## CISTINOSIS EN MÉXICO

El primer reporte de pacientes con cistinosis en México lo realizó en 1976 el Dr. Luis Velásquez Jones, quien describió a tres pacientes, dos de ellos hermanos, con síndrome de Fanconi (glucosuria, aminoaciduria y fosfaturia), demostrando presencia de cristales en córnea, médula ósea y riñón<sup>17</sup>. En 2002 se describió otro caso atendido en el Instituto Nacional de Pediatría, que fue diagnosticado a los 18 meses como síndrome de Fanconi, presentó deterioro en la función renal e inició tratamiento con cisteamina oral y en gotas oftálmicas a los 4 años y medio, con mejoría notable en la función renal y los depósitos en córnea; el medicamento tuvo que ser obtenido en los Estados Unidos de América<sup>18</sup>.

En el 2004 se publicó el caso de cuatro pacientes hermanos provenientes de la etnia tarahumara, de la sierra tarahumara del estado de Chihuahua, al norte de México, que fueron diagnosticados a los 15, 12, 10 y 8 años respectivamente. Acudieron a los servicios de salud por presentar talla baja, fotofobia, disfagia y deformidad en miembros inferiores. Se documentó síndrome de Fanconi, anemia, raquitismo e insuficiencia renal, encontrándose cristales de cistina en la biopsia renal. Se ofreció diálisis peritoneal y transfusiones. Por las condiciones socioeconómicas, no pudieron ser trasplantados y dejaron de acudir a la consulta<sup>19</sup>.

En un estudio realizado por Medeiros M. en 2016, se incluyó a 170 pacientes con sospecha de acidosis tubular renal (ATR) por falla de medro. Se confirmó la patología en tres pacientes, en dos de los cuales se corroboró cistinosis con estudio molecular, y en uno, ATR distal; en este último se encontró nefrocalcinosis medular grado III y una mutación en el gen *ATPV60A4* que no esta-

ba previamente reportada. En este trabajo, además de evidenciarse el elevado mal diagnóstico de ATR en niños con falla de medro en nuestro país, se hace hincapié en la importancia de descartar cistinosis en aquellos pacientes que verdaderamente presentan ATR, ya que el aporte de alcalinizante sin la terapia con cisteamina ocasiona que no se frene el depósito progresivo de los cristales en el organismo<sup>20</sup>.

Hasta el momento hemos identificado a 45 pacientes de diferentes estados, la mayoría con cistinosis de presentación infantil. No todos tuvieron acceso al tratamiento, ni a trasplante, ni a terapia de sustitución renal, al igual que en el caso mencionado de los hermanos de etnia rarámuri.

## TRATAMIENTO ESPECÍFICO

El medicamento específico para la cistinosis es la cisteamina ( $\beta$ -mercaptoetilamina). La forma que más se utiliza es el bitartrato de cisteamina, que se encarga de eliminar la cistina que se deposita en los lisosomas, ya que es permeable a sus membranas. Este fármaco se utilizó por primera vez en 1976; sin embargo, la FDA no lo aprobó hasta el año 1994, y posteriormente se aprobó en Europa en 1997<sup>21,22</sup>.

En México se obtuvo el oficio de reconocimiento de producto huérfano por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) de la Secretaría de Salud el 4 de julio de 2016. Y en la décima actualización de la edición 2016 del Cuadro Básico y Catálogo de Medicamentos del Consejo de Salubridad General, publicada en el *Diario Oficial de la Federación* el 29 de noviembre de 2017, se dio inclusión en el cuadro básico de medicamentos al bitartrato de cisteamina, cápsulas de 50 mg (clave 010.000.6124.00) y al bitartrato de cisteamina, cápsulas de 150 mg (clave 010.000.6125.00). Esta asignación de clave es fundamental para la distribución, comercialización y prescripción oficial en México<sup>23</sup>.

Con este número de cuadro básico, se debe integrar a cada tipo de seguridad social el número interno de registro correspondiente, con el fin de poder emitir la prescripción a los pacientes. Sin embargo, se han dado casos en que algunas instituciones públicas de seguridad social no han integrado el bitartrato de cisteamina con su clave institucional o no lo han incluido en su catálogo interno de medicamentos, y los pacientes han buscado formas alternativas para obtener el medicamento, como acudir con un abogado para una demanda legal, solicitando un amparo en el cual se obliga a la institución a proveer del medicamento al paciente. Cada paciente debe realizar un proceso legal individual para obtener el medicamento, proceso que requiere un tiempo variable (de semanas a meses) y que repercute en la demora de inicio del tratamiento, e incluso en su interrupción durante algún tiempo, en ocasiones. Los servicios de la

Secretaría de Salud, como El Instituto Nacional de Pediatría y el Hospital Infantil de México, sí suministran el medicamento a los pacientes sin necesidad de interposición de demanda legal.

## FORMACIÓN PROFESIONAL

Hasta el momento los programas oficiales de Medicina a nivel de pregrado no incluyen los temas de enfermedades raras ni errores innatos del metabolismo. A nivel de posgrado, en la especialidad de pediatría, se ha llegado a incluir recientemente algún seminario en el módulo de genética para sensibilizar en esta área, pero en el Programa Único de Especialidades Médicas carece de una representación importante; a veces es solo un renglón dentro de un listado de temas, y sin referencia específica a la cistinosis. Solo los hospitales de tercer nivel comparten algunas de las actividades de educación médica continua en las que se llegan a impartir conferencias, sin que sean de carácter obligatorio. Aunque cada día se imparten más actividades, como cursos, simposios, conferencias y talleres, solo de manera ocasional se incluye el tema de la cistinosis. La subespecialidad de nefrología pediátrica es en la única en que se da un espacio mayor a este padecimiento y, en segundo lugar, en la especialidad de genética<sup>24</sup>.

Por otro lado, no se cuenta con formación de posgrado específica para enfermedades raras, errores innatos del metabolismo y mucho menos para cistinosis, a diferencia de lo que ocurre en otros países. En consecuencia, no existen expertos en todos los hospitales, salvo algunos que, por interés personal, nos dedicamos a esta área y a esta enfermedad, y que hemos buscado formación en el extranjero.

Los médicos que atienden a pacientes con cistinosis se interesan en asistir a eventos específicos, algunos buscan apoyo directo, información y ayuda para su paciente. Las autoras de este manuscrito impartimos la experiencia de nuestros pacientes en diversos foros con el objetivo de despertar el interés por el conocimiento de la cistinosis, brindar los conocimientos básicos para identificar los datos de alarma, apoyar en la referencia y contrarreferencia de los pacientes en los diferentes tipos de seguridad social, así como apoyar a los profesionales de la salud en todo momento.

## RETOS

Los retos identificados en México para los pacientes con diagnóstico de cistinosis son la falta de capacitación del personal sanitario, el hecho de que la seguridad social no es homogénea y, por otra parte, que los pacientes que reciben el medicamento durante la etapa pediátrica (hasta cumplir la mayoría de edad a los 18 años, cuando se hace la transición al servicio médico de adultos) no siempre encuentran a un experto para su atención integral, y en algunos hospitales e institutos no se les brinda el tratamiento, por lo que se pierde la continuidad, y ello conlleva que el paciente busque otro tipo de seguridad social que le ofrezca cobertura con el medicamento.

## CONCLUSIONES

En México se ha identificado a un número considerable de pacientes de diferentes estados del país y de diversos tipos de seguridad social. No todos tienen acceso a una atención especializada por parte de un experto al inicio de los síntomas. El diagnóstico confirmatorio depende de la unidad hospitalaria a la que acuda el paciente por primera vez, del tiempo de referencia al segundo y tercer nivel, y de la disponibilidad de brindar el medicamento de acuerdo con el sistema de seguridad social del paciente. Se requiere una mayor difusión nacional y capacitación de la cistinosis para el personal sanitario de todos los niveles de atención.

### Conflicto de intereses

Ninguno.

RETO	ACCIÓN SUGERIDA
La cistinosis es una enfermedad de baja frecuencia	Difusión de la cistinosis en general
Primer contacto con Médico General o Familiar con escasa experiencia en cistinosis	Capacitación al personal sanitario en todos los niveles de atención
Seguridad Social muy heterogénea	Unificar la inclusión del medicamento en todos los tipos de seguridad social
Cancelación de la prescripción del medicamento en la atención de adultos	Favorecer la continuidad en todos los tipos de seguridad social de adultos
Atención fragmentada en servicios de salud	Organizar grupos de expertos para una atención integral
Demora en el envío a segundo y tercer nivel	Fortalecer al segundo nivel de atención con más servicios pediátricos especializados

## Bibliografía

1. Gahl WA, Thoene JG, Schneider JA. Cystinosis. *N Engl J Med* 2002;347(2):111-21. DOI: 10.1056/NEJMra020552.
2. Nesterova G, Gahl WA. Cystinosis: the evolution of a treatable disease. *Pediatr Nephrol* 2013;28(1):51-9. DOI: 10.1007/s00467-012-2242-5.
3. Veys KR, Elmonem MA, Arcolino FO, van den Heuvel L, Levtschenko E. Nephropathic cystinosis: an update. *Curr Opin Pediatr* 2017;29(2):168-178. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000462.
4. Abderhalden E. Familiare cystindiathese. *Z Physiol Chem* 1903;38:557-61.
5. Lignac GOC. Über störung des cystinstoffwechsels bei kindern. *Deutsch Arch Klin Med* 1924;145:139-50.
6. Emma F, Nesterova G, Langman C, et al. Nephropathic cystinosis: an international consensus document. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29 Suppl 4:iv87-94. DOI: 10.1093/ndt/gfu090.
7. Bois E, Feingold J, Frenay P, Briard ML. Infantile cystinosis in France: genetics, incidence, geographic distribution. *J Med Genet* 1976;13(6):434-8. DOI: 10.1136/jmg.13.6.434.
8. Hutchesson AC, Bundey S, Preece MA, Hall SK, Green A. A comparison of disease and gene frequencies of inborn errors of metabolism among different ethnic groups in the West Midlands, UK. *J Med Genet* 1998;35(5):366-70. DOI: 10.1136/jmg.35.5.366.
9. Roth KS, Foreman JW, Segal S. The Fanconi syndrome and mechanisms of tubular transport dysfunction. *Kidney Int* 1981;20(6):705-16. DOI: 10.1038/ki.1981.200.
10. Servais A, Moriniere V, Grunfeld JP, et al. Late-onset nephropathic cystinosis: clinical presentation, outcome, and genotyping. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(1):27-35. DOI: 10.2215/CJN.01740407.
11. Anikster Y, Lucero C, Guo J, et al. Ocular nonnephropathic cystinosis: clinical, biochemical, and molecular correlations. *Pediatr Res* 2000;47(1):17-23. DOI: 10.1203/00006450-200001000-00007.
12. Gomez Dantes O, Sesma S, Becerril VM, Knaul FM, Arreola H, Frenk J. [The health system of Mexico]. *Salud Publica Mex* 2011;53 Suppl 2:s220-32. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21877087>).
13. Integrada CNdEEM. El sistema de salud en México. Colegio Nacional de Especialistas En Medicina Integrada. (<https://www.conaemi.org.mx/single-post/2017/01/15/el-sistema-de-salud-en-m%C3%A9xico-de-la-fragmentaci%C3%B3n-hacia-un-sistema-de-salud-universal>).
14. Alcantara-Ortigoza MA, Belmont-Martínez L, Vela-Amieva M, Gonzalez-Del Angel A. Analysis of the CTNS gene in nephropathic cystinosis Mexican patients: report of four novel mutations and identification of a false positive 57-kb deletion genotype with LDM-2/exon 4 multiplex PCR assay. *Genet Test* 2008;12(3):409-14. DOI: 10.1089/gte.2008.0014.
15. Alcantara-Ortigoza MA, Martínez-Bernal AB, Belmont-Martínez L, Vela-Amieva M, Gonzalez-del Angel A. CTNS gene analysis emphasizes diagnostic value of eye examination in patients with cystinosis. *J Pediatr Genet* 2013;2(3):129-32. DOI: 10.3233/PGE-13060.
16. Justia. (<https://mexico.justia.com/federales/leyes/ley-de-adquisiciones-arrendamientos-y-servicios-del-sector-publico/titulo-segundo/capitulo-tercero/>).
17. Velasquez Jones L, Rego-Filho ED, Ajuria De Vargas LM, Mota Hernandez F, Gordillo Paniagua G. [Infantile cystinosis. Considerations on its diagnosis and course]. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1976;33(4):777-91. (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/952657>).
18. Carbajal R, Belmont L, Vela M. Cystinosis in a five year old boy. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2002;59: 240-245.
19. Romo J, Díaz-Rosales J, Granados-Chávez J, Ortiz-Morales L, Barahona M, Belmont-Martínez L. Cistinosis: presentación clínica en cuatro hermanos. *Rev Mex Patol Clin* 2004;51(2):63-69.
20. Medeiros M, Enciso S, Hernandez AM, et al. Case report of renal tubular acidosis and misdiagnosed. *Nefrologia* 2016;36(3):323-5. DOI: 10.1016/j.nefro.2015.10.012.
21. Schneider JA, Clark KF, Greene AA, et al. Recent advances in the treatment of cystinosis. *J Inher Metab Dis* 1995;18(4):387-97. DOI: 10.1007/BF00710051.
22. Thoene JG, Oshima RG, Crawhall JC, Olson DL, Schneider JA. Cystinosis. Intracellular cystine depletion by aminothiols in vitro and in vivo. *J Clin Invest* 1976;58(1):180-9. DOI: 10.1172/JCI108448.
23. Federacion Dodl. Decima actualización del cuadro básico de medicamentos. Diario Oficial de la Federacion. ([https://dof.gob.mx/nota\\_detalle.php?codigo=5506073&fecha=29/11/2017#gsc.tab=0](https://dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5506073&fecha=29/11/2017#gsc.tab=0)).
24. UNAM FdM. Plan Único de Especialidades Médicas. UNAM. (<https://www.fmposgrado.unam.mx/index.php/puem-grafico-presentacion>).