



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

TÍTULO DE TESIS

**FACTORES CLÍNICOS ASOCIADOS A COMPLICACIONES PULMONARES Y
EXTRAPULMONARES EN PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA
ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA EN EL PERÍODO
DE ABRIL 2012-2022**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA:
DRA. FLORISEL ALMONTE MORA**

**TUTOR DE TESIS:
DR. FRANCISCO JAVIER CUEVAS SCHACHT**

**TUTOR METODOLÓGICO:
DR. OSCAR ALBERTO PÉREZ GONZÁLEZ**

Ciudad de México, 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**"FACTORES CLÍNICOS ASOCIADOS A COMPLICACIONES PULMONARES Y
EXTRAPULMONARES EN PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA
ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA EN EL PERIODO
DE ABRIL 2012-2022"**



**DR. LUIS XOCHIU DIAZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



**DRA. ROSA VALENTINA VEGA RANGEL
ENCARGADA DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DR. FRANCISCO JAVIER CUEVAS SCHACHT
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUMOLOGIA PEDIATRICA**



**DR. FRANCISCO JAVIER CUEVAS SCHACHT
TUTOR DE TESIS**

INDICE

1.	INTRODUCCION Y ANTECEDENTES	5
2.	MARCO TEÓRICO.....	7
2.1.	<i>Aspectos genéticos y fisiopatología.....</i>	7
2.1.1.	<i>Clase de mutación del gen CFTR.....</i>	7
2.2.	<i>Manifestaciones clínicas</i>	8
2.2.1.	<i>Manifestaciones pulmonares</i>	8
2.2.1.1.	<i>Exacerbaciones infecciosas</i>	8
2.2.1.2.	<i>Neumotórax.....</i>	9
2.2.1.3.	<i>Hemoptisis.....</i>	9
2.2.1.4.	<i>Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA).....</i>	9
2.2.1.5.	<i>Bronquiectasias.....</i>	10
2.2.1.6.	<i>Hipertensión arterial pulmonar</i>	10
2.2.1.7.	<i>Ventilación mecánica no invasiva e invasiva</i>	10
2.2.2.	<i>Manifestaciones Extrapulmonares.....</i>	11
2.2.2.1.	<i>Manifestaciones gastrointestinales</i>	11
2.2.2.1.1.	<i>Insuficiencia pancreática</i>	11
2.2.2.1.2.	<i>Desnutrición</i>	11
2.2.2.1.3.	<i>Enfermedad hepato-biliar</i>	11
2.2.2.1.4.	<i>Síndrome de oclusión intestinal distal (SOID)</i>	12
2.2.2.1.5.	<i>Íleo meconial.....</i>	12
2.2.2.1.6.	<i>Reflujo gastroesofágico</i>	12
2.2.3.	<i>Manifestaciones endocrinológicas.....</i>	13
2.2.3.1.	<i>Diabetes mellitus.....</i>	13
2.2.4.	<i>Manifestaciones reumatológicas.....</i>	13
2.2.4.1.	<i>Vasculitis</i>	13
2.3.	<i>Diagnóstico.....</i>	13
2.3.1.	<i>Tamizaje neonatal.....</i>	13

2.3.2. Prueba de cloros en sudor	14
2.3.3. Pruebas genéticas.....	14
2.4. Tratamiento.....	14
2.5. Mortalidad.....	15
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
3.1. Pregunta de investigación.....	16
4. JUSTIFICACIÓN	17
5. OBJETIVOS.....	17
5.1. Objetivo general	17
5.2. Objetivos específicos	17
6. MATERIAL Y MÉTODO	18
6.1. Diseño del estudio.....	18
6.2. Universo y población.....	18
6.3. Criterios de inclusión.....	18
6.4. Criterios de exclusión.....	18
6.5. Tamaño de la muestra	19
6.6. Definición y operacionalización de las variables.....	19
6.7. Manejo de datos y análisis estadístico.....	21
6.7.1. Manejo de datos.....	21
6.7.2. Alcance del estudio	22
6.7.3. Análisis estadístico.....	22
7. RESULTADOS.....	23
8. DISCUSIÓN.....	33
9. CONCLUSIONES.....	36
10. RECOMENDACIONES.....	37
11. ASPECTOS ÉTICOS	38
12. BIBLIOGRAFÍA.....	39

1. INTRODUCCION Y ANTECEDENTES

La fibrosis quística es la enfermedad hereditaria, monogénica y crónica con mayor prevalencia a nivel mundial (1). Cuenta con una prevalencia en raza caucásica de 1 a 3,500 nacidos vivos y afectao tanto a países desarrollados como a subdesarrollados, teniendo en cuenta de que la prevalencia real en países latinoamericanos esta pobremente documentada (2). Esta enfermedad afecta el epitelio exocrino, formando una mucosidad espesa que obstruye los conductos de los diferentes órganos, siendo el pulmón y páncreas los más afectados (3). Esta enfermedad fue descrita por primera vez en la década de 1930 como una alteración genética recesiva y que, a través de los años, se han descubierto más de 2,000 mutaciones del gen que afecta esta enfermedad (4).

A partir de la década 1950 se desarrolló un medio de diagnóstico llamado cloros en sudor, en la cual se observó que los pacientes con fibrosis quística presentaban una elevada cantidad de cloro en la muestra recolectada (5). En la actualidad, ya se cuenta con otros métodos de rastreo y diagnóstico como lo son el tamizaje neonatal y las pruebas genéticas (1). Debido al diagnóstico temprano y tratamientos oportunos, se ha visto incremento en la sobrevida en países desarrollados, sin embargo; la mortalidad en menores de 18 años sigue siendo elevada en Latinoamérica. Una de las causas identificadas es el bajo nivel socioeconómico, que imposibilita la asistencia periódica de los pacientes a las áreas de salud, carencia de los sistemas de salud pública y principalmente a las comorbilidades asociadas, ya sean pulmonares o extrapulmonares(1).

En una investigación realizada por Restrepo-Gualteros et al (6) sobre las complicaciones pulmonares que presentan este grupo de pacientes, se menciona que la principal complicación es debido a exacerbación pulmonar, siendo la *Pseudomonas Aeruginosa* en agente causal que provoca mayor destrucción del parénquima pulmonar; aumentando así los riesgos de mortalidad temprana y disminución progresiva de la función pulmonar. Otras complicaciones asociadas que son menos frecuentes se menciona la hemoptisis, el neumotórax y la aspergilosis broncopulmonar alérgica.

Los padecimientos extrapulmonares se encuentran descritos en un estudio por Vargas Guzmán et al (7), el cual expone que la insuficiencia pancreática es la afección gastrointestinal de mayor prevalencia, observándose en más del 80% de los pacientes. Otras complicaciones

descritas fue el íleo meconial, como la primera manifestación clínica en fibrosis quística de hasta 20% en etapa neonatal; así como síndrome de obstrucción distal intestinal, constipación, enfermedad de reflujo gastroesofágico, enfermedad hepática y biliar, entre otras.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. Aspectos genéticos y fisiopatología

La fibrosis quística es un trastorno autosómico recesivo que afecta principalmente a personas caucásicas y ocurre debido a una disfunción de un canal iónico llamado regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR como abreviación en inglés) (8,9). El defecto genético está localizado en el gen regulador de CFTR, ubicado en la membrana apical de las células epiteliales normales; perteneciendo así al grupo de las glicoproteínas P transportadoras de membrana, que actúa como un canal de cloruro, regulando así el transporte de iones a través de ella.

Este canal ayuda al paso de fluidos y electrólitos en la absorción y secreción dentro de las células epiteliales (10). Cuando existe ausencia o disminución de su función; conduce a un pH más bajo del ideal, inhibiendo las propiedades biofísicas de las secreciones; tornándolas más espesas, viscosas, elásticas y esto conduce a una deficiencia en la depuración mucociliar del tracto respiratorio. Estas características conllevan a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, siendo la manifestación clínica principal de la enfermedad (11). Este defecto se encuentra en el brazo largo del cromosoma 7, donde la mutación más común es la delección del F508; sin embargo, se han identificado más de 2,000 mutaciones que dan espacio a este padecimiento (11,12). El gen CFTR se expresa en varios tejidos como el pulmón, páncreas, glándulas sudoríparas, entre otros (12).

2.1.1. Clase de mutación del gen CFTR

Existen 5 diferentes clases de mutación en relación con la modificación observada en la proteína CFTR; dependiendo de ella se relaciona las características genotípicas/ fenotípicas de la enfermedad. Las mutaciones de clase I se fundamenta en bloquear síntesis de proteínas que da como resultado, la formación de proteínas no funcionales. Las mutaciones de clase II son las afectan el procesamiento postraducciona, es decir, la "madurez" de la proteína. La clase III son mutaciones que afectan la regulación del canal de cloruro donde la proteína resultante, no funciona correctamente como canal de cloruro. La clase IV provocan anomalía en la conductancia del canal de cloruro hacia el exterior y finalmente, la clase V resulta de una síntesis reducida de proteínas que al no procesarse correctamente tiende a ser ineficaz (1,13,14).

2.2. Manifestaciones clínicas

2.2.1. Manifestaciones pulmonares

2.2.1.1. Exacerbaciones infecciosas

La exacerbación infecciosa es la presentación clínica principal en los pacientes con fibrosis quística (10). Investigaciones recientes expresan que la fisiopatología para que esto se lleve a cabo es de que exista una disminución del pH de la superficie de las vías respiratorias y que, por ende, inhiban de la función del péptido antimicrobiano y exista una deficiencia del moco en aislar ciertos agentes infecciosos. Estas alteraciones conducen a que los gérmenes oportunistas colonicen la vía aérea y así, incrementen la inflamación y daño progresivo pulmonar (15,16). Las exacerbaciones infecciosas recurrentes tienen riesgo de provocar la decadencia de la función pulmonar de manera progresiva e irreversible (17,18).

Los criterios de Fuchs es el método más utilizado para realizar diagnóstico de exacerbación pulmonar y consiste en la presencia de dos o más de los siguientes síntomas y signos: incremento en la tos y/o expectoración, modificación en la reología del moco, signos de insuficiencia respiratoria (aumento frecuencia respiratoria, disnea, uso de músculos accesorios y/o aumento en el requerimiento de oxígeno por desaturación), declive de pruebas de función respiratoria igual o mayor 10% del volumen espirado máximo en el primer segundo (FEV1), fatiga, pérdida de peso o distimia (19,20).

Las infecciones más comunes en pacientes con fibrosis quística son por *Staphylococcus Aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia Cepacia* y *Stenotrophomonas Maltophilia* (17,20). Existen un número de pacientes que se encuentran colonizados de manera crónica algunos de estos agentes infecciosos, siendo los más frecuentes el *Staphylococcus Aureus* y la *Pseudomonas Aeruginosa*. En las exacerbaciones, se ofrece tratamiento antimicrobiano con uno o doble esquema, ya sea de forma empírica o por la sensibilidad del cultivo, se hace énfasis de la fisioterapia pulmonar y, en ocasiones se llega a utilizar antibioterapia tópica inhalada (17,21).

2.2.1.2. Neumotórax

El neumotórax es una manifestación inusual en pacientes con fibrosis quística; causada principalmente por bronquiectasias de gran tamaño o por neumonía complicada. Se manifiesta usualmente con dolor torácico unilateral de inicio repentino y puede llegar a presentar datos de insuficiencia respiratoria (17,22). Ya sea un micro-neumotórax o un neumotórax a tensión, ambos se manejan de manera intrahospitalaria, de forma conservadora o de forma quirúrgica con la colocación de una sonda de drenaje pleural (22).

2.2.1.3. Hemoptisis

La hemoptisis tiene una incidencia de un 9% en pacientes con fibrosis quística y se ha relacionado principalmente con infecciones por estafilococo (22,23). Se considera hemoptisis leve si el volumen de sangre es menor a 5 mililitros en secreciones pulmonares, hemoptisis moderada con menos de 250 mililitros/día y hemoptisis severa es sangrado mayor a 250 mililitros/día; se considera como una emergencia potencialmente mortal provocada por una rotura de algún vaso sanguíneo y generalmente ocurre en pacientes con enfermedad pulmonar avanzada (22,23).

2.2.1.4. Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA)

La aspergilosis broncopulmonar alérgica surge por una respuesta de hipersensibilidad por células linfocitarias colaboradoras tipo 2 mediada por la inmunoglobulina E (IgE) en pacientes con fibrosis quística (24,25). Tiene una prevalencia de hasta un 40% de los pacientes con previa sensibilización para el hongo tipo *Aspergillus*. Se manifiesta con signos y síntomas de sibilancias, dolor torácico, esputo de color café y deterioro clínico agudo o subagudo, evidenciado en una espirometría con una caída brusca del FEV1. Los criterios obligatorios para el diagnóstico son: prueba cutánea positivo para *Aspergillus* mayor a 3 milímetros, IgE específica para *Aspergillus fumigatus* y IgE total con un valor mayor a 1000 unidades internacionales (UI). Otros criterios no obligatorios son: inmunoglobulina G específica positiva, hallazgos recientes o diferentes en imágenes radiológicas en comparación a estudios previos y eosinofilia mayor de 500 células por microlitro (26). Esta complicación está relacionada con incremento de las exacerbaciones infecciosas y deterioro progresivo de la función pulmonar (27,28).

2.2.1.5. Bronquiectasias

Las bronquiectasias son alteraciones estructurales del árbol bronquial y se encuentra relacionada con deficiencia del aclaramiento mucociliar e inflamación crónica (29). Se caracteriza por dilatación de las paredes bronquiales y pérdida de parénquima pulmonar funcional. Las bronquiectasias fusiformes son modificaciones leves de la estructura bronquial. Puede progresar hasta llegar a bronquiectasias saculares, las cuales serían de un mayor calibre y con forma esférica. Esta alteración tiene como resultado daño irreparable y progresivo en el pulmón, contribuyendo a un reservorio de secreciones pulmonares y colonización de agentes patógenos (29).

2.2.1.6. Hipertensión arterial pulmonar

La hipertensión arterial pulmonar suele ocurrir por el daño irreparable del parénquima pulmonar, por consecuencia del cortocircuito ventilación/ perfusión, llevando así a falla respiratoria crónica (30). El tratamiento en estos pacientes es limitado; por lo que esencialmente se emplea terapia con oxígeno suplementario o ventilación no invasiva. Se ha planteado uso de inhibidores de la fosfodiesterasa, pero existen pocas investigaciones para su uso en este grupo de pacientes (31).

2.2.1.7. Ventilación mecánica no invasiva e invasiva

La ventilación mecánica no invasiva es únicamente recomendada en pacientes que presente datos gasométricos de hipercapnia e hipoxemia (30). Los pacientes que requieren este tipo de dispositivo son pacientes que se encuentran en una etapa avanzada de la enfermedad (FEV1 <40%) y con alto riesgo a desarrollar hipertensión arterial pulmonar. En cuanto a la ventilación mecánica invasiva, solo es recomendada en pacientes que tengan la posibilidad de un trasplante pulmonar (32,33,34).

2.2.2. Manifestaciones Extrapulmonares

2.2.2.1. Manifestaciones gastrointestinales

2.2.2.1.1. Insuficiencia pancreática

La insuficiencia pancreática de origen exocrino es una de las complicaciones más frecuentes en pacientes con fibrosis quística, con una incidencia del 85 al 90% de esta población (35). Es observada frecuentemente en fenotipos de mayor severidad y puede desarrollarse desde la etapa intrauterino. El signo más característico es la esteatorrea; seguido por meteorismo, dolor abdominal, flatulencia, diarrea y desnutrición (35). El tratamiento se realiza con terapia de reemplazo enzimático y evaluación periódica de medición de grasas en heces para optimizar la dosificación.

2.2.2.1.2. Desnutrición

Los pacientes con fibrosis quística tienen riesgo de presentar malnutrición aguda o crónica. Esto se observa con mayor prevalencia en países subdesarrollados, donde el nivel socioeconómico impide una adecuada dieta balanceada que supla los requerimientos calóricos-proteicos necesarios para mantener el peso adecuado para la edad (17). Para su correcta evaluación, se siguen las curvas de crecimiento de la Organización Mundial de la Salud (OMS). De acuerdo con la clasificación realizada por el Dr. Gómez, se puede categorizar la desnutrición calculando índice antropométrico peso para la edad con la siguiente estandarización: 0-10% normal, 10 al 24% leve, 25 al 40% moderada y más del 41% severa (36).

2.2.2.1.3. Enfermedad hepato-biliar

Las enfermedades hepato-biliares relacionadas con fibrosis quística pueden iniciar desde la etapa neonatal con manifestaciones de colestasis, incremento de enzimas hepáticas, esteatosis hepática y alteraciones de la vesícula biliar. Siendo esta una enfermedad progresiva, incrementa el riesgo de presentar hipertensión portal (37). La cirrosis es la principal causa de mortalidad no respiratoria en pacientes con fibrosis quística de hasta 2.5% y la tercera causa de fallecimientos anuales. Su patogenia es multifactorial, pero se ha relacionado a mutaciones y

fenotipos poco frecuentes (37,38). Si hay evidencia de daños progresivos a este órgano, se recomienda el uso de ácido ursodesoxicólico (38).

2.2.2.1.4. Síndrome de oclusión intestinal distal (SOID)

Este síndrome ocurre debido al acúmulo de heces en región ileocecal que puede obstruir de manera total o parcial al intestino. Esta complicación no tiene distinción de edad y cuenta con una prevalencia de 10-47% (39). Existen factores de riesgos que pueden contribuir a desarrollar esta complicación como son: insuficiencia pancreática, enfermedad hepática, deshidratación, colonización por *Pseudomonas Aeruginosa* y antecedentes de cirugías abdominales (40). Este padecimiento amerita hospitalización, suspender la vía enteral, hidratación endovenosa, sonda nasogástrica a derivación y uso de laxantes osmóticos. Si no se observa una adecuada evolución con tratamiento clínico, se deberá considerar tratamiento quirúrgico definitivo (41).

2.2.2.1.5. Íleo meconial

Esta complicación extrapulmonar se manifiesta en el 20% de los pacientes (40). Inicia en el recién nacido con signos como el vómito biliar y la no evidencia de meconio en las primeras 24-48 horas de vida (41,42). El tratamiento puede ser médico o quirúrgico, dependiendo de la evolución del paciente y, usualmente se relaciona a mutaciones poco comunes (42). Todo paciente que presente íleo meconial debe ser evaluado para descartar fibrosis quística como causante de la enfermedad.

2.2.2.1.6. Reflujo gastroesofágico

El reflujo gastroesofágico suele ocurrir en el 15 al 55% de los pacientes con fibrosis quística (42). Se produce debido a un aumento transitorio en la relajación del esfínter esofágico inferior. Existen factores que pueden incrementar la incidencia de esta patología como: el deterioro de la función intestinal, la enfermedad pulmonar o el tratamiento que afecta el gradiente de presión torácica (41,42). En algunos casos, el tratamiento médico no es suficiente, por lo que es necesaria la cirugía mediante funduplicatura.

2.2.3. Manifestaciones endocrinológicas

2.2.3.1. Diabetes mellitus

Es una de las afectaciones metabólicas más comunes en pacientes con fibrosis quística (43). Está íntimamente relacionada con una función pulmonar disminuida y por la colonización crónica de diversas bacterias. Debido a procesos infecciosos, la secreción de insulina tiende a poseer un comportamiento fluctuante, agregando un aumento del gasto energético basal (44). Esta característica constituye un marcador de mal pronóstico e incremento en la tasa de mortalidad.

2.2.4. Manifestaciones reumatológicas

2.2.4.1. Vasculitis

Es una complicación muy rara en pacientes con fibrosis quística. Suele presentarse como erupciones de naturaleza petequiales y purpúricas, que normalmente se resuelven espontáneamente (45). Varios estudios han demostrado una asociación con altos niveles de complejo de inmunidad circulante o por asociación con los anticuerpos anti-citoplasma de neutrófilos (ANCA) atípicos versus anticuerpos específicos para proteínas bactericidas que aumentan la permeabilidad (45). El manejo de la vasculitis en esta población aún sigue en estudio, por lo que no hay suficiente evidencia que avalen algún tratamiento específico para esta complicación, pero si se ha asociado un aumento de la morbimortalidad.

2.3. Diagnóstico

2.3.1. Tamizaje neonatal

Se realiza mediante la detección de tripsinógeno inmunorreactivo sérico (IRT en sus siglas en inglés), siendo un zimógeno pancreático que se encuentra aumentado en casi todos los lactantes con fibrosis quística (47). La primera toma se realiza en el 4^{to} al 6^{to} día de vida. Al resultar positivo, se recomienda realizar una segunda determinación en la 2^{da} a 4^{ta} semana de vida (48,49). Si el lactante resulta con dos determinaciones de IRT positivos, se recomienda realizar un test genético y cloros en sudor para el diagnóstico definitivo (50,51,52).

2.3.2. Prueba de cloros en sudor

La prueba de cloros en sudor consiste evidenciar la disfunción del CFTR, debido a que el ion cloro tiene baja permeabilidad y reabsorción, lo que resulta en un aumento de cloruro de sodio en el sudor en los pacientes con fibrosis quística (53). Esta prueba se realiza en todos los lactantes con tamiz neonatal positivo y en pacientes con sospecha de la enfermedad (53,54). La concentración de cloruro en el sudor por encima de 60 milimol/litro es diagnosticado confirmatorio de fibrosis quística, entre 30-59 milimol/litro son resultados dudosos y < 30 milimol/litro es un resultado negativo (54,55).

2.3.3. Pruebas genéticas

El diagnóstico de fibrosis quística puede ser determinado por un panel genético CFTR (56). Se ha identificado más de 2,000 mutaciones, pero no todas cursan con la enfermedad (57). Existe una plataforma digital que contiene una base de datos llamada "CFTR2", la cual presenta información de las mutaciones de fibrosis quística, como la presentación fenotípica de la enfermedad (56). Siendo este dato de gran aporte para determinar el abordaje en cada uno de los pacientes con mutaciones específicas y para el tratamiento con moduladores genéticos (58).

2.4. Tratamiento

La fibrosis quística es una entidad de afectación sistémica que requiere manejo de un equipo multidisciplinario. Las evaluaciones se realizan de forma sistémica y frecuente, para identificar factores que puedan propiciar al declive de la enfermedad (17). Se utiliza medicamentos para el aclaramiento pulmonar como hidratantes de la secreción bronquial, mucolíticos como alfa-dornasa que reduce la viscosidad del esputo al romper las cadenas de ácido desoxirribonucleico (DNA) extracelular y broncodilatadores como agonistas beta 2 adrenérgicos de corta acción (17). También se ofrece tratamientos antiinflamatorios o inmunomoduladores para reducir el daño progresivo pulmonar en paciente con colonización por Pseudomonas. Los pacientes con insuficiencia pancreática se le ofrece terapia enzimática de reemplazo que debe incluir además el aporte de las vitaminas liposolubles y el manejo de la desnutrición con dietas hipercalóricas (17).

2.5. Mortalidad

En la actualidad, existe un incremento en la supervivencia de los pacientes que padecen fibrosis quística, al lograr un promedio de casi 40 años; en países desarrollados como en Estados Unidos (59,60). Esto se debe al diagnóstico oportuno, al manejo integral por los diferentes servicios especializados y a un servicio de salud que proporciona los tratamientos y equipos necesarios para dar respuesta a las complicaciones. En países latinoamericanos, la tasa de supervivencia se ha visto limitada a la edad pediátrica debido a las situaciones socioeconómicas tanto de los familiares como del sistema de salud (61).

Se describen que los factores asociados a mayor morbimortalidad son: colonización temprana de la vía respiratoria, exacerbaciones infecciosas a repetición, retraso en el diagnóstico, relación genotipo/fenotipo, nivel socioeconómico, factores medioambientales y comorbilidades relacionadas (61,62). En el estudio realizado por Castilla et al, la principal causa de fallecimiento fue la insuficiencia respiratoria asociada a sepsis (72%), seguido por la hepatopatía grave de hasta 6.7%. Así mismo, se observó que todos los pacientes presentaban compromiso funcional, desnutrición severa y en más del 80% estaban colonizados con *Pseudomonas Aeruginosa* (62).

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Al ser una enfermedad sistémica, la fibrosis quística presenta diversas complicaciones en distintos órganos, lo que provoca un efecto negativo y un aumento del riesgo de la mortalidad. En un meta- análisis realizado por Restrepo-Gualteros et al, acerca de las complicaciones pulmonares presentadas tanto en adultos como en niños, describen la presencia de hemoptisis en el 16-20%, aspergilosis broncopulmonar alérgica en el 6-25%, neumotórax de un 50%. De estas complicaciones pulmonares, la principal causa de fallecimiento fue insuficiencia respiratoria en un 72% (6, 63). Sin embargo, las complicaciones extrapulmonares también ocupan un lugar importante en la morbimortalidad, siendo la segunda causa de fallecimiento, la hepatopatía grave en un 6.7%. Así mismo, Vargas et al describen otras complicaciones extrapulmonares como son el íleo meconial en un 20%, el síndrome de obstrucción distal intestinal de un 10 al 47% y enfermedad del reflujo gastroesofágico entre un 15 al 55% (6,63,64).

Existen publicaciones donde se mencionan que pacientes con diagnóstico a edades tardías y con genotipo severo de la enfermedad presentan mayores complicaciones y mayor riesgo de mortalidad, de allí el interés de realizar este estudio para evaluar de manera comparativa estos factores clínicos y las complicaciones que puedan presentar este grupo de pacientes en edad pediátrica, teniendo la esperanza de que estos datos logren de alguna forma optimizar el manejo oportuno y lograr aumentar de la sobrevida y calidad de vida en estos pacientes.

3.1. Pregunta de investigación

¿Cuáles son los factores clínicos asociados a complicaciones pulmonares y extrapulmonares en pacientes con fibrosis quística atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en el período de abril 2012- abril 2022?

4. JUSTIFICACIÓN

Las complicaciones pulmonares y extrapulmonares son causas que provocan un aumento en la morbilidad de estos pacientes a edades tempranas, por lo que nos motiva conocer cuáles son los factores clínicos asociados a estas complicaciones; con el fin de formar un parteaguas en la identificación oportuna y así lograr una intervención adecuada junto con un equipo multidisciplinario que evalúe de forma integral y periódica a los pacientes que padecen esta enfermedad. No contamos con datos locales o nacionales que nos ofrezca esta información por la que esta investigación tiene como fundamento principal crear una base de datos para conocer la dimensión del problema con el fin de producir un impacto positivo en mejorar calidad de vida y por ende la supervivencia.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo general

Determinar la asociación entre los factores clínicos y las complicaciones pulmonares y extrapulmonares en pacientes con fibrosis quística atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en el período de abril 2012- abril 2022.

5.2. Objetivos específicos

Primarios

- Determinar la asociación entre los genotipos y las complicaciones pulmonares y extrapulmonares en pacientes con fibrosis quística.
- Determinar la asociación entre factores clínicos como la edad y el sexo con las complicaciones pulmonares y extrapulmonares en pacientes con fibrosis quística.
- Determinar la supervivencia global y ajustada por las complicaciones pulmonares y extrapulmonares en pacientes con fibrosis quística.

6.3 Hipótesis

- Los genotipos F508 y N1303K están asociados significativamente con las complicaciones pulmonares y los genotipos F508 y G542 están asociados significativamente con complicaciones extrapulmonares en los pacientes con fibrosis quística.
- Los pacientes pediátricos presentan mayores complicaciones pulmonares y extrapulmonares en los pacientes con fibrosis quística.
- Los factores como la hipertensión arterial pulmonar, ventilación mecánica invasiva y vasculitis disminuyen la supervivencia de los pacientes con fibrosis quística.

6. MATERIAL Y MÉTODO

6.1. Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional, comparativo, longitudinal, retrospectivo.

6.2. Universo y población

La población estuvo compuesta de todos los pacientes con diagnóstico confirmado de fibrosis quística que asistieron al Instituto Nacional de Pediatría durante el período de abril 2012- abril 2022.

6.3. Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico confirmado de fibrosis quística mediante cloros en sudor
- Menores a 18 años
- Fueron atendidos por el servicio de neumología del Instituto Nacional de Pediatría en el período de abril 2012- abril 2022.

6.4. Criterios de exclusión

- Expedientes electrónicos incompletos.
- No se consideraron criterios de eliminación.

6.5. Tamaño de la muestra

Se reclutó a todos los pacientes con el diagnóstico de FQ atendidos en el INP, por lo que no se realizó algún procedimiento de muestreo. Con base en los datos publicados por Melo dos Santos (66), donde mencionan una proporción de pacientes colonizados 74% y no colonizados de 26%, se utilizó la fórmula para estimación del tamaño muestral por proporciones independientes, se obtuvo un tamaño muestral de 13 por cada grupo, es decir un total de 26. Actualmente se contó con 71 pacientes con diagnóstico de fibrosis quística dentro del servicio de neumología y cirugía de tórax que cumplieron con el periodo a evaluar, por lo cual se incluyeron a todos los pacientes.

6.6. Definición y operacionalización de las variables

Nombre de la variable	Definición operacional	Escala de medición	Tipo de variable
Edad del diagnóstico	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico	Estratos 1= 1-11 meses 2= 1-2 años 3= 3-6 años 4= 7-10 años 5= 1-17 años	Cualitativa
Género	Sexo biológico del paciente	Masculino Femenino	Cualitativa Dicotómica
Genotipo	Determinación de la mutación genética del gen CFTR	Genotipos: 1= F508 2= G542 3=N1303K 4=Otros 5=No tiene	Cualitativa Politómica
Colonización por agente infeccioso	Aislamiento de un microorganismo patógeno en cultivo de esputo o de lavado broncoalveolar de una frecuencia mínima de 3 veces en los 12 meses previos	1=Pseudomonas aeruginosa 2=S. Aureus 3=Otras	Cualitativa Politómica

		4= No colonizado	
Ventilación mecánica invasiva	Dispositivo mediante el cual se conecta al paciente a través de un tubo endotraqueal o traqueostomía con el fin de reemplazar la función ventilatoria	1=Si 2=No	Cualitativa Dicotómica
Ventilación mecánica no invasiva	Dispositivo mediante el cual se conecta al paciente a través de una mascarilla o traqueostomía con el fin de reemplazar la función ventilatoria.	1=Si 2=No	Cualitativa Dicotómica
Hipertensión arterial pulmonar	Aumento de la presión de los vasos sanguíneos arteriales del árbol pulmonar mayor a 25 milímetros de mercurio.	1=Si 2=No	Cualitativa Dicotómica
Exacerbación infecciosa	Incremento de los síntomas o signos respiratorios (tos, taquipnea, cambios en la reología del moco) con respecto a su estado basal	1=Si 2=No	Cualitativa Dicotómica
Hemoptisis	Salida de sangre provocada por reflejo de tos que proviene de las vías aéreas inferiores	1=Si 2=No	Cualitativa Dicotómica
Neumotórax	La presencia de aire entre pleural parietal y pleura visceral	1=Si 2=No	Cualitativa Dicotómica
Aspergilosis Broncopulmonar alérgica	Es una respuesta de hipersensibilidad tipo 2 mediada la IgE en la presencia de aspergillus	1=Si 2=No	Cualitativa Dicotómica
Edad de presentación de las complicaciones pulmonares	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el momento que presentó la complicación	Estratos 1= 1-11 meses 2= 1-2 años 3= 3-6 años 4= 7-10 años 5= 1-17 años	Cualitativa
Insuficiencia pancreática	Deficiencia por parte del páncreas de elaborar o de conducir enzimas destinadas para la digestión	1=Si 2=No	Cualitativa Nominal Dicotómica

Enfermedades Hepatobiliares	Patologías que alteran la función del hígado, vesículas y vías biliares	1=Si 2=No	Cualitativa Nominal Dicotómica
Síndrome de oclusión intestinal distal (SOID)	Obstrucción del íleon terminal o colón ascendente causado por material fecal viscoso	1=Si 2=No	Cualitativa Dicotómica
Íleo meconial	Bloqueo del intestino delgado del recién nacido causado por meconio	1=Si 2=No	Cualitativa Dicotómica
Reflujo Gastroesofágico	Paso del contenido del estómago al esófago	1=Si 2=No	Cualitativa Dicotómica
Vasculitis	Inflamación paredes de los vasos sanguíneos	1=Si 2=No	Cualitativa Dicotómica
Diabetes	Patología que se caracteriza por un aumento de la concentración de glucosa en sangre debido a que el páncreas no produce, o el organismo no utiliza la insulina de forma adecuada.	1=Si 2=No	Cualitativa Dicotómica
Edad de presentación de las complicaciones extrapulmonares	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento que presentó la complicación extrapulmonar.	Estratos 1= 1-11 meses 2= 1-2 años 3= 3-6 años 4= 7-10 años 5= 1-17 años	Cualitativa
Estatus de última consulta	Estado de supervivencia (vivo o muerto) identificado durante el seguimiento y la última consulta	1= vivo 2= muerto	Cualitativa Dicotómica

6.7. Manejo de datos y análisis estadístico

6.7.1. Manejo de datos

Desde la obtención de las unidades de estudio, se procedió a: revisión de la información recolectada, donde se realizó una revisión de los expedientes clínicos electrónicos

seleccionados, se cercioró de que todos los instrumentos que se utilizaron estuvieran completos y finalmente se revisó que no faltara el llenado de ningún dato de la información requerida.

6.7.2. Alcance del estudio

De la base de datos se tomaron en cuenta a pacientes mexicanos pediátricos de 1 día a 18 años, con diagnóstico confirmado de fibrosis quística que asistieron al Instituto Nacional de Pediatría durante el período de abril 2012- 2022, quienes contaron con los criterios de inclusión y exclusión establecidos.

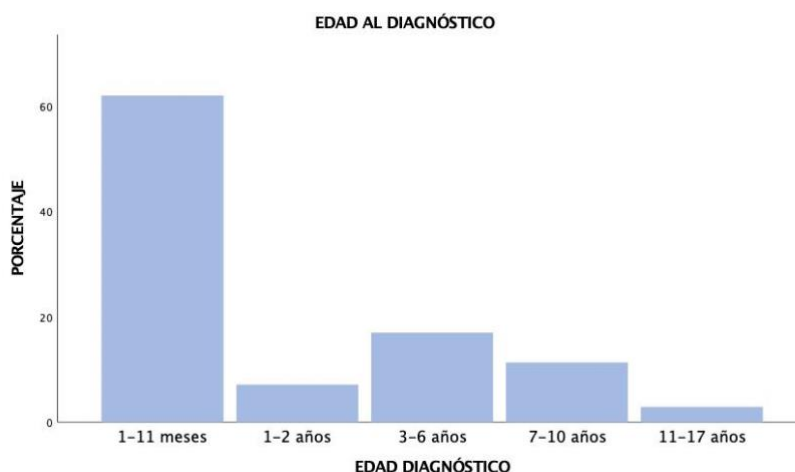
6.7.3. Análisis estadístico

Después de que se adquirió la información, se elaboró una base de datos utilizando el paquete estadístico SPSS v.21. Se realizó un análisis descriptivo con medidas de resumen y dispersión, respectivas, para las variables numéricas; para las cualitativas se utilizarán proporciones, además de presentaron en gráficos y tablas. Las pruebas de hipótesis se utilizó la Chi cuadrada para las variables cualitativas y la prueba de T para las variables cuantitativas con distribución normal, en caso de no presentar distribución normal se utilizó estadística no paramétrica. Para evaluar la supervivencia global y ajustada por las variables de interés se utilizó prueba de Kaplan-Meir.

7. RESULTADOS

Se revisaron 71 expedientes de pacientes diagnosticados con fibrosis quística que asistieron a la consulta externa de neumología pediátrica durante el tiempo de estudio; de los cuales se aceptaron todos los expedientes ya que cumplieron con todos los criterios requeridos para esta investigación.

Gráfica 1. Edad de diagnóstico de fibrosis quística.



Fuente: Instrumento de recolección de datos.

En la gráfica 1 representa la edad de diagnóstico de los pacientes con fibrosis quística, donde se observó mayor predominio en la edad de lactante menor, en un 62% (n=41), seguido de un 16.9% (n=12) en la edad preescolar. Y en cuanto al sexo, se registraron 40 pacientes masculinos y 31 femeninos; resultado en una prevalencia de 1.4:1, respectivamente.

En cuanto a las complicaciones pulmonares, se dividieron en dos grupos: complicaciones pulmonares infecciosas; que abarca las exacerbaciones infecciosas, colonización por agente infeccioso y la aspergilosis broncopulmonar alérgica; y las complicaciones pulmonares no infecciosas donde se encuentra la hemoptisis, el neumotórax, la hipertensión arterial pulmonar, la ventilación mecánica invasiva y no invasiva.

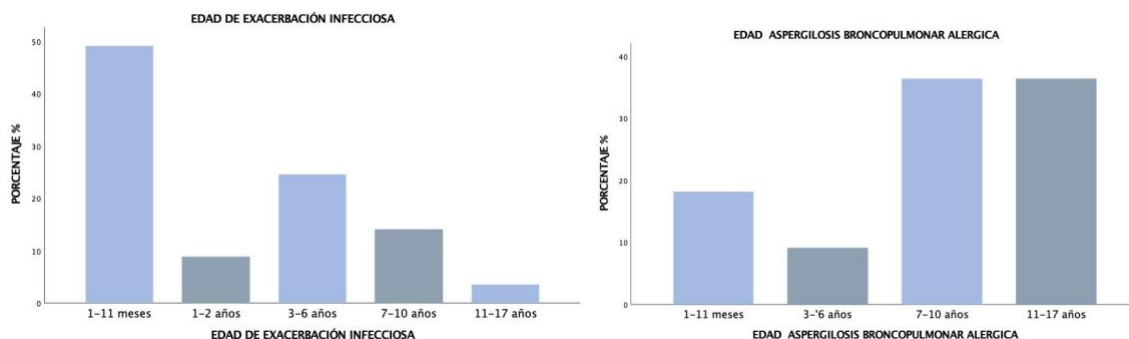
Tabla 1. Frecuencia de complicaciones pulmonares infecciosas en pacientes con fibrosis quística.

EXACERBACIÓN INFECCIOSA			
	FRECUENCIA (N)	PORCENTAJE (%)	PORCENTAJE ACUMULADO (%)
SI	57	80.30%	80.3
NO	14	19.70%	100
ASPERGILOSIS BRONCOPULMONAR ALÉRGICA			
	FRECUENCIA (N)	PORCENTAJE (%)	PORCENTAJE ACUMULADO (%)
SI	11	15.5	15.5
NO	60	84.5	100
COLONIZACIÓN POR AGENTE INFECCIOSO			
	FRECUENCIA (N)	PORCENTAJE (%)	PORCENTAJE ACUMULADO (%)
SI	40	56.4	56.4
NO	31	43.6	100

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

En la tabla 1 se presentan las complicaciones pulmonares infecciosas, donde el 80.3% (n=57) de los pacientes presentaron en algún momento exacerbación infecciosa; en cuanto a la aspergilosis broncopulmonar alérgica se obtuvo 11 pacientes, representado así el 15.5% de la población estudiada y pacientes colonizados por algún agente infeccioso representó el 56.4% (n=40) del total de los casos.

Gráfica 2. Edad de las complicaciones pulmonares infecciosas en pacientes con fibrosis quística.



Fuente: Instrumento de recolección de datos.

En las gráficas 2 se observa las edades de la presentación de las complicaciones pulmonares infecciosas, donde se observa que la edad principal de la exacerbación infecciosa fue en la etapa de 1-11 meses en un 49.1% (n=28), posteriormente en la edad de 3-6 años en un 24.6%(n=14). En cuanto a la aspergilosis broncopulmonar alérgica la edad más frecuente de presentación fue de en la edad escolar y adolescencia (7-17 años) en un 36.4% (n=4).

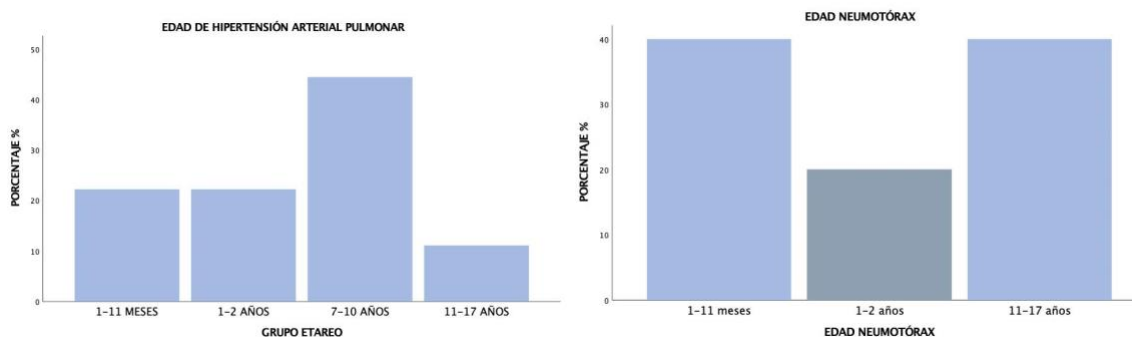
Tabla 2. Frecuencia de complicaciones pulmonares no infecciosas en pacientes con fibrosis quística.

HIPERTENSION ARTERIAL PULMONAR			
	FRECUENCIA (N)	PORCENTAJE (%)	PORCENTAJE ACUMULADO (%)
SI	9	12.7	12.7
NO	62	87.3	100
NEUMOTÓRAX			
	FRECUENCIA (N)	PORCENTAJE (%)	PORCENTAJE ACUMULADO (%)
SI	5	7	7
NO	66	93	100
HEMOPTISIS			
	FRECUENCIA (N)	PORCENTAJE (%)	PORCENTAJE ACUMULADO (%)
SI	2	2.8	2.8
NO	69	97.2	100
VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA			
	FRECUENCIA (N)	PORCENTAJE (%)	PORCENTAJE ACUMULADO (%)
SI	10	14.1	14.1
NO	61	84.5	100
VENTILACIÓN MECÁNICA NO INVASIVA			
	FRECUENCIA (N)	PORCENTAJE (%)	PORCENTAJE ACUMULADO (%)
SI	2	2.8	2.8
NO	69	97.2	100

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

En la tabla 2 se presenta las complicaciones pulmonares no infecciosas, de las cuales la más frecuente fue el uso de la ventilación mecánica invasiva en el 14.1% (n=10), seguido de la hipertensión arterial pulmonar con 12.7% (n=9) y de tercer lugar se encuentra el neumotórax en el 7% (n=5).

Gráficas 3. Edad de diagnóstico de las complicaciones pulmonares no infecciosas en pacientes con fibrosis quística.



Fuente: Instrumento de recolección de datos.

En las gráficas 3 se observa que las complicaciones pulmonares infecciosas como la hipertensión arterial pulmonar obtuvo mayor porcentaje en la edad de 7-10 años 44.4%(n=4), el neumotórax ente 1-11 meses y 11-17 años, con un porcentaje de 40% (n=2), respectivamente.

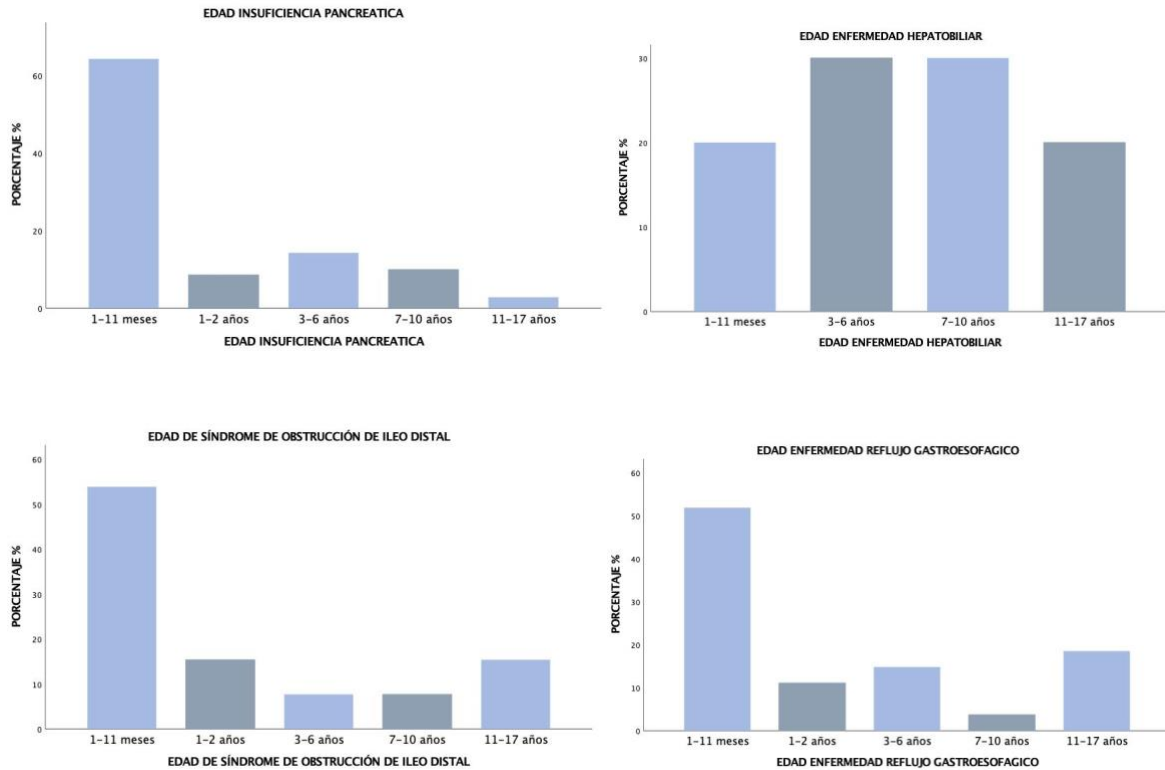
Tabla 3. Frecuencia de complicaciones extrapulmonares en pacientes con fibrosis quística.

INSUFICIENCIA PANCREÁTICA			
	FRECUENCIA (N)	PORCENTAJE (%)	PORCENTAJE ACUMULADO (%)
SI	70	98.5	98.5
NO	1	1.4	100
ENFERMEDAD HEPATOBILIAR			
	FRECUENCIA (N)	PORCENTAJE (%)	PORCENTAJE ACUMULADO (%)
SI	10	14	14
NO	61	86	100
SÍNDROME DE OBSTRUCCIÓN DE ILEO DISTAL			
	FRECUENCIA (N)	PORCENTAJE (%)	PORCENTAJE ACUMULADO (%)
SI	13	18.3	18.3
NO	58	81.6	100
ILEÓN MECONIAL			
	FRECUENCIA (N)	PORCENTAJE (%)	PORCENTAJE ACUMULADO (%)
SI	12	17	17
NO	59	83	100
ENFERMEDAD REFLUJO GASTROESOFAGICO			
	FRECUENCIA (N)	PORCENTAJE (%)	PORCENTAJE ACUMULADO (%)
SI	26	36.6	36.6
NO	45	63.4	100
VASCULITIS			
	FRECUENCIA (N)	PORCENTAJE (%)	PORCENTAJE ACUMULADO (%)
SI	1	1.4	1.4
NO	70	98.6	100
DIABETES			
	FRECUENCIA (N)	PORCENTAJE (%)	PORCENTAJE ACUMULADO (%)
SI	3	4.2	4.2
NO	68	95.8	100

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

En la tabla 3 se presenta las complicaciones extrapulmonares, de las cuales la más frecuente fue la insuficiencia pancreática en un 98.5% (n=70), seguido del reflujo gastroesofágico en 36.6% (n=26) y de tercer lugar se encuentra el síndrome de obstrucción de íleon distal en 18% (n=12).

Gráficas 4. Edad de diagnóstico de las complicaciones extrapulmonares en pacientes con fibrosis quística.



Fuente: Instrumento de recolección de datos.

En las gráficas 4 se observa que las complicaciones extrapulmonares como la insuficiencia pancreática, la enfermedad por reflujo gastroesofágico y el síndrome de obstrucción de íleo distal se presenta en mayor frecuencia desde la etapa lactante menor en un 94.4%(n=67), 51.9% (n=14) y 53.8% (n=9), respectivamente. La enfermedad hepatobiliar se observó principalmente en 3-6 años y 7-10 años, ambos en un 30%(n=3).

Tabla 4. Asociación entre genotipos y otras complicaciones pulmonares en pacientes con fibrosis quística.

GENOTIPO Y OTRAS COMPLICACIONES EXTRAPULMONARES						
		Si	No	Total	P	
GENOTIPO	F508	#	5	13	18	p
		% del total	7.1%	18.6%	25.7%	
	G542	#	1	5	6	
		% del total	1.4%	7.1%	8.6%	
	N1303K	#	2	1	3	
		% del total	2.9%	1.4%	4.3%	
	OTROS	#	2	10	12	
		% del total	2.9%	14.3%	17.1%	
	NO TIENE GENC	#	1	30	31	
		% del total	1.4%	42.9%	44.3%	
Total	#	11	59	70	0.02	
	% del total	15.7%	84.3%	100.0%		

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

En la tabla 4, se describe la asociación entre genotipos y otras complicaciones pulmonares las cuales abarcaron como atelectasia, infección por Burkholderia cepacea o citomegalovirus, empiema y estenosis subglótica; en el cual un 15.7%(n=11) de los pacientes presentaron dichas con mutaciones y el genotipo con mayor asociación fue la mutación por F508 representaron un 7.1%(n=5), y se obtuvo un nivel de significado estadístico para un valor de $p=0.02$.

Tabla 5. Asociación entre genotipos y complicaciones pulmonares infecciosas en pacientes con fibrosis quística.

GENOTIPO OTROS Y COMPLICACION PULMONAR INFECCIOSA					
		GENOTIPO4		Total	P
		SI	NO		
COMPLICACIÓN PULMONAR	SI	9	52	61	
	NO	4	6	10	
Total		13	58	71	0.056
SIN GENOTIPO DETERMINADO Y ASPERGIOSIS BRONCOPULMONAR ALERGICA					
		SIN GENOTIPO		Total	P
		Si	No		
ASPERGIOSIS BRONCOPULMONAR	Si	2	9	11	
	No	29	31	60	
Total		31	40	71	0.064

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

En la tabla 5, se realizó la asociación entre los genotipos y las complicaciones pulmonares infecciosas, en las cuales se encontró significación estadística entre la relación de almas con pacientes con otros genotipos menos usuales con las complicaciones pulmonares de manera general, con un valor de $p= 0.05$, además la asociación tendencia al significado estadístico que

no hay relación entre pacientes que no tienen genotipo definido con la aspergilosis broncopulmonar alérgica ($p=0.064$). El resto de las variables no hubo significado estadístico en la relación de genotipos y resto de complicaciones pulmonares infecciosas.

Tabla 6. Asociación entre genotipos y las complicaciones no infecciosas en pacientes con fibrosis quística.

		GENOTIPO F508		Total	P
		SI	NO		
COMPLICACIÓN PULMONAR NO	SI	10	8	18	
	NO	8	45	53	
Total		18	53	71	<0.001

Fuente: Instrumento de recolección de datos.

En la tabla 6, se obtuvo una asociación con significado estadístico entre el genotipo F508 y complicaciones pulmonares de origen no infeccioso, para un valor de P de <0.001. En cuando las variables edad y sexo, no hubo significado estadístico con las complicaciones pulmonares, tanto infecciosas como no infecciosas.

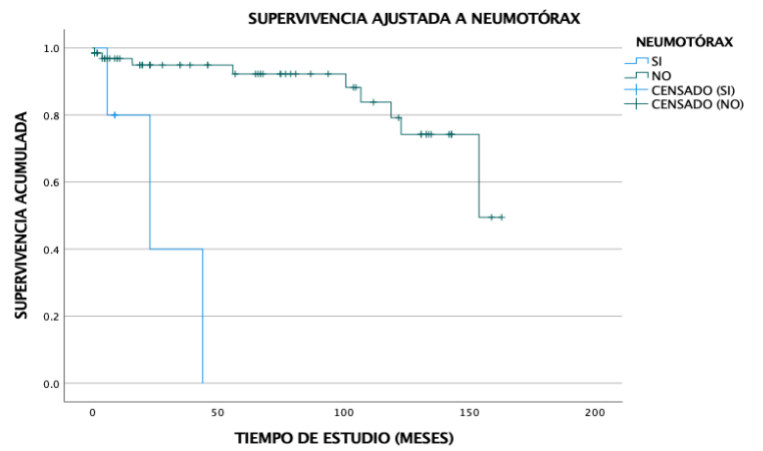
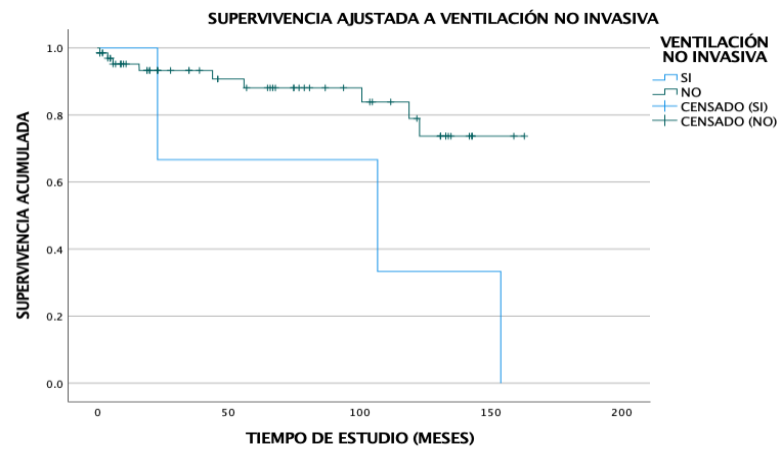
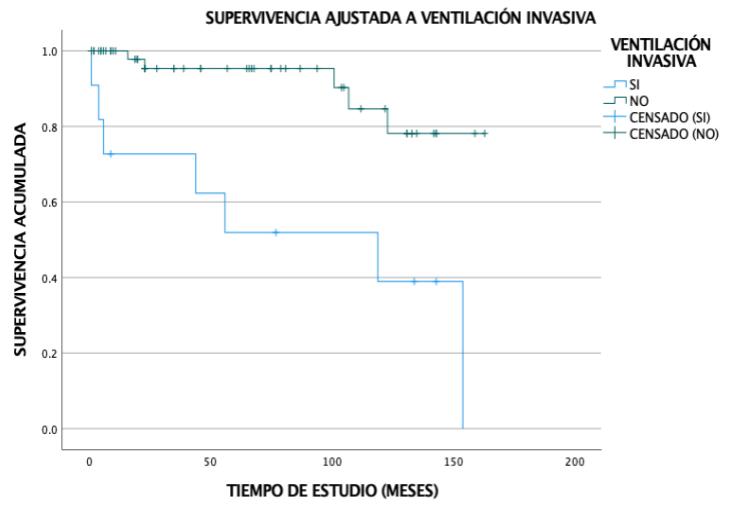
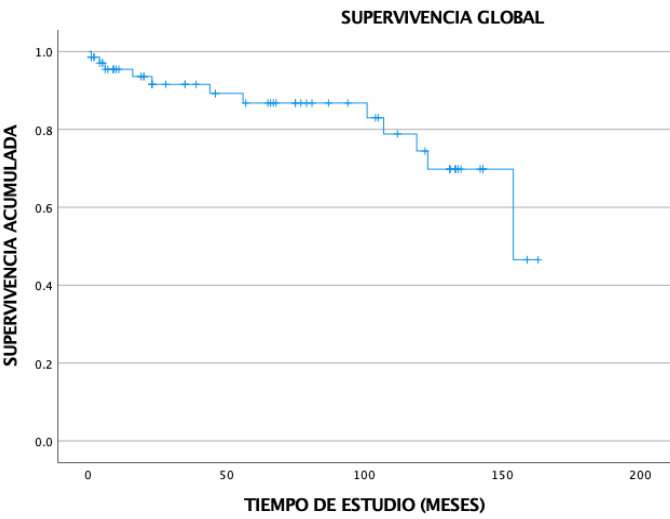
Tabla 7. Asociación entre genotipos y edad con las complicaciones extrapulmonares en pacientes con fibrosis quística.

EDAD Y VASCULITIS						
		VASCULITIS			Total	P
		SI	NO			
EDAD DIAGNÓSTICO	1-11 meses	0	44	44		
	1-2 años	0	5	5		
	3-6 años	0	12	12		
	7-10 años	1	7	8		
	11-17 años	0	2	2		
Total		1	70	71	0.092	
EDAD Y DIABETES						
		DIABETES			Total	P
		SI	NO			
EDAD DIAGNÓSTICO	1-11 meses	1	43	44		
	1-2 años	1	4	5		
	3-6 años	1	11	12		
	7-10 años	0	8	8		
	11-17 años	0	2	2		
Total		3	68	71	<0.001	
GENOTIPO OTROS Y DIABETES						
		GENOTIPO OTROS			Total	P
		SI	NO			
DIABETES	Si	2	1	3		
	No	12	57	68		
Total		13	58	71	0.079	
GENOTIPO N1303K Y OTRAS COMPLICACIONES EXTRAPULMONARES						
		GENOTIPOS			Total	P
		SI	NO			
SI/NO OTRAS	Si	2	9	11		
EXTRAPULMONARES	No	0	59	59		
Total		2	68	70	0.023	
SIN GENOTIPO DETERMINADO Y OTRAS COMPLICACIONES EXTRAPULMONARES						
		SIN GENOTIPO			Total	P
		SI	NO			
SI/NO OTRAS	Si	1	10	11		
EXTRAPULMONARES	No	30	29	59		
Total		31	39	70	0.01	

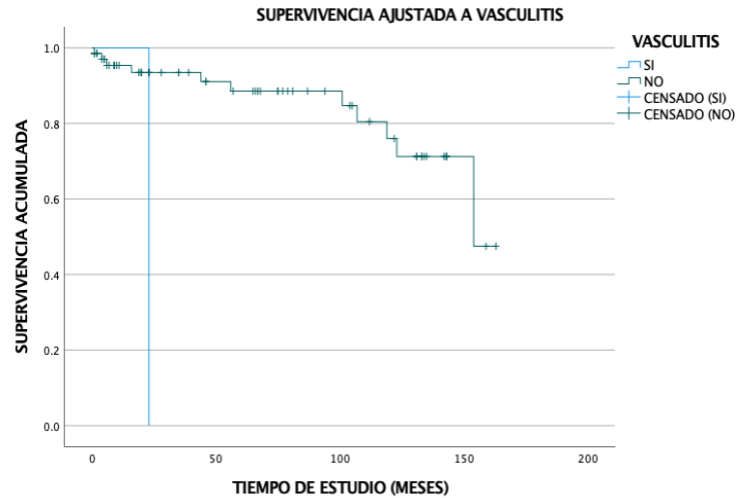
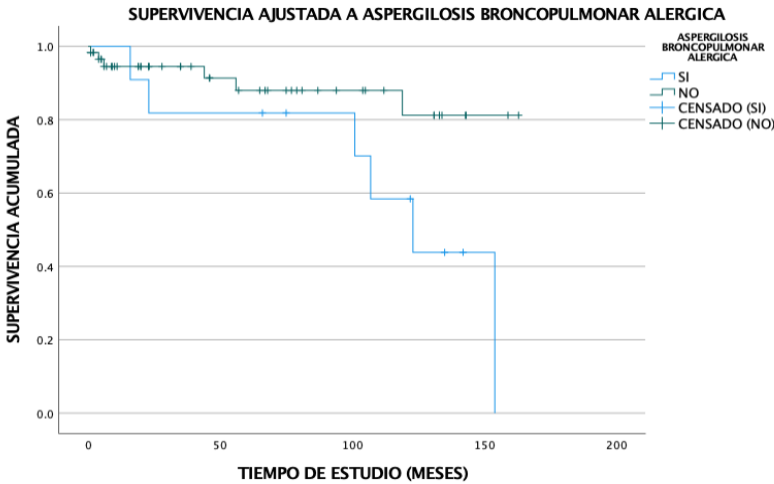
Fuente: Instrumento de recolección de datos.

En la tabla 7, se observa la asociación entre edad con las complicaciones extrapulmonares, donde se observa un significado estadístico entre la relación de edad con diabetes con un valor de $p < 0.001$ y tendencia al significado estadístico con las variables edad y vasculitis de $p = 0.092$. En cuanto a la relación con genotipos y dichas complicaciones, hubo significación estadística entre el genotipo N1303K y genotipo no determinado con otras complicaciones extrapulmonares (como síndrome de Batter). En cuando las variables de sexo, no hubo significado estadístico con las complicaciones extrapulmonares.

Gráficas 5. Supervivencia global y ajustada por las complicaciones pulmonares y extrapulmonares en pacientes con fibrosis quística.



Fuente: Instrumento de recolección de datos.



Fuente: Instrumento de recolección de datos.

En las gráficas 5 se muestra el análisis de la supervivencia desde el momento de la primera valoración de los pacientes con fibrosis quística en el Instituto Nacional de Pediatría y el estatus de la última consulta, donde la supervivencia global en un estimado de 150 meses, de aproximadamente 42%. En cuanto a las complicaciones pulmonares, podemos observar que hay menor supervivencia en pacientes que utilizan ventilación mecánica no invasiva que invasiva; ya que aproximadamente a los 75 meses ya han sobrevivido solo el 50% de los que la utilizan; pero ambos con significado estadístico de $p=0.003$ y $p<0.001$ respectivamente. En el neumotórax, la supervivencia es significativamente menor ($p<0.001$). Y, finalmente con pacientes que presentan aspergilosis broncopulmonar alérgica, la supervivencia es significativamente menor ($p=0.034$), para una mortalidad del 100% a los 150 meses. En las complicaciones extrapulmonares, la variable con mayor significado estadístico fue la presentación de vasculitis ya que la supervivencia es corto plazo, mostrándose significativamente estadístico para un valor de $p=0.03$. En cuanto el resto de las variables no se modificó tan significativamente la supervivencia a largo plazo.

8. DISCUSIÓN

La fibrosis quística es la enfermedad autosómica recesiva más frecuente a nivel mundial. Debido a esta condición, se han descubierto más de 2,500 mutaciones del gen CFTR del cromosoma 7. A pesar de ser una enfermedad crónica y fatal, se ha visto mayor supervivencia en países desarrollados que subdesarrollados, ya sea por las facilidades de un sistema de salud donde se proporciona tratamientos oportunos y prevención de complicaciones tanto pulmonares como extrapulmonares (1). Sin embargo, en países subdesarrollados, la edad tardía del diagnóstico de la enfermedad y la incidencia de las complicaciones tanto pulmonares como extrapulmonares en edades tempranas, hacen que la mortalidad de los pacientes con fibrosis quística sea en edades pediátricas (6,7). Por esta razón, el objetivo principal de esta investigación fue determinar la asociación entre los factores clínicos y las complicaciones pulmonares y extrapulmonares en pacientes con este padecimiento.

En este estudio se observó que la edad al diagnóstico, la cual presenta un patrón bimodal, es predominante en el lactante menor en un 62%, seguido de edad escolar en un 16.9%. En comparación con una revisión sistemática de Shi et al (67), donde en China con una población de 113 pacientes, la edad promedio diagnóstica fue de 8.7 años, mientras que, en Estados Unidos, un estudio multisistémico realizado por Coverstone et al (68) reportó que la edad diagnóstica predominante es en menores de 6 meses, en más de un 70% de los casos. Encontramos un predominio del sexo masculino en una razón (masculino:femenino) de 1.4:1; en contraste con lo reportado por Shi et al (67), ya que su frecuencia es predominantemente en femeninos en una relación 1.6:1.

En cuanto a las complicaciones pulmonares infecciosas, encontramos que la exacerbación infecciosa fue la principal causa de complicación, en un 80.3% de los pacientes, seguido de la aspergilosis broncopulmonar alérgica en el 15.5%. De este mismo grupo de pacientes el 55.4% se encontraron colonizados principalmente de *Staphylococcus aureus*, seguido de *Pseudomonas aeruginosa*. En un estudio tipo cohorte realizado por Lubovich et al (69), donde se estudió 117 pacientes pediátricos y las exacerbaciones infecciosas, se determinó que 50 pacientes habían presentado exacerbación infecciosa, para un promedio de un 40.6% de los casos; y de estos la colonización predominó por *Staphylococcus aureus* (RR: 2.32; p=0.002) y *Pseudomonas aeruginosa* (RR: 1.89; p = 0.01).

En las complicaciones pulmonares no infecciosas, la más frecuente fue el uso de ventilación mecánica invasiva 14.4%. Al contrario que Lubovich et al (69), ya que el predominio de uso de ventilación fue con no invasiva, en el 18% en pacientes que presentaron una exacerbación infecciosa que requirió el uso de un dispositivo para mejorar ventilación pulmonar.

En lo que respecta las complicaciones extrapulmonares en el grupo de estudio, la insuficiencia pancreática fue la principal manifestación (98,5%), en comparación lo que presenta Vargas Guzmán et al, en un estudio observacional, en el que tan solo el 15.4% de los pacientes presentan suficiencia pancreática exócrina. En cuando a las edades de presentación de estas complicaciones, tanto pulmonares como extrapulmonares, no hay literatura suficiente que describa estas características específicas.

En lo que se refiere a otras complicaciones pulmonares y genotipos, Lubovich et al (69) asoció el genotipo F508 con padecer infecciones por *Burkholderia cepacea* (RR: 3.69; $p= 0.002$), así como en esta investigación la *B. cepacea* se presentó con relativa frecuencia, también se observó la infección con otros tipos de genotipos menos frecuentes ($p=0.02$). Pacientes que ha presentado neumotórax o empiema, no se encontró datos asociados a genotipos específicos para dichas complicaciones.

Se comparó la presencia de complicaciones pulmonares infecciosas con diversos genotipos en este estudio. Encontramos que existe relación con genotipos menos frecuentes ($p=0.05$) y las complicaciones pulmonares no infecciosas, además de la relación significativa con el genotipo F508 ($p<0.001$). En contraste con el estudio de Lubovich et al (69), donde estas exacerbaciones infecciosas si se vieron mayormente relacionada con el genotipo de F508. En las complicaciones extrapulmonares, se encontró solamente relación entre la edad y la presencia de diabetes de forma estadísticamente significativa ($p<0.001$). En un estudio multicéntrico y longitudinal realizado entre Austria y Alemania (70), se fundamentó la mediana de edad de diabetes en pacientes con fibrosis quística de 15.9 años (31.8%) de los 1,178 pacientes estudiados.

En la evaluación de la supervivencia se observó que, en las complicaciones pulmonares, los pacientes que requirieron ventilación mecánica invasiva tuvieron mayor mortalidad a plazo de aproximadamente 75 meses de hasta un 50% ($p<0.001$); así mismo, con la presencia de neumotórax ($p<0.001$) y presencia de aspergilosis broncopulmonar alérgica ($p=0.034$) la

mortalidad disminuyó significativamente. Chamnan et al (71) en un estudio retrospectivo tipo cohorte, donde se evaluó la presencia de diabetes en pacientes con fibrosis quística, la mortalidad de estos pacientes de manera anual era de 2.2 (CI 95%, 2.0-2.5) por 100 personas que padecían ambas comorbilidades. En cuanto al neumotórax y vasculitis. No hay más estudios descriptivos con hallazgos de mortalidad en estos pacientes. En las complicaciones extrapulmonares, la presencia de mayor mortalidad a corto plazo fue con aquellos casos que cursaron con vasculitis ($p=0.03$), en quienes mostramos una supervivencia de 0% antes de un año, tampoco se encontraron estudios comparativos en relación a este tipo de manifestaciones en este contexto de evaluación para la mortalidad.

9. CONCLUSIONES

En respuesta a los objetivos proyectados en esta investigación sobre determinar la asociación entre los factores clínicos y las complicaciones pulmonares y extrapulmonares en pacientes con fibrosis quística, se concluye lo siguiente:

- La edad de diagnóstico predominante fue en la etapa de lactante menor y principalmente en sexo masculino: femenino con una razón 1.4:1.
- De las complicaciones pulmonares infecciosas, predominó la exacerbación infecciosa en 80.3%, y esto se vió relacionado de forma significativa con los genotipos no frecuentes, en contraste a la hipótesis realizada en el que, de acuerdo a la revisión de la literatura, esto se encuentra mayormente relacionada con genotipos F508 y G542.
- La colonización infecciosa que predominó fue con de *Staphylococcus aureus*, seguido de *Pseudomonas aeruginosa* y relacionado principal y significativamente con los genotipos menos frecuentes.
- En las complicaciones pulmonares no infecciosas, la más frecuente fue el uso de ventilación mecánica invasiva, sin evidenciarse relación con algún genotipo específico o con edad o sexo de forma significativa.
- De los factores clínicos como la edad, encontramos relación significativa en diabetes y vasculitis con los pacientes adolescentes.
- No hubo relación significativa en cuanto al sexo y las complicaciones pulmonares y extrapulmonares en este grupo de pacientes.
- En la supervivencia se evidenció una mortalidad global del 50% a los 150 meses
- Pacientes con complicaciones tales como aspergilosis broncopulmonar alérgica, ventilación invasiva, neumotorax y vasculitis, presentaron una mortalidad significativamente mayor que el resto de las complicaciones previamente mencionadas; esto va de acuerdo a la literatura donde los pacientes con vasculitis tienden a tener mayor mortalidad a corto plazo.

Las principales limitaciones de este trabajo fueron el tamaño pequeño de la población estudiada, ya que solo fueron 71 pacientes estudiados y algunos de los resultados presentaron tendencia al significado estadístico, lo cual sugiere la necesidad de incrementar el tamaño muestral.

10. RECOMENDACIONES

Mediante la realización de este estudio tomando como referencia los resultados obtenidos, se recomienda tomar en cuenta las siguientes pautas en futuras investigaciones relacionadas:

- Se debe lograr realizar una clínica para pacientes con fibrosis quística que cuente con subespecialistas dedicados al seguimiento estricto y poder detectar de manera oportuna las complicaciones que presentan estos pacientes.
- Realizar talleres a los familiares e incluso pacientes sobre los datos de importancia a detectar si existe el riesgo de que pueda presentar dichas complicaciones.
- Incluir en las intervenciones las actitudes y prácticas del uso de los medicamentos de manera adecuada como son el tratamiento inhalado y prevención de infecciones o colonización de agentes.
- Esta investigación es un parteaguas para otras investigaciones futuras y para iniciar una evaluación de la supervivencia en pacientes pediátricos con fibrosis quística, para así buscar un impacto positivo en la mortalidad de los mismo y que no sea a edades tempranas, como hemos documentado en este trabajo de investigación.

11. ASPECTOS ÉTICOS

Esta investigación se basó en el cumplimiento de los principios de las Guías de Buenas Prácticas Clínicas ICH E6 y la Declaración de Helsinki, así como las leyes y reglamentos de México. Dado su carácter observacional, retrospectivo, por lo que se consideró un estudio sin riesgo para los pacientes y por tanto no requirió consentimiento informado. La información recopilada se utilizó con fines académicos únicamente y solo se obtuvo de los registros médicos la información necesaria para lograr los objetivos de este estudio. Los participantes fueron seleccionados por razones relacionadas con los criterios de elegibilidad del estudio y no se discriminó a ningún participante por otras razones sociales o raciales, respetando así los principios de justicia que garantizaron una selección justa de los participantes. Además, se asignó a cada persona un código en la base de datos, para respetar el derecho a la privacidad y identidad del sujeto. La base de datos se almacenó en una computadora de uso exclusivo de los investigadores principales con un código de acceso mediante una contraseña personal. Además, los investigadores aceptaron mantener la confidencialidad de los datos y declaran que no existe ningún conflicto de intereses que pudiera interferir con el informe o la divulgación de los resultados de este estudio. Los investigadores se comprometieron a mostrar únicamente datos agregados del estudio durante la difusión de resultados en eventos o publicaciones científicas, sin referencia a ningún dato personal que permita la identificación de ningún participante.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. Duggins Davis S, Rosenfeld M, Chmiel J. Cystic Fibrosis: A Multi-Organ System Approach. 1ra ed. Switzerland: Respiratory Medicine; 2020.17-33p.
2. Jay L, Mateus H, Fonseca D, Restrepo C, Keyeux G. Pcr- Heterodúplex por agrupamiento: implementación de un método de identificación de portadores de la mutación más común causal de fibrosis quística en colombia. Colomb Med. [en línea] 2006 [citado 2022 marzo 23]; 37(1): 176-182. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/cm/v37n3/v37n3a01.pdf>
3. Ortigoza L. Fibrosis Quística; Aspectos Diagnósticos. Colomb Med. [en línea] 2007 [citado 2022 marzo 24]: (1): 41-49. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/cm/v38n1s1/v38n1s1a06.pdf>
4. Rommens J, Iannuzzi M, Kerem B, Drumm M. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. Science. [en línea] 1989 Sep 8 [citado 2022 marzo 23]; 245(4922):1059-65. Disponible en: 10.1126/science.2772657
5. Salas C, Navea D, Lobos G. Determinación cuantitativa de cloro en el sudor: Evaluación y comparación de dos métodos analíticos. Rev Mex Patol Clin Med Lab. [en línea] 2019 [citado 2022 marzo 24]; 66(4):181-186. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/patol/pt-2019/pt194b.pdf>
6. Restrepo-Gualteros S, Milena Navarro M, Muñoz A. Complicaciones pulmonares en fibrosis quística. Repert Med Cir. [en línea] 2016 [citado 2022 marzo 24]; 5(1):22-32. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.reper.2015.06.001>
7. Vargas Guzmán A, Santisteban Garro C, Arriola Acuña L. Principales manifestaciones extrapulmonares de la fibrosis quística [internet]. Portales Médicos: 2020.[Última actualización 202 oct 20; citado 2022 marzo 24]; 20(15):1047. Disponible en: <https://www.revista-portalesmedicos.com/revista-medica/principales-manifestaciones-extrapulmonares-de-la-fibrosis-quistica/>
8. Ewence A, Jones A. Cystic Fibrosis. Medicine. 2020; 48(5): 344-348.
9. Férec C, Scotet V. Genetic of cystic fibrosis: basics. Arch Pediatr. [en línea] 2020 [citado 2022 marzo 27]; 27(1): P. Es4-Es7. Disponible en: 10.1016/S0929-693X(20)30043-9
10. Stoltz D, Meyerholz D, Welsh M. Origins Of Cystic Fibrosis Lung Disease. N Engl J Med [en línea] 2015 [citado 2022 marzo 27]; 372:351-362. Disponible en: 10.1056/NEJMra1300109

11. Us Cf Foundation, Johns Hopkins University, The Hospital For Sick Children. The clinical and functional translation Of Cftr (Cftr2). [Internet]. [Citado 2022 Marzo 28. Disponible en: <Http://Www.Cftr2.Org>
12. Orozco L, Chávez M, Saldaña Y. Fibrosis Quística: la frontera del conocimiento molecular y sus aplicaciones clínicas. *Rev. Invest. Clín.* [en línea] 2006 [citado 2022 marzo 28]; 58(2):139-152. Disponible en: <http://www.scielo.org.mx/pdf/ric/v58n2/v58n2a7.pdf>
13. Lezana Fernández J, Bustamante Sáenz A, Ovando Fonseca J. Fibrosis quística: guías clínicas para el diagnóstico y tratamiento. 2da ed. México DF: Intersistemas. 2015(2): 1-139.
14. Cutting G, Engelhardt J, Zeitlin P. Genética y fisiopatología de fibrosis quística. En: Wilmott R, Deterding R, Li A. *Kendig Enfermedades Respiratorias En Niños*. Barcelona: Elsevier; 2019:757-768.
15. Esther Cj, Muhlebach M, Ehre C, Hill D. Mucus accumulation in the lungs precedes structural changes and infection in children with cystic fibrosis. *Sci Transl Med.* [en línea] 2019 [citado 2022 abril 1]; 11(486):1-24. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6566903/pdf/nihms-1028510.pdf>
16. Sly P, Brennan S, Gangell C, De Klerk N, Murray C. Lung disease at diagnosis in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. *Am J Respir Crit Care Med.* [en línea] 2009 [citado en 2022 abril 1]; 180(2):146-152. Disponible en: <https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/rccm.200901-0069OC>
17. Lina Boza M, Melo J, Barja S. Consenso Chileno para la atención integral de niños y adultos con fibrosis quística. *Neumol Pediatr.* [en línea] 2020 [citado 2022 abril 1]; 15(4): 429-483. Disponible en: <https://www.neumologia-pediatrica.cl/index.php/NP/article/view/123/117>
18. Bilton D, Canny G, Conway S, Dumcius S, Hjelte L. Pulmonary exacerbation: towards a definition for use in clinical trials: report from the eurocarecf working group on outcome parameters in clinical trials. *J Cyst Fibros.* [en línea] 2011 [citado 2022 abril 1]; 10(2): S79-S81. Disponible en: [https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993\(11\)60012-X/pdf](https://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993(11)60012-X/pdf)
19. Smyth A, Elborn J. Exacerbations in cystic fibrosis: management. *Thorax.* [en línea] 2008 [citado 2022 abril 1]; 63(2):180-184. Disponible en: <https://thorax.bmj.com/content/thoraxjnl/63/2/180.full.pdf>
20. Sanders D, Bittner R, Rosenfeld M, Hoffman L. Failure to recover to baseline pulmonary function after cystic fibrosis pulmonary exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med.* [en línea]

- 2010 [citado 2022 abril 1]; 182(5):627-632. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5450763/pdf/rccm.200909-1421OC.pdf>
21. Goss C, Burns J. Exacerbations in cystic fibrosis: epidemiology and pathogenesis. *Thorax*. [en línea] 2007 [citado 2022 abril 1]; 62(4): 360-367. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2092469/pdf/360.pdf>
22. King C, Brown A, Aryal S. Critical care of the adult patient with cystic fibrosis. *Chest*. [en línea] 2019 [citado 2022 abril 1]; 155(1): 202-214. Disponible en: [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(18\)31123-1/fulltext](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(18)31123-1/fulltext)
23. Flume P, Mogayzel P, Robinson K. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: pulmonary complications: hemoptysis and pneumothorax. *Am J Respir Crit Care Med*. [en línea] 2010 [citado 2022 abril 1]; 182(3): 298-306. Disponible en: <https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/rccm.201002-0157OC>
24. King J, Brunel S, Warris A. Aspergillus infections in cystic fibrosis. *J Infect*. [en línea] 2016 [citado 2022 abril 2];(72):50-55. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2016.04.022>
25. Baxter C, Dunn G, Jones A, Webb K, Gore R. Novel immunologic classification of aspergillosis in adult cystic fibrosis. *J Allergy Clin Immunol*. [en línea] 2013 [citado 2022 abril 2]; 132(3):560-566. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.04.007>
26. Burgel P, Paugam A, Hubert D, Martin C. Aspergillus fumigatus in the cystic fibrosis lung: pros and cons of azole therapy. *Infect Drug Resist*. [en línea] 2016 [citado 2022 abril 2]; (9): P. 229-238. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5036609/pdf/idr-9-229.pdf>
27. Stevens D, Moss R, Kurup V, Knutsen A, Greenberger P. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis state of the art: cystic Fibrosis foundation consensus conference. *Clin Infect Dis*. [en línea] 2003 [citado 2022 abril 2]; 37(3): S225-268. Disponible en: <https://doi.org/10.1086/376525>
28. Patel A, Singh S, Khawaja I. Diagnosing allergic bronchopulmonary aspergillosis: a review. *Cureus*. [en línea] 2019 [citado 2022 abril 2]; 11(4):4550. Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/19187-diagnosing-allergic-bronchopulmonary-aspergillosis-a-review>
29. Gibson R, Burns J, Ramsey B. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. [en línea] 2003 Oct 15 [citado 2022 abril 2];168(8):918-51. Disponible en: 10.1164/Rccm.200304-505so.
30. Montgomery G, Sagel S, Taylor A, Abman S. Effects of sildenafil on pulmonary hypertension and exercise tolerance in severe cystic fibrosis-related lung disease. *Pediatr*

- Pulmonol. [en línea] 2006 [citado 2022 abril 2];41:383-385. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ppul.20393>
31. Tissieres P, Nicod L, Barazzzone-Argiroffo C. Aerosolized iloprost as a bridge to lung transplantation in a patient with cystic fibrosis and pulmonary hypertension. *Ann Thorac Surg.* [en línea] 2004 [citado 2022 abril 2];78:e48-50. Disponible en: <https://www.annalsthoracicsurgery.org/action/showPdf?pii=S0003-4975%2804%2900754-4>
 32. Noone P. Non-invasive ventilation for the treatment of hypercapnic respiratory failure in cystic fibrosis. *Thorax.* [en línea] 2008 [citado 2022 abril 2];63(1):5-7. Disponible en: [10.1136/thx.2007.086710](https://doi.org/10.1136/thx.2007.086710)
 33. Shakkottai A , O'brien L, Nasr S, Chervin R. Sleep disturbances and their impact in pediatric cystic fibrosis. *Sleep Med Rev* [en línea] 2018 [citado 2022 abril 3];42:100-110. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6221988/pdf/nihms-979959.pdf>
 34. Bartz R, Love R, Levenson G, Will L, Welter D. Pre-transplant mechanical ventilation and outcome in patients with cystic fibrosis. *J Heart Lung Transplant* [en línea] 2003 [citado 2022 abril 3];22(4): 433-438. Disponible en: [10.1016/s1053-2498\(02\)00667-8](https://doi.org/10.1016/s1053-2498(02)00667-8)
 35. Sankararaman S, Schindler T, Sferra T. Management of exocrine pancreatic insufficiency in children. *Nutr Clin Pract* [en línea] 2019 [citado 2022 abril 3]; 34(1): S27-42. Disponible en: <https://aspenjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ncp.10388>
 36. Márquez-González H, García-Sámano V. Clasificación y evaluación de la desnutrición en el paciente pediátrico. *El Residente.* [en línea] 2012 [citado 2022 abril 3]; 7(2):59-69. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/residente/rr-2012/rr122d.pdf>
 37. Leung D, Narkewicz M. Cystic fibrosis-related cirrhosis. *J. Cyst. Fibros.* [en línea] 2017 [citado 2022 abril 3];17(2): 276-280. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.08.011>
 38. Palaniappan S, Than N, Thein A, Van Mourik I. Interventions for preventing and managing advanced liver disease in cystic fibrosis (Review). *Cochrane Database Syst. Rev* [en línea] 2020 [citado 2022 abril 3];8 (8):1-22. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012056.pub2/epdf/full>
 39. Ronan N, Elborn J, Plant B. Current and emerging comorbidities in cystic fibrosis. *Presse Med* [en línea] 2017 [citado 2022 abril 4];46(6):125-138. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2017.05.011>

40. Ng C, Prayle A. Gastrointestinal complications of cystic fibrosis. *J Paediatr* [en línea] 2020 [citado 2022 abril 4]; 20(10):345-349. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2012.11.006>
41. Chin M, Aaron S, Bell S. The treatment of the pulmonary and extrapulmonary manifestations of cystic fibrosis. *Presse Med* [en línea] 2017 [citado 2022 abril 4];(46):139-164. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2016.11.030>
42. Sathe M, Houwen R. Meconium ileus in cystic fibrosis. *J. Cyst. Fibros* [en línea] 2017 [citado 2022 abril 4];16(2):S32-S39. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2017.06.007>
43. Kelsey R, Koivula F, Mcclenaghan N, Kelly C. Cystic fibrosis-related diabetes: pathophysiology and therapeutic challenges. *Clinical Medicine Insights* [en línea] 2019 [citado 2022 abril 5];(12):1-7. Disponible en: 10.1177/1179551419851770
44. Granados A, Chan C, Ode K, Moheet A, Moran A. Cystic fibrosis related diabetes: pathophysiology, screening and diagnosis. *J. Cyst. Fibros* [en línea] 2019 [citado 2022 abril 4];18(2):S3-S9. Disponible en: <https://www.cysticfibrosisjournal.com/action/showPdf?pii=S1569-1993%2819%2930870-7>
45. Hodson M. Vasculitis and irthropathy In cystic fibrosis. *J R Soc Med* [en línea] 1992 [citado 2022 abril 5];19(85): 38-40. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1295454/pdf/jrsocmed00103-0041.pdf>
46. Caggana M. Screening protocol yew York: New York state department of health. [Internet]; 2017 [Citado 2022 Abril 6. Disponible en: <https://www.wadsworth.org/news/changes-to-the-new-york-newborn-screening-programscystic-fibrosis-cf-screening-protocol>
47. Farrell P, Kosorok M, Laxova A, Shen G, Koscik R. Nutritional benefits of neonatal screening for cystic fibrosis. Wisconsin Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. *N Engl J Med* [en línea] 1997 [citado 2022 abril 6]; 337(14):963-969. Disponible en: 10.1056/NEJM199710023371403
48. Rosenfeld M. Overview of published evidence on outcomes with early diagnosis from large us observational studies. *J Pediatr* [en línea] 2005 [citado 2022 abril 6]; 147(3):S11-S14. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.08.010>
49. Therrell B, Padilla C, Loeber J, Kneisser I. Current status of newborn screening worldwide:2015. *Semin Perinatol* [en línea] 2015 [citado 2022 abril 6]; 39(3):171-187. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2015.03.002>

50. Wagener J, Zemanick E, Sontag M. Newborn screening for cystic fibrosis. *Curr Opin Pediatr* [en línea] 2012 [citado 2022 abril 6]; 24(3):329-325. Disponible en: [10.1097/MOP.0b013e328353489a](https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e328353489a)
51. Rock M, Mischler E, Farrell P, Bruns W. Immunoreactive trypsinogen screening for cystic fibrosis: characterization of infants with a false-positive screening test. *Pediatr Pulmonol* [en línea] 1989 [citado 2022 abril 6]; 6(1):42-48. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ppul.1950060111>
52. Giusti R. Elevated irt levels in african-american infants: implications for newborn screening in an ethnically diverse population. *Pediatr Pulmonol* [en línea] 2008 [citado 2022 abril 8]; 43(7):638-641. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ppul.20824>
53. Farrell P, White T, Ren C, Hempstead S. Diagnosis of cystic fibrosis: consensus guidelines from the cystic fibrosis foundation. *J Pediatr* [en línea] 2017 [citado 2022 abril 8]; 181:4-15. Disponible en: [10.1016/j.jpeds.2016.09.064](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.09.064)
54. Chernick V, Deterding R, Ratjen F. *Kendig and chernick's disorders of the respiratory tract in children*. Philadelphia: Elsevier; 2012: 769-776.
55. Legrys V, Mccolley S, Li Z, Farrell P. The need for quality improvement in sweat testing infants after newborn screening for cystic fibrosis. *J Pediatr* [en línea] 2010 [citado 2022 abril 8]; 157(6): P. 1035-1037. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6326081/pdf/nihms-994627.pdf>
56. Sosnay P, Salinas D, White T, Ren C. Applying cystic fibrosis transmembrane conductance regulator genetics and CFTR2 data to facilitate diagnoses. *J Pediatr* [en línea] 2017 [citado 2022 abril 8];(181):27-32. Disponible en: <https://www.jpeds.com/action/showPdf?pii=S0022-3476%2816%2931047-2>
57. Kharrazi M, Yang J, Bishop T, Lessing S, Young S. Newborn screening for cystic fibrosis in California. *Pediatrics* [en línea] 2015 [citado 2022 abril 8]; 136(6):1062-1072. Disponible en: <https://doi.org/10.1542/peds.2015-0811>
58. Wine J, Kuo E, Hurlock G, Moss R. Comprehensive mutation screening in a cystic fibrosis center. *Pediatrics* [en línea] 2001 [citado 2022 abril 8]; 107(2):280-286. Disponible en: [10.1542/peds.107.2.280](https://doi.org/10.1542/peds.107.2.280)
59. Parra A, Morales O, Almanzar A. Mortalidad en fibrosis quística: análisis retrospectivo de cinco años en institución de alta complejidad. *Neumol Pediatr* [en línea] 2020 [citado 2022 abril 8]; 15(4):491-497. Disponible en: <https://www.neumologia-pediatria.cl/index.php/NP/article/view/125/119>

60. Dodge J, Lewis P, Stanton M. Cystic fibrosis mortality and survival in the UK: 1947–2003. *Eur Respir J* [en línea] 2007 Mar [citado 2022 abril 8]; 29(3):522-526. Disponible en: [10.1183/09031936.00099506](https://doi.org/10.1183/09031936.00099506).
61. Sanders D, Emerson J, Ren C. Early childhood risk factors for decreased FEV1 at age six to seven years in young children with cystic fibrosis. *Ann Am Thorac Soc* [en línea] 2015 [citado 2022 abril 8]; 12(8):1170-1176. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4566413/pdf/AnnalsATS.201504-198OC.pdf>
62. Mcphail GL, Acton JD, Fenchel MC, Amin RS, Seid M. Improvements in lung function outcomes in children with cystic fibrosis are associated with better nutrition, fewer chronic *Pseudomonas aeruginosa* infections, and dornase alfa use. *J Pediatr* [en línea] 2008 Dec [citado 2022 abril 8]; 153(6):752-757. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.07.011>
63. Escobar H, Sojo A. Fibrosis Quística: Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Pediatría. [internet]. AEPED. España. [citado 2022 abril 8]; 10: 99-100. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/10-FQ.pdf>
64. Boletín De La OMS: The molecular genetic epidemiology of CF. [Online]; 2002 [citado 2022 abril 9]. Disponible en: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/68702/who_hgn_cf_wg_04.02.pdf?sequence=1&isallowed=Y
65. Detección, Diagnóstico Y Tratamiento Integral De F. Secretaría De Salud Centro Nacional De Salud Sexual Y Reproductiva. [Online]. [Citado 2022 abril 9]. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/data/file/642879/fq_22_enero_21_web.pdf
66. Melo dos Santos AL, Melo Santos H, Bettiol Nogueira M, Oshiro Távora HT. Cystic fibrosis: clinical phenotypes in children and adolescents. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* [en línea] 2018 Oct [citado 2022 julio 6]; 21(4):306-314. Disponible en: <https://doi.org/10.5223/pghn.2018.21.4.306>
67. Shi R, Wang X, Lu X, et al. A systematic review of the clinical and genetic characteristics of Chinese patients with cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology* [en línea] 2020 [citado 2022 septiembre 5]; 1–7. Disponible en: DOI: 10.1002/ppul.24980
68. Coverstone AM, Ferkol TW. Early diagnosis and intervention in cystic fibrosis: imaging the unimaginable. *Pediatric Pulmonology* [en línea] 2020 enero [citado 2022 septiembre 5]; 1–2. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fped.2020.608821>

69. Lubovich S, Zaragoza S, Rodríguez V, et al. Risk factors associated with pulmonary exacerbations in pediatric patients with cystic fibrosis. *Arch Argent Pediatr* [en línea] 2019 [citado 2022 septiembre 5];117(5): e466-e472. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2019.eng.e466>
70. Scheuing N, Holl RW, Dockter G, et al. Diabetes in Cystic Fibrosis: Multicenter Screening Results Based on Current Guidelines. *PLoS ONE* [en línea] 2013 [citado 2022 septiembre 5]8(12): e81545. Disponible en: [doi:10.1371/journal.pone.0081545](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081545).
71. Chamnan P, Shine BSF, Harworth CS, et al. Diabetes as a Determinant of Mortality in Cystic Fibrosis. *Diabetes Care* [en línea] 2010 2013 [citado 2022 septiembre 5];33(2):311–316. Disponible en: <https://doi.org/10.2337/dc09-1215>