



## ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA. APLICACIÓN EN UNA MUESTRA DE NIÑOS CON FIBROSIS QUÍSTICA

**Autores:** Dra. Nursys María Rodríguez Prada<sup>1</sup>, Dra. Giselle Lucia Vázquez Gutiérrez<sup>2</sup>, Dr. Luis Armando Martínez Barreiro<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Residente 3er año Pediatría.

<sup>2</sup> Especialista de Segundo Grado en Pediatría. Profesora Asistente. Investigador Agregado.

<sup>3</sup> Especialista Segundo Grado en Bioestadística. Profesor e Investigador Auxiliar.  
UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE GRANMA

### RESUMEN

**Introducción:** la Fibrosis Quística constituye un problema pediátrico por ser una enfermedad multisistémica que se hereda de forma autosómica recesiva que ocasiona importante mortalidad. **Objetivo:** caracterizar y determinar la sobrevida de pacientes pediátricos hospitalizados en un centro especializado.

**Método:** se realizó un estudio de cohorte cuyo universo lo conformaron 27 pacientes incluidos en el Registro Provincial de Fibrosis Quística. Se analizaron variables sociodemográficas (edad, sexo) y clínicas (variante genética, presencia de gérmenes, formas clínicas). Se utilizó el método de Kaplan-Meier y Log-Rank Test. **Resultados:** el grupo etario más afectado fueron los mayores de 15 años de edad, predominado el sexo masculino y color de piel mestiza. La edad de aparición de los primeros síntomas que preponderó fue ente 1 y 4 años, siendo el nutricional deficiente el que prevaleció, predominando la variante genética Heterocigótica  $\Delta F508$ . La forma clínica que prevaleció fue la patología pulmonar. El tipo de germen aislado preponderante en la muestra estudiada fue la *Pseudomonas aeruginosa* con colonización crónica. Según el puntaje clínico de Schwachman -Kulczicky, en la muestra estudiada destacó la clasificación de buen estado clínico. El promedio de supervivencia es de 21,4 años, no existiendo diferencias significativas según sexo, formas clínicas y tipos de gérmenes.

**Conclusiones:** realizar un correcto diagnóstico precoz de la enfermedad garantizará la prevención de futuras complicaciones relacionadas con ella y, sobre todo la supervivencia de los pacientes que la padecen.

**Palabras clave:** Fibrosis Quísticas, Mucopolisacaridosis, Enfermedad hereditaria, Enfermedades genéticas.

## **INTRODUCCIÓN**

La fibrosis quística (FQ) es un trastorno multisistémico de evolución crónica, progresiva y capaz de llevar a la muerte, que afecta a niños y adultos. Se hereda de forma autosómica recesiva, con un riesgo de recurrencia en cada gestación del 25 % (homocigotas) mientras que los portadores (heterocigotas) suman el 50 % y son sanos. Un mejor conocimiento de la FQ ha determinado una mejoría sustancial en el pronóstico de esta enfermedad, de modo que la esperanza de vida de estos pacientes es algo superior a los 30 años. <sup>(1-3)</sup>

Esta afección se ha extendido, a través de los siglos, hacia el oeste y ha alcanzado de esta forma toda Europa, América Latina, América del Norte y Australia. Se han encontrado relatos de historias del siglo XVII que hablan de los niños del beso salado. <sup>(4, 5)</sup>

En 1938, Dorothy Andersen publicó un artículo titulado "La fibrosis quística del páncreas y su relación con la enfermedad celíaca: un estudio clínico y patológico" en la revista *American Journal of Diseases of Children* donde se definió por primera vez esta entidad nosológica denominada por aquel entonces fibrosis quística del páncreas y se correlacionó con los trastornos pulmonares e intestinales prominentes. En 1952 Paul di Sant Agnese descubrió anomalías en los electrolitos en el sudor. Sobre la base de esa evidencia se desarrolló y perfeccionó el examen del sudor durante el curso de la siguiente década. <sup>(6-9)</sup>

No fue hasta el año 1989 que se trazó el mapa del gen CFTR en el cromosoma 7q descubriendo así la primera mutación para la FQ, F508. Este gen fue uno de los primeros en ser localizado y secuenciado por mapeo genético, y algunos de los participantes en este proyecto como Francis Collins estuvieron implicados más tarde en el Proyecto Genoma Humano. <sup>(10-14)</sup>

Fisiopatológicamente se explica que la disfunción del canal de cloro en el epitelio respiratorio determina una alteración en las secreciones bronquiales, con aumento de su viscosidad y alteración de la depuración mucociliar. La infección endobronquial con microorganismos característicos, especialmente *Pseudomonas aeruginosa*, induce un proceso inflamatorio persistente y no controlado, se desencadenan un círculo vicioso que conduce a la tríada característica de la enfermedad: obstrucción bronquial- inflamación- infección, que si sigue su evolución natural conduce a daño pulmonar irreversible, con bronquiectasias, insuficiencia respiratoria y muerte. <sup>(15, 16)</sup>

En Cuba la edad promedio de diagnóstico de la fibrosis quística suele ser tardía, superando los dos años de edad, con manifestaciones clínicas instaladas, aunque en los lugares en que se realiza la pesquisa neonatal ha disminuido la edad del diagnóstico. (1, 4, 10)

En la mayoría de los casos se encuentran una o más expresiones clínicas de la enfermedad, que se confirma con la prueba del sudor. Casi todos los pacientes exhiben enfermedad sinusopulmonar crónica y el 85 al 90 % tiene insuficiencia pancreática exocrina. (17-20)

En el diagnóstico de la enfermedad intervienen actualmente varias opciones: los diagnósticos prenatal y neonatal, el estudio genético, el test del sudor y el estudio de la diferencia de potencial nasal. (5, 21-23)

El pronóstico de la enfermedad ha evolucionado favorablemente en los últimos años y en ello han influido múltiples factores, como son el diagnóstico precoz, la aparición de nuevas terapéuticas para corregir la insuficiencia pancreática y enfrentar las infecciones respiratorias, el mantenimiento de una nutrición adecuada y el surgimiento de un novedoso estilo de atención a estos pacientes: el tratamiento multidisciplinario. (24-27)

Con esto ha sido factible abordar los múltiples aspectos que la entidad involucra e incluye pediatra, gastroenterólogo, genetista, fisiatra y psicólogo los cuales brindan una atención integral y altamente especializada con el propósito de tratar adecuadamente a los enfermos conocidos, diagnosticar casos nuevos con el mayor rigor científico posible, identificar portadores y registrarlos, a fin de realizar el diagnóstico de la enfermedad y brindar asistencia psicosocial a pacientes y familiares. (15, 17, 28)

La provincia de Granma, brinda atención médica especializada desde hace más de 20 años a pacientes con FQ, no conociéndose hasta el momento las características de grandes grupos.

Basado en lo anteriormente expuesto nos planteamos como problema científico: los insuficientes conocimientos sobre la morbilidad y mortalidad de los pacientes con fibrosis quística en el Hospital Infantil Hermanos Cordové.

Con el objetivo de caracterizar a los pacientes con FQ atendidos en el Hospital Pediátrico Provincial Docente Hermanos Cordové de Manzanillo se realizó el presente estudio, con el cual se contribuirá a perfeccionar la atención a estos pacientes y resaltar la necesidad de un diagnóstico precoz y oportuno.

## **MÉTODO**

Se realizó un estudio retrospectivo, de cohorte transversal con un universo conformado por 27 pacientes diagnosticados con fibrosis quística en el Hospital Pediátrico Provincial Docente Hermanos Cordové de Manzanillo, incluidos en el Registro Provincial de Fibrosis Quística, en el período comprendido entre abril del 2003 hasta abril del 2018.

### **Criterios de inclusión**

Todos los pacientes en edad pediátrica de la provincia de Granma incluidos en el Registro Provincial de Fibrosis Quística de esta propia provincia.

### **Criterios de exclusión**

Pacientes cuya historia clínica no cuenta con datos suficientes para realizar el estudio.

Con una visión global se apostará por la pluralidad metodológica empleándose métodos de los niveles empírico y teórico generales, que permitan guiar el proceso de construcción del conocimiento científico, de acuerdo con las tareas de investigación propuestas. Ellos se concretarán en del Nivel empírico (observación, medición), del nivel teórico (métodos de análisis-síntesis e inducción-deducción), método hipotético-deductivo, estudio documental, la lógica formal. También se utilizó el método de Kaplan-Meier y Log-Rank Test.

### **Procesamiento y análisis estadístico**

Inicialmente se recogieron de forma individual, mediante la enumeración del 1 al 27 según la aparición de los pacientes, todos los datos existentes en el Registro Provincial de Fibrosis Quística de la provincia Granma, en el período correspondiente al estudio. Posteriormente se procedió a la revisión de la historia clínica y microhistoria de cada paciente, documentos que constituyeron la fuente secundaria de la investigación, registrándose los datos de aquellos que cumplían los criterios de inclusión en una planilla de recolección de la información confeccionada para tal fin y que constituyó la fuente primaria del estudio.

Se empleó el paquete estadístico SPSS para el procesamiento de los datos a través de estadística descriptiva mediante frecuencias absolutas y porcentajes. Los resultados se expresaron en tablas para su mejor comprensión. Los valores se plasmaron de una forma numérica y porcentuada. Para definir los grupos de edades se utilizó la clasificación según el anuario estadístico de Salud Pública. El estado nutricional se evaluó según percentil de índice de masa corporal, correspondiente a la población cubana según edad decimal y sexo.

La sobrevida fue calculada desde la fecha de inicio del tratamiento hasta la muerte o última consulta. Las diferencias en sobrevida fueron determinadas usando la prueba de log-Rank, y las curvas de sobrevida generadas usando el método Kaplan-Meier. ( $p < .05$ )

Las variables que fueron incluidas son: edad, sexo, color de la piel, aparición de los primeros síntomas de la enfermedad, edad al diagnóstico, estado nutricional, variantes genéticas de la enfermedad, formas clínicas de la FQ, estudio microbiológico, tipo de infección, tipo de tratamiento utilizado, complicaciones más frecuentes y estado actual (vivo o fallecido).

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación y el Consejo Científico del Hospital Pediátrico Provincial Docente Hermanos Cordové. Los datos obtenidos fueron tratados de acuerdo con las normas éticas establecidas en la Declaración de Helsinki, garantizando el anonimato y la confidencialidad en todos los casos.

## RESULTADOS

En la tabla 1 apreciamos que predomina el sexo masculino con 17 casos, para un 63 %, siendo el grupo etario de +15 años el de mayor representación con 11 casos, lo que manifiesta un 40,7 % del total de la muestra estudiada. La razón de masculinidad es de 1,8 por cada mujer.

**Tabla 1.** Distribución de los pacientes según edad y sexo diagnosticados con fibrosis quística en el Hospital Pediátrico Provincial Docente Hermanos Cordové de Manzanillo.

Grupos de edades	Sexo				Total		RM
	Masculino		Femenino		No	%	
	No	%	No	%			
0-4	2	7,4	0	0	2	7,2	1
5-9	2	7,4	2	7,2	4	14,8	1
10-14	7	26	3	11,1	10	37	2,6
+15	6	22,2	5	18,5	11	40,7	1,2
Total	17	63	10	37	27	100	1,8

Fuente: historia clínica

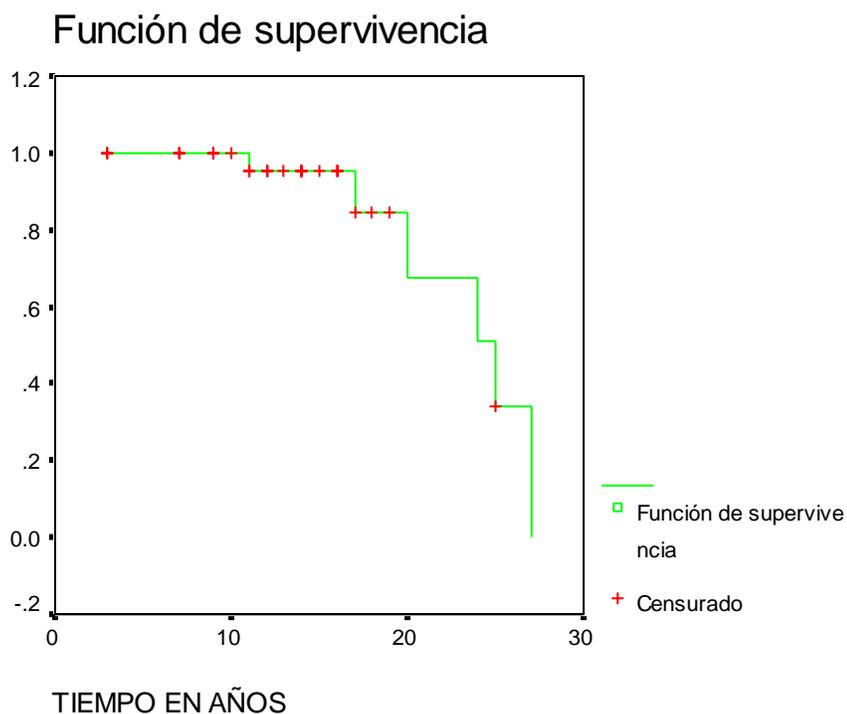
La tabla 2 muestra que predominó la variante  $\Delta F508$  (heterocigótica), representada por 12 casos, siendo el 44,4 % del total de pacientes, se detectaron 9 casos en los cuales no se conoce la variante genética, lo que representa un 33,3 %.

**Tabla 2.** Distribución de los pacientes diagnosticados con fibrosis quística según variante genética.

Variantes genéticas	No	%
$\Delta F508$ (heterocigótica)	12	44,4
R 334 W(Hocigotico)	2	7,4
G5434 heterocigótica	1	3,7
$\Delta F 588$ homocigótico	2	7,4
$\Delta F508$ G 542 4 heterocigótica	1	3,7
No realizados	9	33,3
Total	27	100

Fuente: historia clínica

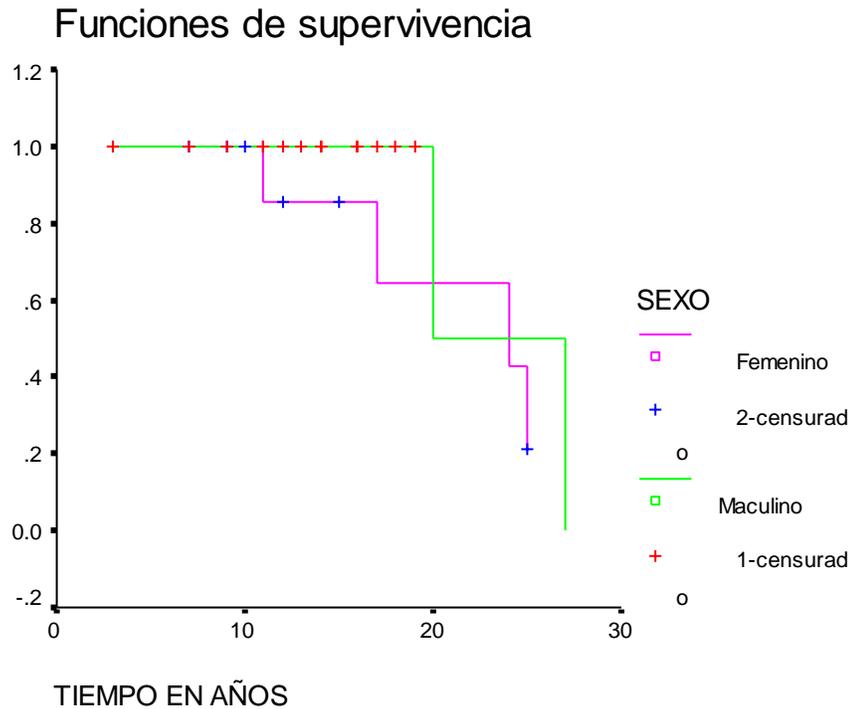
**Gráfico 1:** la media de supervivencia de los pacientes con fibrosis quística desde el diagnóstico y comienzo del tratamiento de la enfermedad en 30 años del servicio es de 21,45 años, apreciamos que a los 15 años del diagnóstico de la enfermedad la supervivencia está en el 95.



Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior
Media			
21,451	1,601	18,314	24,589

El Gráfico 2 evidencia que el sexo femenino muestra una supervivencia mayor que el sexo masculino, la prueba de log-Rank evidencia que no existen diferencias estadística significativas entre las curvas de ambos sexos ( $p > 0.005$ ).

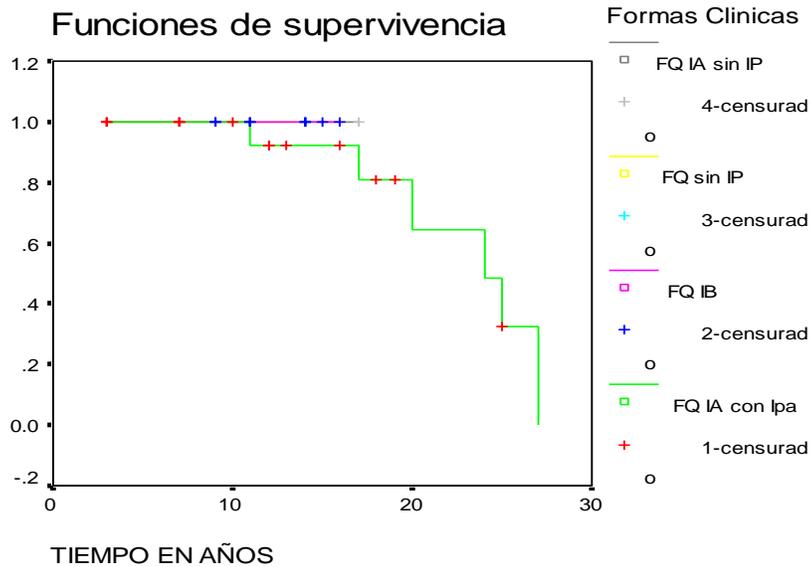
**Gráfico 2.** Supervivencia según el sexo



	Chi-cuadrado	Gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	2,240	1	,134

El Gráfico 3 muestra que la forma clínica FQ IA con Ipa es la de menor supervivencia, que se diferencia de resto de las formas clínicas, no existiendo diferencias estadísticas significativas. ( $p > 0.005$ )

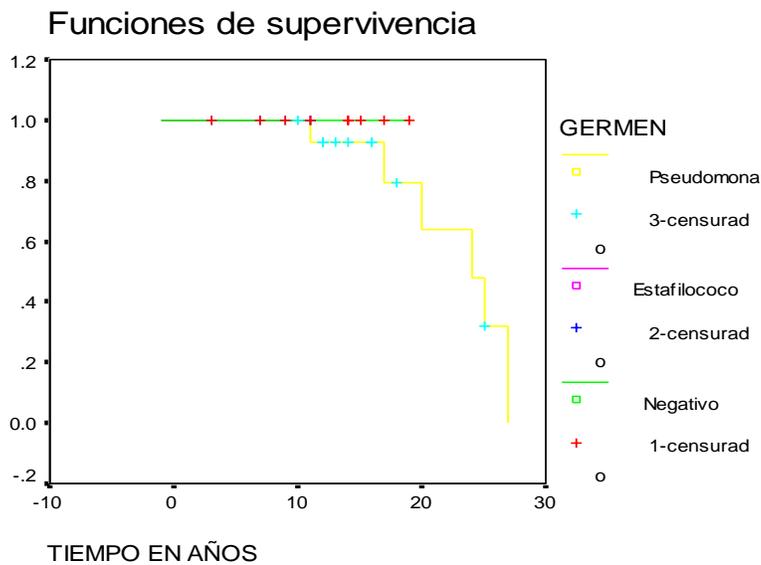
**Grafico 3.** Supervivencia según formas clínicas de la fibrosis quística.



**p>0.05**

Los pacientes con pseudónimas muestran una supervivencia menor, sin diferencias significativas entre las curvas de supervivencia ( $p>0,05$ ) como se muestra en el Gráfico 4.

**Gráfico 4.** Supervivencia según presencia de gérmenes.



**p>0.05**

## DISCUSIÓN

La fibrosis quística es una enfermedad que afecta la calidad de vida y la supervivencia de los individuos. Esta última, en el momento actual, se ha elevado gracias a la intervención precoz y agresiva de las complicaciones, el tratamiento nutricional riguroso y el desarrollo de centros con enfoque multidisciplinario, basados en algoritmos de tratamiento. <sup>(12, 29, 30)</sup>

Puppo et al.<sup>(29)</sup> en un estudio de 26 años describieron que el 60 % de 48 niños se diagnosticaron antes del año de edad, el 57,8 % pertenecen al sexo masculino y el 84,4 % de color de piel blanco, queda demostrado la prevalencia del sexo masculino al igual que en esta investigación, no siendo así el color de la piel, debido a que predominaron los pacientes de color de piel mestiza.

En un análisis realizado por Sánchez Infante et al. <sup>(1)</sup> en el Hospital Pediátrico Universitario "William Soler" predominaron los pacientes masculinos (62,5 %), dato que coincide con los resultados de este trabajo, sin embargo Sánchez Infante et al. <sup>(1)</sup> encontró mayor cantidad de pacientes de apariencia racial blanca (88,5 %) y menores de un año (77,8 %), resultados que no coinciden con los de la presente investigación.

La variante genética más frecuente en la muestra de estudio es la delta  $\Delta F508$  (heterocigótica). Su frecuencia es variable de acuerdo a la población, su predominio coincide en algunos casos y difiere en otros al compararlo con algunos reportes, en los cuales existen valores promedio entre 48-50 % en España; 66 % en Cuba; 47,8 % en México; 60,9 % en Argentina y 35,4 % en Brasil <sup>(15)</sup>. Esta mutación provoca una alteración en el proceso postranscripcional de la proteína, con una disminución del tráfico de la proteína madura, desde el aparato de Golgi a la superficie celular apical. La delección de la fenilalanina en la posición 508 ( $\Delta F508$ ) es la mutación más frecuente (clase II). <sup>(6, 10)</sup>

En poblaciones como la caucásica, en la cual la mutación  $\Delta F508$  es sumamente frecuente, en el gen CFTR ( $\Delta F508$ , G542X) se detecta del 85-90 % de los alelos FQ. Estudios extensos para la identificación de marcadores moleculares, dentro y fuera del gen CFTR, han revelado que ciertas mutaciones como la  $\Delta F508$ , G542X y N1303K se encuentran asociadas con haplotipos únicos, lo que sugiere que cada una de ellas se derivó de un mismo evento mutacional. Con base en el análisis de haplotipos se ha sugerido que la mutación  $\Delta F508$  se originó en Europa, mientras que la G542X fue introducida a España por los fenicios. Esto confirma que, debido a la colonización por lo europeos y los españoles de las Américas, estas dos mutaciones sean las de mayor frecuencia, como lo encontrado en este estudio a pesar de predominar los pacientes de apariencia racial mestiza. <sup>(10, 17, 24)</sup>

Como enfermedad genética frecuente en la raza caucásica, la mayor parte estos enfermos son de tez blanca y con antecedentes en sus familias de ancestros de inmigrantes españoles y es poco común entre orientales y negros africanos. Aun cuando la tríada clínica clásica de la FQ comprende la enfermedad pulmonar, de las glándulas sudoríparas y del páncreas, esta afección es en realidad multisistémica con efectos patológicos en una amplia gama de órganos que poseen tejido epitelial que incluye el tracto gastrointestinal. Se considera existe una alteración de una proteína reguladora de conductancia transmembrana (CFTR), que es un canal de cloruro inducido por un AMP cíclico que se encuentra normalmente en la porción apical de la mayoría de las células epiteliales. (4, 26, 30)

Se plantea que el 85 % de los pacientes con FQ presentan insuficiencia pancreática y se sugiere que los factores genéticos influyen en el grado de enfermedad pancreática y su ritmo de progreso; ha sido comprobado que existe una gran correlación con la presencia de la mutación más común  $\Delta F508$ , dado que el 99 % de los casos homocigotos para dicha mutación tenían insuficiencia pancreática. (10, 15, 20)

En más del 90 % de los pacientes con FQ el desenlace de la enfermedad depende de las complicaciones pulmonares, aunque parece existir una asociación directa entre el grado de desnutrición y la gravedad de la enfermedad pulmonar, y se ha reconocido que los pacientes con insuficiencia pancreática tienen una mayor supervivencia. (12, 16)

Es difícil manejar la alimentación de estos enfermos que habitualmente presentan mal apetito por el estado infeccioso pulmonar y la sensación de saciedad dada por la ingesta permanente de secreciones espesas e infectadas unido a que habitualmente tienen vaciamiento gástrico lento y presentan mayor frecuencia de reflujo gastroesofágico que les producen esofagitis.

En el estudio realizado los pacientes que presentan desnutrición tienen la función respiratoria severamente afectada. Parece que las manifestaciones digestivas de la FQ y las carencias nutricionales ocupan un lugar determinante en la supervivencia y en una mejor calidad de vida. Esto conduce a una actitud terapéutica más específica sobre el plano digestivo y nutricional. Un defecto en el transporte epitelial del cloro genera una elevada viscosidad de las secreciones de las glándulas exocrinas, que provoca la obstrucción de los conductos biliares y pancreáticos, el intestino y los bronquios. (4, 7, 11)

Estas alteraciones favorecen la aparición de un cuadro clínico caracterizado por enfermedad crónica sino pulmonar, con colonización o infección persistente de las vías aéreas, alteraciones gastrointestinales y nutricionales como íleo meconial, insuficiencia pancreática, cirrosis biliar y fallo del crecimiento en grados variables, síndrome de pérdida de sal y azoospermia obstructiva. (2, 9)

A pesar de ser la FQ una enfermedad multisistémica, las manifestaciones respiratorias son la principal causa de morbilidad y mortalidad. Alrededor de la mitad de los niños con esta patología acuden por primera vez a la consulta médica porque presentan tos, respiración sibilante e infecciones del tracto respiratorio. Esta sintomatología fue la más frecuente en los casos estudiados y coincide con lo encontrado en otros estudios realizados en Cuba, donde ha alcanzado hasta el 40 % entre los enfermos. (1, 4, 10)

La infección respiratoria crónica persistente puede ser inicialmente causada por *Staphylococcus aureus*, pero al final coloniza *Pseudomona aeruginosa*. En los casos estudiados el germen responsable de la mayor cantidad de infecciones respiratorias fue *Pseudomona aeruginosa*, al igual que lo encontrado en los reportes de la literatura. (1, 30)

La mortalidad se plantea que es mayor en las clases pobres, y cuando el enfermo está expuesto al tabaquismo u otros polutantes. También se incrementa cuando la infección por *pseudomona* se cronifica, si no hay adherencia al tratamiento, y si la ingestión de calorías no cubre los requerimientos incrementados en estos pacientes. (23, 28)

Para Cuba, en el periodo 2001-2008, se describe un promedio anual de fallecidos de 3,75; de ellos el 33,3 % ocurre en los menores de un año. (30)

El ejercicio físico desempeña un papel primordial, siendo la forma física un factor predictivo de supervivencia muy importante. El ejercicio favorece la limpieza de las vías aéreas, mejora los parámetros cardiovasculares y proporciona bienestar psicológico. Es fundamental concienciar al paciente y a la familia para que la fisioterapia se convierta en un hábito de vida.

Cuba tiene un trabajo sostenido en el seguimiento multidisciplinario de estos enfermos. El estado cubano garantiza, de forma gratuita, los medicamentos fundamentales para el tratamiento de esta enfermedad, así como una dieta diferenciada que garantice el aporte nutricional necesario, lo cual repercute en la supervivencia de estos enfermos.

## CONCLUSIONES

En los niños con diagnóstico de FQ, predominó el grupo etario mayor de 15 años, el sexo masculino, color de la piel mestiza, la edad de aparición de los primeros síntomas que prevaleció fue entre 1 y 4 años mientras que la edad al diagnóstico con mayor incidencia fue durante el primer año de vida. En el estado nutricional, el predominio estuvo en los pacientes con cifras inferiores a las normales (bajo peso y desnutridos) coincidiendo con los pacientes que presentaron patologías digestivas. La variante genética de mayor incidencia en el estudio realizado resultó ser la F508 del tipo heterocigótica. La forma clínica de la FQ que prevaleció en el estudio fue la patología pulmonar y el tipo de germen aislado predominante en la muestra estudiada fue la *Pseudomona aeruginosa* con colonización permanente. Según el puntaje clínico de Schwachman – Kulczicky, en la muestra estudiada prevaleció la clasificación de buen estado clínico. El promedio de supervivencia de los pacientes con fibrosis quística es de 21,4, no existiendo diferencias significativas según sexo, formas clínicas y tipos de gérmenes

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Sánchez Infante S, Razón Behar R, Ramos Carpenter LT, Barreiro Paredes B, Reyes López C, Cantillo Gámez H, et al. Fibrosis quística en niños y su seguimiento durante 40 años (1977-2017). Rev Cubana Pediatr [Internet]. 2019 [citado 25 Ene 2019]; 91(3):1-15. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v91n3/1561-3119-ped-91-03-e882.pdf>
2. Álvarez Ortega S, Serrano Gómez D. Diabetes mellitus en pacientes pediátricos con fibrosis quística. Revista electrónica trimestral de Enfermería [Internet]. 2019 [citado 25 Ene 2019]; 18(54): 533-547. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/eg/v18n54/1695-6141-eg-18-54-533.pdf>
3. Sánchez Cárdenes Z. Fibrosis Quística: Estudio de 13 casos en el Hospital Universitario de Canarias [Internet]. Tenerife-España: Universidad de La Laguna. Facultad de Ciencias de la Salud; 2017 [citado 25 Ene 2019]. Disponible en: <https://riull.ull.es/xmlui/bitstream/handle/915/5379/Fibrosis%20Quistica%20e%20studio%20de%2013%20casos%20en%20el%20Hospital%20Universitario%20de%20Canarias.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
4. Llull-Tombo C, Fonseca-Hernández M, García-Rodríguez I, Yanes-Macías J, Tió-González D, León-Rayas Y. Caracterización de pacientes con fibrosis quística en consulta multidisciplinaria. Revista Finlay [Internet]. 2020 [citado 25 Ene 2019]; 10(1):33-40. Disponible en: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/778>

5. Guerra-Morillo O, Rabasco-Álvarez AM, González-Rodríguez ML. Fibrosis Quística: tratamiento actual y avances con la nanotecnología. *Ars Pharm* [Internet]. 2020 [citado 25 Ene 2019]; 61(2): 81-96. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/ars/v61n2/2340-9894-ars-61-02-81.pdf>
6. Comité Nacional de Neumonología, Comité Nacional de Nutrición, Comité Nacional de Gastroenterología, Grupo de Trabajo de Kinesiología. Guía de diagnóstico y tratamiento de pacientes con fibrosis quística. Actualización. *Arch Argent Pediatr* [Internet]. 2021 [citado 25 Ene 2019]; 119(1): 17-35. Disponible en: [https://www.sap.org.ar/uploads/archivos/general/files\\_supl\\_fibrosisquistica\\_29-12pdf\\_1607109039.pdf](https://www.sap.org.ar/uploads/archivos/general/files_supl_fibrosisquistica_29-12pdf_1607109039.pdf)
7. Bravo M P, Balboa P, Torrejón C, Bozzo R, Boza ML, Contreras I, et al. Bone mineral density, lung function, vitamin D and body composition in children and adolescents with cystic fibrosis: a multicenter study. *Nutr Hosp* [Internet]. 2018 [citado 25 Ene 2019]; 35(4): 789-795. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/nh/v35n4/1699-5198-nh-35-04-00789.pdf>
8. Balinotti JE, Chang DV, Lubovich S, Rodríguez V, Zaragoza S, Escobar N, et al. Evolución de la función pulmonar en niños con fibrosis quística durante los primeros 3 años de vida. *Arch Argent Pediatr* [Internet]. 2019 [citado 25 Ene 2019]; 117(5): 323-329. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/aap/v117n5/v117n5a08.pdf>
9. Gartner S, Mondéjar-López P, Asensio de la Cruz O. Protocolo de seguimiento de pacientes con fibrosis quística diagnosticados por cribado neonatal. *An Pediatr* [Internet]. 2019 [citado 25 Ene 2019]; 90(4): 1-10. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-pdf-S1695403318305393>
10. Labrada Despaigne A. Fibrosis quística del adulto y cirugía laparoscópica. *Rev Cub Anest Rean* [Internet]. 2019 [citado 25 Ene 2019]; 18(1): 1-9. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/scar/v18n1/1726-6718-scar-18-01-e475.pdf>
11. Saza Mejía LM, Soler Barrera JN. Dificultades en el proceso diagnóstico de una cohorte con fibrosis quística en Colombia [internet]. Bogotá-Colombia: Universidad del Rosario. Facultad de Medicina; 2018[citado 25 Ene 2019]. Disponible en: <https://repository.urosario.edu.co/bitstream/handle/10336/18189/FQ%20final%20para%20UR.pdf;jsessionid=0BA110292FDCB1423112B49D77FD8811?sequence=1>
12. Santana Hernández EE, Tamayo Chang VJ, Collazo Mesa T, López Reyes I, Feria Estrada F, Rodríguez Cala F. Caracterización clínica y genética de la fibrosis quística en la provincia de Holguín. *Rev Cubana Pediatr* [Internet]. 2017 [citado 25 Ene 2019]; 89(2): 136-144. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v89n2/ped04217.pdf>

13. Gartner S. Nuevos tratamientos para la Fibrosis Quística. Medicina respiratoria [Internet]. 2015 [citado 25 Ene 2019]; 8(3): 49-58. Disponible en: <http://www.neumologiaysalud.es/descargas/R8/R83-4.pdf>
14. Collazo Mesa T. Fibrosis Quística: mutaciones más frecuentes en la población mundial. Rev Cubana Invest Bioméd [Internet]. 2008 [citado 25 Ene 2019]; 27(2):1-10. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ibi/v27n2/ibi04208.pdf>
15. Ascurra M, Valenzuela A, Salinas M, Rodríguez S, Porzio G, Ortiz L, et al. Incidencia de la fibrosis quística en Paraguay. Pediatr [Internet]. 2019 [citado 25 Ene 2019]; 46(1): 6-10. Disponible en: <http://scielo.iics.una.py/pdf/ped/v46n1/1683-9803-ped-46-01-6.pdf>
16. López De Volder MA, Pioli V, Breglia N, Teves S, Degrossi J. Comparación de medios de cultivo selectivos para el aislamiento de especies del Taxón K perteneciente al complejo Burkholderia cepacia. Ars Pharm [Internet]. 2019 [citado 25 Ene 2019]; 60(2): 93-100. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2340-98942019000200093](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2340-98942019000200093)
17. Aquino R, Gonzáles E, Samaniego S, Rivera J, Cedeño V, Urbina Y, et al. Caracterización molecular de bacterias patógenas de las vías respiratorias de pacientes peruanos con fibrosis quística. Rev Peru Med Exp Salud Publica Pharm [Internet]. 2017 [citado 25 Ene 2019]; 34(3): 423-35. Disponible en: <https://www.scielosp.org/article/rpmesp/2017.v34n3/423-435>
18. Silva C M, Valdés P C. Manejo de la rinosinusitis crónica en pacientes con fibrosis quística. Rev. Otorrinolaringol. Cir. Cabeza Cuello [Internet]. 2015 [citado 25 Ene 2019]; 75: 295-300. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/288685776\\_Manejo\\_de\\_la\\_rinosinusitis\\_cronica\\_en\\_pacientes\\_con\\_fibrosis\\_quistica/fulltext/56981c4b08ae1c427905423b/Manejo-de-la-rinosinusitis-cronica-en-pacientes-con-fibrosis-quistica.pdf](https://www.researchgate.net/publication/288685776_Manejo_de_la_rinosinusitis_cronica_en_pacientes_con_fibrosis_quistica/fulltext/56981c4b08ae1c427905423b/Manejo-de-la-rinosinusitis-cronica-en-pacientes-con-fibrosis-quistica.pdf)
19. Cerqueira Andrade R, Silva e Silva CM da, Lima Diniz da Silva AL, Ramos Haun S, Alves de Souza V, Souza Ezequiel DJ. Fisioter Pesqui [Internet]. 2018 [citado 25 Ene 2019]; 25(2): 143-150. Disponible en: [https://www.scielo.br/pdf/fp/v25n2/en\\_2316-9117-fp-25-02-143.pdf](https://www.scielo.br/pdf/fp/v25n2/en_2316-9117-fp-25-02-143.pdf)
20. Morales Múnica OL, Rosero Ascuntar CA, Cuellar Santaella MA, Aristizábal Serna EA, Niño Serna LF, Villegas Castaño A. Utilidad de los criterios de Murray para el procesamiento de esputo en pacientes con fibrosis quística. Laboratorio de Infectados de la Universidad de Antioquia (Medellín/Colombia). Rev Infect [Internet]. 2020 [citado 25 Ene 2019]; 24(4): 229-233. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/inf/v24n4/0123-9392-inf-24-04-229.pdf>
21. Prieto CI, Palau MJ, Martina P, Achiary C, Achiary A, Bettioli M, et al. Cystic Fibrosis Cloud database: Un Sistema informático para el almacenamiento y

- manejo de datos Clínicos y microbiológicos del paciente con fibrosis quística. Rev Argent Microbiol [Internet].2016 [citado 25 Ene 2019]; 48(1): 27-37. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-argentina-microbiologia-372-pdf-S0325754115001613>
22. Castilla Barrios G. Epidemiología de infecciones respiratorias en pacientes con Fibrosis Quística en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Rev. Peru. Pediatr [Internet].2008 [citado 25 Ene 2019]; 61(2): 82-89. Disponible en: <https://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/rpp/v61n2/pdf/a02v61n2.pdf>
  23. Gartner S, Salcedo Posadas A, García Hernández G. Enfermedad respiratoria en la fibrosis quística. Protoc diagn ter pediatr [Internet].2017 [citado 25 Ene 2019]; 1: 299-319. Disponible en: [https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/19\\_enfermedad\\_fq\\_0.pdf](https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/19_enfermedad_fq_0.pdf)
  24. Lentini E, López Millán A, Guercio AM, Villarías N, Navarta LM, Akil T. Pesquisa neonatal en fibrosis quística: un modelo de coordinación multidisciplinaria. Ha llegado la hora de los centros de fibrosis quística. Revista de la Asociación Médica Argentina [Internet].2015 [citado 25 Ene 2019]; 128(3): 23-28. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-835475?lang=es>
  25. Ramos Rodriguez V, Abreu Suárez G, Fuentes Fernández G, Portuondo Leyva R, Moreno Mora T, Ramírez García B, et al. Características de los cuidadores principales de niños y adolescentes con fibrosis quística. Rev Cubana Pediatr [Internet]. 2019 [citado 25 Ene 2019]; 91(1): 1-12. Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/460>
  26. Yuriko Masukawa M, Batalho Veríssimo G, Vianello Richtzenhain MH, Linardi A. Drug interactions in children with respiratory diseases in the pediatric unit of a teaching hospital in Brazil. Rev Cubana Pediatr [Internet]. 2016 [citado 25 Ene 2019]; 88(2): 166-181. Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/106>
  27. López Neyra A, Lamas Ferreiro A. Fibrosis quística y sus manifestaciones respiratorias. Pediatr Integral [Internet]. 2021 [citado 25 Ene 2019]; 25(2): 91-100. Disponible en: [https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2021/xxv02/04/n2-091-100\\_AlejanLopez.pdf](https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2021/xxv02/04/n2-091-100_AlejanLopez.pdf)
  28. Castaños C, Pereyro S, Rentería F. Guía de diagnóstico y tratamiento de pacientes con fibrosis quística. Actualización. Arch Argent Pediatr [Internet]. 2021 [citado 25 Ene 2019]; 119(1): 17-35. Disponible en: [https://www.sap.org.ar/uploads/archivos/general/files\\_supl\\_fibrosisquistica\\_2\\_9-12pdf\\_1607109039.pdf](https://www.sap.org.ar/uploads/archivos/general/files_supl_fibrosisquistica_2_9-12pdf_1607109039.pdf)
  29. Puppo H, Von Oetinger A, Benz E, Torres-Castro R, Zagolín M, Lina Boza M, et al. Caracterización de la capacidad física en niños del Programa Nacional de Fibrosis Quística de Chile. Rev Chil Pediatr [Internet]. 2018 [citado 25 Ene

2019]; 89(5): 638-643. Disponible en:  
<https://scielo.conicyt.cl/pdf/rcp/v89n5/0370-4106-rcp-00812.pdf>

30. Fuentes Fernández G, Abreu Suárez G, Pérez Brunet AP, González Valdés JA, Portuondo Leyva R. Caracterización de la fibrosis quística en el primer año de vida. Rev Cubana Pediatr [Internet]. 2014 [citado 2021 Sep 28]; 86(4): 423-432. Disponible en:  
[http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75312014000400003&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312014000400003&lng=es)