

**DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PARA-CLÍNICAS  
DE PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA EN CARTAGENA DE INDIAS.**

**FRANCISCO JAVIER BARÓN TORRES.  
Médico.**

**UNIVERSIDAD DE CARTAGENA  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA  
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA  
CARTAGENA, COLOMBIA  
2014**

**DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PARA-CLÍNICAS  
DE PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA EN CARTAGENA DE INDIAS.**

**FRANCISCO JAVIER BARÓN TORRES.  
Médico.**

**ASESORES:  
DORIS ESTHER GÓMEZ CAMARGO. MSc. Ph. D.  
Docente, Universidad de Cartagena  
Grupo UNIMOL**

**UNIVERSIDAD DE CARTAGENA  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA  
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA  
CARTAGENA, COLOMBIA  
2014**

**Nota de aceptación:**

---

---

---

---

  

---

  

---

  

---

  

---

Cartagena, 14 de Agosto del 2014.

Cartagena, 14 de Agosto del 2014.

**Doctora.**

**RITA MAGOLA SIERRA MERLANO. Méd. Ph. D.**

Jefe Departamento de Posgrado y Educación continua.

Facultad de Medicina.

Universidad de Cartagena.

L. C.

La presente tiene como fin el dar a conocer la nota cuantitativa del informe final del proyecto de investigación: DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PARA-CLÍNICAS DE PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA EN CARTAGENA DE INDIAS.

Realizado por el estudiante de postgrado: FRANCISCO JAVIER BARÓN TORRES, del programa de: ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA.

Calificación obtenida: \_\_\_\_\_

Atentamente,

---

**DORIS ESTHER GÓMEZ CAMARGO. MSc. Ph. D.**

Profesor titular.

Directora Regional del Doctorado en Medicina Tropical - SUE Caribe.

Facultad de Medicina.

Universidad de Cartagena.

---

**DORIS ESTHER GÓMEZ CAMARGO. MSc. Ph. D.**

Profesor titular.

Directora Regional del Doctorado en Medicina Tropical - SUE Caribe.

Facultad de Medicina.

Universidad de Cartagena.

Cartagena, 14 de Agosto del 2014.

**Doctor.**

**CARLOS MONERIZ PRETELL. Ph. D.**

Jefe Departamento de Investigaciones.

Facultad de Medicina.

Universidad de Cartagena.

L. C.

Cordial saludo.

Por medio de la presente, autorizo que nuestro trabajo de investigación titulado: **DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PARA-CLÍNICAS DE PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA EN CARTAGENA DE INDIAS**, realizado por **FRANCISCO JAVIER BARÓN TORRES**, bajo la asesoría de **DORIS ESTHER GÓMEZ CAMARGO**, sea digitalizado y colocado en la web en formato PDF, para la consulta de toda la comunidad científica. Lo anterior es exigencia de la rectoría de la Universidad de Cartagena según circular 021 de la vicerrectoría académica de la Universidad de Cartagena del 28 de agosto del 2012:

**Atentamente,**

---

**FRANCISCO JAVIER BARÓN TORRES. Méd.**

ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA

C.C. 73201681

---

**DORIS ESTHER GÓMEZ CAMARGO. MSc. Ph. D.**

Profesor titular.

Directora Regional del Doctorado en Medicina Tropical - SUE Caribe.

Facultad de Medicina.

Universidad de Cartagena.

Cartagena, 14 de Agosto del 2014.

**Doctor.**

**CARLOS MONERIZ PRETELL. Ph. D.**

Jefe Departamento de Investigaciones.

Facultad de Medicina.

Universidad de Cartagena.

L. C.

Cordial saludo.

A través de la presente cedemos los derechos de propiedad intelectual del trabajo de investigación de nuestra autoría titulado: **DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PARA-CLÍNICAS DE PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA EN CARTAGENA DE INDIAS**, realizado por **FRANCISCO JAVIER BARÓN TORRES**, bajo la asesoría de **DORIS ESTHER GÓMEZ CAMARGO**, a la Universidad de Cartagena para la consulta y préstamos a la biblioteca únicamente con fines académicos y/o investigativos descartándose cualquier fin comercial, permitiendo de esta manera su acceso al público. Esto exonera a la Universidad por cualquier reclamo de tercero que invoque autoría de la obra. Lo anterior es exigencia de la rectoría de la Universidad de Cartagena circular 021 de la vicerrectoría académica de la Universidad de Cartagena del 28 de agosto del 2012:

Hago énfasis de que conservamos el derecho como autores de registrar nuestra investigación como obra inédita y la facultad de poder publicarlo en cualquier otro medio.

**Atentamente,**

---

**FRANCISCO JAVIER BARÓN TORRES. Méd.**

ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA

C.C. 73201681

---

**DORIS ESTHER GÓMEZ CAMARGO. MSc. Ph. D.**

Profesor titular.

Directora Regional del Doctorado en Medicina Tropical - SUE Caribe.

Facultad de Medicina.

Universidad de Cartagena.

Cartagena, 14 de Agosto del 2014.

**Doctor.**

**CARLOS MONERIZ PRETELL. Ph. D.**

Jefe Departamento de Investigaciones.

Facultad de Medicina.

Universidad de Cartagena.

L. C.

Cordial saludo.

Con el fin de optar por el título de: ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA, he presentado a la Universidad de Cartagena el trabajo de grado titulado: DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PARA-CLÍNICAS DE PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA EN CARTAGENA DE INDIAS.

Por medio de este escrito autorizo en forma gratuita y por tiempo indefinido a la Universidad de Cartagena para situar en la biblioteca un ejemplar del trabajo de grado, con el fin de que sea consultado por el público.

Igualmente autorizo en forma gratuita y por tiempo indefinido a publicar en forma electrónica o divulgar por medio electrónico el texto del trabajo en formato PDF con el fin de que pueda ser consultado por el público.

Toda persona que consulte ya sea en la biblioteca o en medio electrónico podrá copiar apartes del texto citando siempre la fuente, es decir el título y el autor del trabajo. Esta autorización no implica renuncia a la facultad que tengo de publicar total o parcialmente la obra. La Universidad no será responsable de ninguna reclamación que pudiera surgir de terceros que reclamen autoría del trabajo que presento

Lo anterior es exigencia de la rectoría de la Universidad de Cartagena según circular 021 de la vicerrectoría académica de la Universidad de Cartagena del 28 de agosto del 2012:

**Atentamente,**

---

**FRANCISCO JAVIER BARÓN TORRES. Méd.**

ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA

C.C. 73201681

---

**DORIS ESTHER GÓMEZ CAMARGO. MSc. Ph. D.**

Profesor titular.

Directora Regional del Doctorado en Medicina Tropical - SUE Caribe.

Facultad de Medicina.

Universidad de Cartagena.

Cartagena, 14 de Agosto del 2014.

Señores

**REVISTA CIENCIAS BIOMEDICAS**

Departamento de Investigaciones

Facultad de Medicina

Universidad de Cartagena

Estimados señores:

Es mi deseo que el informe final del trabajo de grado: DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PARA-CLÍNICAS DE PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA EN CARTAGENA DE INDIAS, que realizado en conjunto con mis asesores y del cual los abajo firmantes somos autores:

SI, sea considerado, evaluado editorialmente y revisado por pares y publicado en la REVISTA CIENCIAS BIOMEDICAS, órgano de información científica de la Facultad de MEDICINA DE LA Universidad de Cartagena.

NO, sea considerado, evaluado editorialmente y revisado por pares y publicado en la REVISTA CIENCIAS BIOMEDICAS, órgano de información científica de la Facultad de MEDICINA DE LA Universidad de Cartagena.

**Atentamente,**

---

**FRANCISCO JAVIER BARÓN TORRES. Méd.**  
ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA  
C.C. 73201681

---

**DORIS ESTHER GÓMEZ CAMARGO. MSc. Ph. D.**  
Profesor titular.  
Directora Regional del Doctorado en Medicina Tropical - SUE Caribe.  
Facultad de Medicina.  
Universidad de Cartagena.



## **AGRADECIMIENTOS**

Este estudio fue posible gracias a la colaboración de varios miembros del grupo de investigación UNIMOL, quienes participaron en la dirección, organización y obtención de datos de los pacientes incluidos. Expresando por ello gratitud ante el trabajo realizado por el Médico, Patólogo Javier Baena del Valle encargado durante su internado en Investigación de la realización de los estudios microbiológicos de los pacientes, a la bióloga, magister en genética, Dacia Malambo García por la consejería especializada realizada a pacientes y familiares, al médico y estudiante doctoral Gustavo Mora García, quien aportó en la obtención de los resultados de la espirometría y estado nutricional de los pacientes y en la organización del presente trabajo junto a María Stephany Ruíz Díaz, médico interno en Ciencias e Investigación y un especial agradecimiento a la Dra. Doris Gómez Camargo, directora regional del Doctorado de Medicina Tropical y del grupo UNIMOL, docente de la Universidad de Cartagena, quien dirigió a cada uno de los miembros del grupo para la producción de este trabajo. Agradezco la asesoría prestada por el Dr. José Miguel Escamilla, Neumólogo Pediatra y docente de la Universidad de Cartagena, quien hizo la tutoría de los aspectos clínicos del trabajo, pediatra de algunos de los pacientes que asisten al Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja (27% de los pacientes), sin su ayuda no hubiese sido posible la ejecución de este proyecto. Igualmente al Dr. Fabio Anaya, Neumólogo, Pediatra de muchos de los pacientes atendidos en la clínica San Juan de Dios (73%), quien también en su momento colaboró en el inicio del programa de atención hacia los afectados por la patología.

### **CONFLICTO DE INTERESES:**

Algunos integrantes que hicieron parte de este estudio asistieron a eventos relacionados con la enfermedad gracias a la financiación de Industrias Farmacéuticas.

### **FINANCIACIÓN:**

Todos los procedimientos realizados para este estudio fueron financiados por la Universidad de Cartagena sin la financiación de particulares.

## DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PARA-CLÍNICAS DE PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA EN CARTAGENA DE INDIAS.

### DESCRIPTION OF CLINICAL AND LABORATORY FEATURES OF CYSTIC FIBROSIS PATIENTS FROM CARTAGENA DE INDIAS.

Barón Torres Francisco Javier(1)  
Ruíz Díaz María Stephany(2)  
Mora García Gustavo José (3)  
Escamilla Arrieta José Miguel (4)  
Gómez Camargo Doris Esther (5)

- (1) Estudiante Posgrado Pediatría. Universidad de Cartagena.
- (2) Médico interno en Ciencias e Investigación. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena.
- (3) Estudiante Doctoral de Medicina Tropical. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena.
- (4) Docente Posgrado Pediatría. Universidad de Cartagena
- (5) Directora Doctorado Medicina Tropical SUE Caribe. Universidad de Cartagena

## RESUMEN

**Introducción:** La Fibrosis Quística (FQ) es la enfermedad hereditaria autosómica recesiva más común en poblaciones de origen europeo. En Colombia se estimó una frecuencia de 78 casos por año. La enfermedad cursa con un cuadro clínico crónico con manifestaciones principalmente respiratorias y gastrointestinales. **Problema:** En Cartagena se han descrito algunas variables clínicas de pacientes con fibrosis quística sin embargo se hace necesario un registro sistemático de las características clínicas y paraclínicas de estos pacientes. Se planteó la pregunta ¿cómo son las características clínicas y paraclínicas de la población con FQ en Cartagena de Indias? **Metodología:** se realizó un estudio descriptivo en pacientes con diagnóstico de FQ. Se incluyeron datos sociodemográficos, características clínicas y nutricionales, estudios microbiológicos, genéticos y de función pulmonar. **Resultados:** Se incluyó un total de 26 pacientes, con un promedio de edad de  $11,9 \pm 5,3$  años. Las medias de peso, talla e IMC fueron de  $35 \pm 17,6$  Kg,  $139,9 \pm 28,1$  cm y  $16,5 \pm 2,9$  Kg/m<sup>2</sup>, respectivamente. La malabsorción - esteatorrea (65,4%) y la neumonía recurrente (46,2%) fueron las manifestaciones clínicas más frecuentes. 71,4% cursó con infección por *Pseudomonas aeruginosa*. DF508 fue la mutación más frecuente (47,2%), y un 5,6% (n=2) fueron heterocigotos DF508/S549R. **Discusión:** Se observó una temprana edad de diagnóstico. La mayoría de las manifestaciones clínicas encontradas se corresponden con el fenotipo clásico de

fibrosis quística. Los hallazgos genéticos corresponden al primer reporte de la mutación S549R en el Caribe Colombiano.

**PALABRAS CLAVES:** Fibrosis quística, Proteína CFTR, *Pseudomonas aeruginosa*, Región del Caribe.

## SUMMARY

**Introduction:** Cystic Fibrosis (CF) is the most common recessive autosomic inherited disease in European Populations. A frequency of 78 cases/year was estimated in Colombia. The disease behaves as a chronic affection of airways and gastrointestinal system. **Problem:** Some clinical features of CF patients have been described in Cartagena, however a systematic registry of clinical and laboratory data of these patients is needed. We posed the question, what are the clinical and laboratory characteristics of CF patients in Cartagena de Indias like? **Methods:** a descriptive study was performed on patients with the diagnosis of CF in Cartagena. Sociodemographic data, lung function, nutritional, clinical, microbiologic and genetic features were included. **Results:** A total of 26 patients were included, the mean age was  $11,9 \pm 5,3$  years. The mean of weight, height and BMI was  $35 \pm 17,6$  Kg,  $139,9 \pm 28,1$ cm and  $16,5 \pm 2,9$  Kg/m<sup>2</sup> respectively. The most common symptoms was malabsorption-steatorrhea (65,4%) and recurrent pneumonia (46,2%). 71,4% was colonized any time with *Pseudomonas aeruginosa*. DF508 was the most frequent mutation (47,2%), with 5,6% (n=2) being heterozygous DF508/S549R. **Discussion:** an early diagnosis age was observed. The majority of clinical features found in this study were the classic symptoms described for CF. Genetic data represent the first report of S549R in the Caribbean population of Colombia

**KEY WORDS:** Cystic Fibrosis, CFTR protein, *Pseudomonas aeruginosa*, Caribbean Region

## INTRODUCCIÓN

La Fibrosis Quística (FQ) es la enfermedad hereditaria autosómica recesiva más común en poblaciones de origen europeo, con una frecuencia de 1/2000-3500 nacidos vivos (1, 2). La enfermedad es ocasionada por mutaciones en el gen que codifica para el Regulador de la Conductancia Transmembrana de la Fibrosis Quística (CFTR, *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*), ubicado en 7q31.2. Actualmente se encuentran registradas 1974 mutaciones relacionadas con la enfermedad (3), divididas dentro de seis categorías dependiendo de sus efectos sobre la expresión y actividad (4, 5): I, II y III asociadas con el estado clínico, por la no expresión de la proteína activa, y

IV, V y VI, asociadas con un mejor pronóstico teniendo en cuenta que los canales presentan una actividad residual (4, 5). A pesar de que son muchas las mutaciones descubiertas, solo se conoce la importancia funcional de unas pocas (4, 6).

La FQ ocurre en países europeos con una frecuencia que oscila entre 1/1353 y 1/25000 nacidos vivos (7). La patología es menos frecuente en Africanos y Asiáticos, reportándose frecuencias desde 1/40000 hasta 1/350000 nacidos vivos(8, 9). En cuanto a Latinoamérica los datos reportados son variables, encontrándose frecuencias de la enfermedad en países como Brasil de 1/7576, Chile de 1/4000, Cuba de 1/5000, Ecuador de 1/11252 y Uruguay de 1/9600 nacidos vivos (10-15). Por otra parte, en países como Colombia a partir de datos obtenidos en otros países y con las aproximaciones estadísticas poblacionales y de natalidad del Departamento Administrativo Nacional de Estadísticas (DANE), se estimó para el año 2003, un total de 3145 pacientes con FQ en el país, con una frecuencia de 78 casos por año (16). Sin embargo, en la actualidad se está tratando de completar un censo nacional de los pacientes con FQ que permita unificar criterios e implementar medidas de control en todas le regiones.

La enfermedad se caracteriza por un cuadro clínico crónico con manifestaciones que incluyen enfermedad sinopulmonar crónica, anormalidades gastrointestinales y nutricionales, síndrome de pérdida de sal y anormalidades genitales en hombres (azoospermia obstructiva)(1, 4, 6, 17, 18).

Cuando la FQ fue descrita por primera vez, su progreso implicaba una vida corta y dolorosa. Históricamente la enfermedad fue relacionada con una corta expectativa de vida y con complicaciones recurrentes que conllevaban a condiciones de limitaciones físicas y discapacidad. Sin embargo, durante la segunda mitad del siglo XX los esfuerzos realizados para un mejor conocimiento de la patología fueron alentadores, trayendo consigo que para el año 2005 más del 35% de los pacientes con FQ superaban los 18 años de edad en los países industrializados (4). Al respecto, en Estados Unidos se observó un claro incremento de la expectativa de vida a partir de los años 70, pasando de una supervivencia que iba desde la mitad de la adolescencia hasta los 36-50 años de edad en la actualidad (1, 6)

Este incremento progresivo de la expectativa de vida en paciente con FQ durante los últimos 40 años se ha relacionado con la implementación de programas de detección temprana, tratamiento oportuno y seguimiento, que en conjunto reducen la frecuencia e intensidad de complicaciones multisistémicas, y principalmente retardan la infección crónica del tracto respiratorio con *Pseudomonas aeruginosa*. Estas mismas estrategias han mejorado la calidad de vida y significan un avance significativo en el abordaje de la enfermedad (19).

En Colombia se han llevado a cabo múltiples esfuerzos para mantener un registro de pacientes con FQ que facilite la implementación de estrategias para

la detección temprana y seguimiento (16). A través de estas iniciativas se han implementado programas regionales y nacionales que han contribuido en la reducción de las complicaciones asociadas a la enfermedad (i.e. sino-pulmonares, nutricionales) y también a una percepción de mejoramiento en la calidad y expectativa de vida, ésta última en la actualidad alcanza los 25 años de edad, con un 14,8% de la población que superaba los 18 años en el año 2010 (16)

El "Programa de atención integral al paciente con fibrosis quística y su familia" desarrollado por el grupo de investigación UNIMOL de la Universidad de Cartagena en más de una década de trabajo ha constituido una base de datos con 45 casos de residentes en esa ciudad y en varios municipios cercanos, mostrando resultados desde el punto de vista social y científico, promoviendo a partir de ello la creación de la primera fundación dedicada a los pacientes afectados por la enfermedad en el Caribe Colombiano, contribuyendo no solo a la atención de sus necesidades, sino también a un mejoramiento de la calidad de vida, así como a la identificación de las mutaciones y otros aspectos relacionados con la FQ (20).

En Cartagena de Indias se han descrito algunas variables clínicas en cerca de 32 casos de pacientes con FQ (16, 20, 21), y actualmente la asociación de Pacientes con FQ y sus fundaciones en Colombia, adelantan un registro de la población afectada (22). Este grupo de pacientes presenta diversas manifestaciones de la enfermedad, sin embargo, se desconocen en ella algunas características de importancia, por lo que se torna relevante caracterizar de manera sistemática e integral a los pacientes que cursan con esta afección, favoreciendo de esta forma a la implementación de medidas de identificación, control y seguimiento.

De esta manera, la realización de un registro de las características clínicas y paraclínicas de los pacientes de Cartagena podría dar luces de un mayor conocimiento del comportamiento de la enfermedad en los pacientes de la región, permitiendo una mejor atención a los síntomas frecuentes y mayor perspicacia en la sospecha diagnóstica temprana. La mejora en la edad de diagnóstico podría suponer tal como se ha descrito, una mejor calidad de vida para las personas afectadas y una disminución en la incidencia de complicaciones, lo que redundaría además en una disminución de los costos de tratamientos terapéuticos adicionales a los requeridos para un buen control de la enfermedad y menor número de días de estancia hospitalaria asociada.

El conocimiento del estado antropométrico de los pacientes afectos de FQ también representaría un antecedente para el seguimiento nutricional que permita determinar las estrategias necesarias para optimizar la calidad de vida y pronóstico del paciente. De igual forma, el registro microbiológico de las cepas colonizadoras e infecciosas de los pacientes con FQ brindaría información para

el desarrollo de futuras estrategias orientadas a la selección del tratamiento antibiótico óptimo y evitar el uso indiscriminado de los mismos.

En este sentido, el presente estudio tiene como objetivo describir las características clínicas y para-clínicas de pacientes con FQ en Cartagena de Indias.

## **MATERIALES Y METODOS**

Se diseñó un estudio descriptivo en pacientes con diagnóstico confirmado de FQ atendidos entre los años 2011 y 2014 en la consulta de los servicios públicos y privados de neumología pediátrica de la ciudad de Cartagena, previo consentimiento informado de su participación en el estudio.

Se incluyeron todos los pacientes con edades entre 0 y 20 años, residentes en Cartagena de Indias. Fueron excluidos aquellos pacientes que presentaran diagnósticos de anomalías congénitas diferentes a FQ, que tuvieran presente alguna patología que pudiese afectar el resultado de la espirometría, pacientes con alteraciones psiquiátricas que pudieran generar dificultades en la toma de datos, y quienes tuvieran antecedentes de trasplante pulmonar.

Para la recolección de los datos se llevó a cabo una entrevista persona-persona empleando un formulario de registro diseñado a partir del documento difundido por Vásquez y cols. (16). Este procedimiento fue realizado por un estudiante de posgrado de Pediatría de la Universidad de Cartagena durante una consulta médica concertada con cada uno de los pacientes. El formulario diligenciado incluyó variables como: Datos sociodemográficos, características clínicas y nutricionales, estudios microbiológicos, genéticos y de función pulmonar practicados, información relacionada con tratamiento, complicaciones y patologías concomitantes, entre otras.

Las características clínicas fueron documentadas a partir de la anamnesis durante la realización de la historia clínica. Como parte del examen físico se registraron la estatura, medida con el paciente de pie usando un tallímetro fijo, y el peso por medio de una báscula digital con el paciente vistiendo ropa ligera y sin zapatos. Con los datos antropométricos se calculó el Índice de Masa Corporal (IMC) para determinar el estado nutricional de acuerdo con los valores estándar sugeridos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (23) adoptadas por Colombia según resolución 2121 de 2010 para individuos menores de 18 años, y la clasificación internacional de la OMS del estado nutricional para mayores de 18 años(24). Finalmente, los valores de talla, peso e IMC fueron expresados como valores-Z específicos para sexo y talla.

Los antecedentes de estudios microbiológicos, genéticos y de función pulmonar fueron tomados a partir del registro de la historia clínica consignada en el centro asistencial donde se desarrolló el examen médico.

Adicionalmente, información referente a estudios genéticos, microbiológicos y de función pulmonar fueron suministrados por el grupo UNIMOL, de la Universidad de Cartagena, a partir de la base de datos del "Programa de atención integral al paciente con fibrosis quística y su familia".

Para la descripción de la población se emplearon medidas de tendencia central. Las medias entre las poblaciones de hombres y mujeres fueron comparadas a través de la prueba t-Student. Las variables categóricas fueron descritas a partir de frecuencias. Se establecieron intervalos de confianza al 95%, y se consideraron como significativos los valores de  $p < 0.05$ . El análisis estadístico de los datos se realizó mediante el programa R 3.1.0(25).

## **RESULTADOS**

### Población General.

Se incluyó un total de 26 pacientes, de los cuales 42,3% correspondían a mujeres y 57,7% a hombres. Las edades oscilaron entre 2 y 20 años, con un promedio de  $11,9 \pm 5,3$  años. El 84,6% tuvo edades comprendidas entre los 2 y 17 años, mientras que el restante 15,4% comprendían edades entre los 18 y 20 años. Las medias de peso, talla e IMC fueron de  $35 \pm 17,6$  Kg,  $139,9 \pm 28,1$  cm y  $16,5 \pm 2,9$  Kg/m<sup>2</sup>, respectivamente. La mediana para la edad de diagnóstico de la enfermedad en la población fue de 14,5 RI[4,5 – 51,7] meses. (Tabla 1).

### Manifestaciones clínicas.

Las manifestaciones clínicas que se presentaron en mayor proporción fueron la malabsorción - esteatorrea junto con la neumonía recurrente en un porcentaje de 65,4 (n=17) y 46,2% (n=12) respectivamente, seguido de alteraciones en el crecimiento y la presentación de Síndromes Broncoobstructivos recurrentes en un 34,6 (n=9) y 26,9% (n=7) respectivamente. Se presentaron con menor proporción manifestaciones como vómitos, sudor salado, hiporexia, bronquiectasias y dextrocardia (Tabla 2).

En el reporte del estado nutricional se encontró que el 8,7% (n=2) de los pacientes presentó un considerable compromiso en la talla, establecido por un puntaje-z de T/E por debajo de -2 desviaciones estándar. Se reportó que un 15,4% (n=4) de los individuos presentó alteraciones en el IMC, 11,5% (n=3) correspondiente a los individuos menores de 18 años con una desviación estándar por debajo -2, y un 3,8% (n=1) correspondiente a los individuos mayores de 18 años con un IMC de 14,2 Kg/m<sup>2</sup>.

### Estudios microbiológicos, genéticos y de función pulmonar.

El 80,8% (n=21) de la población presentaba estudios microbiológicos. De este subgrupo, se encontró que el 71,4% (n=15) cursó con infección por *P. aeruginosa*. Seguido de infecciones por agentes como *Staphilococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae* ambos presentes en un 19% (n=4) y *Kleibsiella sp.* con un porcentaje del 14,3% (n=3). Algunos pacientes también cursaron en menor frecuencia con infecciones debidas a otro tipo de microorganismos como *Enterobacter coaclae*, *Branhamella catarrhalis* y *Streptococcus viridans* y *Escherichia coli*.

De toda la población, 17 individuos contaban con estudios genéticos junto con 19 pacientes adicionales tomados de la base de datos conservada por el grupo UNIMOL en la Universidad de Cartagena, completando un total de 36 personas genotipificadas. La mutación que se presentó con mayor frecuencia fue la  $\Delta F508$ , encontrándose en un 47,2% (n=17) de la población. De este porcentaje el 30,6% (n=11) correspondió a individuos heterocigotos con una mutación no identificada en el segundo alelo, mientras que el 5,6% (n=2) fueron heterocigotos  $\Delta F508/S549R$ ; finalmente, el 8,3% (n=3) fue homocigoto y el 2,8% (n=1) presentó alguna mutación no especificada. El 27,8% (n=10) de la población presentó mutaciones que no pudieron ser identificadas y un 25% (n=9) no presentó mutaciones para FQ.

De los individuos tenidos en cuenta, 16 presentaban estudios de función pulmonar (Espiroimetría), de estos el 68,8% tenían un porcentaje de Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo  $\%(\text{VEF}_1)$  por encima del 50%, 6,3% un  $\text{VEF}_1$  entre 50 y 35%, y 25% por debajo de 35%.

### Tratamiento.

El 100% de la población utiliza mucolíticos (Dornasa alfa), 80,8% (n=21) emplea enzimas digestivas, un 76,9% (n=20) emplea para el manejo de su patología antibióticos (42,2% antibiótico nebulizados). Los broncodilatadores, esteroides inhalados y la vitamina E también fueron utilizados en un 65,4 (n=17), 19,2 (n=5) y 7,7% (n=2) respectivamente.

### Complicaciones.

Entre las complicaciones que se hicieron presente en la población, se encontraron afecciones como gastritis, litiasis vesicular, compromiso hepatobiliar, otitis media, diabetes, atelectasia, depresión, hígado graso, bronquiectasias y poliposis nasal.

## **DISCUSIÓN**

En este estudio se describieron las características clínicas y para-clínicas de una población con FQ en Cartagena de Indias, se recopilaron los datos referentes a aspectos sociodemográficos, antropométricos, estudios microbiológicos, pruebas



funcionales, así como la frecuencia de algunas de las manifestaciones comúnmente presentes en la enfermedad, pretendiendo una visión completa al respecto de la patología en la ciudad.

En este punto se encontró que la mediana de la edad de diagnóstico fue de 14 meses, y que la edad de diagnóstico promedio para pacientes con FQ en el estudio fue de 28,4 meses de edad, valores que difieren un poco a los reportados en países europeos, donde la media registrada se acerca a los 12 meses, llegando inclusive a detecciones desde el primer mes de vida (26, 27), diferenciándose de lo que ocurre en países asiáticos en los cuales se reportan edades de diagnóstico que van desde los 52,7 hasta los 102 meses (17, 18). Aunque la media obtenida no fue esencialmente similar a la descrita en regiones europeas, donde se suelen emplear estrategias de detección temprana, se observó que este dato difiere con reportes realizados en estudios nacionales en los cuales la edad diagnóstico supera los 44 meses de edad (16). Frente a esta variación es importante tener en cuenta la influencia que han venido generando algunas de las organizaciones regionales frente a la enfermedad, permitiendo un reconocimiento oportuno de la patología en la comunidad médica. Cabe resaltar que los primeros diagnósticos realizados a algunos pacientes con FQ orientados por el grupo UNIMOL, se hicieron en edades que no eran inferiores a los 7 años, indicando esto una considerable mejora en el reconocimiento de la afección, permitiendo visualizar como en gran medida el trabajo interdisciplinario entre los diferentes grupos de neumólogos, padres de los afectados, servicios de seguridad social e industrias farmacéuticas han contribuido a una mejor atención y control de la enfermedad. Por otra parte, es posible pensar que muchos de los pacientes que en su momento fueron diagnosticados cursaron con síntomas o manifestaciones clínicas severas que permitieron un más rápido enfoque para el diagnóstico de la afección. Esta última apreciación coincide con el hallazgo de mutaciones relacionadas con cursos más agresivos de la enfermedad (4, 28). De igual manera, algunos autores mencionan que la demora en la realización del diagnóstico de la enfermedad supone un impacto considerablemente negativo en el pronóstico, tal como se ha demostrado en diversos estudios sobre la expectativa de vida en pacientes con FQ, por lo cual sugieren el inicio de tamizaje neonatal, la educación a profesionales de la salud y de la comunidad sobre los signos y síntomas de ésta como medida para la elaboración de un diagnóstico más temprano (16, 29).

La edad media registrada en este estudio fue de 11,9 años de edad, con un rango que oscila entre los 2 y 20 años, encontrándose que el 15,4% (n=4) de la población supera los 18 años, lo cual coincide con valores reportados a nivel nacional que muestra promedios de 12,0 años y rangos entre los 2 y 25 años, y donde se reporta además que solo el 14,8% de los pacientes alcanzan los 18 años (16). Estas observaciones se diferencian de los reportes para Latinoamérica y Estados Unidos, donde los rangos de supervivencia fueron de 0 – 79 y 0 – 74 años, respectivamente (30, 31). No obstante, si bien en el presente estudio no se observaron pacientes que sobrepasaran los 20 años de edad, es

posible esperar a partir de los avances crecientes que han venido surgiendo para la enfermedad, que muchos de estos individuos alcancen expectativas de vida mucho más superiores, como ya se ha visto internacionalmente, trayendo consigo la necesidad de promover una comunidad médica especializada en el manejo de pacientes adultos con FQ en el país(30, 31).

En cuanto a las manifestaciones clínicas que se hicieron presente en la población, las alteraciones a nivel respiratorio, junto con los trastornos de malabsorción se mostraron con mayor frecuencia. La malabsorción-esteatorrea y la neumonía recurrente fueron encontradas en el 65,5 (n=17) y 46,2% (n=12) respectivamente y los síndromes broncoobstructivos en un 26,9% (n=7), estos datos coinciden con lo informado por otros autores dado que este tipo de sintomatología predomina habitualmente en estos pacientes (17, 32, 33). A nivel gastrointestinal los datos encontrados fueron consistentes con el fenotipo clásico de FQ (17, 18, 32), registrándose una alta frecuencia de alteraciones en el crecimiento y esteatorrea (34,6 y 65,5% respectivamente) seguido de otros síntomas menos frecuentes como vómitos e hiporexia.

En lo referente al estado nutricional, se observó que el 8,7% (n=2) de estos presentaron alteraciones en la talla, un hallazgo que podría sugerir un compromiso nutricional de tipo crónico en los individuos (34), sumado a ello el 15,4% presentó además alteraciones en el IMC, encontrándose a uno de los paciente mayores de 18 años según la OMS en la clasificación de delgadez severa(24). Entre los factores que comúnmente se asocia este tipo de hallazgos esta la presencia de enfermedad pulmonar crónica, la mal absorción-esteatorrea no tratada debidamente, la presencia de íleo meconial, las infecciones a repetición, la presencia de vómitos e hiporexia, pérdidas proteicas y de nutrientes por esputo, el estado socioeconómico y muy posiblemente el estrés psicológico, signos y síntomas que se hacen presente en algunos de los individuos de este estudio (16, 35).

Llama la atención que un paciente refirió presentar dextrocardia, condición que no se describe usualmente como característica típica de la FQ sino que en este caso particular probablemente corresponda a un hallazgo coexistente con la enfermedad. Aunque entre el fenotipo clásico de FQ también se reportan hepatomegalia, prolapso rectal e íleo meconial, estos hallazgos no hicieron parte de las manifestaciones clínicas de los pacientes de este estudio.

Del total de la población, 21 pacientes contaron con estudios microbiológicos, algunos de estos realizados por el grupo UNIMOL en las instalaciones del Laboratorio de Investigaciones de la Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena. Se encontró, que la infección por *P. aeruginosa*, estuvo presente en el 71,4% de los individuos, seguido en frecuencia por infecciones causadas por *S. aureus* y *S. Pneumoniae*, ambos con un 19%. Al respecto, Cox y cols, coinciden con estos datos refiriendo como microorganismo más frecuente la *P. aeruginosa* con un 73%, seguido del *S. aureus* con un 65%, y presentándose

otros con menor frecuencia (36). Sin embargo, otros autores como Bonadia y cols, refieren entre sus hallazgos frecuencias a nivel microbiológico de 50% tanto para *P. aeruginosa* como para *S. Aureus*, y valores mayores para *Mucoid P. aeruginosa* con un 55% (4). Por otra parte, diferentes autores refieren como microorganismo más frecuente el *S. Aureus* (37). Tal como lo muestra el análisis de los cultivos de esputo informados a nivel nacional que reportan frecuencias del 57% para este microorganismo, mientras que para *P. aeruginosa* se reporta un porcentaje del 39.8%. Estudios realizados en pacientes con FQ en la ciudad de Cartagena han encontrado ciertos hallazgos con respecto al perfil hematológico de los pacientes, obteniendo una correlación entre la presencia de anemia con la infección por *P. aeruginosa* (38), en nuestro estudio no se pudo realizar este tipo de correlación dado que no se contó con los datos correspondientes al perfil hematológico.

Los estudios genéticos fueron realizados a 17 individuos de la población y 19 adicionales de la base de datos de la Universidad de Cartagena. Estos estudios, se hicieron en colaboración con el Laboratorio de Genética Humana del Centro Médico Universitario Hadassah Ein Kerem bajo la dirección de la Dra. Issy Lerer de la Universidad hebrea de Jerusalén, ubicado en la ciudad de Jerusalén, Israel; obtenidos a partir de la pasantía realizada por Gustavo Mora García, miembro del grupo de Investigación UNIMOL en el año 2009. Entre los resultados se observaron mutaciones  $\Delta F508$  homocigotas y heterocigotas siendo la segunda la más frecuente de ellas. Los datos obtenidos coinciden con lo observado en diversos países a nivel mundial donde  $\Delta F508$  representa también la mutación más frecuentemente descrita, mostrando sin embargo, valores heterogéneos entre diferentes lugares, presentándose por ejemplo en territorios como Turquía y Argelia en un 26% y en regiones como Dinamarca en un 88% de los afectados (10). En países latinoamericanos, un estudio realizado en 10 países entre ellos Colombia, reportó una frecuencia promedio de 46,69%, a partir de valores tan bajos como 22,91% en Costa Rica y tan altos como 59,15% en Argentina (39). A nivel nacional algunos estudios reportan por otra parte frecuencias de 41,8 y 54,5% (9, 16). Los hallazgos encontrados indican además que los pacientes que presentaron este tipo de mutación cursaron con un cuadro clínico más complejo, lo que posiblemente se relacionaría con edades tempranas de diagnóstico y explicaría en parte la detección temprana de la FQ en Cartagena de Indias (4).

La mutación S549R se ha reportado con frecuencia relativamente alta en países del medio oriente donde hay registros hasta del 77.3% (40-42). En Europa por su parte se han registrado frecuencias que oscilan entre 0,23 y 0,07%, muy similar a reportes de Latinoamérica donde se registran frecuencias bajas (0,14%) encontrándose distribuido en Ecuador, Brasil, Argentina y Colombia (39, 43-45). Estudios previos no han encontrado esta mutación en pacientes Chilenos (46). En Colombia, Keyeux y cols. encontraron una frecuencia nacional de 2.2% distribuidos en Antioquia (2.9%) y Bogotá (3.9%). En este estudio se encontró una frecuencia para S549R más alta (5,6%) que la reportada a nivel de

Colombia, lo cual contrasta además con la ausencia de dicha mutación a nivel del departamento de Bolívar en otros estudios (9). Este estudio constituye entonces el primer reporte de la mutación S549R en población del Caribe Colombiano.

El 25% de los sujetos de estudio no presentaron mutaciones para FQ, lo que puede corresponder en primera instancia a pacientes cuyas manifestaciones clínicas son similares a las de la FQ pero que realmente no corresponden a este diagnóstico. En este sentido, se requieren más estudios orientados a la genotipificación del CFTR en este subgrupo de pacientes con el objetivo de confirmar o descartar la enfermedad, lo cual tendría implicaciones sociales y económicas importantes relacionadas con el uso de medicamentos innecesarios y la carga emocional impuesta al paciente.

Los pacientes con FQ suelen presentar cambios progresivos en su función pulmonar. El  $VEF_1$  representa el mejor predictor de supervivencia disponible para la toma de decisiones clínicas y el establecimiento de comparaciones en cuanto a la mejoría presente de los pacientes (47, 48). En el presente estudio 16 pacientes contaron con el registro de la espirometría, de éstos el 68,6% tuvieron un %VEF por encima del 50%, traducido en una obstrucción leve de la vía aérea, mientras que un 6,3% presentó un %VEF entre 35 y 50%, el restante 25% presentó un %VEF < 35%, es decir, una obstrucción severa en el individuo (49). Vázquez y cols, refieren en su estudio que la obstrucción de la vía aérea leve, moderada y severa estuvo presente en el 23,1, 25 y 19,2% respectivamente. Lo que se podría traducir en que gran parte de nuestra población se encontró dentro de un rango considerablemente bueno a pesar de que cierto porcentaje presente alteraciones nutricionales, lo cual está relacionado con menores valores de FEV1 y CVF (50). Desde este punto, el conocimiento del valor de parámetros como el  $VEF_1$  constituye un punto esencial para los pacientes con FQ. Se ha descrito, inclusive que para aquellos que presentan un valor < 30% se espera un 50% de mortalidad a los 2 años, considerándose este de hecho, un punto de referencia para remitir a la realización de trasplante pulmonar. En este estudio afortunadamente un pequeño porcentaje se encuentra dentro de esta condición. Sin embargo, es importante continuar con un seguimiento de este parámetro debido a la gran facilidad de variación que este puede presentar en el curso de la patología.

Los medicamentos utilizados por la población coinciden con los generalmente descritos para el tratamiento de la enfermedad a nivel internacional. Se observó que la dornasa alfa fue utilizada por el 100% de los pacientes como mucolítico, considerado éste como el único agente que ha probado eficacia en el manejo de FQ, empleado constantemente por su utilidad en el mejoramiento de la función pulmonar y en la reducción de las exacerbaciones pulmonares en pacientes con una enfermedad severa (51). La frecuencia de uso de antibiótico encontrada fue del 76,9% de los individuos, de los cuales el 46,2% fueron aplicados de manera nebulizada, siendo estos últimos normalmente recomendados cuando existe

falla en la erradicación e infección crónica con *P. aeruginosa*. Haciendo parte de una terapia estándar. El tratamiento con broncodilatadores inhalados se ha usado como parte del tratamiento estándar en FQ. Sin embargo, muy a pesar de no ser posible la determinación de su efectividad, algunos autores sugieren que los agonistas beta-2 de corta y larga acción pueden tener un efecto benéfico a corto y largo plazo en pacientes con respuesta broncodilatadora demostrada o hiperreactividad bronquial con la cual generalmente cursa (52-54). El uso de corticoides por su parte no ha mostrado beneficios en términos de la función pulmonar, puntaje clínico o marcadores inflamatorios de esputo (55). En este mismo sentido una revisión sistemática Cochrane no encontró suficiente evidencia para recomendar el uso de corticoides inhalados en pacientes con FQ (56). En este estudio, 65,4% de los pacientes con FQ recibe manejo con broncodilatadores inhalados y un 19,2% recibe manejo con corticoides inhalados. Si hay o no respuesta broncodilatadora o hiperreactividad bronquial en estos sujetos, está por fuera del propósito de este trabajo, sin embargo se requerirían mas ensayos enfocados a determinar la relación entre hiperreactividad bronquial y FQ, la necesidad real de uso de broncodilatadores y los efectos a largo y corto plazo del uso de corticoides en pacientes con FQ.

El 80,8% (n=21) de los pacientes de este estudio recibe tratamiento con enzimas digestivas, de manera consistente con la evidencia que apoya su uso rutinario. El tratamiento con enzimas pancreáticas en pacientes con insuficiencia pancreática está asociado con una aumento en el coeficiente de absorción de grasa, disminución en la frecuencia de movimientos intestinales, mejoría en la consistencia de las heces y ganancia de peso (54, 57) Se ha descrito también que el alto estrés oxidativo a nivel pulmonar en pacientes con FQ teóricamente justifica la suplementación con vitaminas A y E por sus efectos antioxidantes, sin embargo no hay actualmente evidencia que apoye el uso rutinario de antioxidantes como manejo efectivo de la enfermedad (58). En este mismo sentido el ácido urodesoxicólico a altas dosis parece ejercer un efecto hepatoprotector al aumentar el transporte de ácidos biliares, sin embargo no cuenta con evidencia conclusiva para su uso salvo en casos de secuencia colestasis-fibrosis-cirrosis (54). En este estudio no se reportó el uso de antioxidantes o ácido urodesoxicólico en ninguno de los pacientes

Con respecto a las complicaciones relacionadas con FQ se encontraron afecciones como gastritis, litiasis vesicular, compromiso hepatobiliar, otitis media, diabetes, atelectasia, depresión, hígado graso, bronquiectasias y poliposis nasal, en concordancia con datos previamente publicados por otros estudios (4, 16).

## **CONCLUSIONES**

La frecuencia de la FQ en países como el nuestro aún no ha sido determinada, es necesario la realización de proyectos que permitan establecer este parámetro. En este estudio se muestra el primer reporte de la mutación S549R

en el Caribe Colombiano. La edad de diagnóstico de los pacientes de Cartagena es comparable con la de países europeos, donde se han reportado edades de diagnósticos muy tempranas y un mejor pronóstico de los pacientes. Esto no necesariamente implica que estos hallazgos puedan generalizarse a todo el país o incluso a la región, teniendo en cuenta que los reportes nacionales muestran mayor retraso diagnóstico y que una de las limitaciones del estudio es que no incluye las poblaciones con difícil acceso a la atención en salud, por tanto se requieren más estudios clínicos y genéticos orientados a la evaluación integral del paciente con FQ, un mejor seguimiento, control e identificación temprana de fortalezas y limitaciones, que conduzcan a estrategias inmediatas que impacten en la mejora de la calidad de vida del paciente.

### **Proyecciones.**

Es necesario continuar el trabajo integral con los pacientes de FQ de Cartagena con el objetivo de lograr construir un registro más sólido no solo de los pacientes de esta ciudad sino también del Caribe Colombiano. En este mismo sentido, promover mayor investigación hacia la patología para mejorar aún más la expectativa de vida de los pacientes. Finalmente, se proyecta incentivar el relevo generacional del personal de salud involucrado en el manejo integral del paciente con FQ, de tal manera que se pueda garantizar el mantenimiento de la tendencia hacia una mejoría en la calidad de vida y la expectativa de vida de los afectados.

De acuerdo con lo anterior, se proyecta proponer un programa para la detección temprana de la FQ, así como completar los estudios genéticos de los pacientes, para obtener mayor información de la mutación S549R o de otras nuevas mutaciones que se encuentren en la mutación del Caribe Colombiano. Estos Trabajos posibilitarían mejoras en la calidad y aumentos en la expectativa de vida de los pacientes con FQ, que en nuestra región podría equipararse a las tendencias reportadas por países industrializados.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *The Journal of pediatrics*. 2008;153(2):S4-S14.
2. World Health Organization, Human Genetics Program. The molecular genetic epidemiology of cystic fibrosis. Report of a joint meeting of WHO/ECFTN/ICF(M)A/ECFS 2002. Available from: [http://www.cfww.org/docs/who/2002/who\\_hgn\\_cf\\_wg\\_04.02.pdf](http://www.cfww.org/docs/who/2002/who_hgn_cf_wg_04.02.pdf).
3. Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium (CFGAC). 2011. Disponible en: <http://www.genet.sickkids.on.ca/app>.
4. Bonadia LC, de Lima Marson FA, Ribeiro JD, Paschoal IA, Pereira MC, Ribeiro AF, et al. CFTR genotype and clinical outcomes of adult patients carried as cystic fibrosis disease. *Gene*. 2014;540(2):183-90.
5. Amaral MD, Kunzelmann K. Molecular targeting of CFTR as a therapeutic approach to cystic fibrosis. *Trends in pharmacological sciences*. 2007;28(7):334-41.
6. O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2009;373(9678):1891-904.
7. Farrell PM. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. *Journal of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2008;7(5):450-3.
8. Yamashiro Y, Shimizu T, Oguchi S, Shioya T, Nagata S, Ohtsuka Y. The estimated incidence of cystic fibrosis in Japan. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 1997;24(5):544-7.
9. Keyeux G, Rodas C, Bienvenu T, Garavito P, Vidaud D, Sanchez D, et al. CFTR mutations in patients from Colombia: implications for local and regional molecular diagnosis programs. *Human mutation*. 2003;22(3):259.
10. Raskin S, Pereira-Ferrari L, Reis FC, Abreu F, Marostica P, Rozov T, et al. Incidence of cystic fibrosis in five different states of Brazil as determined by screening of p.F508del, mutation at the CFTR gene in newborns and patients. *Journal of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2008;7(1):15-22.
11. Sánchez I, Pérez MA, Boza ML, Lezana V, Vila MA, Repetto G, et al. Consenso nacional de fibrosis quística. *Rev chil pediatr* [Internet]. 2001; 72(4):[356-80 pp.]. Available from: <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062001000400013>
12. Luzardo G, Aznarez I, Crispino B, Mimbacas A, Martinez L, Poggio R, et al. Cystic fibrosis in Uruguay. *Genetics and molecular research: GMR*. 2002;1(1):32-8.
13. Salvatore D, Buzzetti R, Baldo E, Forneris MP, Lucidi V, Manunza D, et al. An overview of international literature from cystic fibrosis registries. Part 3. Disease incidence, genotype/phenotype correlation, microbiology, pregnancy, clinical complications, lung transplantation, and miscellaneous.

- Journal of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2011;10(2):71-85.
14. Collazo T, Bofill AM, Clark Y, Hernandez Y, Gomez M, Rodriguez F, et al. Common mutations in Cuban cystic fibrosis patients. Journal of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2009;8(1):47-9.
  15. Sánchez D. I, Pérez H. MA, Boza C. ML, Lezana S. V, Vila I. MA, Repetto L. G, et al. Consenso nacional de fibrosis quística. Revista chilena de pediatría. 2001;72:356-80.
  16. Vásquez C, Aristizábal A, Daza W. Fibrosis quística en Colombia. Neumología pediátrica. 2010;5:44-50.
  17. Shastri SS, Kabra M, Kabra SK, Pandey RM, Menon PS. Characterisation of mutations and genotype-phenotype correlation in cystic fibrosis: experience from India. Journal of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2008;7(2):110-5.
  18. Kawoosa MS, Bhat MA, Ali SW, Hafeez I, Shastri S. Clinical and mutation profile of children with cystic fibrosis in Jammu and Kashmir. Indian pediatrics. 2014;51(3):185-9.
  19. Salvatore D, Buzzetti R, Baldo E, Furnari ML, Lucidi V, Manunza D, et al. An overview of international literature from cystic fibrosis registries. Part 4: update 2011. Journal of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2012;11(6):480-93.
  20. Gómez D, Malambo García D, Gómez Alegría C. Avances en el "Programa de atención integral al paciente con fibrosis quística y su familia" de la universidad de Cartagena. Iatreia. 2010;23(4):40-1.
  21. Escamilla JM, Guerra JJ, Jervis D, Castro U, Morales J. Fibrosis Quística en Cartagena de Indias, Caribe Colombiano. [http://www.encolombia.com/medicina/revistas-medicas/pediatria/vp-341/fibrosis\\_pediatria34-11999](http://www.encolombia.com/medicina/revistas-medicas/pediatria/vp-341/fibrosis_pediatria34-11999).
  22. Fundación YURANIS. Disponible en: <http://www.fundacionyuranis.entercol.com>.
  23. De Onis M, World Health Organization. Dept. of Nutrition for Health and Development. WHO child growth standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight -for-height and body mass index-for-age: methods and development. Geneva: World Health Organization; 2006.
  24. WHO Expert Committee on Physical Status: the Use and Interpretation of Anthropometry (1993: Geneva Switzerland), World Health Organization. Physical status: the use of and interpretation of anthropometry , report of a WHO expert committee. Geneva: World Health Organization; 1995.
  25. R Core Team (2014). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org/>.
  26. Mehta G, Macek M, Jr., Mehta A, European Registry Working G. Cystic fibrosis across Europe: EuroCareCF analysis of demographic data from 35 countries. Journal of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society. 2010;9 Suppl 2:S5-S21.



27. Dankert-Roelse JE, te Meerman GJ. Long term prognosis of patients with cystic fibrosis in relation to early detection by neonatal screening and treatment in a cystic fibrosis centre. *Thorax*. 1995;50(7):712-8.
28. Malambo D, Gómez D, Veloza L, Arbeláez J, Gómez C. Algunos aspectos hereditarios y ambientales en casos de fibrosis quística en la ciudad de Cartagena (Colombia). *Revista Salud Uninorte*. 2008;24(1):10-22.
29. Sims EJ, Clark A, McCormick J, Mehta G, Connett G, Mehta A, et al. Cystic fibrosis diagnosed after 2 months of age leads to worse outcomes and requires more therapy. *Pediatrics*. 2007;119(1):19-28.
30. Norberto Macri C. On the IIIrd Latin American Cystic Fibrosis Congress (III Congreso Latinoamericano de Fibrosis Quística and III Simposio Panamericano de Neumonología Pediátrica). *Pediatric pulmonology*. 1990;9(3):190.
31. Macri CN, de Gentile AS, Manterola A, Tomezzoli S, Reis FC, Largo Garcia I, et al. Epidemiology of cystic fibrosis in Latin America: preliminary communication. *Pediatric pulmonology*. 1991;10(4):249-53.
32. Farjadian S, Moghtaderi M, Kashef S, Alyasin S, Najib K, Saki F. Clinical and genetic features in patients with cystic fibrosis in southwestern iran. *Iranian journal of pediatrics*. 2013;23(2):212-5.
33. Mir TA, Ashraf M, Ahmed K, Chowdhary J, Rehana B, Ahmed J. Clinical profile, diagnostic delay, and genetic make-up of cystic fibrosis in Kashmir, India. *Lung India: official organ of Indian Chest Society*. 2011;28(2):97-100.
34. Joosten KF, Hulst JM. Malnutrition in pediatric hospital patients: current issues. *Nutrition*. 2011;27(2):133-7.
35. Salvatore D, Buzzetti R, Baldo E, Forneris MP, Lucidi V, Manunza D, et al. An overview of international literature from cystic fibrosis registries 2. Neonatal screening and nutrition/growth. *Journal of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2010;9(2):75-83.
36. Cox MJ, Allgaier M, Taylor B, Baek MS, Huang YJ, Daly RA, et al. Airway microbiota and pathogen abundance in age-stratified cystic fibrosis patients. *PloS one*. 2010;5(6):e11044.
37. Bittar F, Richet H, Dubus JC, Reynaud-Gaubert M, Stremier N, Sarles J, et al. Molecular detection of multiple emerging pathogens in sputa from cystic fibrosis patients. *PloS one*. 2008;3(8):e2908.
38. Rodríguez Z, Veloza L, Baena J, Ramos E, Gómez C, Gómez D. Parámetros hematológicos de pacientes con fibrosis quística de la costa caribe colombiana: análisis y asociación con aislamiento de pseudomonas aeruginosa. *NOVA*. 2009;7(11):92-102.
39. Perez MM, Luna MC, Pivetta OH, Keyeux G. CFTR gene analysis in Latin American CF patients: heterogeneous origin and distribution of mutations across the continent. *Journal of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2007;6(3):194-208.
40. Wei S, Feldman GL, Monaghan KG. Cystic Fibrosis testing among Arab-Americans. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics*. 2006;8(4):255-8.

41. Al Salmani M, Fass U, Bendahhou S, Kallesh H, Shivalingam G, Norrish C, et al. 344 A cluster of the cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) mutation S549R in the Sultanate of Oman. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2012;11, Supplement 1(0):S145.
42. Alibakhshi R, Kianishirazi R, Cassiman JJ, Zamani M, Cuppens H. Analysis of the CFTR gene in Iranian cystic fibrosis patients: identification of eight novel mutations. *Journal of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2008;7(2):102-9.
43. des Georges M, Guittard C, Altieri JP, Templin C, Sarles J, Sarda P, et al. High heterogeneity of CFTR mutations and unexpected low incidence of cystic fibrosis in the Mediterranean France. *Journal of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2004;3(4):265-72.
44. Estivill X, Bancells C, Ramos C. Geographic distribution and regional origin of 272 cystic fibrosis mutations in European populations. The Biomed CF Mutation Analysis Consortium. *Human mutation*. 1997;10(2):135-54.
45. Moya-Quiles MR, Glover G, Mondejar-Lopez P, Pastor-Vivero MD, Fernandez-Sanchez A, Sanchez-Solis M. CFTR H609R mutation in Ecuadorian patients with cystic fibrosis. *Journal of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2009;8(4):280-1.
46. Lay-Son G, Puga A, Astudillo P, Repetto GM, Collaborative Group of the Chilean National Cystic Fibrosis P. Cystic fibrosis in Chilean patients: Analysis of 36 common CFTR gene mutations. *Journal of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2011;10(1):66-70.
47. Rosenbluth DB, Wilson K, Ferkol T, Schuster DP. Lung function decline in cystic fibrosis patients and timing for lung transplantation referral. *Chest*. 2004;126(2):412-9.
48. Liou TG, Elkin EP, Pasta DJ, Jacobs JR, Konstan MW, Morgan WJ, et al. Year-to-year changes in lung function in individuals with cystic fibrosis. *Journal of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2010;9(4):250-6.
49. American Thoracic S, European Respiratory S. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003;168(7):818-900.
50. Mora García G, Ramos Clason E, Anaya Lorduy F, Malambo García D, Gómez Alegría C, Gómez Camargo D. Body Mass Index and its correlation with pulmonary function in patients with cystic fibrosis from Cartagena (Colombia). *Revista Salud Uninorte*. 2011;27:22-9.
51. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *Journal of cystic fibrosis: official journal of the European Cystic Fibrosis Society*. 2014;13 Suppl 1:S23-42.
52. Halfhide C, Evans HJ, Couriel J. Inhaled bronchodilators for cystic fibrosis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2005(4):CD003428.
53. Muramatu LH, Stirbulov R, Forte WC. Pulmonary function parameters and use of bronchodilators in patients with cystic fibrosis. *Jornal brasileiro de*

pneumologia: publicacao oficial da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. 2013;39(1):48-55.

54. Haack A, Carvalho Garbi Novaes MR. Multidisciplinary care in cystic fibrosis: a clinical-nutrition review. *Nutricion hospitalaria*. 2012;27(2):362-71.
55. Kent BD, Lane SJ, van Beek EJ, Dodd JD, Costello RW, Tiddens HA. Asthma and cystic fibrosis: a tangled web. *Pediatric pulmonology*. 2014;49(3):205-13.
56. Balfour-Lynn IM, Welch K. Inhaled corticosteroids for cystic fibrosis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;11:CD001915.
57. Haack A, Aragao GG, Novaes MR. Pathophysiology of cystic fibrosis and drugs used in associated digestive tract diseases. *World journal of gastroenterology: WJG*. 2013;19(46):8552-61.
58. Braga SF, Almgren MM. Complementary therapies in cystic fibrosis: nutritional supplements and herbal products. *Journal of pharmacy practice*. 2013;26(1):14-7.

## TABLAS Y FIGURAS

**Tabla 1. Descripción de la población.**

Variables	Total N=26	Sexo		Valor <i>p</i> *
		Hombres n=11	Mujeres n=15	
Edad (años)	11,9 (±5,3)	10,3 (±5,7)	12,8 (±5,0)	0.3663
Peso (Kg)	35 (±17,6)	40,8 (±19,5)	27,1 (±12,9)	0.0414
Talla (cm)	139,9 (±28,1)	149,2 (±26,6)	127,3 (±27,5)	0.0552
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	16,5 (±2,9)	17,1 (±3,3)	15,7 (±2,4)	0.2233
Edad de diagnóstico (meses)	14 RI[4,5 – 51,8]	17 RI[5,5 – 48]	7 RI[5 – 46,5]	0.5892*

\**Valor p* corresponde a la prueba de t-Student comparando medias entre sexos. Los datos representan la media y la desviación estándar expresado en paréntesis.

IMC: Índice de masa corporal. \*prueba Mann-Whitney.

## TABLAS Y FIGURAS

**Tabla 2. Manifestaciones Clínicas.**

<b>Manifestaciones Gastrointestinales o nutricionales.</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Malabsorción-Esteatorrea.	17	65,4
Alteraciones en el crecimiento.	9	34,6
Vómitos.	3	11,5
Hiporexia.	1	3,8
<b>Manifestaciones Respiratorias.</b>		
SBO* persistente o recurrente.	7	26,9
Neumonía recurrente.	12	46,2
Bronquiectasia.	1	3,8
<b>Otras</b>		
Sudor salado.	3	11,5
Dextrocardia.	1	3,8

\*SBO: Síndrome Broncobstructivo.