



**PREVALENCIA DE HALLAZGOS EXTRAPULMONARES EN PACIENTES CON
FIBROSIS QUÍSTICA: IDENTIFICACIÓN POR IMÁGENES DIAGNÓSTICAS**

REALIZADO POR:

Sergio Andrés Aldana Mancera

Diana Carolina Suárez Niño

Trabajo de grado para optar al título de Especialistas en Radiología e Imágenes diagnósticas

TUTORES:

Asesor Temático: María Carolina Pérez Alvarado

Asesor Metodológico: Ana María Pedraza

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud - División de Posgrados

Programa de Radiología e Imágenes diagnósticas

Bogotá, 2023

Identificación del proyecto

Institución académica	Universidad del Rosario
Dependencia	Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
Título de la Investigación:	Prevalencia de hallazgos extrapulmonares en pacientes con fibrosis quística: identificación en imágenes diagnósticas
Tipo de Estudio	Estudio de corte transversal.
Instituciones participantes	Fundación Cardioinfantil Fundación Neumológica Colombiana Colegio Mayor Universidad del Rosario
Estudiantes	Sergio Andrés Aldana Mancera Sergio.aldana@urosario.edu.co Residente de Radiología Diana Carolina Suárez Niño Dianacaro.suarez@urosario.edu.co Residente de Radiología
Asesor Temático	María Carolina Pérez Alvarado mperez@lacardio.org Radióloga de la Fundación Cardioinfantil
Asesor Metodológico	Ana María Pedraza anama.pedraza@urosario.edu.co Profesora Asistente de Carrera

Este trabajo de grado es el fruto del gran esfuerzo que ha hecho mi familia durante esta travesía; por eso quiero dedicar este logro, en primer lugar, a mis padres quienes han sido arquitectos de mi vida y de todos los sueños que me he propuesto hasta hoy, quienes me han brindado las mejores herramientas para construir un buen futuro, que hoy ya tiene excelentes bases.

En segundo lugar, a mi hermano por su ejemplo, motivación, cariño y apoyo incondicional.

Finalmente, pero no menos importante quiero dedicar este triunfo a mis amigas quienes creyeron en mí y estuvieron a mi lado para escucharme, alentarme y guiarme en este camino.

Carolina

Para todas las personas que de manera directa o indirecta hicieron posible la ejecución de este artículo.

Sergio

Agradecimientos

Para empezar, queremos agradecer a la Universidad del Rosario por brindarnos las herramientas necesarias para poder culminar esta meta, además de darnos la oportunidad de formarnos como especialistas integrales en una de las mejores instituciones de Latinoamérica.

Por otro lado, agradecer a todos los docentes de las diferentes instituciones en las que fuimos a formarnos y entrenarnos no solo para adquirir las competencias necesarias que requiere un buen radiólogo, si no en las que aprendimos de la vida y de cómo ser excelentes personas cada día. Haciendo especial énfasis en nuestros docentes de La Fundación Cardioinfantil por exigirnos y contagiarnos de esa pasión por la radiología y por la excelencia.

Agradeciendo especialmente a la Dra. María Carolina Pérez por motivarnos a realizar este trabajo de grado.

Para terminar, agradecer a los neumólogos de la Fundación Neumológica por colaborarnos durante este proceso, en especial a la Dra. Lina Jurado Hernández neumóloga pediatra.

Tabla de contenido

1.	Introducción	10
1.1	Planteamiento del problema	10
1.2	Justificación	12
2	Marco Teórico	13
2.1	Generalidades	13
2.2	Manifestaciones clínicas	13
2.3	Diagnóstico	14
2.4	Compromiso multiorgánico	14
2.4.1	Pulmones	14
2.4.2	Senos paranasales	15
2.4.3	Páncreas	15
2.4.4	Hígado, vesícula y vías biliares	15
2.4.5	Tracto gastrointestinal	16
2.4.6	Riñones	18
2.5	Manejo y sobrevida	18
2.6	Estado del arte	20
3.	Objetivos	21
3.1	Objetivo general	22
3.2	Objetivos específicos	22
4.	Metodología	23
4.1	Tipo y diseño de estudio	23
4.2	Población y muestra	23
4.3	Criterios de inclusión y exclusión	23
4.4	Definición y operacionalización de variables	23
4.5	Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos	28
4.5.1	Fuente de información	28
4.5.3	Plan de procesamiento de muestras biológicas	29

4.5.4	Plan de manejo de datos	29
4.6	Plan análisis de datos	29
5.	Aspectos éticos	31
6.	Consideraciones administrativas	33
6.1	Cronograma	33
6.2	Presupuesto	35
7.	Resultados	36
7.1	Características demográficas (edad y sexo) de los pacientes con FQ extrapulmonar identificada por imágenes diagnósticas	36
7.2	Paraclínicos e imágenes diagnósticas en la población en estudio	37
7.3	Identificación de hallazgos de FQ extrapulmonar por sistema comprometido en la población en estudio	39
7.4	Asociación entre los sistemas más comprometidos, sexo y edad en la población en estudio	42
7.5	Relación de complicaciones y síntomas clínicos secundarios a la enfermedad FQ extrapulmonar en la población en estudio	43
8.	Discusión	48
9.	Conclusiones y recomendaciones	52
10.	Referencias	53

Lista de tablas

Tabla 1. Operacionalización de variables	26
Tabla 2. Tiempos estimados en la realización del estudio.	35
Tabla 3. Presupuesto del Estudio	37
Tabla 4. Cantidad de estudios realizados en la población en estudio (n=51)	39
Tabla 5. Otros estudios realizados en la población en estudio (n=51)	39
Tabla 6. Relación del tipo de mutación encontrada en la población en estudio (n=37)	40
Tabla 7. Frecuencia de hallazgos en órganos extrapulmonares (n=51)	42
Tabla 8. Afectación metabólica de la población en estudio (n=51)	45
Tabla 9. Cantidad de afecciones por sistema que fueron positivas en las imágenes en la población en estudio (n=51)	46
Tabla 10. Combinación de complicaciones extrapulmonares (n=51)	47
Tabla 11. Otros hallazgos en las imágenes diagnósticas en la población en estudio (n=51)	48

Lista de figuras

Figura 1. Distribución por edad y sexo de la población en estudio (n=51)	38
Figura 2 Relación por sexo de la población en estudio (n=51)	38
Figura 3. Cantidad de hallazgos extrapulmonares de fibrosis quística por sistemas (n=51)	41
Figura 4. Gráfico de cajas y dispersión para evaluar la asociación entre los sistemas más comprometidos según la edad (n=51)	44
Figura 5. Cantidad de complicaciones extrapulmonares simultáneas (n=51)	45

Siglas

CFTR	Regulador de membrana en Fibrosis quística (de su traducción en inglés <i>Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator</i>)
FQ	Fibrosis quística
SPN	Senos paranasales
TAC	Tomografía axial computarizada
TACAR	Tomografía axial computarizada de alta resolución

Resumen

Introducción: La fibrosis quística es una enfermedad hereditaria, con un patrón de herencia autosómica recesiva y producto de una mutación en el gen CFTR, localizado en el cromosoma 7. Este gen codifica para una proteína transmembrana transportadora de iones de cloruro y bicarbonato cuya expresión es multiorgánica; lo que explica las manifestaciones sistémicas de la enfermedad. Modalidades diagnósticas como la tomografía computarizada, ecografía o resonancia magnética, permiten detectar en la mayoría de los casos, alteraciones estructurales y funcionales extrapulmonares de esta patología. Se busca caracterizar los hallazgos radiológicos extrapulmonares en pacientes con fibrosis quística atendidos en la Fundación Cardioinfantil y Fundación Neumológica Colombiana entre los años 2014 al 2022.

Metodología: Estudio de corte transversal en pacientes con fibrosis quística atendidos en la Fundación Cardioinfantil y Fundación Neumológica Colombiana entre 2014 y 2022.

Resultados: Se analizaron las imágenes de 51 pacientes. Hubo una leve mayor proporción de pacientes masculinos (55%) con una mediana de edad al diagnóstico de la enfermedad de 2,05 años. Los senos paranasales presentaron compromiso patológico en el 100% de los casos, seguido en frecuencia por un grupo de alteraciones metabólicas incluidas en nuestro estudio (DM, desnutrición y densitometría) y el páncreas; siendo la atrofia de este último la alteración más frecuente (43%). Un tercio de los pacientes tuvieron compromiso simultáneo de 3 órganos y se observó una doble afectación del tracto gastrointestinal en las mujeres en comparación con los hombres.

Discusión: Los hallazgos extrapulmonares presentes en nuestros pacientes son los mismos ya reportados en estudios internacionales, encontrando un principal compromiso de los senos paranasales. Es importante conocer ampliamente dichos hallazgos para realizar un diagnóstico y manejo oportuno de los mismos, con el objetivo de ampliar la supervivencia y mejorar la calidad de vida de esta población.

Palabras clave: Fibrosis quística, manifestaciones extrapulmonares.

Abstract:

Background: Cystic fibrosis is an autosomal recessive disorder secondary to a genetic mutation that affects the CFTR gene which is located on chromosome 7. This gene is responsible for encoding a transmembrane channel of chlorine and bicarbonate in multiple organs, which explains the systemic manifestations of this disease. Diagnostic modalities such as computed tomography, ultrasound or magnetic resonance imaging allow us to detect, in most cases, structural and functional extrapulmonary alterations of this pathology. This study aims to describe extrapulmonary radiological findings in patients with cystic fibrosis from the Fundación Cardioinfantil and the Fundación Neumológica of Colombia between 2014-2022.

Methods: Retrospective cross-sectional study in patients with cystic fibrosis treated at the Fundación Cardioinfantil and Fundación Neumológica Colombiana between 2014 –2022.

Results: Images of 51 patients were analyzed. There was a mild high proportion of male patients (55%) with a median age at the time of diagnosis of 2,05 years. Paranasal sinuses were affected in all patients, followed by a group of metabolic disorders included in our study (DM, malnutrition and bone densitometry) and the pancreas; being atrophy the most common alteration of the latter one (43%). One third of the population had simultaneous compromise of three organs and we observed a double affection of the gastrointestinal tract in women comparing with men.

Discussion: Extrapulmonary findings of our patients were the same reported in international studies, with a main compromise of the paranasal sinuses. It's important to know these findings to make a prompt diagnosis and management, aiming to prolong survival and improve quality of life of this population.

Keywords: Cystic fibrosis, extrapulmonary manifestations.

1. Introducción

1.1 Planteamiento del problema

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad autosómica recesiva con mayor letalidad en la población blanca afectando aproximadamente a 70.000 personas en todo el mundo (1). En Colombia, a partir un estudio realizado en Bogotá, se determinó una incidencia de 1 en cada 8279 recién nacidos (2). Esta se origina a partir de una mutación en el gen CFTR (de sus siglas en inglés *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*), ubicado en el brazo largo del cromosoma 7, el cual se encuentra involucrado en la codificación de un canal iónico involucrado en la secreción y absorción de sal y agua (3); cuando este gen se ve afectado, el resultado es la producción de secreciones más viscosas y gruesas de las células epiteliales que hacen parte de las glándulas exocrinas, afectando múltiples órganos incluyendo el pulmón, hígado y páncreas (4).

Para el diagnóstico de la FQ no hacen falta las imágenes diagnósticas, se hace de forma integral mediante la clínica del paciente con los exámenes paraclínicos, dentro de las cuales el test del sudor es el más utilizado (6). También están las imágenes diagnósticas, su importancia, se encuentra en determinar de manera temprana el compromiso total de la enfermedad, evaluar el compromiso pulmonar (principal órgano comprometido) mediante la tomografía de alta resolución con el fin de confirmar el diagnóstico en casos donde los paraclínicos son inconclusos (7–9).

La FQ es una enfermedad que no compromete únicamente el pulmón, presenta a su vez manifestaciones abdominales afectando órganos como el hígado, páncreas y riñones.

Gracias a estudios previos se ha determinado ya varias de las manifestaciones extrapulmonares de la FQ. Dentro de ellas se encuentran: en el páncreas, órgano que con mayor frecuencia se ve comprometido, puede ocasionar pancreatitis aguda o crónica, con la característica presencia de calcificaciones y quistes, insuficiencia pancreática endo y exocrina, atrofia del parénquima o reemplazo graso de este (10). En el hígado ocasiona cirrosis multilobular y focal biliar, esteatosis hepática e hipertensión portal (11). Dentro de las complicaciones biliares se encuentra la microvesícula, colelitiasis y colangitis esclerosante. El tracto gastrointestinal puede estar comprometido de manera global o de

manera localizada manifestándose como intususcepción, constipación crónica, engrosamiento de las paredes colónicas, fibrosis colonopática, enfermedad péptica ulcerativa, neumatosis intestinal, apendicitis, síndrome de obstrucción ileal distal o enfermedad por reflujo gastroesofágico. Finalmente, las manifestaciones renales, constan de nefrolitiasis o amiloidosis secundaria. (12,13)

Parte de las complicaciones extrapulmonares que esta enfermedad tiene, principalmente a nivel pancreático, hepatobiliar e intestinal, han podido ser determinadas a partir de la clínica, laboratorios e imágenes diagnósticas (16); sin embargo, la información que estas últimas nos puede brindar, es escasa y más aún en pacientes colombianos; tanto así que hasta la fecha existen limitados estudios que describan los hallazgos imagenológicos extrapulmonares, en la población colombiana con FQ.

En Colombia, no existe hasta el momento, un estudio que describa los hallazgos extrapulmonares por imágenes diagnósticas en la población con FQ.

La FQ pulmonar es una enfermedad ampliamente estudiada en el primer mundo, hecho explicado por su gran incidencia, principalmente en la población caucásica (1); sin embargo, es una enfermedad con altos costos para el sistema de salud, sabiéndose que en Estados Unidos son varios los miles de dólares que se invierten en el tratamiento y las complicaciones de esta patología. (14) La razón de lo anterior es el importante compromiso sistémico que esta tiene y la mayor longevidad que tienen ahora los pacientes que padecen esta enfermedad, con los avances en la medicina; siendo múltiples y diversas las intervenciones a las que se tienen que verse sometidos estos pacientes (15).

El vacío descrito previamente somete al sistema de salud y a los pacientes a un diagnóstico y tratamiento inoportuno, ya que los especialistas a cargo de analizar los estudios imagenológicos que se le hagan a esta población cuentan con muy poca información previa que les permita saber con mayor claridad los posibles hallazgos que podrán encontrar y la relación entre estos, sabiendo que hasta el 85% de estos pacientes que ahora llegan a la edad adulta presentan alguna alteración en especial gastrointestinal, asociada a esta entidad (17).

Por lo anterior se propone la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la frecuencia de cada uno de los hallazgos paraclínicos e imagenológicos en pacientes con fibrosis quística extrapulmonar en pacientes atendidos en la Fundación Cardioinfantil y Fundación Neumológica Colombiana entre los años 2014 –2022?

1.2 Justificación

La FQ es una enfermedad rara, que afecta principalmente los pulmones, sin embargo, puede comprometer otros órganos, generando anormalidad en el funcionamiento de los diferentes sistemas del cuerpo humano y ocasionando impacto en el crecimiento, nutrición, función pulmonar, sensación de bienestar y calidad de vida de estos pacientes; que influyen directamente en la morbilidad y mortalidad de esta población. (17)

No obstante, estos hallazgos extrapulmonares no han sido objeto de mucho estudio, por consiguiente el presente trabajo de grado tiene como fin establecer la prevalencia de los hallazgos extrapulmonares en imágenes diagnósticas de los pacientes que presentan esta patología, caracterizando y describiendo por sistemas los órganos afectados en imágenes diagnósticas, así como, relacionado estos hallazgos con la edad y el sexo, teniendo como finalidad que los radiólogos y los clínicos conozcan el órgano extrapulmonar más comprometido y cuál de estos se relaciona con un peor desenlace clínico.

El propósito de la presente investigación es determinar los hallazgos más prevalentes en la población colombiana y evaluar si son los mismos ya descritos en la literatura; de esta manera, el radiólogo (a) que se enfrente al análisis de la imágenes diagnósticas de estos pacientes, tendrá una mayor información previa de los posibles hallazgos patológicos que podría encontrar o debe buscar y así, se mejoraría el tratamiento global de esta población, con una consecuente mejor y prolongada calidad de vida.

Adicionalmente, se busca incentivar el estudio de esta patología y generar nuevas conductas para el bienestar de la población afectada con esta patología.

2 Marco Teórico

2.1 Generalidades

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad autosómica recesiva más común y letal en la población caucásica, presentándose aproximadamente en 1 de cada 2.500 recién nacidos. (18); en Colombia se diagnostica en 1 de cada 8279 recién nacidos, el cual la mayoría de veces se realiza tardíamente. (2,19)

La FQ es producto de una mutación del gen CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) el cual se encuentra ubicado en el brazo largo del cromosoma 7. (3) Desde el descubrimiento de la primera mutación hasta la fecha, se ha identificado más de mil mutaciones que pueden afectar este gen y llevarlo a la generación de FQ. La función de este gen radica en la producción de un canal transmembrana encargado del transporte de cloro y bicarbonato en la membrana de células epiteliales. (20) Al existir una alteración en esta proteína, las células secretan un moco más espeso de lo normal hacia el lumen de diferentes órganos como los pulmones, intestino, páncreas, sistema hepatobiliar, glándulas sudoríparas y los conductos deferentes este moco, por las características que tiene, genera una obstrucción progresiva de las glándulas por las que es secretado y esto lleva finalmente a las diferentes alteraciones y disfunciones en cada uno de estos órganos. (21)

2.2 Manifestaciones clínicas

En el pulmón las principales consecuencias son obstrucciones e infecciones endobronquiales crónicas y obstrucción progresiva de la vía aérea en el pulmón, lo que se traduce en el paciente como tos productiva crónica junto con dificultad respiratoria e hipocratismo digital. En el páncreas existe una disfunción exocrina que conlleva a una malabsorción de las vitaminas liposolubles y de la grasa. A medida que la enfermedad avanza empezamos a ver otros tipos de complicaciones pulmonares como las bronquiectasias que llevan a falla ventilatoria y finalmente a la muerte. (1)

No menos importante, el hígado también se ve afectado en su función exocrina, presentando colestasis y cirrosis; lo cual, de la mano de la disfunción exocrinas del páncreas, llevan al paciente a tener un compromiso en su estado nutricional y por ende en

su crecimiento. El compromiso intestinal se limita a íleo meconial, prolapso rectal, síndrome de obstrucción intestinal y diarrea crónica (22,23).

El diagnóstico de esta enfermedad no es fácil, hay pacientes que presentan síntomas de manera temprana, pero otros lo hacen hasta la edad adulta, además, existe una gran variedad de las manifestaciones clínicas que dependen de los órganos que se encuentren comprometidos (24).

2.3 Diagnóstico

Anteriormente, el diagnóstico era únicamente clínico, posterior a la descripción de las manifestaciones clínicas de esta enfermedad por parte de la doctora Andersen en el año 1938; pero posteriormente se dieron cuenta que a través de la medición del cloro en el sudor también era posible confirmar el diagnóstico (6,25).

Los criterios diagnósticos han cambiado durante el tiempo y en hoy en día para realizar el diagnóstico de esta enfermedad el o la paciente requiere o tener síntomas, sin importar que los exámenes paraclínicos sean negativos, o no tenerlos, pero ser positivos los exámenes; dentro de los cuales se encuentra la prueba del sudor, test genéticos en buscas de mutaciones del gen y la prueba de diferencia de potencial nasal anormal (26).

2.4 Compromiso multiorgánico

La manifestación de esta enfermedad es sistémica, luego ahora describiremos algunos de los órganos que se ven comprometidos y las características de estas alteraciones en los estudios radiológicos.

2.4.1 Pulmones

Las manifestaciones pulmonares son las más comunes en los pacientes con FQ y además son las que ocasionan más morbimortalidad (16). La radiografía de tórax no muestra cambios tempranos en comparación con la TCAR, sin embargo, podemos observar cambios posteriores y signos de sobreinfección; entre los cuales encontramos: bronquiectasias, signos de hiperinsuflación, atelectasias lobulares y signos de hipertensión pulmonar en pacientes con enfermedad de larga data (27,28). La TCAR se utiliza en el monitoria de los

pacientes con FQ y para guiar la terapia y evaluar la respuesta al tratamiento. Además, se correlaciona con las pruebas de función pulmonar.

Los hallazgos de la TCAR incluyen: engrosamiento de la pared bronquial y del intersticio peri bronquial, especialmente en la enfermedad temprana; Signos de bronquiolitis infecciosa (árbol en gemación, opacidades nodulares centrolobulillares) bronquiectasias que progresan con el tiempo de cilíndricas a varicosas y quísticas, patrón en mosaico de atenuación y tapones mucosos en los bronquios, en apariencia de dedos en guante (27,28).

2.4.2 Senos paranasales

Los senos paranasales son frecuentemente afectados en FQ. La rinosinusitis aguda y crónica se diagnostica en la mayoría de los pacientes con fibrosis quística. En un estudio realizado por Babiński D se encontró que aproximadamente el 48,75% de los pacientes estudiados tenían obliteración de los senos paranasales con compromiso bilateral, el 48,75% de los pacientes presentaron engrosamiento de la mucosa y (46,8%) de los pacientes los senos frontales estaban ausentes (48).

2.4.3 Páncreas

El órgano abdominal más afectado por la FQ es el páncreas. Debido a las secreciones espesas que llegan al conducto pancreático proximal y provocan obstrucción, reemplazo fibroso y graso (13). Lo anterior, ocasiona un aumento de la presión y produce dilatación de los conductos pancreáticos y formación de quistes. (29,30) Los hallazgos radiológicos que podemos encontrar son: El reemplazo graso que se presenta aproximadamente a los 17 años y puede llevar a lipomatosis grasa, pérdida del patrón lobular fino y baja atenuación del parénquima pancreático, reemplazo completo fibrograso y atrofia pancreática difusa. (31,32) Además de presentar, pancreatitis aguda a una edad promedio de 20 años, calcificaciones pancreáticas, quistes pancreáticos (típicamente de 3mm), y menos frecuentemente macroquistes (13).

2.4.4 Hígado, vesícula y vías biliares

La enfermedad hepática se presenta hasta en el 72% de los pacientes adultos con FQ (13). La cirrosis multilobular es la tercera causa de muerte asociada con FQ (después de

complicaciones cardiorrespiratorias y de trasplante), y representa el 2.5% de la mortalidad general (13). Las principales manifestaciones hepáticas en pacientes con FQ son: Esteatosis hepática, Cirrosis biliar focal, Cirrosis multilobular e hipertensión portal. Las complicaciones biliares incluyen colelitiasis y colangitis esclerosante. Estos son causados por la acumulación de secreciones biliares hiperviscosas que conduce a una lesión del parénquima hepático (33). La manifestación hepática más común en pacientes con FQ es la esteatosis hepática con una prevalencia del 23% al 67% (34). Los hallazgos imagenológicos de esta entidad son variados, entre los cuales se presenta como un patrón difuso o focal, o menos frecuentemente con la presencia de “pseudomasas” multilobuladas, (típicamente de 1 a 2 cm) que causan irregularidades en el contorno del hígado, ecográficamente se presenta con heterogeneidad de la ecotextura hepática y centros hiperecoicos rodeados por un anillo hipoecoico, además del aumento difuso o focal de la ecogenicidad del parénquima hepático (35).

La cirrosis biliar focal cursa con áreas hiperecoicas periportales que mide más de 2 mm y puede llevar al desarrollo de la cirrosis multilobular que se caracteriza por múltiples nódulos con afectación difusa del hígado y complicaciones secundarias a la hipertensión portal, tales como esplenomegalia, ascitis y várices esofágicas (32,35). Los pacientes con FQ y cirrosis rara vez progresan a hepatocarcinoma. Sin embargo, hay tres casos reportados en la literatura (36). Las anomalías de la vesícula biliar ocurren en 24% a 50% de los pacientes con FQ (13). La microvesícula biliar que contiene moco tiene una incidencia del 4% al 45%, cálculos biliares se presentan 12-24% de estos pacientes y la colangitis esclerosante que cursa con áreas de estenosis y dilatación de la vía biliar (29,31).

2.4.5 Tracto gastrointestinal

Las principales manifestaciones gastrointestinales son: Síndrome de obstrucción intestinal distal, intususcepción, apendicitis, estreñimiento crónico, engrosamiento de la pared del colon, colonopatía fibrosante, neumatosis intestinal, reflujo gastroesofágico y úlcera péptica. (13).

El síndrome de obstrucción intestinal distal es una complicación frecuente, que ocurre en el 10% al 15% de los pacientes con FQ (37). Se produce como consecuencia de secreciones intraluminales espesas, alimentos no digeridos y tránsito retrasado. Los hallazgos

radiográficos incluyen asas dilatadas de intestino delgado con o sin nivel hidroaéreo (12). La TC puede representar el punto de obstrucción y facilitar la evaluación de complicaciones secundarias, como perforación o isquemia. La presencia de reflujo gastroesofágico puede llevar a complicaciones, tales como esofagitis erosiva, estenosis de reflujo y esófago de Barrett (13). Los exámenes de deglución de bario se realizan comúnmente para evaluar el reflujo y las complicaciones del reflujo gastroesofágico crónico. La ulceración péptica también se ha descrito y se cree que es secundaria a una secreción alterada de bicarbonato y ácido gástrico (13). Los estudios de bario del duodeno muestran pliegues engrosados, defectos de llenado nodular en la mucosa en el 84% de los pacientes con FQ (13).

La invaginación intestinal en pacientes con FQ es frecuentemente ileocólica (13). Los hallazgos de la radiografía abdominal a menudo son inespecíficos e incluyen abundante materia fecal y obstrucción del intestino delgado. El signo de la dona (bandas concéntricas representadas por las capas del intestino) en ecografía y TC (12). En los pacientes con fibrosis quística, la apendicitis es menos frecuente que en la población general con solo 1-2 %. Sin embargo, cuando presentan esta entidad cursan con síntomas atípicos y se asocia con una mayor tasa de perforación apendicular y formación de abscesos. (38,39) Los pacientes con FQ tienen más probabilidades de tener un apéndice aumentado de tamaño (> 6 mm) en ausencia de apendicitis debido a la distensión y presencia de secreciones espesas; por lo tanto, el tamaño no es un criterio confiable para el diagnóstico en la TC (40). Es importante evaluar los signos secundarios de inflamación para ayudar al diagnóstico (41).

El engrosamiento de la pared proximal colónica y la infiltración mesentérica en la TC se han descrito en el contexto de la FQ (13). Los hallazgos radiológicos incluyen acortamiento del colon, engrosamiento nodular y estenosis con obstrucción.

Debido a la sobrepoblación bacteriana y a los múltiples manejos antibióticos a consecuencia de las infecciones pulmonares en los pacientes con FQ, radiológicamente cursan con engrosamiento de la mucosa, submucosa y haustra prominente, con material de contraste pegado entre los pliegues colónicos gruesos y causando un "signo de acordeón"(13).

Se ha informado de neumatosi s en el 5% de los pacientes con FQ en la autopsia, secundario a la ruptura alveolar, este aire puede disecar los planos del tejido conectivo debajo del diafragma hacia el retroperitoneo y el mesenterio, lo que resulta en aire subseroso (13). La neumatosi s suele ser autolimitada, y los pacientes pueden ser asintomáticos. (12)

2.4.6 Riñones

La nefrocalcinosis y la nefrolitiasis se han encontrado en la autopsia en el 90% de los pacientes con FQ. La formación de cálculos es multifactorial y los más comunes son los cálculos de oxalato de calcio ocurren en el 3.0% –6.3% de los pacientes con FQ (13).

La nefropatía por inmunoglobulina A es la causa más común de glomerulonefritis en pacientes con FQ. La amiloidosis secundaria debida a una infección crónica que produce síndrome nefrótico se asocia con un mal pronóstico (13). Los efectos tóxicos medicamentosos en pacientes con larga data de antibióticos (aminoglucósidos) y tratamiento para la diabetes contribuyen a insuficiencia renal (13).

2.5 Manejo y sobrevida

Debido al desarrollo de nuevas terapias, se ha mejorado la sobrevida de los pacientes con FQ, en promedio 40-50 años, lo que ha incrementado la presencia de neoplasias gastrointestinales (13).

En un estudio retrospectivo, Neglia, y cols encontraron un mayor riesgo de cáncer en pacientes con FQ; principalmente en esófago, el estómago, el intestino delgado, el colon, el hígado, el tracto biliar, el páncreas y el recto (42). En un estudio prospectivo, Maisonneuve detectó una mayor incidencia de neoplasia particularmente en el intestino delgado, el tracto biliar y el colon (43).

Los pilares del tratamiento de la fibrosis quística son el cubrimiento antibiótico, los agentes mucolíticos, hidratantes de la vía aérea, antiinflamatorios y la rehabilitación respiratoria. El trasplante pulmonar como última opción después del tratamiento médico fallido (44).

Principalmente se utilizan múltiples manejos antibióticos, debido a la inflamación crónica con la que cursan estos pacientes. Se realiza cubrimiento contra *Pseudomona aeruginosa* pues la infección por este patógeno se relaciona directamente con el deterioro de la función pulmonar. El tratamiento se puede administrar por vía oral, inhalada o intravenosa,

dependiendo de la situación clínica del paciente, el patógeno aislado y su resistencia en el antibiograma (44).

El suero salino hipertónico inhalado mejora la hidratación de la vía aérea consiguiendo mayor aclaramiento mucociliar. La N-acetilcisteína reduce la viscosidad del esputo y se relaciona con disminución de procesos infecciosos. Sin embargo, hay estudios controvertidos con respecto al uso crónico de este medicamento (38).

Según Edmondson y Davies el uso de agentes antiinflamatorios no esteroideos, mostró un importante beneficio en pacientes en fase temprana, sin embargo, existe debate acerca de la dosificación para obtener el efecto deseado. Los broncodilatadores se utilizan frecuentemente durante las exacerbaciones y mejoran la sintomatología de estos pacientes. El tratamiento a largo plazo con corticoides orales mostró beneficios iniciales en la función pulmonar que no se mantuvieron a largo plazo. Además, por sus efectos secundarios, no se aconseja el uso prolongado de corticoides (38,44).

La rehabilitación respiratoria que abarca fisioterapia respiratoria, el ejercicio gradual, la terapia postural y la educación sanitaria, ha mostrado gran impacto en la mejoría de la función pulmonar (44).

La investigación en el tratamiento se centra actualmente en tres grupos de medicamentos: potenciadores, correctores o agentes de lectura ribosómicos de los codones de terminación prematura de CTFR. Los potenciadores mejoran la actividad del canal CFTR si está ubicado correctamente. Los correctores apuntan a corregir defectos tales como el plegamiento de proteínas en F508del permitiendo el tráfico a la superficie celular. Los agentes de lectura le permiten al ribosoma 'ignorar' un codón de terminación prematuro y producir una proteína de longitud completa. En los últimos años, los medicamentos en todos estos grupos han progresado y se encuentran en estudios clínicos (38).

El mayor avance Ivacaftor® que es un potenciador, actualmente en uso clínico en pacientes mayores de 6 años (con mutación Asp551Gly) y en espera de aprobación regulatoria en el grupo de edad de 2 a 5 años. Lumacaftor / Ivacaftor (correctores y terapia combinada) se encuentran en estudios de fase clínica para pacientes con mutación F508del y VX-661 con Ivacaftor también se encuentran en estudios de fase clínica III. La terapia génica que

muestra ser prometedora se encuentra también en estadios clínicos, liderados principalmente en UK (38).

Debido al aumento de la esperanza de vida de estos pacientes, se recomienda realizar un manejo multidisciplinario, teniendo en cuenta las nuevas complicaciones extrapulmonares entre las cuales se encuentra la diabetes, las complicaciones pancreáticas, renales, hepáticas; el manejo dietario para el control del estreñimiento, entre otras entidades que presentan principalmente los pacientes adultos (38).

2.6 Estado del arte

El compromiso extrapulmonar de la fibrosis quística se conoce, pero no ha sido ampliamente estudiado en la literatura. El páncreas, órgano más comúnmente comprometido, puede sufrir reemplazo graso parcial o total de este, hallazgo con mayor frecuencia; también puede presentar atrofia o pseudohipertrofia lipomatosa, pancreatitis aguda o crónica, calcificaciones, quistes o cistosis (13, 31, 32) En el hígado, la complicación más frecuente es la infiltración grasa ya sea focal o difusa; también se ha descrito una mayor incidencia de hepatocarcinoma, hipertensión portal y cirrosis biliar focal o multilobulillar, esta última siendo la tercera causa de mortalidad en los pacientes con FQ (13,33,34,35,36). Dentro de las complicaciones de la vía biliar están la colelitiasis, barro biliar, microvesícula y colangitis esclerosante (13,29,31). El tracto gastrointestinal también puede verse afectado, pudiendo existir el síndrome de obstrucción ileal distal, intususcepción, constipación crónica, engrosamiento y mayor número de pliegues de las paredes del colon, esto último también conocido como "yeyunalización"; colonopatía fibrosante, que se ve principalmente en niños, neumatosis intestinal, pólipos colónicos, reflujo gastroesofágico y sus complicaciones, y la enfermedad ulcero péptica; llama la atención que en estos pacientes hay una menor incidencia de apendicitis y que su presentación es atípica por lo que tienden a desarrollarse más frecuentemente complicaciones como perforación o abscesos apendiculares (13,12,37,38,39,40,41). En el riñón se han descrito manifestaciones como nefrolitiasis, nefrocalcinosis y nefropatía secundaria a inmunoglobulina A, aminoglucósidos, diabetes y amiloidosis (13). Por la mayor sobrevivencia que tienen actualmente los pacientes con FQ, se está reportando una

mayor incidencia de neoplasias en ellos; particularmente aquellas que comprometen el intestino delgado, vía biliar, esófago, estomago, colon, hígado, páncreas y recto (43).

Teniendo en cuenta que los estudio por tomografía requiere de radiación ionizante y la gran mayoría de los pacientes afectados son niños, existe un interés cada vez mayor en la resonancia magnética, para el seguimiento de los pacientes con FQ (47).

Bennet y colaboradores publicaron en 2022, una revisión donde describen para diferentes órganos, las ventajas que tiene las imágenes por RM sobre la tomografía; resaltando como ventaja principal, la posibilidad que nos brindan estas imágenes de realizar no solo una valoración estructural sino también funcional; esta ultimo de gran importancia para determinar la utilidad de múltiples terapias que se encuentren en ensayos clínicos o en periodo experimental. Respecto al pulmón, podemos observar alteraciones de la ventilación y perfusión; sin olvidar las múltiples limitaciones técnicas en la obtención de las imágenes secundarias a artefactos por la respiración. En el hígado, adicional a los hallazgos estructurales ya descritos previamente, la RM nos permite realizar estudios de elastografía para determinar el grado de fibrosis hepática. Para las complicaciones previamente descritas de la vía biliar, esta modalidad diagnostica, tiene una mayor sensibilidad para el diagnóstico de hepatolitiasis o colangitis esclerosante. A partir de estudios previos que han demostrado la utilidad de la RM en paciente con diabetes mellitus para determinar el grado de enfermedad renal, se cree que las secuencias de difusión, perfusión, BOLD y T2* tengan a futuro alguna utilidad en los pacientes con FQ; que como ya se sabe, tienen un alto riesgo de enfermedad renal multifactorial. En el páncreas, con la RM, es posible también determinar el grado de insuficiencia pancreática realizando estudios contrastados con secretina. A pesar de las múltiples ventajas que tiene la resonancia magnética, esta modalidad requiere de sedación principalmente en los pacientes pediátricos e involucra costos adicionales por los software y hardware que a su vez deben tener una validación y estandarización entre los diferentes centros imagenológicos (43).

3. Objetivos

3.1 Objetivo general

Describir los hallazgos imagenológicos de pacientes con fibrosis quística extrapulmonar atendidos entre los años 2014 –2022 en dos instituciones de referencia para esta patología: Fundación Cardioinfantil y Fundación Neumológica Colombiana, y calcular frecuencia de los hallazgos

3.2 Objetivos específicos

- Describir características sociodemográficas de la población por edad y sexo, y los resultados paraclínicos de pacientes con FQ extrapulmonar
- Describir la frecuencia de cada uno de los hallazgos imagenológicos extrapulmonares, detallado por sistema corporal (hígado y vías biliares, tracto gastrointestinal, riñón, páncreas y SPN entre otros).
- Describir el tipo y frecuencia de las complicaciones en la población en estudio.

4. Metodología

4.1 Tipo y diseño de estudio

Estudio observacional descriptivo de pacientes con diagnóstico de fibrosis quística que fueron atendidos en la Fundación Cardioinfantil o Fundación Neumológica de Colombia y cuentan con imágenes diagnósticas entre el 2014 y 2022.

4.2 Población y muestra

Universo: Pacientes con fibrosis quística.

Población accesible: Pacientes con fibrosis quística atendidos en la Fundación Cardioinfantil o Fundación Neumológica de Colombia.

Población en estudio: Pacientes con diagnóstico de fibrosis quística atendidos en la Fundación Cardioinfantil o Fundación Neumológica de Colombia que cuentan con estudios imagenológicos institucionales entre los años 2014 a 2022.

Tipo de muestreo y marco muestral Se contó con 51 pacientes con fibrosis quística de la institución mediante una muestra por conveniencia.

Tamaño de muestra: Al tratarse de un estudio descriptivo, no se realizó el cálculo del tamaño de la muestra. Se detectaron 51 pacientes con fibrosis quística atendidos en las instituciones de referencia.

4.3 Criterios de inclusión y exclusión

4.3.1 Criterios de inclusión

Pacientes con diagnóstico de Fibrosis Quística reportado en la historia clínica, que contaban con estudios imagenológicos realizados en la Fundación Cardioinfantil o en la Fundación Neumológica.

4.3.2 Criterios de exclusión:

Ninguno

4.4 Definición y operacionalización de variables

Tabla 1. Operacionalización de variables

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
Edad al momento del diagnóstico	Tiempo desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico inicial de Fibrosis Quística, en meses	Cuantitativa	Continua, de razón.	Tiempo registrado en años.
Sexo	Identificación sexual del paciente	Cualitativa	Nominal	0.Hombre 1.Mujer
Edad al momento del estudio imagenológico inicial	Edad del paciente en el momento en el que se realizó la primera tomografía de tórax	Cualitativa	Ordinal	Menor a un año Entre 1-2 años Entre 3-5 años Entre 5-10 años Entre 11-15 años Entre 15-18 años Mayor de 18 años
Número de radiografías realizadas en la institución	Número de radiografías realizadas en la institución durante el periodo descrito	Cuantitativa	De razón	Número total de estudios
Número de tomografías realizadas en la institución	Número de ecografías realizadas en la institución durante el periodo descrito	Cuantitativa	De razón	Número total de estudios
Número de ecografías	Número de ecografías	Cuantitativa	De razón	Número total de estudios

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
realizadas en la institución	realizadas en la institución durante el periodo descrito			
Número de resonancias realizadas en la institución	Número de resonancias realizadas en la institución durante el periodo descrito	Cuantitativa	De razón	Número total de estudios
Hallazgos en la tomografía computarizada de abdomen.	Hallazgos en la tomografía computarizada ambulatoria o intrahospitalaria	Cualitativa	Nominal	0.No tiene 1.Hallazgos normales 2.Páncreas 2.1Reemplazo de grasa - lipomatosis pancreática 2.2Pancreatitis aguda 2.3Calcificaciones pancreáticas 2.4Quistes pancreáticos 2.5Atrofia del parénquima pancreático 3.Higado 3.1Cirrosis biliar 3.2Esteatosis hepática 3.3Hipertensión portal 4.Vía biliar 4.1Cálculos biliares 4.2Colangitis esclerosante 4.3Micro vesícula biliar 5.Intestino

Nombre de la variable	Definición	Naturaleza	Escala	Unidades o categorías
				5.1 Intususcepción 5.2 Neumatosis intestinal 6. Colon 6.1 Neoplasia colorrectal 6.2 Obstrucción intestinal distal Engrosamiento de las paredes del colon 7. Riñones 7.1 Cálculos renales
Sistema comprometido por fibrosis quística	La presencia o no de hallazgos extrapulmonares demostrada en otros estudios imagenológicos, que se asocien a fibrosis quística	Cualitativa	Nominal	0. No tiene 1. Páncreas 2. Hígado 3. Vía biliar 4. Intestino 5. Colon 6. Riñones 7. Senos paranasales. 8. Metabólico
Estudio genético	Realización o no de estudio diagnóstico genético y tipo de mutación encontrada.	Cualitativa	Nominal	0. No se realizó estudio genético. 1. Mutación DF508 2. Mutación 621+1G>T 3. Mutación 3120+1G 4. Mutación G542X 5. Otras mutaciones 6. No se detectó mutación

4.5 Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos

4.5.1 Fuente de información

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes atendidos en la Fundación Cardioinfantil y Fundación Neumológica Colombiana entre enero de 2014 y diciembre de 2022 con diagnóstico de Fibrosis Quística y que contaban con estudios imagenológicos en la Fundación Cardioinfantil.

4.5.2 Proceso para la recolección de información

En primer lugar, se solicitó autorización a los comités de investigación y de ética médica de la Fundación Cardioinfantil para la aprobación del proyecto de investigación con el fin de obtener acceso a las historias clínicas y reportes de estudios imagenológicos, lo cual fue aprobado por el acta No. 26-2020 del 15 de julio del 2020. Con esta autorización, se inició la recolección de datos en un periodo estimado de 12 meses, en el cual los integrantes del grupo programaran jornadas para realizar esta tarea.

Inicialmente, se obtuvieron datos de la historia clínica tales como: datos demográficos de los pacientes (edad, sexo), así como información relevante en el contexto de la patología (compromiso pulmonar, extrapulmonar y condición clínica). Posteriormente, se realizó revisión de todas las variables recolectadas en el estudio y una descripción de las mismas, basados en un cálculo de frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas y el uso de medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas. Para complementar esta información, se utilizaron gráficas para describir las variables recolectadas más relevantes dentro del estudio. Se calculó la frecuencia de los diferentes hallazgos imagenológicos extrapulmonares en los pacientes con Fibrosis quística, y, por último, se hizo un análisis con los datos de interés recolectados.

Mediante el sistema RIS-PACS del servicio de Radiología e Imágenes Diagnósticas se revisarán los estudios imagenológicos durante las diferentes consultas y/o hospitalizaciones de los pacientes con diagnóstico de Fibrosis Quística (Radiografía, Ecografía, tomografía computarizada), con el fin de identificar los diferentes hallazgos imagenológicos que se relacionan con la presente investigación. Los datos recolectados fueron incluidos en la base de datos (*Kobocollect*).

4.5.3 Plan de procesamiento de muestras biológicas

No aplica.

4.5.4 Plan de manejo de datos

La información recolectada fue almacenada en un equipo seguro con clave de acceso, y fue custodiado por los investigadores principales (Sergio Andrés Aldana y Diana Carolina Suárez), quienes fueron los únicos que accedieron a las historias clínicas, así como la información obtenida. No se incluyeron ni almacenaron datos que permite identificar a los pacientes incluidos en el estudio. La información será almacenada durante 15 años en caso de que se desee realizar algún otro estudio con esta.

Los responsables del tratamiento de los datos personales serán la Fundación Cardioinfantil y los autores encargados Sergio Andrés Aldana y Diana Carolina Suárez.

4.6 Plan análisis de datos

El almacenamiento y análisis de los datos se hizo a través del programa Kobocollect, y/o Stata v 4.0.

Se realizó una descripción de las características demográficas (edad y sexo) y clínicas de los pacientes, según la naturaleza de las variables.

Inicialmente se calculó la prueba de normalidad de la población para determinar si es paramétrica o no paramétrica. En caso de variables cualitativas se utilizaron frecuencias, porcentajes; en caso de variables cuantitativas se utilizaron la mediana, rango intercuartílico y valores mínimo y máximo (al no ser una población paramétrica).

Para los hallazgos imagenológicos se utilizó el cálculo de proporciones, tomando en el numerador el número total de imágenes con el hallazgo en cuestión y en el denominador el número total de pacientes con imágenes tomadas.

5. Aspectos éticos

Para empezar, el equipo de investigación estuvo formado por:

- Sergio Andrés Aldana: Médico Cirujano egresado de la Universidad Javeriana. Residente de Radiología de primer año, segundo semestre.
- Diana Carolina Suárez: Médico Cirujano egresado de la Universidad El Bosque. Residente de Radiología de radiología de primer año, segundo semestre.
- María Carolina Pérez: Especialista en Radiología e Imágenes diagnósticas, Egresada de la Universidad Javeriana, quien forma parte del cuerpo docente de la Universidad del Rosario y la Universidad de la Sabana y además hace parte del cuerpo de Radiólogos de la Fundación Cardioinfantil/La Cardio.

Según las regulaciones del Ministerio de Salud de Colombia Resolución N 008430 de 1993 en el Capítulo I, “De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos”, nuestra investigación está clasificada en la categoría Sin Riesgo, debido a que se realizó a través de los datos que se obtuvieron de la revisión de historias clínicas y los reportes de los estudios imagenológicos realizados a los pacientes seleccionados.(45) Por lo anterior, no se realizó ninguna intervención o modificación de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales.

Asimismo, conforme la ley 1581 de 2012 de protección de datos personales “Habeas Data” que se aplica a las bases de datos o archivos que contengan datos de personas naturales. En este estudio, se dará manejo a datos personales que se consideran sensibles (debido a que están relacionados con datos de salud, específicamente involucra una patología crónica y progresiva, que podría ser motivo de discriminación en el ámbito social, interpersonal y laboral) Adicionalmente, el estudio incluye individuos menores de edad, en condición de fragilidad dada su condición de base. (46)

El presente estudio incluye pacientes de cualquier rango de edad con diagnóstico de Fibrosis Quística reportado en la Historia clínica, que cuenten con estudios imagenológicos realizados en la Fundación Cardioinfantil y la Fundación Neumológica.

Basados en las normas científicas, técnica y administrativas para la investigación en salud, se limitará el acceso únicamente a los investigadores principales (Sergio Andres Aldana y

Diana Carolina Suárez), según Artículo 8 de la Resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud.

Es responsabilidad de los investigadores el guardar con absoluta confidencialidad la información contenida en las historias clínicas y en los reportes de estudios imagenológicos según la normatividad vigente Ley 100 de 1993, Ley 23 de 1981, Decreto 3380 de 1981, Resolución 008430 de 1993 y Decreto 1995 de 1999.

Todos los integrantes del grupo de investigación estarán dispuestos a dar información exacta y global a entidades académicas y científicas, sin involucrar pacientes ni entidades particulares.

El estudio se realizó con un manejo estadístico imparcial y responsable.

No existe ningún conflicto de interés por parte de los autores del estudio que deba declararse.

Los criterios que se tendrán en cuenta para definir la autoría de los autores del producto de la investigación será toda aquella persona que contribuya de una manera importante a la concepción o diseño del trabajo, es decir en la adquisición e interpretación de los datos y que además haya hecho una revisión crítica de este aportando a su contenido intelectual. Por último, que haya dado una aprobación final para la publicación de este.

6. Consideraciones administrativas

6.1 Cronograma

Tabla 2. *Tiempos estimados en la realización del estudio.*

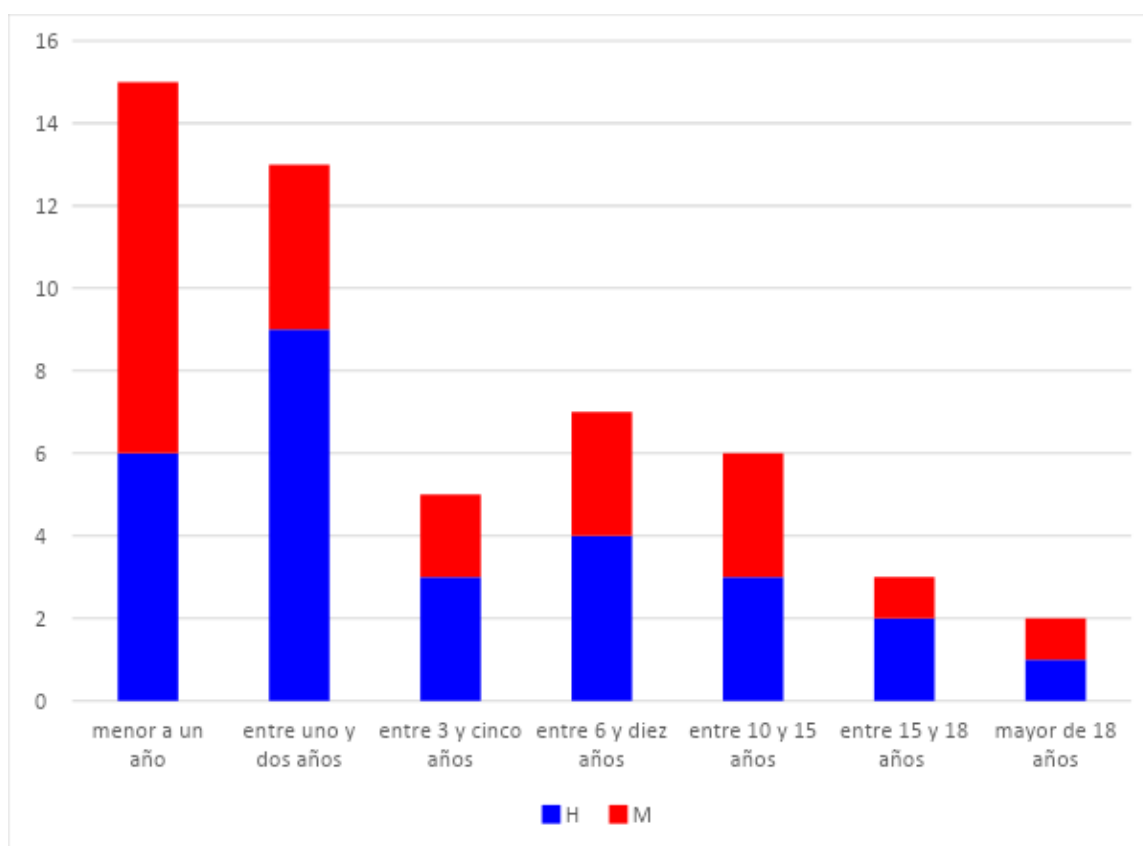
Actividad		Tiempo de ejecución (en meses)																				
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
1	Redacción del Proyecto	■	■	■																		
2	Evaluación inicial por el comité de investigaciones y de Ética médica				■	■	■	■														
3	Corrección del proyecto según sugerencias realizadas por los comités y aprobación final.								■	■												
4	Recolección de datos, revisión de historias clínicas e imágenes										■	■	■	■	■							

7. Resultados

7.1 Características demográficas (edad y sexo) de los pacientes con FQ extrapulmonar identificada por imágenes diagnósticas

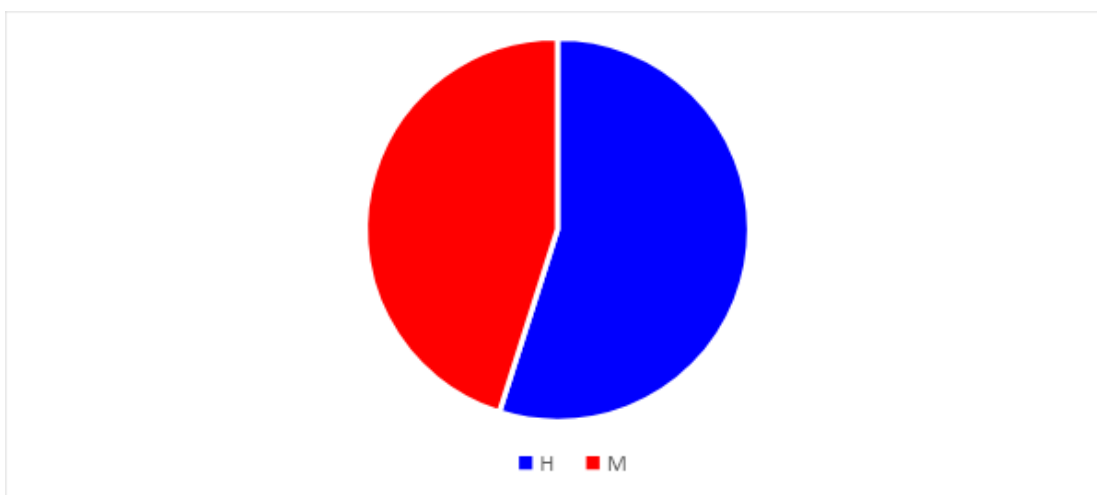
En el periodo de estudio se identificaron 51 pacientes, con una mediana de edad al diagnóstico de la enfermedad de 2,05 años (Rango intercuartílico [RIQ]: 9 meses a 8 años y 7 meses), siendo 15 pacientes (29,4%) menores de 1 año. El paciente más joven al momento de diagnóstico fue un recién nacido y el mayor tenía 30 años. (ver figura 1).

Figura 1. Distribución por edad y sexo de la población en estudio (n=51)



Hubo un leve predominio de pacientes masculinos (55%) respecto a los pacientes femeninos (45%) Ver figura 2

Figura 2 Relación por sexo de la población en estudio (n=51)



Fuente: Elaboración propia 2023

7.2 Descripción de los resultados paraclínicos en la población en estudio

Respecto a la cantidad de estudios imagenológicos realizados a la población en estudio, se tomaron una mediana de 9 radiografías de tórax, 2 tomografías computarizadas y una mediana de 4 ultrasonidos en el estudio del curso clínico de la enfermedad (Ver tabla 4)

Tabla 4. Cantidad de estudios realizados en la población en estudio (n=51)

Variable	Cantidad de repeticiones del estudio (mediana, RIQ)
Radiografía de tórax	
Mediana, rango IQ	9 (RIQ 6-13)
Min - máx.	1 - 88
TAC	
Mediana, rango IQ	2 (RIQ 1 - 4)
Min - máx.	0 - 48
Ultrasonido	
Mediana, rango IQ	4 (2 - 6)

Min - máx.	0 – 24
------------	--------

En los estudios paraclínicos para el diagnóstico de esta enfermedad, se encontró que a 35 pacientes les tomaron electrolitos en sudor, entre los cuales el 66.7% (n=34) salió positivo; un 72.5% (n=37) de los pacientes tenían estudio genético y de estos, 17 pacientes (33.3%) tenían una mutación positiva para delta F508, 11 tenían otra mutación y en 9 no se logró detectar alguna (ver tablas 5 y 6).

Tabla 5. *Otros estudios realizados en la población en estudio (n=51)*

Paraclínicos	n	%
Electrolitos en sudor		
Negativos	1	2.0%
Positivos	34	66.7%
No tiene	16	31.4%
Estudio Genético		
Si	37	72.5%
No tiene	14	27.5%
Mutación DF 508		
Si	17	33.3%
No	20	39.2%
No confirmado	14	27.4%
Otra mutación		
Si	11	

Tabla 6. *Relación del tipo de mutación encontrada en la población en estudio (n=37)*

Tipo de mutación en el estudio genético	n	%
Delta F508		
Delta F508	9	24.3%
Delta F508 heterocigota	2	5.40%
Delta F508 homocigota	6	16.2%
Otras mutaciones (no F508)		
Presencia de alelo 1p arg 1066Cys y alelo 2 múltiples exógenos.	1	2,70%
C.1624g>T (P.GLy542*) homocigoto	1	2,70%

C3484 heterocigota	1	2,70%
Secuenciación CFTR no conclusiva.	1	2,70%
c.1624G>c.489+1G	1	2,70%
c580-1g>t y c.3189 G>A	1	2,70%
Heterocigota c3483 C en gen CTFR	1	2,70%
Heterocigoto SLC12a5	1	2,70%
Polimorfismo M470V en exon 10	1	2,70%
Portadora heterocigoto, variantes patogénicas C.48463846G>A(p.trip1282ter)yc.1521_1)	1	2,70%
Sec CTFR C.3846G>A(p.TRP1282* y C.3955_395	1	2,70%
Mutación no detectada	9	24.3%

Se les realizó TC de abdomen a 6 pacientes, lo que corresponde a un 11.7%; RNM de abdomen a 4 pacientes (7.84%) y le realizaron estudio de TAC de SPN a 21 pacientes lo que corresponde a 41.1% de la población en estudio.

El tiempo (en meses) entre la toma del primer TAC de abdomen y/o la fecha de diagnóstico de la enfermedad fue una mediana 22,9 meses (RIQ: 16,2 – 23,4).

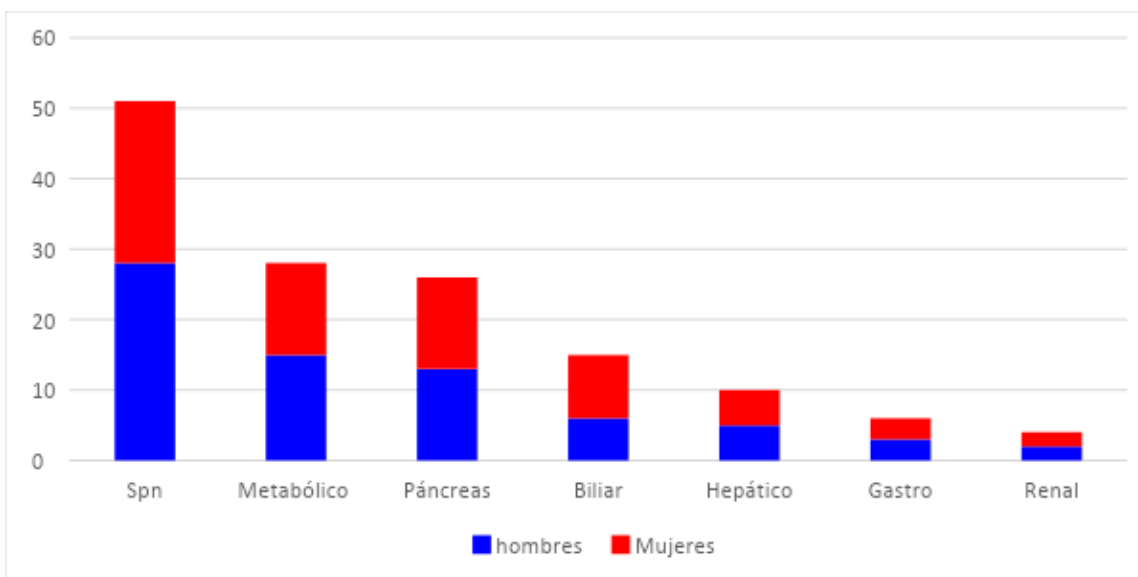
El tiempo (en meses) entre la toma de la primer RNM de abdomen y la fecha de diagnóstico de la enfermedad fueron 12,8 meses en mediana (RIQ: 4,9 – 19,8)

El tiempo (en meses) entre la toma del primer TAC de SPN o y la fecha de diagnóstico de la enfermedad fueron 11,7 meses en mediana (RIQ: 4,4 – 19,3)

7.3 Descripción de los hallazgos de FQ extrapulmonar por sistema corporal en la población en estudio

El sistema corporal más comprometido fueron los senos paranasales con el 100% (n=51) de los casos, seguido de metabólico con 54.9% (n=28), páncreas con 52.9% (n=27), vías biliares con 29.4% (n=15) e hígado con 19.6% (n=10). En menor frecuencia el tracto gastrointestinal y genitourinario.

Figura 3. *Cantidad de hallazgos extrapulmonares de fibrosis quística por sistemas (n=51)*



	n	hombres	Mujeres
Metabólico	28	15	13
Biliar	15	6	9
Páncreas	26	13	13
Hepático	10	5	5
Gastro	6	3	3
Renal	4	2	2
SPN	51	28	23

En cuanto a los hallazgos extrapulmonares se encontró que, los más frecuentes fueron en la vesícula biliar la colelitiasis con 6 casos (11.8%), en el páncreas la atrofia del páncreas con 22 casos (43.1%), en el hígado la esteatosis hepática con 6 (11.8%) casos, en el tracto gastrointestinal la necesidad de gastrostomía con 4 (7.8%) casos, en renal la nefrolitiasis con 3 (%) casos, en los senos paranasales la sinusitis maxilar con 18 (35.7%) casos. (ver tabla 7)

Tabla 7. Frecuencia de hallazgos en órganos extrapulmonares (n=51)

Variable	n	%
Vesícula biliar		
Colelitiasis	6	11,8%

Colecistectomía	4	7,8%
Barro biliar	5	9,8%
Colecistitis	2	3,9%
Microlitiasis vesicular	3	5,9%
Páncreas		
Atrofia del páncreas	22	43,1%
Reemplazo graso	18	35,3%
Quistes pancreáticos	1	2,0%
Pancreatitis	0	0,00%
Calcificaciones pancreáticas	0	0,00%
Hígado		
Esteatosis hepática	6	11,8%
Hepatomegalia	5	9,8%
Colangitis esclerosante	0	0,00%
Cirrosis Biliar	0	0,00%
Hipertensión portal	0	0,00%
Tracto gastrointestinal		
Gastrostomía	4	7,8%
Engrosamiento de la pared del colon	2	3,9%
Obstrucción intestinal	1	2,0%
Intuspección	0	0,00%
Neoplasia colorrectal	0	0,00%
Neumatosis intestinal	0	0,00%
Riñon y vías biliares		
Nefrolitiasis	3	5,9%
Vena renal izquierda retroaórtica	1	2,0%
SPN		
Sinusitis Maxilar	18	35,3%
Sinusitis Etmoidal	15	29,4%
Sinusitis frontal	13	25,5%
Seno esfenoidal hipoplásico	12	23,5%
Seno frontal hipoplásico	11	21,6%
Sinusitis esfenoidal	10	19,6%
Poliposis nasal	2	3,9%

7.4 Relación de complicaciones secundarias a la enfermedad FQ extrapulmonar en la población en estudio

Afectación metabólica

La afectación metabólica más frecuente fue la desnutrición aguda la cual estuvo presente en un 54,9%. La mayoría de los pacientes tuvieron una densitometría dentro de límites normales 47.1%. Ver tabla 8

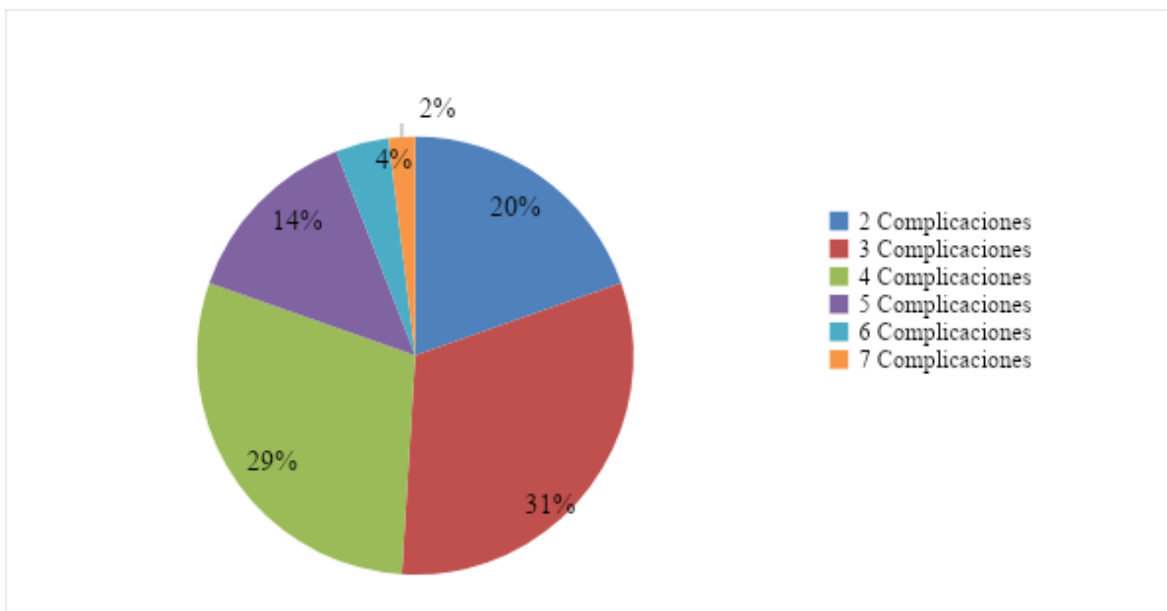
Tabla 8. *Afectación metabólica de la población en estudio (n=51)*

	n	%
DM		
No	49	96,1%
Si	2	3,9%
Desnutrición		
Desnutrición aguda	28	54.9%
Normal	21	51.2%
Sobrepeso	2	3.9%
Densitometría score Z		
Normal	24	47.1%
Por debajo de lo esperado	3	5.9%
No tiene	24	47.1%

Complicaciones

En cuanto a la cantidad de complicaciones extrapulmonares simultáneas se encontró que un paciente (2%) de los casos, presentó las siete complicaciones extrapulmonares simultáneamente exploradas Ver figura 5.

Figura 5. *Cantidad de complicaciones extrapulmonares simultáneas (n=51)*



Los senos paranasales fueron los que mayor compromiso tuvieron, con 8 afecciones en total; seguido del hepático y biliar con 5 afecciones cada uno, y el páncreas y metabólico con 3. (Ver tabla 9)

Tabla 9. Cantidad de afecciones por sistema que fueron positivas en las imágenes en la población en estudio (n=51)

Sistema	n	%
Metabólico		
Ninguno	23	45,1
1	24	47,1
2	3	5,9
3	1	2,0
Biliar		
Ninguno	36	70,6
1	13	25,5
2	1	2,0
5	1	2,0
Páncreas		
Ninguno	24	47,1
1	14	27,5

2	12	23,5
3	1	2,0
Hepático		
3	41	80,4
4	9	17,7
5	1	2,0
Gastro		
Ninguno	45	88,2
1	5	9,8
2	1	2,0
Renal		
Ninguno	47	92,2
1	4	7,8
Senos paranasales		
1	32	62,8
2	1	2,0
3	3	5,9
4	1	2,0
5	4	7,8
6	6	11,8
7	3	5,9
8	1	2,0

En cuanto a la combinación de complicaciones entre sí, se encontró que 10 (19.6%) pacientes tuvieron compromiso hepático y de SPN, 8 (15.7%) tuvieron compromiso metabólico, hepático y SPN, al igual que metabólico, páncreas, hepático y de SPN. Ver tabla 10

Tabla 10. *Combinación de complicaciones extrapulmonares (n=51)*

Complicaciones extrapulmonares	n	%
Hepático y SPN	10	19,6%
Metabólico, Hepático y SPN	8	15,7%
Páncreas, Hepático y SPN	5	9,8%
Biliar, hepático y SPN	1	2,0%

Páncreas, Hepático y SPN	2	3,9%
metabólico, páncreas, hepático y SPN	8	15,7%
biliar, hepático, renal y SNP	2	3,9%
biliar, páncreas, hepático y SNP	2	3,9%
metabólico, hepático, gastro y SPN	1	2,0%
metabólico, biliar, hepático y SPN	2	3,9%
Biliar, páncreas, hepático, gastro y SNP	1	2,0%
Metabólico, páncreas, hepático, renal y SNP	1	2,0%
Metabólico, páncreas, hepático, gastro y SNP	1	2,0%
Metabólico, biliar, páncreas, hepático y SNP	4	7,8%
Metabólico, biliar, páncreas, hepático, gastro y SNP	2	3,9%
Metabólico, biliar, páncreas, hepático, gastro, renal y SNP	1	2,0%

En la revisión de imágenes e historias clínicas se encontraron otros hallazgos en los pacientes con fibrosis quística los cuales no están descritos en literatura como “secundarios” a la enfermedad, pero de importancia. Ver tabla 11.

Se encontró una tasa de mortalidad de 5.88% (3 casos).

Tabla 11. *Otros hallazgos en las imágenes diagnósticas en la población en estudio (n=51)*

Otros hallazgos	n
Escasa cantidad de líquido ascítico.	2
Ascitis	1
Aumento del gas intestinal en asas gruesas	1
Cardiopatía compleja ventrículo único, estenosis pulmonar severa, Transposición de grandes vasos.	1
Engrosamiento del colon transverso.	1
Hemangioma hepático	1
Presencia de materia fecal y aumento del gas intestinal.	1
Signos de atrapamiento aéreo	1
Signos de atrapamiento aéreo en el segmento basal medial del lóbulo inferior derecho.	1

Trasplante bipulmonar 10/10/2021	1
Mortalidad	3
Ninguna observación	37

8. Discusión

La FQ es una enfermedad infrecuente, que afecta principalmente los pulmones, sin embargo, puede comprometer otros órganos, generando anormalidad en el funcionamiento de los diferentes sistemas del cuerpo humano y ocasionando impacto en el crecimiento, nutrición, función pulmonar, sensación de bienestar y calidad de vida de estos pacientes.

Dentro de nuestro conocimiento, esta investigación es uno de los primeros estudios que se realiza en nuestro país, en el cual se describen los hallazgos extrapulmonares por fibrosis quística en imágenes diagnósticas, en pacientes atendidos en dos instituciones de salud de alto nivel de complejidad y referencia nacional en Bogotá, donde se encuentra un grupo especializado idóneo en el manejo de patologías pulmonares, dentro de ellas la FQ, lo que permitió tener una adecuada muestra.

En los últimos años, y según reportes de otros autores, la sobrevida de estos pacientes ha aumentado gracias al avance de la tecnología y nuevas terapias farmacológicas, por lo que se esperaría un mayor reporte de casos confirmados de esta enfermedad. De este hecho parte la importancia para el radiólogo, en conocer las diferentes manifestaciones y complicaciones extrapulmonares que los pacientes con FQ pueden presentar, para poder hacer un diagnóstico certero y oportuno, que permita contribuir al adecuado tratamiento en un estadio temprano de la enfermedad, para una mayor la sobrevida. De igual manera, este conocimiento contribuye a disminuir los costos asociados a la atención salud, conociendo la relación ya descrita entre un mayor costo de la enfermedad cuan más avanzada está.

De los 51 pacientes que se incluyen en el presente estudio, hubo un leve predominio de pacientes masculinos, esto en discordancia con un registro nacional, sin embargo, el cual incluía un mayor número de pacientes (Fibrosis quística en Colombia, registro en la página de neumología pediátrica). Nuestro paciente de menor edad fue un recién nacido y el de mayor edad tenía 30 años. 35 pacientes contaban con electrolitos en sudor, de los cuales un 67% fueron positivos. La gran mayoría de pacientes (72.5%) contaban con estudio genético y de estos, la mutación que se encontró con mayor frecuencia, aproximadamente en un tercio (33.3%) de los pacientes, fue la DELF508; hallazgo en concordancia con lo descrito

en la literatura (Fibrosis quística en Colombia, registro en la página de neumología pediátrica).

El estudio realizado con mayor frecuencia fue la radiografía de tórax (mediana: 9), hecho que se explica por las múltiples hospitalizaciones de estos pacientes durante el periodo de observación, en la cual, por esta modalidad ser de fácil realización y portabilidad, era la utilizada para el seguimiento y control imagenológico de los mismos; si se revisa la guía de práctica clínica para el manejo de pacientes con fibrosis quística de nuestro país (52), no se recomienda su ejecución para evaluar el daño estructural pulmonar, por su baja sensibilidad y especificidad (52). El estudio que le siguió en frecuencia a las radiografías de tórax, fue la ecografía abdominal (mediana: 4), modalidad que beneficia en especial a la población pediátrica de nuestro estudio, por no involucrar el uso de radiación ionizante y porque si no se detecta una alteración ecográfica hepatobiliar, lo más probable es que no haya compromiso hepático por la enfermedad (52). Como estudio menos frecuentemente realizado estuvo la tomografía computarizada (mediana: 2) y dentro de ellas la tomografía no torácica más ejecutada fue la de senos paranasales (41% de nuestros pacientes), que resultado patológica en todos ellos.

Dentro de los hallazgos anormales se encontró que la sinusitis maxilar fue la afectación más frecuente (35%), seguido de la sinusitis etmoidal (29%), la sinusitis frontal (25,5%) y la menos frecuente de las complicaciones infecciosas fue la sinusitis esfenoidal (19,6%); hallazgos que son congruentes con los mencionados en el estudio realizado por Babinski D. y colaboradores (48). Adicionalmente, se encontraron otras alteraciones fuera de las complicaciones, dentro de las cuales el seno esfenoidal hipoplásico se presentó en el 23% de los pacientes, el seno frontal hipoplásico (21,6%) y la poliposis nasal en el (3.9%). Sin embargo, en el estudio realizado por Babinski D (48) el seno ausente e hipoplásico más frecuentemente afectado fue el seno frontal. La tomografía de abdomen fue el examen menos realizado de este grupo con solo un (11%) de realización. La modalidad menos adquirida, fue la resonancia de abdomen (7.84%), esto por no indicación, debido a que la mayoría de los pacientes eran jóvenes y la patología abdominal que requiere caracterización mediante esta modalidad se presenta en pacientes con un rango de edad mayor. En estas dos últimas, la atrofia pancreática fue el hallazgo más frecuente, presente en un 43% de los pacientes, hallazgo que es similar con lo ya descrito en la literatura (13); seguido de

colecistitis y esteatosis hepática, ambas en un 6% de nuestra muestra, este hallazgo fue menor que lo reportado en un estudio previo donde cerca del 72% de los pacientes adultos tienen esteatosis hepática, esto puede estar explicado por el tipo de población, en el cual la mayoría de los pacientes son pediátricos (Soyer y Spelle); menos frecuentemente se identificó la presencia de gastrostomía y nefrolitiasis, en un 4 y 3% de los casos respectivamente, resultados que son similares a lo ya descrito en estudios previos en los cuales la nefrolitiasis fue manifestación renal más común (50,51).

Analizando la cantidad total de hallazgos extrapulmonares encontrados, se encontró que un poco más de la mitad de los pacientes (60%) presentaron entre tres y cuatro hallazgos extrapulmonares y casi un tercio (31%) tenían tres complicaciones extrapulmonares. Realizando una comparación por sexo entre los sistemas comprometidos, se pudo determinar que únicamente el sistema gastrointestinal demostró una significativa diferencia entre ambos, observándose una doble afectación en las mujeres con respecto a los hombres; las diferencias entre los demás sistemas no fue significativa. En cuanto a la combinación de complicaciones entre sí, se encontró que el 19.6% de los pacientes tuvieron compromiso hepático y de SPN, el 15.7% tuvieron compromiso metabólico, hepático y SPN, al igual que metabólico, páncreas, hepático y de SPN.

En cuanto a la afectación clínica secundaria a los hallazgos en el aspecto metabólico la alteración más frecuente en estos pacientes fue la presencia de desnutrición aguda, la cual se presentó en un 54.9% de los pacientes estudiados, lo cual es concordante con los hallazgos en un estudio previo realizado en Colombia (Vásquez y Aristizabal); entre de los factores que influyen en esta situación se encuentra la enfermedad pulmonar crónica, las pérdidas proteicas y de nutrientes por esputo, la mala absorción no controlada, las infecciones a repetición, la anorexia, el estrés psicológico y la diabetes (19,49), concordante con estos autores.

En la revisión de imágenes e historias clínicas se encontraron otros hallazgos en los pacientes con fibrosis quística los cuales no están descritos en literatura como “secundarios” a la enfermedad, pero de importancia, los más frecuentes fueron ascitis leve y moderada, así como, aumento del gas intestinal en asas gruesas.

Se encontró una tasa de mortalidad de 5.88% (3 casos), la cual es un poco menor en comparación con un estudio descriptivo realizado en el hospital San Vicente en Medellín donde la mortalidad fue del 10,1%. (Alexandr Parra y Olga Morales)

Este estudio cuenta con algunas limitaciones, dentro de las cuales hay que resaltar que se trata de un estudio descriptivo, en el cual a pesar de ser posible describir una relación entre dos hallazgos, no se puede determinar una causalidad ni una algún hecho relacionado con la temporalidad o evolución de dichos hallazgos. Pero, lo anterior puede ser beneficioso para posteriores estudios que se deseen realizar donde se busque hacer dichas asociaciones.

Otra limitación se encuentra en que, al ser un estudio retrospectivo, se encuentra sujeto a la calidad y amplitud de la información con la que se haya recopilados los datos de los pacientes. De igual manera, por el tamaño de la muestra, se obtuvieron resultados que difieren considerablemente entre pacientes, esto seguramente explicado por la diferencia de edad entre pacientes al momento del estudio, lo cual influye en el estado o progresión de la enfermedad; sin poderse destacar una influencia por el tipo de mutación que presentaba el paciente. Otra limitación es que no todos los pacientes contaban con electrolitos en sudor o pruebas de mutación genética.

Dentro de las fortalezas más relevantes de este estudio se encuentra la evaluación de diferentes variables dentro de las cuales están la edad, sexo, los diferentes estudios realizados y hallazgos extrapulmonares más frecuentes. Por otro lado, el costo económico bajo y el buen control y selección de los pacientes por el grupo de pacientes (al ser una enfermedad crónica infrecuente con alta morbilidad) y el tipo de institución en la que realizamos el estudio que permitió el acceso a las diferentes modalidades de estudio imagenológicos, control constante e información clínica detallada con examen genéticos incluidos.

Se considera que el uso de imágenes diagnósticas en el seguimiento e identificación de fibrosis quística extrapulmonar supone un beneficio especialmente cuando son de alta resolución como TAC o RNM. Si bien la guía colombiana (52) no recomienda el uso de radiografía de tórax para el seguimiento sino para identificar hallazgos iniciales, los costos y accesibilidad de la misma mejoran la posibilidad de su uso de forma rutinaria.

9. Conclusiones y recomendaciones

Se describieron los hallazgos extrapulmonares en un grupo de pacientes con fibrosis quística atendidos en la Fundación Cardioinfantil o Fundación Neumológica Colombiana entre los años 2014 a 2019, con edad y sexo concordante con manifestaciones similares a las reportadas en otros países.

Hubo una variedad importante respecto a las patologías que pueden afectar un órgano en específico; demostrándose que, como sucede con estudios previos ya publicados, los senos paranasales y el páncreas son los órganos más frecuentemente comprometidos.

En cuanto a los paraclínicos de la población en estudio, son similares a otras series reportadas en diferentes países, en los cuales electrolitos en sudor son la prueba confirmatorio. Infortunadamente no fue posible tener la totalidad de los datos por cuestiones administrativas (EPS y autorizaciones).

En cuanto a las complicaciones y afección secundaria en los diferentes sistemas, la afectación metabólica es la de mayor cantidad de síntomas, lo cual se esperaba encontrar en el presente estudio.

A manera de recomendación, se considera importante tener un adecuado conocimiento de los paraclínicos y hallazgos en imágenes diagnósticas, para aumentar la probabilidad de detectarlas y así darles un manejo oportuno; más aún, cuando la ecografía es la modalidad que más se realiza, contando esta con una menor resolución espacial y siendo operador dependiente.

Se recomienda realizar estudios con un mayor número de pacientes, para poder llevar a cabo estudios analíticos que permitan determinar si existe algún tipo de relación entre el sexo, edad, mutación genética y patología extrapulmonar.

10. Referencias

1. Foundation CF. Patient Registry 2012. Bethesda, MD Cyst Fibros Found [Internet]. 2012 Dec; Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14608940701737359>
2. Mateus H AP. Tamizaje Neonatal para Fibrosis Quística en una muestra de la ciudad de Bogotá. Univ del Rosario. 2011;
3. Riordan JR, Rommens JM, Kerem BS, Alon NOA, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: Cloning and characterization of complementary DNA. *Science* (80-). 1989;245(4922):1066–73.
4. Fustik S. Liver cirrhosis and portal hypertension in cystic fibrosis. *Srp Arh Celok Lek* [Internet]. 2013;141(11–12):764–9. Available from: <http://www.doiserbia.nb.rs/Article.aspx?ID=0370-81791312764F>
5. Debray D, Kelly D, Houwen R, Strandvik B, Colombo C. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2011 Jun;10(SUPPL. 2):S29–36. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1569-1993\(11\)60006-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1569-1993(11)60006-4)
6. Parad RB, Comeau AM, Dorkin HL, Dovey M, Gerstle R, Martin T, et al. Sweat Testing Infants Detected by Cystic Fibrosis Newborn Screening. *J Pediatr* [Internet]. 2005 Sep;147(3):S69–72. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347605007602>
7. Nishioka GJ, Cook PR. Paranasal sinus disease in patients with cystic fibrosis. *Otolaryngol Clin North Am*. 1996;29(1):193–206.
8. Gergin O, Kawai K, MacDougall RD, Robson CD, Moritz E, Cunningham M, et al. Sinus Computed Tomography Imaging in Pediatric Cystic Fibrosis. *Otolaryngol Neck Surg* [Internet]. 2016 Jul;155(1):160–5. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0194599816634671>
9. Rybacka A, Karmelita-Katulaska K. The role of computed tomography in monitoring patients with cystic fibrosis. *Polish J Radiol*. 2016;81:141–5.
10. De Boeck K, Weren M, Proesmans M, Kerem E. Pancreatitis Among Patients With

- Cystic Fibrosis: Correlation With Pancreatic Status and Genotype. *Pediatrics* [Internet]. 2005 Apr 1;115(4):e463–9. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2004-1764>
11. Parisi GF, Di Dio G, Franzonello C, Gennaro A, Rotolo N, Lionetti E, et al. Liver Disease in Cystic Fibrosis: an Update. *Hepat Mon* [Internet]. 2013 Aug 14;13(8):8. Available from: <http://hepatmon.com/en/articles/55392.html>
 12. Agrons GA, Corse WR, Markowitz RI, Suarez ES, Perry DR. Gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis: radiologic-pathologic correlation. *RadioGraphics* [Internet]. 1996 Jul;16(4):871–93. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiographics.16.4.8835977>
 13. Lisa P, Mcevoy SH, Gibney RG, McMahan CJ, Heffernan EJ. Cystic Fibrosis below the Diaphragm: Abdominal Findings in Adult Patients 1. 1989;(3):1–16.
 14. Shulman LP, Elias S. Cystic fibrosis. *Clin Perinatol* [Internet]. 2001 Jun;28(2):383–93. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0095510805700907>
 15. Chin M, Aaron SD, Bell SC. The treatment of the pulmonary and extrapulmonary manifestations of cystic fibrosis. *Press Medicale* [Internet]. 2017;46(6P2):e139–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2016.11.030>
 16. Lugo-Olivieri CH, Soyer PA, Fishman EK. Cystic fibrosis: Spectrum of thoracic and abdominal ct findings in the adult patient. *Clin Imaging* [Internet]. 1998 Sep;22(5):346–54. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S089970719800031X>
 17. Sathe MN, Freeman AJ. Gastrointestinal, Pancreatic, and Hepatobiliary Manifestations of Cystic Fibrosis. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 2016 Aug;63(4):679–98. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcl.2016.04.008>
 18. Alexander BM, Petren EK, Rizvi S, Fink A, Ostrenga J, Sewall A. Cystic Fibrosis Patient Registry Annual Data Report 2014. *Cyst Fibros Found Patient Regist* [Internet]. 2014; Available from: <https://www.cff.org/2014-annual-data-report/>
 19. Vásquez C, Aristizábal R, Daza W. Fibrosis quística en Colombia. Registro Colombiano de Fibrosis Quística. Primer informe. *Rev Neumol Pediatr* [Internet]. 2010;5(1):44–50. Available from: <http://www.neumologia-pediatrica.cl>

20. Naehrig S, Chao C-M, Naehrlich L. Cystic Fibrosis. *Dtsch Arztebl Int* [Internet]. 2017 Aug 21;114(33–34):564–73. Available from: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2017.0564>
21. Gabel ME, Galante GJ, Freedman SD. Gastrointestinal and Hepatobiliary Disease in Cystic Fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med* [Internet]. 2019 Dec 28;40(06):825–41. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0039-1697591>
22. Dodge JA. Gastrointestinal tract and nutrition in cystic fibrosis: pathophysiology. *J R Soc Med*. 1986;79(12):27–31.
23. Olveira Fuster G, Olveira C. Nutrición, fibrosis quística y aparato digestivo. *Nutr Hosp*. 2008;23(SUPPL. 2):71–86.
24. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr* [Internet]. 2017;181:S4-S15.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.09.064>
25. Mishra A, Greaves R, Massie J. The relevance of sweat testing for the diagnosis of cystic fibrosis in the genomic era. *Clin Biochem Rev* [Internet]. 2005;26(4):135–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16648884>
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1320177>
26. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: A consensus statement. *J Pediatr* [Internet]. 1998 Apr;132(4):589–95. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347698703440>
27. Aziz ZA, Davies JC, Alton EW, Wells AU, Geddes DM, Hansell DM. Computed tomography and cystic fibrosis: promises and problems. *Thorax* [Internet]. 2007 Feb 1;62(2):181–6. Available from: <http://thorax.bmj.com/cgi/doi/10.1136/thx.2005.054379>
28. Helbich TH, Heinz-Peer G, Fleischmann D, Wojnarowski C, Wunderbaldinger P, Huber S, et al. Evolution of CT findings in patients with cystic fibrosis. *Am J Roentgenol* [Internet]. 1999 Jul;173(1):81–8. Available from: <http://www.ajronline.org/doi/10.2214/ajr.173.1.10397104>
29. Berrocal T, Pajares MP ZA. Pancreatic Cystosis in Children and Young Adults With

- Cystic Fibrosis: Sonographic, CT, and MRI Findings. *Am J Roentgenol*. 2005;184:1305–9.
30. Cahill ME, Parmentier J-M, Van Ruyssevelt C, Pauls CH. Pancreatic cystosis in cystic fibrosis. *Abdom Imaging* [Internet]. 1997 Mar 4;22(3):313–4. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s002619900197>
 31. King LJ, Scurr ED, Murugan N, Williams SGJ, Westaby D, Healy JC. Hepatobiliary and Pancreatic Manifestations of Cystic Fibrosis: MR Imaging Appearances. *RadioGraphics* [Internet]. 2000 May;20(3):767–77. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiographics.20.3.g00ma08767>
 32. Soyer P, Spelle L, Pelage J-P, Dufresne A-C, Rondeau Y, Gouhiri M, et al. Cystic Fibrosis in Adolescents and Adults: Fatty Replacement of the Pancreas—CT Evaluation and Functional Correlation. *Radiology* [Internet]. 1999 Mar;210(3):611–5. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiology.210.3.r99mr08611>
 33. Colombo, Carla, Russo, Maria Chiara , Zazzeron, Laura, Romano G. Liver disease in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;43:S49–55.
 34. Colombo C, Battezzati PM. Liver involvement in cystic fibrosis: primary organ damage or innocent bystander? *J Hepatol* [Internet]. 2004 Dec;41(6):1041–4. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168827804004593>
 35. Akata D, Akhan O, Özcelik U, Özmen MN, Oguzkurt L, Haliloglu M, et al. Hepatobiliary manifestations of cystic fibrosis in children: correlation of CT and US findings. *Eur J Radiol* [Internet]. 2002 Jan;41(1):26–33. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0720048X01003679>
 36. O’Donnell DH, Ryan R, Hayes B, Fennelly D, Gibney RG. Hepatocellular carcinoma complicating cystic fibrosis related liver disease. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2009 Jul;8(4):288–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2009.05.002>
 37. van der Doef HPJ, Kokke FTM, van der Ent CK, Houwen RHJ. Intestinal Obstruction Syndromes in Cystic Fibrosis: Meconium Ileus, Distal Intestinal Obstruction Syndrome, and Constipation. *Curr Gastroenterol Rep* [Internet]. 2011 Jun 8;13(3):265–70. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11894-011-0185-9>

38. Edmondson C, Davies JC. Current and future treatment options for cystic fibrosis lung disease: Latest evidence and clinical implications. *Ther Adv Chronic Dis.* 2016;7(3):170–83.
39. Birnbaum BA, Wilson SR. State of the Art Appendicitis at the Millennium. *Radiology.* 2000;215(2):337–48.
40. Coughlin BJP, Michael WL, Izant RJ, Stern RC, Doershuk CF. The Spectrum of Appendiceal Disease in Cystic Fibrosis. *J Pediatr Surg.* 1990;25(8):835–9.
41. Menten R, Lebecque P, Saint-Martin C, Clapuyt P. Outer diameter of the vermiform appendix: Not a valid sonographic criterion for acute appendicitis in patients with cystic fibrosis. *Am J Roentgenol.* 2005;184(6):1901–3.
42. Neglia JP, Fitzsimmons SC, Maisonneuve P, Schöni MH, Schöni-Affolter F, Corey M, et al. The risk of cancer among patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1995;332(8):494–9.
43. Maisonneuve P, FitzSimmons SC, Neglia JP, Campbell PW, Lowenfels AB. Cancer risk in nontransplanted and transplanted cystic fibrosis patients: A 10-year study. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(5):381–7.
44. Barrio Gómez De Agüero MI, García Hernández G, Gartner S, De La Cruz ÓA, Barroso NC, Montaner AE, et al. Protocol for the diagnosis and follow up of patients with cystic fibrosis. *An Pediatr.* 2009;71(3):250–64.
45. Lopera MM. Revisión comentada de la legislación colombiana en ética de la investigación en salud. *Biomédica.* 2017;37:577–89.
46. Congreso de la República. Ley Estatutaria No 1266. 2008;1–17.
47. McBennett, K., MacAskill, C. J., Keshock, E., Mahani, M. G., Mata, J., Towbin, A. J., Sankararaman, S., Drumm, M. L., Yu, X., Ren, C. L., Nasr, S. Z., Kutney, K., & Flask, C. A. (2022). Magnetic resonance imaging of cystic fibrosis: Multi-organ imaging in the age of CFTR modulator therapies. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society*, 21(2), e148–e157. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2021.11.006>
48. Babiński D. [Obrazy radiologiczne zatok przynosowych u chorych na mukowiscydozę Radiographic findings in paranasal sinuses in cystic fibrosis patients]. *Otolaryngol Pol.* 2002;56(3):313–8. Polish. PMID: 12162019.

49. González MA, Dadán S. Algunos condicionantes del estado nutricional en pacientes pediátricos con fibrosis quística en Colombia. Tesis de grado, Departamento de Bioquímica y Nutrición, Carrera de Nutrición y Dietética, Pontificia Universidad Javeriana 1999.
50. Perez-Brayfield M. R., Caplan D., Gatti J. M., Smith E. A., Kirsch A. J. Metabolic risk factors for stone formation in patients with cystic fibrosis. *Journal of Urology*. 2002;167(2 I):480–484. doi: 10.1016/s0022-5347(01)69068-2.
51. Nazareth D., Walshaw M. A review of renal disease in cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2013;12(4):309–317. doi: 10.1016/j.jcf.2013.03.005.
52. Ministerio de Salud y Protección Social. Guía de Práctica Clínica para la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de Fibrosis Quística. Colombia. 2014; Guía No. 38.
53. Parra Z, A., Morales M. , O. L., Almanza G. , M. I., & Cuellar S., M. H. (2020). Mortalidad en fibrosis quística. Análisis retrospectivo de cinco años en institución de alta complejidad. Medellín-colombia. *Neumología Pediátrica*, 15(4), 491–497. <https://doi.org/10.51451/np.v15i4.125>