



**Caracterización sociodemográfica, psicológica, nutricional y clínico-endocrinológica
de pacientes pediátricos con Fibrosis Quística en Bogotá (2015 – 2022)**

AUTORES

Laura Andrea Castañeda Correa, Residente de Pediatría, Universidad del Rosario

Laura Fernanda Camargo Agón, Residente de Pediatría, Universidad del Rosario

Daniela Ávila Barrera, Estudiante de Medicina, Universidad del Rosario

Juan Diego Sánchez Sánchez, Estudiante de Medicina, Universidad del Rosario

BOGOTÁ DC, COLOMBIA

2024

**Caracterización sociodemográfica, psicológica, nutricional y clínico-endocrinológica
de pacientes pediátricos con Fibrosis Quística en Bogotá (2015 – 2022)**

AUTORES

Laura Andrea Castañeda Correa, Residente de Pediatría, Universidad del Rosario

Laura Fernanda Camargo Agón, Residente de Pediatría, Universidad del Rosario

Daniela Ávila Barrera, Estudiante de Medicina, Universidad del Rosario

Juan Diego Sánchez Sánchez, Estudiante de Medicina, Universidad del Rosario

Tutores temáticos

Dra. Paola Durán Ventura, Endocrinóloga Pediatra, Fundación Cardioinfantil

Dr. Jaime Céspedes Londoño, Pediatra, Fundación Cardioinfantil

Tutor metodológico

Ana María Pedraza MSc, PhD

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA

BOGOTÁ DC, COLOMBIA

2024

Identificación del proyecto

Instituciones académicas: Universidad del Rosario, Fundación Cardioinfantil

Dependencia: Endocrinología Pediátrica

Título de la investigación: Caracterización sociodemográfica, psicológica, nutricional y clínico-endocrinológica de pacientes pediátricos con Fibrosis Quística en Bogotá (2015 – 2022)

Tipo de investigación: Estudio retrospectivo observacional longitudinal.

Investigadores principales: Laura Andrea Castañeda Correa, Laura Camargo Agón.

Investigadores asociados: Dra. Paola Durán Ventura, Daniela Ávila Barrera, Juan Diego Sánchez Sánchez.

Asesor clínico o temático: Dra. Paola Durán Ventura, Dr. Jaime Céspedes Londoño

Asesor metodológico: Ana María Pedraza MSc, PhD.

Resumen

Introducción: La fibrosis quística (FQ), causada por mutaciones en el gen CFTR (7q31.2), afecta a aproximadamente 1 de cada 2500 a 3500 personas en todo el mundo. Si bien afecta principalmente a los sistemas respiratorio y gastrointestinal, los avances en el tratamiento han extendido la expectativa de vida pero han aumentado las complicaciones multisistémicas. Investigaciones recientes enfatizan las manifestaciones endocrinológicas (EM) en la FQ, incluida la diabetes relacionada con la FQ (DRFQ), el retraso del crecimiento y la baja densidad ósea, que afectan significativamente la calidad de vida y el pronóstico. Comprender estas complicaciones es crucial para optimizar el tratamiento, lo que requiere atención personalizada por parte de un equipo multidisciplinario en centros especializados en FQ. En Colombia, la caracterización detallada de los pacientes con FQ es limitada. Este estudio tiene como objetivo describir las características sociodemográficas, clínico-endocrinológicas y psicológicas de los pacientes pediátricos con FQ.

Métodos: Este estudio de serie de casos incluyó pacientes con fibrosis quística tratados por endocrinología pediátrica en el centro de atención de fibrosis quística de LaCardio en Bogotá entre 2015 y 2022. Se obtuvo previamente la aprobación del comité de ética (CEIC-055-2024). Los datos de las historias clínicas se recopilaban a través de la plataforma REDCap y se analizaron descriptivamente, centrándose en variables sociodemográficas, de diagnóstico primario-secundario, antropométricas y clínicas, en particular la EM.

Resultados: Se incluyeron 28 pacientes (50% mujeres). La mediana de edad al momento del diagnóstico fue de 24 meses (RIC 12-96), con 64.3% (n=18) diagnosticados después de 12 meses. La mutación F508 estaba presente en 25% (n=7) de los pacientes. Socioeconómicamente, 89.3% (n=25) vivían en áreas urbanas, y 67.8% (n=19) estaban en estrato socioeconómico bajo-medio a bajo. La mediana de distancia al centro de atención fue de 22.0 km (RIC 31.5-96). Los tipos de familia incluyeron monoparental (n=9) y nuclear (n=8). En la consulta inicial, 57.1% (n=16) de los pacientes tenían EM, siendo la hipovitaminosis D la más común. En la última consulta, 82.1% (n=21) tenían al menos un EM. De los 28 pacientes, el 39,2% (n=11) tenía un diagnóstico de salud mental, y el 63,6% (n=7) de ellos eran mujeres. La ansiedad fue la más común (25%, n=7), seguida de la

depresión (17,9%, n=5). Mientras que el 10,7% (n=3) estaba medicado. Se observó retraso en el desarrollo en el 14,3% y el 39,2% enfrentaba dificultades académicas, particularmente entre las mujeres (58,4%).

Discusión: Este estudio describe la EM en una serie de pacientes pediátricos colombianos con fibrosis quística, mostrando una frecuencia más alta del 82,1% en contraste con el 30-40% a nivel mundial. Las principales EM identificadas fueron hipovitaminosis D, baja estatura y dislipidemia. Sin embargo, la naturaleza descriptiva del estudio y las limitaciones asociadas con las series de casos restringen la aplicabilidad e interpretación más amplias de estos hallazgos. La investigación futura en Colombia debe centrarse en las manifestaciones endocrinológicas, los perfiles genéticos, la salud mental y las implicaciones sociodemográficas para mejorar las iniciativas de salud pública y la atención a los pacientes con fibrosis quística.

Palabras clave (DeCS): Fibrosis Quística, Pediatría, Signos y Síntomas, Endocrinología, Estudio Observacional, Informes de Casos.

Abstract:

Introduction: Cystic fibrosis (CF), caused by mutations in the CFTR gene (7q31.2), affects an estimated 1 in 2,500-3,500 individuals globally (1,2). While primarily impacting the respiratory and gastrointestinal systems, treatment advances have extended life expectancy but increased multisystem complications. Recent research emphasizes endocrinological manifestations (EM) in CF, including CF-related diabetes (CFRD), growth retardation, and low bone density, which significantly affect quality of life and prognosis (3). Understanding these complications is crucial for optimizing treatment, necessitating personalized care from a multidisciplinary team at specialized CF centers. In Colombia, detailed characterization of CF patients is limited. This study aims to describe the sociodemographic, clinical-endocrinological and psychological features of pediatric CF patients.

Methods: This case-series study included CF patients treated by pediatric endocrinology at LaCardio's CF care-center in Bogotá from 2015-2022. Ethics committee approval (CEIC-055-2024) was previously obtained. Data from health records were collected via the REDCap platform and analyzed descriptively, focusing on sociodemographic, primary-secondary diagnosis, anthropometric, and clinical variables, particularly EM.

Results: Patients and Demographics: A total of 28 patients (50% female) were included. The median age at diagnosis was 24 months (IQR 12-96), with 64.3% (n=18) diagnosed after 12 months. The F508 mutation was present in 25% (n=7) of patients. Socioeconomically, 89.3% (n=25) lived in urban areas, and 67.8% (n=19) were in lower-middle-to-lower socioeconomic stratum. The median distance to the care-center was 22.0 km (IQR 31.5-96). Family types included single-parent (n=9) and nuclear (n=8). At initial consultation, 57.1% (n=16) of patients had EM, with hypovitaminosis D being the most common. See Table 1. By the latest consultation, 82.1% (n=21) had at least one EM. Mental Health and Developmental Issues: Of the 28 patients, 39.2% (n=11) had a mental health diagnosis, with 63.6% (n=7) of them being female. Anxiety was most common (25%, n=7), followed by depression (17.9%, n=5). While 10.7% (n=3) were medicated. Developmental delay was observed in 14.3%, and 39.2% faced academic difficulties, particularly among females (58.4%).

Discussion: This study describes EM in a series of Colombian pediatric CF patients, showing a higher prevalence of 82.1% in contrast to 30-40% globally (4). The primary EM identified were hypovitaminosis D, short stature, and dyslipidemia. However, the descriptive nature of the study and the limitations associated with case series restrict the broader applicability and interpretability of these findings. Further research in Colombia should focus on endocrinologic manifestations, genetic profiles, mental health and sociodemographic implications to enhance public health initiatives and care for CF patients.

Keywords (MeSH): Cystic Fibrosis, Pediatrics, Signs and Symptoms, Endocrinology, Observational Study, Case Reports.

Contenido

1. Introducción	11
1.1. Planteamiento del problema	11
1.2. Justificación	12
2. Marco Teórico	14
2.1. Epidemiología	14
2.2. Fisiopatología	15
2.2.1. Fisiología de la proteína CFTR	15
2.2.2. Mutaciones del gen CFTR	16
2.3. Manifestaciones clínicas	18
2.3.1. Manifestaciones pulmonares	19
2.3.2. Manifestaciones gastrointestinales	20
2.3.3. Manifestaciones en el sistema reproductivo	22
2.3.4. Repercusiones psicológicas	23
2.4. Manifestaciones endocrinológicas	24
2.4.1. Diabetes relacionada a Fibrosis Quística (CFRD)	25
2.4.2. Enfermedad ósea y deficiencia de vitaminas	27
2.4.3. Falla de medro	28
2.4.4. Disfunción tiroidea	29
2.4.5. Hipogonadismo	29
2.5. Diagnóstico	30
3. Pregunta de investigación	32
4. Objetivos	32
4.1. Objetivo general	32
4.2. Objetivos específicos	32
5. Metodología	33
5.1. Tipo y diseño de estudio	33
5.2. Población y muestra	33
5.2.1. Población	33
5.2.2. Muestreo	33
5.3. Criterios de inclusión y exclusión	33

5.3.1.	Criterios de inclusión	33
5.3.2.	Criterios de exclusión	33
5.4.	<i>Definición y operacionalización de variables</i>	34
5.5.	<i>Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos</i>	47
5.6.	<i>Plan de análisis de datos</i>	47
5.7.	<i>Control de sesgos y errores</i>	48
5.7.1.	Desviaciones del protocolo	48
5.7.2.	Sesgos identificados	49
5.8.	<i>Alcances y límites de la investigación</i>	50
6.	Aspectos éticos	51
7.	Presupuesto y cronograma	52
7.1.	<i>Presupuesto</i>	52
7.2.	<i>Cronograma</i>	53
8.	Resultados	54
8.1.	<i>Caracterización sociodemográfica</i>	54
8.2.	<i>Caracterización gestacional y perinatal</i>	55
8.3.	<i>Caracterización diagnóstica</i>	55
8.3.1.	Consideraciones generales	55
8.3.2.	Resultado de pruebas diagnósticas	57
8.3.3.	Presentación clínica al momento de la consulta inicial	58
8.4.	<i>Caracterización antropométrica y nutricional en la consulta inicial por Endocrinología Pediátrica</i>	59
8.5.	<i>Caracterización del rendimiento escolar y consideraciones en salud mental</i>	61
8.5.1.	Rendimiento escolar	61
8.5.2.	Consideraciones en salud mental	62
8.6.	<i>Caracterización de presentaciones clínicas</i>	63
8.6.1.	Manifestaciones clínicas respiratorias	63
8.6.2.	Manifestaciones clínicas digestivas	67
8.6.3.	Manifestaciones clínicas endocrinológicas	70
8.6.4.	Consideraciones adicionales entre manifestaciones clínicas	73
8.7.	<i>Caracterización terapéutica</i>	74
9.	Discusión	78

<i>9.1. Particularidades frente a las edades de inicio de los síntomas y al momento del diagnóstico y la presentación clínica al diagnóstico</i>	78
<i>9.2. Particularidades relacionadas con los resultados genéticos</i>	79
<i>9.3. Manifestaciones endocrinológicas en la muestra estudiada</i>	81
<i>9.4. Otros resultados y consideraciones finales</i>	83
10. Conclusiones	86
11. Referencias	87
12. Anexos	92

Índice de ilustraciones

Ilustración 1: Clases de mutaciones del CFTR	17
Ilustración 2: Manifestaciones gastrointestinales de la FQ	22
Ilustración 4: Compromiso multisistémico, órganos y mecanismos involucrados en FQ	24
Ilustración 5: Manifestaciones endocrinológicas de la FQ	25
Ilustración 6: Diagrama de cajas de la edad del diagnóstico según el sexo	56
Ilustración 7: Histogramas y curvas de densidad de las variables Talla para la edad e para la edad	60
Ilustración 9: Gráfico de dispersión de datos de la edad de inicio de síntomas y de diagnóstico frente al número de medicamentos consumidos al final del seguimiento	74

Índice de tablas

Tabla 1: Resultado del estudio genético según sexo y edades de inicio de síntomas y de diagnóstico (N = 27)	57
Tabla 2: Clasificación de las manifestaciones clínicas al momento de la consulta inicial según sexo y edades de inicio de síntomas y de diagnóstico	58
Tabla 3: Clasificación de manifestaciones clínicas al momento de la consulta inicial según resultado de estudio genético	59
Tabla 4: Diagnostico nutricional según sexo y resultado genético	61
Tabla 5: Discriminación de las variables sexo, edad de inicio de síntomas y de diagnóstico según las manifestaciones respiratorias al inicio y final del seguimiento	64
Tabla 6: Resultados de la espirometría en pacientes con manifestaciones respiratorias según sexo (N = 26)	65
Tabla 7: Mediana de exacerbaciones por año según diferentes variables (N = 27)	66
Tabla 8: Discriminación de las variables sexo, edad de inicio de síntomas y de diagnóstico según las manifestaciones digestivas al inicio y final del seguimiento	68
Tabla 9: Discriminación de las variables sexo, edad de inicio de síntomas y de diagnóstico según las manifestaciones endocrinológicas al inicio y final del seguimiento	70
Tabla 10: Frecuencias de manifestaciones endocrinológicas en la primera valoración por endocrinología	71
Tabla 11: Resultados paraclínicos solicitados al inicio y final del seguimiento	72
Tabla 12: Frecuencia de uso de medicación por sexo, resultado genético y presentación clínica en la consulta inicial (N = 28)	76
Tabla 13: Resultado genético, presentación clínica en la consulta inicial y medicamentos consumidos (N = 28)	77

1. Introducción

1.1. Planteamiento del problema

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética autosómica recesiva causada por mutaciones en la proteína CFTR, la cual funciona como un canal de cloro en el epitelio. Esta patología afecta diversos sistemas del cuerpo, siendo los más comprometidos el sistema respiratorio y el gastrointestinal. Tradicionalmente, el tratamiento se ha centrado en el control de la enfermedad pulmonar progresiva y la desnutrición asociada (1). En las últimas décadas, los avances terapéuticos han permitido una mejora significativa en la expectativa de vida de los pacientes con FQ, logrando que un mayor número de ellos alcance la edad adulta. Sin embargo, este aumento en la longevidad ha propiciado la aparición de nuevas complicaciones y comorbilidades, entre las cuales las manifestaciones endocrinas han cobrado relevancia (2).

A nivel global, se estima una prevalencia aproximada de 162,428 personas afectadas por FQ (3). En Colombia, la información sobre la FQ en la población pediátrica está disponible en la Guía de Práctica Clínica para la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de Fibrosis Quística, publicada en 2014 (4). Según este documento, se calcula que alrededor de 1 de cada 84 colombianos es portador de la mutación F508del, lo que implica que aproximadamente 1 de cada 7056 parejas tiene riesgo de tener un hijo con FQ. Asimismo, se proyecta que la esperanza de vida de los pacientes con FQ nacidos entre 2012 y 2016 fluctúe entre los 43 y 53 años (4).

Las manifestaciones endocrinológicas en pacientes pediátricos con FQ, tales como la diabetes relacionada con la FQ (CFRD), el retraso en el crecimiento y la baja densidad mineral ósea, han sido cada vez más reconocidas como factores críticos que influyen en la calidad de vida y el pronóstico a largo plazo de estos pacientes (5). A pesar de los avances en la comprensión de estas complicaciones, aún persisten importantes lagunas en el conocimiento, especialmente en relación con su prevalencia, factores de riesgo y tratamiento óptimo. A diferencia de la abundante información disponible sobre adultos, los

datos acerca de la prevalencia e impacto de estas complicaciones en la población pediátrica son escasos (2).

A pesar de la importancia de las complicaciones endocrinológicas, como las alteraciones en el metabolismo de la glucosa y óseo, que impactan el crecimiento, desarrollo y calidad de vida de los pacientes con FQ, su verdadero impacto no ha sido completamente dilucidado. Estas complicaciones pueden tener repercusiones significativas en la salud general y el bienestar de los pacientes, afectando no solo su calidad de vida, sino también su pronóstico a largo plazo (6). Por lo tanto, es crucial caracterizar exhaustivamente estas manifestaciones endocrinológicas en pacientes pediátricos con FQ, con el fin de optimizar la atención clínica y mejorar su calidad de vida. En este sentido, el presente estudio tiene como objetivo describir las principales manifestaciones endocrinológicas en pacientes pediátricos con FQ atendidos en un centro de referencia en Bogotá DC, Colombia, durante el período comprendido entre 2015 y diciembre de 2022.

1.2. Justificación

En las últimas décadas, ha aumentado la expectativa de vida de los pacientes con FQ, lo que ha llevado a una mayor identificación de complicaciones y comorbilidades. Las manifestaciones endocrinas son frecuentes en pacientes pediátricos con FQ, con una prevalencia del 30-40% (1). Aunque la enfermedad pulmonar progresiva y la insuficiencia pancreática exocrina son las manifestaciones más comunes, la CFRD también es frecuente, aunque su edad de aparición es variable (7). Además, las anomalías hormonales son más comunes en pacientes más jóvenes, lo que subraya la importancia de la detección y el tratamiento tempranos de estas manifestaciones (8). Estas complicaciones resultan directamente de la disfunción de la proteína CFTR o del deterioro de los órganos afectados por la enfermedad (6), y el riesgo de padecerlas depende en parte del tipo de mutación y la función del CFTR (7).

Las manifestaciones endocrinológicas en pacientes pediátricos con fibrosis quística (FQ), como el crecimiento deficiente, la hipovitaminosis D, la pubertad retardada, la baja

densidad mineral ósea y las alteraciones en el metabolismo de la glucosa, han sido asociadas con resultados clínicos deficientes, incluida la disminución de la función pulmonar, un mayor riesgo de fracturas, una disminución en la calidad de vida e incluso un aumento en la mortalidad (6,9). El estudio detallado de estas manifestaciones puede ayudar a identificar intervenciones que mejoren los resultados clínicos. Por ejemplo, se recomienda que los pacientes con FQ se sometan a evaluaciones regulares cada seis meses para evaluar el crecimiento y la ganancia de peso, y a partir de los 10 años se realicen anualmente pruebas de tolerancia oral a la glucosa y densitometrías óseas (DEXA) para evaluar la mineralización ósea (6).

La Fundación Cardioinfantil y la Fundación Neumológica Colombiana (FNC) en Bogotá D.C, Colombia, son centros de referencia para el manejo integral de la FQ, los cuales cumplen con la función de notificación epidemiológica al SIVIGILA tras la confirmación diagnóstica y ofrecen seguimiento multidisciplinario. Liderado por Neumología Pediátrica, este grupo incluye seguimientos rutinarios por parte de Endocrinología Pediátrica y por otros servicios como Gastroenterología Pediátrica, Psicología, Trabajo Social y Nutrición.

Teniendo en cuenta que la prevalencia de la mutación F508del en Colombia oscila entre 39 – 48%, llegando este valor hasta 66% en departamentos como Santander (10), esta condición resulta en un elemento de interés en salud pública en el país. Al proponer este estudio, se busca aportar a la literatura respecto a la caracterización sociodemográfica y clínica de pacientes pediátricos con FQ. Sin embargo, es importante reconocer que, aunque los resultados obtenidos en este estudio puedan no ser generalizables debido al tamaño de la muestra, sentarán un precedente para temas de investigación a futuro y la implementación de enfoques integrales en el manejo de la FQ en pediatría.

Al centrarse en las manifestaciones endocrinológicas como la CFRD, alteración en la densidad mineral ósea y las alteraciones del crecimiento, se busca comprender mejor los desafíos médicos y de atención que enfrentan los pacientes pediátricos con FQ. Identificar cuáles son sus manifestaciones endocrinas y comprender su impacto clínico, permitirá abordar de manera más precisa las necesidades específicas de los pacientes, adaptando estrategias de tratamiento y seguimiento para mejorar su calidad de vida y bienestar.

2. Marco Teórico

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva, con una prevalencia de 1:2500-4000 nacidos vivos y mayor incidencia en la población caucásica (5). Se trata de una enfermedad crónica, multisistémica y progresiva causada por mutaciones en el gen CFTR, ubicado en el brazo largo del cromosoma 7 en la región 3, sub-banda 2 (7q31.2). Este gen codifica para el canal de cloro CFTR, que se expresa en varios tejidos, incluidos respiratorio, gastrointestinal y reproductivo (11). El CFTR pertenece a la superfamilia de transportadores de membrana Adenine-Binding Cassette (ABC), que, al unirse al ATP, facilita la apertura del canal y aumenta la conductancia de iones de cloro a través de la membrana celular. Este transportador es esencial para el equilibrio osmótico y el transporte normal de electrolitos en la superficie apical de las células epiteliales (11).

2.1. Epidemiología

La FQ muestra variaciones significativas en su incidencia según el grupo étnico. Mientras que la incidencia en la población caucásica es de 1 por cada 2.500 nacidos vivos, en poblaciones asiáticas puede reducirse a 1 por cada 32.000 nacidos vivos (4).

Un estudio reciente sobre la prevalencia de la FQ a nivel mundial reveló que, en los 94 países analizados, aproximadamente 105.352 personas han sido diagnosticadas con esta enfermedad. El 90% de estos casos se registró en los registros nacionales de pacientes, parte de los sistemas de vigilancia epidemiológica de varios países europeos, Estados Unidos, Canadá, Brasil y Australia. En los demás países, la información proviene de organizaciones independientes y reportes clínicos en la literatura, lo que podría sesgar los datos y subestimar la prevalencia real de la enfermedad. Se estima que alrededor de 57.076 personas más podrían tener la enfermedad sin estar oficialmente diagnosticadas, lo que resulta en un total de 162,428 personas con FQ a nivel mundial (3).

En Colombia, la FQ se encuentra dentro de las 10 enfermedades huérfanas con mayor prevalencia en el país, presentando 885 casos reportados entre 2013 – 2020 según cifras del

Sistema Integrado de Información de la Protección Social (SISPRO) (12). La mayoría de los pacientes con FQ son menores de edad, con madres como cuidadoras principales según datos de la Fundación Colombiana de Fibrosis Quística. En esta población, el 52% de los cuidadores han completado la educación secundaria, y solo el 12% han tenido acceso a educación universitaria. Más de la mitad de los cuidadores están casados, con un porcentaje significativo en unión libre o solteros, lo que puede implicar dificultades para el cuidado del paciente y el sustento económico de la familia. Se ha documentado que el 48% de los cuidadores pertenecen al estrato III (13). Adicionalmente, se ha estimado que aproximadamente 1 de cada 84 individuos es portador de la mutación F508del en el país (4).

En países donde se realiza tamizaje neonatal de la patología, el 75% de los casos son diagnosticados antes de los 6 meses, mientras que en Colombia el promedio de la edad al diagnóstico se estima en 3.68 años \pm 3.71 (4). Frente a la mortalidad en estos pacientes, en los países donde se encuentran disponibles nuevas terapias farmacológicas como los potenciadores de la proteína CFTR, la esperanza de vida puede llegar hasta los 44 – 53 años, mientras que en otros entornos geográficos oscila entre los 29 – 35.6 años (14).

Además, en la literatura se ha descrito que una función pulmonar severamente afectada medida por un volumen espiratorio forzado en 1 segundo menor al 30% del valor previsto es el factor de peor pronóstico en pacientes con FQ. No obstante, otros factores se han relacionado con una supervivencia menor como el sexo femenino, un diagnóstico tardío, las mutaciones clases I, II y III del CFTR, un nivel socioeconómico más bajo, insuficiencia pancreática, colonización temprana por *Pseudomonas aeruginosa* y presencia de diabetes (15).

2.2. Fisiopatología

2.2.1. Fisiología de la proteína CFTR

La FQ es una enfermedad genética autosómica recesiva causada por mutaciones en el gen que codifica la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) en el cromosoma 7, específicamente en el brazo largo (q) de la región 3, banda 1,

sub-banda 2 (7q31.2). La CFTR pertenece a la familia de transportadores de casetes de unión a trifosfato de adenosina (ATP) (ABC), y es una proteína que se desempeña como canal de cloro que regula el transporte de iones a través de la membrana celular apical de las células epiteliales (11).

En condiciones normales, la CFTR regula el transporte de cloruro y otros iones como el bicarbonato, los cuales participan en el equilibrio osmótico, el mantenimiento del pH fisiológico en la superficie de las células epiteliales, la respuesta inmunitaria y la liberación de otros iones y agua. Específicamente el bicarbonato, participa en múltiples funciones más allá del equilibrio ácido-base, influyendo en la viscosidad del moco, la absorción de nutrientes, el transporte de dióxido de carbono (CO₂) y la regulación del sodio y el potasio (11).

El canal CFTR, además de actuar como un canal iónico, participa en diversas vías de señalización y está expuesto a moléculas mensajeras que activan proteínas asociadas, como la AMP quinasa activada por AMP (AMPK), desencadenando procesos de fosforilación. Esta actividad puede influir en el metabolismo celular, incluyendo la autofagia, proteostasis y apoptosis, así como en el metabolismo de ácidos grasos y colesterol. Su regulación está mediada por proteínas como chaperonas, co-chaperonas, ubiquitina ligasas E3, deubiquitinasas y quinasas, controlando desde su desarrollo en el retículo endoplásmico hasta su presencia en la superficie celular (11).

2.2.2. Mutaciones del gen CFTR

Se ha establecido que los principales tipos de mutaciones genéticas asociadas a FQ responde a la siguiente distribución a nivel mundial (16):

- **38.74%:** mutaciones sin sentido (sustitución de un solo aminoácido).
- **16.25%:** mutaciones de cambio de marco (inserción o eliminación).
- **10.93%:** mutaciones de empalme (empalme de intrones incorrecto).
- **8.41%:** mutaciones sin sentido (codón de terminación temprana).

Las mutaciones del gen CFTR se agrupan fisiopatológicamente en 6 clases dependiendo del tipo de disfunción la proteína. Se cree que las clases I, II y III presentan fenotipos más

severos de la enfermedad, aunque la presentación clínica es variable en cada paciente. A continuación, se describen brevemente las clases en cuestión (16,17):

- **Clase I – Producción defectuosa de la proteína:** se caracterizan por una producción defectuosa de la proteína CFTR, generalmente causada por mutaciones sin sentido, cambio de marco o de empalme, lo que resulta en una terminación prematura en la transcripción del ARN y la ausencia total de la proteína. Incluyen las mutaciones G542X, W1282X, R553X, 621+G>T, y 1717-1G>A.
- **Clase II – Procesamiento defectuoso de la proteína:** estas mutaciones son las más comunes y causan problemas en la maduración de la proteína CFTR y su transporte a la membrana plasmática, lo que resulta en una cantidad muy baja o la ausencia total de la proteína en la membrana celular. La mutación F508del es un ejemplo característico de este tipo de mutaciones.
- **Clase III – Regulación defectuosa:** generan una alteración en la actividad del canal al afectar las regiones de unión al ATP en los dominios NBF (Nucleotide Binding Domains), NBO1 y NBO2. La mutación G551D es la mutación de clase III más común.
- **Clase IV – Conducción defectuosa:** a pesar de una producción y transporte correcto de la proteína a la membrana celular, este tipo de mutaciones genera una disminución del flujo de iones y una selectividad modificada en comparación con la CFTR normal. La mutación por sustitución de aminoácidos (R117H) es la más común en este grupo.
- **Clase V – Reducción en la cantidad de proteínas funcionales:** abarca múltiples mutaciones que afectan la estabilidad del ARNm y otros tipos de mutaciones que alteran la estabilidad de la proteína CFTR madura.
- **Clase VI – Disminución de la estabilidad de la CFTR:** incluye mutaciones que generan inestabilidad sustancial de la membrana plasmática.

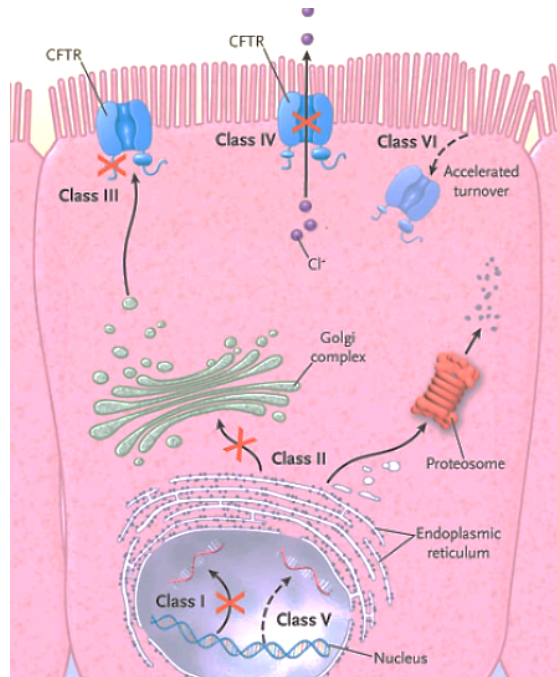


Ilustración 1: Clases de mutaciones del CFTR. Tomado de: Ratjen FA. Cystic fibrosis: pathogenesis and future treatment strategies. Respir Care. 2009;54(5):595-605 (17).

2.3. Manifestaciones clínicas

La FQ es una enfermedad multisistémica cuyo fenotipo varía según la edad del paciente. A nivel mundial las manifestaciones pulmonares son responsables de un alto porcentaje de la morbilidad y mortalidad relacionada con esta patología (18). En Colombia se ha reportado que la mayoría de los pacientes cursan con enfermedad sinopulmonar crónica y entre el 85% y el 90% sufren de insuficiencia pancreática exocrina (4). Según el último informe de la Sociedad Europea de Fibrosis Quística, en 2021, el 48.6% de la mortalidad de pacientes con FQ se debió a enfermedades pulmonares relacionadas con la patología, el 13.9% a complicaciones post-trasplante y el 6.9% a otras causas no pulmonares relacionadas con la FQ (19).

A nivel mundial, es común encontrar otras manifestaciones no pulmonares en pacientes con fibrosis quística, como malabsorción debido a disfunción pancreática, cirrosis biliar, choque térmico por disfunción de las glándulas sudoríparas e infertilidad (18). Algunos hallazgos

clínicos pueden presentarse desde una edad muy temprana, incluyendo íleo meconial, síndrome de obstrucción intestinal distal, prolapso rectal, insuficiencia pancreática, pancreatitis recurrente, ictericia neonatal prolongada, hepatopatía crónica, falla de medro, enfermedad diarreica recurrente, déficit de vitaminas liposolubles y síndromes de pérdida de sal (4).

2.3.1. Manifestaciones pulmonares

La enfermedad pulmonar en la FQ se desarrolla gradualmente y está relacionada con inflamación, infección, bronquiectasias y, en casos graves, puede llevar a la insuficiencia respiratoria (20). La disfunción del canal CFTR provoca un desequilibrio iónico que altera el pH y la viscosidad del moco, favoreciendo la acumulación de este y la inflamación crónica. Esta condición, junto con la actividad aumentada de los neutrófilos y la liberación de elastasa, contribuye a la destrucción del epitelio pulmonar y al desarrollo de tejidos fibrosos subepiteliales. Como resultado, se producen bronquiectasias, infecciones crónicas, enfermedad de los senos nasales, hemoptisis y neumotórax, contribuyendo así a la insuficiencia respiratoria (11).

La acumulación de moco facilita la colonización o infección persistente por diferentes gérmenes como *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Burkholderia cepaci* entre otros. La enfermedad sinopulmonar crónica en la FQ se manifiesta con tos crónica, producción de esputo purulento, alteraciones persistentes en radiografías de tórax, obstrucción de las vías aéreas, poliposis nasal e hipocratismo digital (4).

Los episodios recurrentes de exacerbaciones pulmonares contribuyen a la pérdida de función pulmonar, evaluada mediante la FEV₁, y aproximadamente el 25% de las veces no se recupera más del 90% de la línea de base (21). La medición rutinaria de la función pulmonar ayuda a diagnosticar exacerbaciones pulmonares y facilita su tratamiento, lo que beneficia la función pulmonar a largo plazo (22). Los cambios fisiológicos musculares y estructurales también pueden causar intolerancia al ejercicio, lo que se utiliza como parámetro para el seguimiento del paciente con FQ (23).

2.3.2. Manifestaciones gastrointestinales

Debido al aumento en la viscosidad de la mucosidad del tracto gastrointestinal se genera obstrucción de los conductos de órganos como el páncreas y la vesícula biliar. La obstrucción de estos canalículos impide la liberación de sales biliares y enzimas pancreáticas necesarias para la absorción de lípidos y vitaminas liposolubles (A, E y K), generando alteraciones nutricionales (11,24). La fisiopatología de las manifestaciones gastrointestinales de la FQ derivadas de un trasporte de cloruro y bicarbonato alteradas se divide en: a) alteración de la función del órgano afectado (insuficiencia pancreática exocrina, malabsorción intestinal, liberación anormal de sales biliares), b) sobrecrecimiento bacteriano por alteración en la motilidad gastrointestinal, c) inflamación intestinal y d) dismotilidad intestinal (25). Ver **Ilustración 2**

Dentro de las complicaciones gastrointestinales derivadas de la obstrucción de canalículos, la Enfermedad hepática relacionada a FQ (CFLD) es la de mayor mortalidad después de las complicaciones pulmonares (11) y la condición que mayormente se asocia a alteraciones endocrinológicas (26). La CFLD abarca diversas afecciones, como colelitiasis, colangitis, esteatosis hepática y cirrosis. El término CFLD se utiliza para describir un amplio espectro de hallazgos, desde elevaciones transitorias de las transaminasas hasta cirrosis biliar focal (FBC) y cirrosis con hipertensión portal, presente en 5% a 10% de los pacientes con FQ (24,26).

El espectro de complicaciones gastrointestinales más comunes en FQ, después de la CFLD, incluyen: a) obstrucción intestinal secundaria en la mitad de los pacientes pediátricos, b) sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado hasta en el 55% de los pacientes, c) Síndrome de obstrucción intestinal distal (DIOS) predominante en pacientes adultos hasta en 37% y, d) Enfermedad por reflujo gastroesofágico (11, 23, 24). El diagnóstico de la CFLD varía entre los criterios establecidos por la escuela norteamericana y la europea (Ilustración 2), lo cual genera diferencias en la epidemiología de esta condición. La CFLD se describe clásicamente como una enfermedad de inicio en la infancia (26) y, a pesar de que la mayoría de los pacientes con FQ tienen pruebas de laboratorio hepáticas anormales, solo el 10% desarrollan cirrosis y entre el 2 – 3% progresan a hipertensión portal (27).

Adicionalmente, la insuficiencia pancreática exocrina es otra de las manifestaciones gastrointestinales más prevalentes en FQ. Consiste en la incapacidad del páncreas para secretar enzimas y bicarbonato, lo que altera el equilibrio ácido-base necesario para una digestión normal. Puede ser causada por problemas en la estimulación pancreática, la síntesis de enzimas pancreáticas y su transporte, así como por la interacción inadecuada de los nutrientes con las secreciones biliopancreáticas (28). Esta alteración se presenta en el 85% de los pacientes con FQ y se manifiesta con síntomas como esteatorrea, disentería, distensión abdominal, flatulencia y/o pérdida de peso (29).

El bloqueo de los conductos pancreáticos y biliares altera el metabolismo de los ácidos grasos insaturados, principalmente en estados patológicos avanzados y en presencia de insuficiencia pancreática. Estos cambios metabólicos ocurren principalmente en células con función CFTR comprometida, ya que este canal se asocia con quinasas y fosfatasas que activan otras vías de señalización (11). En esta condición la secreción de enzimas digestivas pancreáticas disminuye gravemente y la cantidad de bicarbonato se reduce debido a la obstrucción de los conductos pancreáticos y la secreción anormal. Se produce una atrofia pancreática, con fibrosis importante, quistes y reemplazo graso (30).

Adicionalmente, se ha establecido que esta patología se correlaciona con el tipo de mutación de CFTR. Las mutaciones de CFTR clase I, II, III y VI presentan insuficiencia pancreática de forma más temprana que los individuos con mutaciones leves de clase IV y V. Los pacientes con FQ tienen evidencia de enfermedad pancreática desde el inicio de la vida fetal que puede involucrar alteración en el desarrollo de los acinos pancreáticos comparado con controles de la misma edad (27, 28).

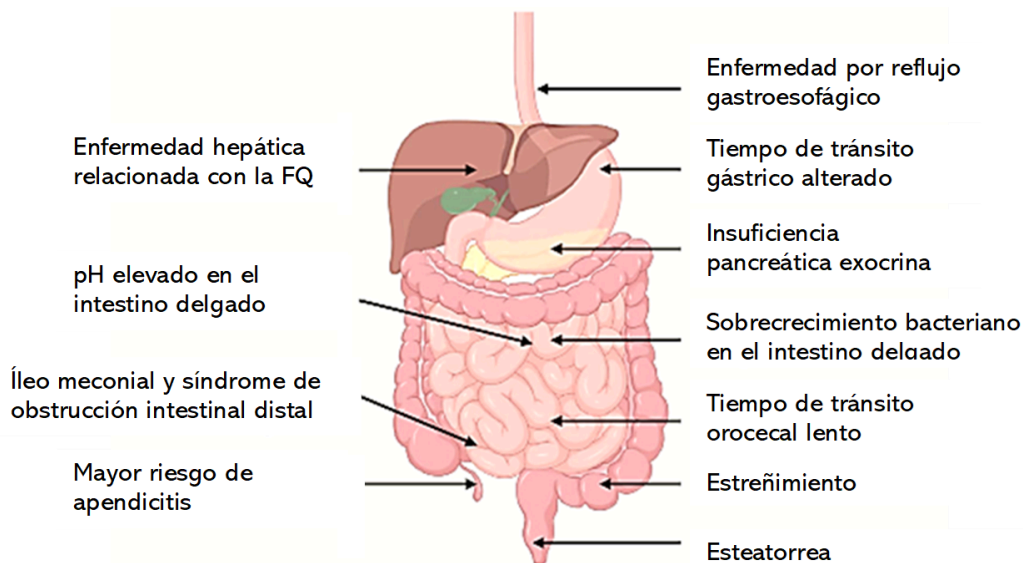


Ilustración 2: Manifestaciones gastrointestinales de la FQ. Adaptado de: Ng C, Prayle AP. *Gastrointestinal complications of cystic fibrosis. Symp Gastroenterol.* 2020;30(10):345-9 (25).

2.3.3. Manifestaciones en el sistema reproductivo

Durante el desarrollo fetal, la expresión de CFTR en el sistema reproductivo puede causar malformaciones en pacientes con FQ. En hombres, esto puede llevar a la ausencia congénita bilateral de los conductos deferentes y las vesículas seminales, reduciendo el volumen de la eyaculación y el pH ácido del eyaculado. En mujeres, puede resultar en la ausencia congénita del útero y la vagina. Las mutaciones en CFTR también afectan la fertilidad al interferir con la motilidad y capacitación de los espermatozoides, así como con la penetración normal de los mismos debido a cambios en la viscosidad del moco cervical (11).

2.3.4. Repercusiones psicológicas

La FQ puede provocar patologías psicológicas secundarias al impacto significativo de la enfermedad y su tratamiento en la calidad de vida de los pacientes. La depresión es una comorbilidad frecuente en pacientes con fibrosis quística (FQ), resultado de una combinación de factores genéticos, biológicos y ambientales. Es importante destacar que

muchos de sus síntomas pueden confundirse con manifestaciones físicas de la FQ, como la pérdida del apetito y la fatiga, lo que subraya la necesidad de un seguimiento cercano. La ansiedad en este grupo puede estar relacionada con preocupaciones sobre la salud, la progresión de la enfermedad, la discapacidad o la muerte (31).

Tanto la depresión como la ansiedad tienen una incidencia 2-3 veces mayor en pacientes y cuidadores de pacientes con FQ en comparación con la población general (31). Se ha estimado que el 73.2% de los pacientes pediátricos con FQ padece de depresión, mientras que el 72.5% cursa con ansiedad (11). En el último informe de la Sociedad Europea de Fibrosis Quística se describió que el 1.4% de las muertes en pacientes por FQ fue secundario a conducta suicida (19). Adicionalmente, las alteraciones del sueño también son comunes, con interrupciones y calidad del sueño afectada en hasta el 50% de los pacientes, asociadas a factores como la alimentación nocturna por sonda, el asma y la enfermedad pulmonar grave (31).

2.4. Manifestaciones endocrinológicas

La fibrosis quística es una enfermedad genética que afecta principalmente a las glándulas exocrinas, lo que resulta en una variedad de síntomas clínicos. Además de los problemas respiratorios y digestivos mencionados, esta enfermedad también se asocia con manifestaciones endocrinológicas que pueden afectar considerablemente la calidad de vida de los pacientes (5). Las manifestaciones endocrinas son frecuentes en pacientes pediátricos con FQ, con una prevalencia del 30-40% (1), siendo la CFRD la más frecuente de estas, aunque su edad de aparición es variable (7). Debido al interés particular de esta investigación, a continuación, se describen las manifestaciones relacionadas con el sistema endocrino.

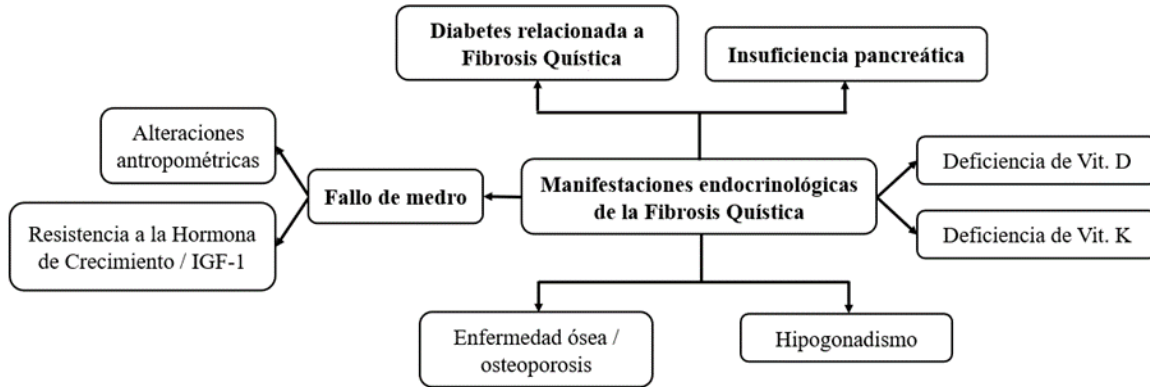


Ilustración 3. Manifestaciones endocrinológicas de la FQ. Entre ellas, destacan la diabetes relacionada con FQ y la insuficiencia pancreática, que contribuyen al fallo de medro. También se presentan alteraciones como la resistencia a la hormona de crecimiento, deficiencias de vitaminas D y K, y complicaciones como la osteoporosis e hipogonadismo, reflejando el amplio impacto de la FQ en el sistema endocrino. *Adaptado de: Sherwood JS, Ullal J, Kutney K, Hughan KS. Cystic fibrosis related liver disease and endocrine considerations. J Clin Transl Endocrinol. 2022;100283 (26).*

2.4.1. Diabetes relacionada a Fibrosis Quística (CFRD)

De acuerdo con el tipo de disfunción de CFTR, se observan alteraciones a nivel digestivo debido al bloqueo de los conductos de órganos exocrinos por moco espeso. Además, se produce la destrucción de los islotes pancreáticos por fibrosis, infiltración grasa y deposición amiloide, lo que se asocia con cierto grado de resistencia a la insulina. Se ha identificado una interacción negativa en el proceso de activación de gránulos de insulina a nivel intracelular. Recientemente, se ha propuesto que la combinación del aumento del estrés oxidativo y la acumulación de proteínas CFTR plegadas de forma incorrecta en el retículo endoplásmico puede conducir al estrés oxidativo y, posteriormente, a la apoptosis (32). Algunas mutaciones en CFTR pueden aumentar la susceptibilidad al estrés oxidativo, lo que resulta en niveles más altos de peróxidos lipídicos, activación de la señalización de NF-kB, reducción de la actividad enzimática y disminución de la insulina basal y la secreción de insulina estimulada por glucosa (33).

La CFRD tiene una prevalencia estimada del 2% en niños, 19% en adolescentes y 40-50% en adultos (34). Es poco común en pacientes menores de 10 años, pero se han observado alteraciones en la tolerancia a la glucosa desde edades tempranas. Un estudio prospectivo en niños de 3 meses a 5 años encontró alteraciones en la tolerancia a la glucosa en el 39% de los niños (33). Además, la deficiencia de células beta se ha estudiado en preescolares menores de 4 años, y su lesión sugiere que la deficiencia temprana de células beta puede contribuir al desarrollo de CFRD (5).

La mutación en el canal CFTR afecta negativamente la secreción de insulina al interferir con el proceso de activación de los gránulos intracelulares de insulina y el flujo de calcio, lo que altera la actividad de la proteína anoctamina-1 (ANO1), un canal de cloro activado por calcio sensible al voltaje que participa en la despolarización de membranas y en la secreción de insulina (6). Adicionalmente, no se producen estados de cetoacidosis y los líquidos de la superficie de las vías respiratorias contienen altos contenidos de glucosa, propiciando la proliferación bacteriana (11).

La CFRD difiere de la diabetes mellitus tipo 1 (DM1) y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en varios aspectos; sin embargo, se presenta una reducción de las células β pancreáticas y la producción de insulina similar a la DM1 (11). La CFRD tiene un inicio insidioso y se caracteriza por una deficiencia parcial pero no completa de insulina, debido a la pérdida y/o disfunción de las células beta pancreáticas, así como a la resistencia a la insulina causada por la inflamación crónica. La pérdida de células pancreáticas es consecuencia de la progresión de la fibrosis pancreática, la pancreatitis y la deposición de material amiloide en los islotes pancreáticos (6).

Se han identificado genes de susceptibilidad para la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) que están relacionados con la aparición de la CFRD, específicamente CAPN10 (calpain 10; OMIM * 605286) y TCF7L2 (transcription factor 7-like 2; OMIM * 602228). Es importante destacar que CFRD no es una enfermedad de origen autoinmune, por lo que la prevalencia de autoanticuerpos de la diabetes y los tipos HLA asociados con la diabetes no difiere de la de la población general (6). Además, se han identificado factores asociados que aumentan el riesgo de desarrollar CFRD, como la historia familiar de diabetes mellitus tipo 2. En relación con esto, se han investigado genes relacionados y se han identificado algunos

polimorfismos en el factor de transcripción 7-like 2 (TCF7L2) y (CAPN10), que están involucrados en la proliferación de las células beta y en la secreción de insulina (34).

La CFRD se asocia con complicaciones microvasculares, siendo la neuropatía la más frecuente en un 55%, seguida de la gastropatía y la retinopatía con prevalencias de 50% y 16%, respectivamente (35). Estas complicaciones son más frecuentes en pacientes con una duración más larga y un control inadecuado de la enfermedad. Además, la CFRD se relaciona con una mayor frecuencia de exacerbaciones pulmonares, una mayor reducción de la función pulmonar, deterioro del estado nutricional y pérdida gradual de los efectos anabólicos de la insulina (34).

Dada la importancia de la presentación y las complicaciones de la CFRD, así como su presentación insidiosa, es importante realizar el tamizaje de esta condición. Las últimas recomendaciones sugieren realizar el tamizaje de forma anual en todos los pacientes con FQ desde los 10 años. No obstante, en algunos centros de tratamiento se hace desde los 6 años (36,37). El diagnóstico se realiza mediante el test de tolerancia oral a la glucosa (OGTT), debido a que la hemoglobina glicosilada (HbA1c) presenta una baja sensibilidad y puede ser normal en hasta el 70% de los pacientes con diagnóstico de CFRD (34).

2.4.2. Enfermedad ósea y deficiencia de vitaminas

La enfermedad ósea, donde la osteoporosis es la más frecuente, tiene una etiología multifactorial y se asocia con bajo índice de masa corporal, deficiencia de IGF-1, hipogonadismo y deficiencias de vitaminas D y K (26). Otros factores no directamente relacionados con la fisiopatología de la FQ que favorecen la enfermedad ósea son los bajos niveles de actividad física, el uso de glucocorticoides y una exposición reducida a la luz solar por fotosensibilidad (6). La enfermedad ósea relacionada a FQ no se resuelve con el trasplante hepático y la presencia de CFLD aumenta 1.8 veces el riesgo de presentar esta condición (26).

La enfermedad ósea evidencia un compromiso de la microarquitectura del hueso cortical y trabecular, con estudios animales que muestran una reducción del grosor trabecular y el ancho cortical en comparación con pares (6,26). En una revisión sistemática de adultos

jóvenes con fibrosis quística sometidos a densitometría ósea (DEXA), se encontraron concentraciones reducidas de minerales óseos (T-score < -1 y $> -2,5$) en el 38 % de los pacientes y osteoporosis (T-score $< -2,5$) en el 23,5 % (6).

2.4.3. Falla de medro

La falla de medro se considera como un retraso ponderal para la edad y/o talla. Antes de la incursión de equipos multidisciplinarios para el manejo de la FQ, hasta el 20% de los pacientes presentaban talla baja (6). Entre las causas de este fenómeno, además de las dificultades en la absorción de nutrientes, se ha investigado la resistencia periférica a la Hormona de Crecimiento (GH) en pacientes con FQ, asociada a bajos niveles de Somatomedina C (IGF-1) y IGFBP-3 en comparación con controles, lo que podría estar relacionado con la inflamación crónica. Los pacientes con fibrosis quística también presentan una disminución en la secreción de leptina, lo que inhibe la secreción de GH. Además, el uso crónico de corticoides puede interferir con el eje de secreción de GH y su efecto en la formación de colágeno y hueso (6).

Durante la infancia, los pacientes mantienen un crecimiento regular, pero en los percentiles inferiores, hasta la pubertad, cuando experimentan una restricción significativa en los picos de crecimiento, y en algunos casos, pubertad tardía (6). El seguimiento antropométrico en pacientes con fibrosis quística es fundamental, ya que un peso para la talla en menores de 5 años o IMC en mayores de 5 años normales están asociados con una mejor función pulmonar (36). Además, se ha encontrado que los pacientes que se encuentran por debajo del percentil 25 de peso para la talla presentan mayor riesgo de mortalidad (36).

El seguimiento del estado nutricional es fundamental desde el diagnóstico, iniciando con la lactancia materna cuando es posible, y evaluando el tipo de fórmula en caso contrario. Se recomienda una dieta adaptada y hábitos alimenticios saludables. En algunos casos, se sugiere la suplementación con enzimas pancreáticas, vitaminas liposolubles, sulfato ferroso calcio, entre otros, y el seguimiento de marcadores del estado nutricional y factores de riesgo, como el cuadro hemático, ferrocínica, vitaminas liposolubles, función hepática y electrolitos (38).

2.4.4. Disfunción tiroidea

La FQ puede provocar tanto hipotiroidismo como hipertiroidismo. En el caso del hipotiroidismo, se ha observado que el CFTR está presente en el epitelio tiroideo y está asociado con alteraciones en el transporte de iones en dicho epitelio, lo que resulta en una acumulación deficiente de yodo en la glándula tiroidea (6). Además, en pacientes desnutridos, la deficiencia de selenio puede afectar la disponibilidad de la hormona tiroidea T3, lo que lleva a una disfunción de la deiodinasa hepática y, por consiguiente, a una alteración en el metabolismo tiroideo (39). Por otro lado, los casos de hipertiroidismo se han relacionado con el uso de expectorantes a base de yodo, lo que puede llevar al desarrollo de bocio e hipertiroidismo (6).

2.4.5. Hipogonadismo

Además de las alteraciones durante el desarrollo fetal relacionadas con la expresión de la CFTR en el sistema reproductivo (11), el hipogonadismo es una condición frecuente en pacientes con fibrosis quística. Su origen es multifactorial e incluye la presencia de inflamación crónica, infecciones recurrentes y el uso de altas dosis de glucocorticoides, los cuales pueden afectar el eje hipotalámico-pituitario. La cirrosis hepática, por su parte, se ha asociado con un mayor riesgo de hipogonadismo debido a una disminución en el aclaramiento hepático de estrógenos y alteraciones en la unión a la globulina transportadora de hormonas sexuales. Se estima que aproximadamente el 25% de los hombres y hasta la mitad de las mujeres con fibrosis quística presentan hipogonadismo, manifestado en las mujeres como oligomenorrea y amenorrea secundaria (26).

2.5. Diagnóstico

En un individuo con antecedentes familiares y síntomas sugestivos de FQ, se debe sospechar el diagnóstico, que se confirma con evidencia de disfunción de CFTR. En algunos países, se ha implementado el tamizaje neonatal, mejorando los resultados clínicos y disminuyendo la progresión de la enfermedad (4,6). Los estudios diagnósticos incluyen electrolitos en sudor, prueba genética y, como última opción, estudios fisiológicos.

La prueba de electrolitos en sudor se realiza mediante iontoforesis con pilocarpina, recogiendo la muestra mediante uno de dos procedimientos validados: el método de Gibson y Cooke, que utiliza papel de filtro o gasa, o el método de Macroduct, que utiliza un disco cóncavo y un tubo espiral de plástico para la recolección del sudor (4). Se considera positivo con niveles ≥ 60 mmol/L, poco probable con niveles < 30 mmol/L, y con resultados entre 30-59 mmol/L por el método de Gibson y Cooke. Con el método de Macroduct, se considera positivo con niveles ≥ 80 mmol/L, niveles limítrofes entre 50-80 mmol/L y negativo < 50 mmol/L. Ante resultados en zona gris en varias ocasiones, se debe considerar un análisis genético y/o funcional (36).

El diagnóstico genético implica identificar mutaciones patológicas en dos alelos del gen CFTR. Hay más de 2000 variantes reportadas, con las más frecuentes encontradas en el 50-70% de los casos. En algunos casos, se identifica una enfermedad asociada a CFTR (CFTR RD), establecida por síntomas sugestivos de FQ, pero sin criterios biológicos para el diagnóstico. Las variables de CFTR se clasifican en cinco categorías: variantes causantes de CFTR, asociadas a CFTR RD, de significado clínico variante, con significancia clínica incierta y sin consecuencia clínica (40).

Las mutaciones varían en su expresión clínica, siendo la más común a nivel mundial la deleción de fenilalanina en la posición 508 (c.1521_1523del (F508del)), presente en al menos un alelo en el 70% de los pacientes con FQ. En Colombia, la prevalencia de p.F508del es de aproximadamente 42%, con variaciones según el departamento. Las siguientes mutaciones más prevalentes en los pacientes colombianos son c.1811+1.6kbA>G (6.5%) y p.G542X (3.8%) (41). Alrededor del 10% de los pacientes no tienen mutaciones genéticas detectables, lo que se conoce como "FQ no diagnosticada" o "FQ con resultados negativos en el análisis genético". En estos casos, el diagnóstico se basa en criterios clínicos y de laboratorio, incluida la prueba del sudor, la evaluación pulmonar y la evaluación de la función pancreática (36,42).

3. Pregunta de investigación

¿Cuáles son las características clínico-endocrinológicas, sociodemográficas, psicológicas y nutricionales de los pacientes pediátricos con Fibrosis Quística atendidos en la Fundación CardioInfantil entre el 2015 y 2022?

4. Objetivos

4.1. Objetivo general

Describir las características clínico-endocrinológicas, sociodemográficas, psicológicas y nutricionales de una población pediátrica con FQ en seguimiento ambulatorio por Endocrinología Pediátrica en la Fundación CardioInfantil de Bogotá durante 2015-2022

4.2. Objetivos específicos

- I. Describir las características sociodemográficas de la población pediátrica con FQ en seguimiento en consulta externa de Endocrinología Pediátrica en la Fundación CardioInfantil de Bogotá durante 2015-2022.
- II. Describir las características antropométricas y nutricionales de la población pediátrica con FQ en seguimiento en consulta externa de Endocrinología Pediátrica en la Fundación CardioInfantil de Bogotá durante 2015-2022.
- III. Describir las manifestaciones clínicas y endocrinológicas de la población pediátrica con FQ en seguimiento en consulta externa de Endocrinología Pediátrica en la Fundación CardioInfantil de Bogotá durante 2015-2022
- IV. Describir el estado psicológico y relacionado a la salud mental de la población pediátrica con FQ seguimiento en consulta externa de Endocrinología Pediátrica en la Fundación CardioInfantil de Bogotá durante 2015-2022

5. Metodología

5.1. Tipo y diseño de estudio

Esta investigación es un estudio observacional descriptivo tipo serie de casos.

5.2. *Población y muestra*

5.2.1. Población

- **Población de referencia:** Pacientes pediátricos con diagnóstico de Fibrosis Quística durante los años 2015 – 2022.
- **Población accesible:** Pacientes pediátricos con diagnóstico de Fibrosis Quística atendidos por el servicio de Endocrinología Pediátrica de la Fundación CardioInfantil en consulta externa durante los años 2015 – 2022.

5.2.2. Muestreo

Al ser este un estudio retrospectivo descriptivo, no se requiere cálculo del tamaño de la muestra. Se realizará un muestreo a conveniencia con los pacientes que cumplan los criterios de inclusión y de exclusión.

5.3. *Criterios de inclusión y exclusión*

5.3.1. Criterios de inclusión

Pacientes menores de 18 años al momento del diagnóstico de Fibrosis Quística en seguimiento por el servicio de Endocrinología Pediátrica de la Fundación CardioInfantil en consulta externa durante los años 2015 – 2022.

5.3.2. Criterios de exclusión

Pacientes quienes no cuenten con historia clínica en formato digital diligenciado en la plataforma Servinte Clinical Suite Enterprise®.

5.4. Definición y operacionalización de variables

#	Variable	Definición operacional	Tipo	Codificación
Variables sociodemográficas (n = 5)				
1	Fecha de nacimiento	Fecha de nacimiento del paciente	Cuantitativa - Discreta	DD/MM/AAAA
2	Sexo	Condición orgánica determinada por características sexuales	Cualitativa - Nominal	1 = Masculino 2 = Femenino
3	Zona de residencia	Lugar donde habita el paciente en el momento de la primera consulta	Cualitativa - Dicotómica	1= Urbano 2= Rural
4	Recolección de información	Fecha de recolección de datos de la historia clínica	Cuantitativa - Discreta	DD/MM/AAAA
5	Procedencia	Lugar de nacimiento del paciente	Cualitativa - Nominal	Nombre del departamento
Variables relacionadas con el diagnóstico de la FQ (n = 13)				
6	Edad diagnóstico	Edad del menor al momento del diagnóstico de FQ en meses	Cuantitativa - Continua	Número
7	Edad de inicio de los síntomas	Edad del menor al momento del inicio de los síntomas de la FQ en meses	Cuantitativa - Continua	Número
8	Estudio genético	Presencia o ausencia de estudio genético para detección de mutaciones relacionadas con la FQ	Cualitativa - Dicotómica	1= Sí 2= No
9	Resultado genético	Mutación presentada relacionada con la FQ	Cualitativa - Nominal	1= F508 del homocigoto 2= F508 del heterocigoto 3= Otro 4= Negativo
10	Otra mutación	Presencia de alguna otra mutación genética no relacionada con al FQ	Cualitativa - Dicotómica	1= Sí 2= No
11	Electrolitos en sudor	Cuenta o no con prueba que mide el nivel de cloruro en el sudor	Cualitativa - Dicotómica	1= Sí 2= No
12	Tipo de prueba en sudor	Método para la recolección análisis de sudor en iontoforesis	Cualitativa - Dicotómica	1= Macroduct 2= Gibson y Cook.
13	Resultado de electrolitos en sudor	Resultado de iontoforesis	Cualitativa - Nominal	1= Positivo 2= Negativo 3= Indeterminado

14	Presentación respiratoria	¿Presenta afectación en el sistema respiratorio que causa los síntomas que hacen consultar al paciente al momento del diagnóstico?	Cualitativa - Dicotómica	1= Sí 2= No
15	Presentación digestiva	¿Presenta afectación en el sistema digestivo que causa los síntomas que hacen consultar al paciente al momento del diagnóstico?	Cualitativa - Dicotómica	1= Sí 2= No
16	Presentación endocrinológica	¿Presenta afectación en el sistema endocrinológico que causa los síntomas que hacen consultar al paciente al momento del diagnóstico?	Cualitativa - Dicotómica	1= Sí 2= No
17	Presentación mixta	¿Presenta afectación en múltiples sistemas que causa los síntomas que hacen consultar al paciente al momento del diagnóstico?	Cualitativa - Dicotómica	1= Sí 2= No
18	Hermano afectado	Presencia del diagnóstico de FQ en alguno de los hermanos del paciente	Cualitativa - Nominal	1= Sí 2= No 3= Desconocido 4= No tiene hermanos
Variables relacionadas con condiciones respiratorias (n = 16)				
19	Número de exacerbaciones	Resultado de la división del número total de exacerbaciones sobre los años desde inicio de los síntomas	Cuantitativa - Continua	Número
20	Gérmenes aislados en esputo	Aislamiento de algún germen en cultivo en esputo	Cualitativa - Dicotómica	1= Sí 2= No
21	Streptococcus pneumoniae	Aislamiento de Streptococcus pneumoniae en cultivo en esputo	Cualitativa - Dicotómica	1= Sí 2= No
22	Staphylococcus aureus	Aislamiento de Staphylococcus aureus en cultivo en esputo.	Cualitativa - Dicotómica	1= Sí 2= No
23	Haemophilus influenzae	Aislamiento de Haemophilus influenzae en cultivo en esputo.	Cualitativa - Dicotómica	1= Sí 2= No
24	Pseudomona aeruginosa	Aislamiento de Pseudomona aeruginosa en cultivo en esputo.	Cualitativa - Dicotómica	1= Sí 2= No
25	Acinetobacter spp.	Aislamiento de Acinetobacter spp. en cultivo en esputo.	Cualitativa - Dicotómica	1= Sí 2= No

26	Otros gérmenes aislados en esputo	Nombre de otros gérmenes aislados en esputo	Cualitativa - Nominal	Nombre
27	Función pulmonar	Último resultado registrado de pruebas de función pulmonar tipo Espirometría u Oscilometría	Cualitativa - Nominal	1= Normal 2= Restrictivo 3= Obstructivo 4= No tiene
28	Gravedad de la disfunción pulmonar	Medida por medio de porcentaje de FEV1 en comparación con control por talla peso y género de la última prueba de función pulmonar reportada.	Cualitativa - Nominal	1= Leve: 80-60 % 2= Moderada: 59-45 % 3= Severa: 44-30 % 4= Muy severa: < 30 %
29	Tolerancia al ejercicio	Medida por la presencia de disnea reportada por padres o paciente al realizar actividad física en la última consulta por Endocrinología	Cualitativa - Dicotómica	1= Sí 2= No
30	Hipocratismo digital	Signo clínico que afecta principalmente los dedos de las manos caracterizado por deformidad en uñas con abombamiento en vidrio de reloj en cualquiera de las consultas	Cualitativa - Dicotómica	1= Sí 2= No
31	Rinitis	Diagnóstico de rinitis realizado por un médico	Cualitativa - Dicotómica	1= Sí 2= No
32	Asma	Diagnóstico de asma realizado por un médico	Cualitativa - Dicotómica	1= Sí 2= No
33	Equilibrio ácido base inicial	Alteraciones en equilibrio ácido-base medidas en gases de sangre venosa o sangre arterial en gases arteriales al diagnóstico	Cualitativa - Nominal	1= Gases normales 2= Acidosis metabólica 3= Alcalosis metabólica 4= Acidosis respiratoria 5= Alcalosis respiratoria 6= Trastorno mixto
34	Equilibrio ácido base último	Alteraciones en el equilibrio ácido-base medidas en gases de sangre venosa o sangre arterial en últimos gases arteriales	Cualitativa - Nominal	1= Gases normales 2= Acidosis metabólica 3= Alcalosis metabólica 4= Acidosis respiratoria 5= Alcalosis respiratoria 6= Trastorno mixto
Variables relacionadas con condiciones endocrinológicas (n = 56)				

35	Fecha de la primera valoración por Endocrinología Pediátrica	Fecha en la que se valoró por primera vez el paciente por Endocrinología Pediátrica en la Fundación CardioInfantil	Cuantitativa - Discreta	DD/MM/AAAA
36	Fecha de la última valoración por Endocrinología Pediátrica	Fecha en la que se valoró por última vez el paciente por Endocrinología Pediátrica en la Fundación CardioInfantil	Cuantitativa - Discreta	DD/MM/AAAA
37	Edad al momento de la primera valoración por Endocrinología Pediátrica	Número de meses cumplidos meses al momento de la primera valoración por Endocrinología Pediátrica	Cuantitativa - Continua	Número
38	Actividad física	Horas por semana de actividad física reportada en última consulta por Endocrinología Pediátrica	Cuantitativa - Continua	Número
39	Carpograma	¿Cuenta con carpograma en alguna de las consultas de Endocrinología Pediátrica?	Cualitativa - Dicotómica	1= Sí 2= No
40	Índice maduracional	Resultante entre la edad ósea sobre la edad cronológica	Cualitativa - Nominal	1= Mayor a 1: adelantada 2= Menor a 1: retrasada 3= Normal
41	Calcio inicial	Valor de Calcio no ionizado en mg/dL en la primera valoración por Endocrinología Pediátrica	Cuantitativa - Continua	Número
42	Calcio final	Valor de Calcio no ionizado en mg/dL en la última valoración por Endocrinología Pediátrica	Cuantitativa - Continua	Número
43	Fósforo inicial	Valor de Fósforo en mg/dL en la primera valoración por Endocrinología Pediátrica	Cuantitativa - Continua	Número
44	Fósforo final	Valor de Fósforo en mg/dL en la última valoración por Endocrinología Pediátrica	Cuantitativa - Continua	Número
45	Magnesio inicial	Valor de Magnesio en mg/dL en la primera valoración por Endocrinología Pediátrica	Cuantitativa - Continua	Número
46	Magnesio final	Valor de Magnesio en mg/dL en la última valoración por Endocrinología Pediátrica	Cuantitativa - Continua	Número
47	IGF1 inicial	Niveles de medida de Factor de crecimiento insulínico tipo 1 en ng/mL en la primera valoración por Endocrinología Pediátrica	Cuantitativa - Continua	Número
48	IGF1 final	Niveles de medida de Factor de crecimiento insulínico tipo 1 en ng/mL en la última valoración	Cuantitativa - Continua	Número

		por Endocrinología Pediátrica		
49	Vitamina D inicial	Niveles de 25-hidroxi Vitamina D en ng/mL en la primera valoración por Endocrinología Pediátrica	Cuantitativa - Continua	Número
50	Vitamina D final	Niveles de 25-hidroxi Vitamina D en ng/mL en la última valoración por Endocrinología Pediátrica	Cuantitativa - Continua	Número
51	PTH inicial	Niveles de Hormona paratiroidea en pg/mL en la primera valoración por Endocrinología Pediátrica	Cuantitativa - Continua	Número
52	PTH final	Niveles de Hormona paratiroidea en pg/MI en la última valoración por Endocrinología Pediátrica	Cuantitativa - Continua	Número
53	Fosfatasa alcalina inicial	Niveles de Fosfatasa Alcalina en UI/L en la primera valoración por Endocrinología Pediátrica	Cuantitativa - Continua	Número
54	Fosfatasa alcalina final	Niveles de Fosfatasa Alcalina en UI/L en la última valoración por Endocrinología Pediátrica	Cuantitativa - Continua	Número
55	Tanner inicial	Escala de valoración de la maduración sexual a través del desarrollo físico en la primera valoración por Endocrinología Pediátrica	Cualitativa - Ordinal	1= Estadio 1 2= Estadio 2 3= Estadio 3 4= Estadio 4 5= Estadio 5
56	Tanner final	Escala de valoración de la maduración sexual a través del desarrollo físico en la última valoración por Endocrinología Pediátrica	Cualitativa - Ordinal	1= Estadio 1 2= Estadio 2 3= Estadio 3 4= Estadio 4 5= Estadio 5
57	HBA1C% inicial	Valores de Hemoglobina glicosilada en % en la primera valoración por Endocrinología Pediátrica	Cuantitativa - Continua	Número
58	HBA1C% final	Valores de Hemoglobina glicosilada en % en la última valoración por Endocrinología Pediátrica	Cuantitativa - Continua	Número
59	OGTT inicial	Resultado de la Prueba de tolerancia oral a la glucosa según la definición de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) en la primera valoración por Endocrinología Pediátrica	Cualitativa - Ordinal	1= Normal 2= Prediabetes 3= Diabetes
60	OGTT final	Resultado de la Prueba de tolerancia oral a la glucosa según la definición de la ADA en la última	Cualitativa - Ordinal	1= Normal 2= Prediabetes

		valoración por Endocrinología Pediátrica		3= Diabetes
61	Glicemia basal inicial	Niveles de Glucemia basal en mg/dL en la primera valoración por Endocrinología Pediátrica	Cuantitativa - Continua	Número
62	Glicemia basal final	Niveles de Glucemia basal en mg/dL en la última valoración por Endocrinología Pediátrica	Cuantitativa - Continua	Número
63	Colesterol total inicial	Niveles de Colesterol total en mg/dL en la primera valoración por Endocrinología Pediátrica	Cuantitativa - Continua	Número
64	Colesterol total final	Niveles de Colesterol total en mg/dL en la última valoración por Endocrinología Pediátrica	Cuantitativa - Continua	Número
65	HDL inicial	Niveles de Colesterol de alta densidad en mg/dL en la primera valoración por Endocrinología Pediátrica	Cuantitativa - Continua	Número
66	HDL final	Niveles de Colesterol de alta densidad en mg/dL en la última valoración por Endocrinología Pediátrica	Cuantitativa - Continua	Número
67	LDL inicial	Niveles de Colesterol de baja densidad en mg/dL en la primera valoración por Endocrinología Pediátrica	Cuantitativa - Continua	Número
68	LDL final	Niveles de Colesterol de baja densidad en mg/dL en la última valoración por Endocrinología Pediátrica	Cuantitativa - Continua	Número
69	TGL inicial	Niveles de Triglicéridos en sangre en mg/dL en la primera valoración por Endocrinología Pediátrica	Cuantitativa - Continua	Número
70	TGL final	Niveles de Triglicéridos en sangre en mg/dL en la última valoración por Endocrinología Pediátrica	Cuantitativa - Continua	Número
71	Creatinina inicial	Valores de Creatinina en $\mu\text{mol/L}$ en la primera valoración por Endocrinología Pediátrica	Cuantitativa - Continua	Número
72	Creatinina final	Valores de Creatinina en $\mu\text{mol/L}$ en la última valoración por Endocrinología Pediátrica	Cuantitativa - Continua	Número
73	BUN inicial	Valores de Nitrógeno ureico en sangre en mg/dL en la primera valoración por Endocrinología Pediátrica	Cuantitativa - Continua	Número

74	BUN final	Valores de Nitrógeno ureico en sangre en mg/dL en la última valoración por Endocrinología Pediátrica	Cuantitativa - Continua	Número
75	TSH inicial	Niveles de Hormona estimulante de tiroides en mUI/L en la primera valoración por Endocrinología Pediátrica	Cuantitativa - Continua	Número
76	TSH final	Niveles de Hormona estimulante de tiroides en mUI/L en la última valoración por Endocrinología Pediátrica	Cuantitativa - Continua	Número
77	T4L inicial	Niveles de Tiroxina libre en sangre en umol/L en la primera valoración por Endocrinología Pediátrica	Cuantitativa - Continua	Número
78	T4L final	Niveles de Tiroxina libre en sangre en umol/L en la última valoración por Endocrinología Pediátrica	Cuantitativa - Continua	Número
79	Somatomedina C inicial	Niveles de Somatomedina C en sangre en ng/mL en primera valoración por endocrinología	Cuantitativa - Continua	Número
80	Somatomedina C final	Niveles de Somatomedina C en sangre en ng/mL en última valoración por Endocrinología Pediátrica	Cuantitativa - Continua	Número
81	Ferritina inicial	Niveles de Ferritina en ng/mL en la primera valoración por Endocrinología Pediátrica	Cuantitativa - Continua	Número
82	Ferritina final	Niveles de Ferritina en ng/mL en la última valoración por Endocrinología Pediátrica	Cuantitativa - Continua	Número
83	Hipotiroidismo	Enfermedad causada por producción insuficiente de hormona tiroides por glándula tiroides en algún momento del curso de la enfermedad	Cualitativa - Dicotómica	1= Sí 2= No
84	Densitometría ósea inicial	Alteraciones en densidad mineral ósea en la primera valoración por Endocrinología Pediátrica	Cualitativa - Nominal	1= Normal 2= Osteopenia
85	Densitometría ósea final	Alteraciones en densidad mineral ósea en la última valoración por Endocrinología Pediátrica	Cualitativa - Nominal	1= Normal 2= Osteopenia
86	Anemia	Disminución en el número de glóbulos rojos (o hematíes) en la sangre o en los niveles de hemoglobina respecto a los valores normales en	Cualitativa - Dicotómica	1= Sí 2= No

		algún momento del curso de la enfermedad		
87	CFRD	Diagnóstico de diabetes relacionada a la FQ en alguna de las consultas por Endocrinología Pediátrica definida según criterios de la ADA	Cualitativa - Dicotómica	1= Sí 2= No
88	Talla baja	Definida como 3 o menos desviaciones estándar en Talla para la edad	Cualitativa - Dicotómica	1= Sí 2= No
89	Alteración puberal	Presencia de alteración en pubertad definidas por la Endocrine Society	Cualitativa - Nominal	1= Ninguna 2= Pubertad precoz 3= Pubertad tardía 4= Otra
90	Sueño	Horas de sueño al día en primera consulta de Endocrinología Pediátrica	Cuantitativa - Discreta	Número
Variables relacionadas con condiciones digestivas (n = 17)				
91	Diarrea crónica	Aumento en la frecuencia de las deposiciones acompañada de una disminución de la consistencia por más de 4 semanas en cualquier momento de la enfermedad	Cualitativa - Dicotómica	1= Sí 2= No
92	Esteatorrea	Presencia de grasa en las heces en la historia de la enfermedad	Cualitativa - Dicotómica	1= Sí 2= No
93	Disentería	Diarrea con sangre en cualquier momento de la enfermedad	Cualitativa - Dicotómica	1= Sí 2= No
94	Estreñimiento	Disminución en la frecuencia de la emisión de heces o aumento en su consistencia con dificultad para la defecación en cualquier momento de la enfermedad	Cualitativa - Dicotómica	1= Sí 2= No
95	Íleo meconial	Obstrucción del íleon terminal por meconio anormalmente denso y adherente en el periodo neonatal	Cualitativa - Dicotómica	1= Sí 2= No
96	Obstrucción intestinal	Acumulación de material fecal viscoso dentro del intestino que se combina con moco espeso y pegajoso producido en los intestinos que causa impedimento para paso de la heces en algún momento de la vida	Cualitativa - Dicotómica	1= Sí 2= No

97	Insuficiencia pancreática	Reducción en la cantidad o la actividad de las enzimas pancreáticas a un nivel que resulta insuficiente para mantener los procesos digestivos normales en algún momento de la vida	Cualitativa - Dicotómica	1= Sí 2= No
98	Ictericia neonatal prolongada	Ictericia que dura más de 3 semanas en el niño nacido de pretérmino (RNpT), y más de 14 días en el niño de término (RNT)	Cualitativa - Dicotómica	1= Sí 2= No
99	Cirrosis biliar	Tipo de enfermedad crónica del hígado en la que los conductos que transportan la bilis fuera del hígado se deterioran o bloquean con el tiempo. Esto puede producir una acumulación de bilis que puede dar lugar a cirrosis	Cualitativa - Dicotómica	1= Sí 2= No
100	Prolapso rectal	Protrusión del recto a través del ano en algún momento de la vida	Cualitativa - Dicotómica	1= Sí 2= No
101	Vólvulos	Antecedente de torsión del intestino sobre sí mismo que puede provocar, entre otras complicaciones, una obstrucción intestinal en algún momento de la vida	Cualitativa - Dicotómica	1= Sí 2= No
102	Hepatomegalia	Signo clínico o imagenológico de aumento de tamaño del hígado en algún momento de la vida	Cualitativa - Dicotómica	1= Sí 2= No
103	Esteatosis	Presencia de infiltrados grasos en parénquima hepático en algún momento de la vida	Cualitativa - Dicotómica	1= Sí 2= No
104	Colangitis esclerosante	Enfermedad crónica en la cual los conductos biliares dentro y fuera del hígado se inflaman y cicatrizan y, con el tiempo, se estrechan o bloquean. Cuando los conductos biliares se estrechan o bloquean, la bilis se acumula en el hígado y causa lesión hepática en algún momento de la vida	Cualitativa - Dicotómica	1= Sí 2= No
105	Hipertensión portal	Aumento del gradiente de presión entre la vena porta y la vena cava inferior, por encima de 5 mmHg en algún momento de la vida	Cualitativa - Dicotómica	1= Sí 2= No
106	GGT inicial	Valor de Gamma-glutamil transferasa en sangre en la primera consulta en U/L	Cuantitativa - Continua	Número

107	GGT final	Valor de Gamma-glutamil transferasa en sangre en la última consulta en U/L	Cuantitativa - Continua	Número
Variables antropométricas y nutricionales (n = 7)				
108	Talla	Medida de los pies a la cabeza del menor en centímetros en primera consulta por Nutrición	Cuantitativa - Continua	Número
109	Peso	Masa corporal en kg en primera consulta por Nutrición	Cuantitativa - Continua	Número
110	Índice de masa corporal	Kilogramos de peso divididos en el cuadrado de la estatura en metros en la primera consulta por Nutrición en mayores de 5 años	Cuantitativa - Continua	Número
111	Desviación estándar de IMC (en mayores de 5 años)	Valor de IMC en desviaciones estándar sobre una media de valores definidos por la OMS y guías colombianas en la primera consulta por Nutrición en mayores de 5 años	Cuantitativa - Continua	Número
112	Desviación estándar de talla para la edad	Parámetro de crecimiento que determina la estatura a una edad determinada. Se clasifica en desviaciones estándar sobre una media de valores definidos por la OMS en la primera consulta por Nutrición	Cuantitativa - Continua	Número
113	Desviación estándar peso para la talla (en menores de 5 años)	Parámetro de crecimiento que determina la masa corporal para una estatura determinada. Se clasifica en desviaciones estándar sobre una media de valores definidos por la OMS	Cuantitativa - Continua	Número
114	Suplemento nutricional	¿Recibe el paciente algún suplemento nutricional?	Cualitativa - Dicotómica	1= Sí 2= No
Variables relacionadas con la condición social y familiar del paciente (n = 13)				
115	Trabajo social	¿Paciente valorado por Trabajo Social en la Fundación CardioInfantil?	Cualitativa - Dicotómica	1= Sí 2= No
116	Relación de los padres	Interacción entre padres del paciente	Cualitativa - Nominal	1= Separados 2= Divorciados 3= Unión libre 4= Casados

117	Madre trabaja	¿Realiza la madre una labor a cambio de un salario?	Cualitativa - Dicotómica	1= Sí 2= No
118	Padre trabaja	¿Realiza el padre una labor a cambio de un salario?	Cualitativa - Dicotómica	1= Sí 2= No
119	Principal cuidador del niño	Persona(s) que se encarga(n) de los principales cuidados del niño y de acompañarle la mayoría del tiempo	Cualitativa - Nominal	1= Padre y madre 2= Padre 3= Madre 4= Abuelo 5= Otro familiar 6= Otro No familiar
120	Estrato socioeconómico	Clasificación de los inmuebles residenciales según lo reportado en los recibos de los servicios públicos	Cualitativa - Ordinal	1= Bajo-bajo 2= Bajo 3= Medio-bajo 4= Medio 5= Medio-alto 6= Alto
121	Tipo de familia	Clasificación de grupo de las personas emparentadas entre sí que viven juntas	Cualitativa - Nominal	1= Nuclear 2= Extendida 3= Monoparental 4= Homoparental 5= Ensamblada
122	Tipo de Aseguramiento	Tipo de seguro con el que fue atendido en la institución según registro en la historia clínica	Cualitativa - Nominal	0= Plan Básico EPS 1= Régimen de excepción 2= Plan Complementario 3= Prepagada 4= Póliza/ Seguro 5= Particular
123	Distancia hasta lugar de atención	Distancia en Km desde lugar de residencia hasta lugar de atención sanitaria especializada en FQ	Cuantitativa - Continua	Número
124	Rendimiento escolar	Rendimiento escolar según lo reportado por acompañante o paciente	Cualitativa - Ordinal	1= Bueno 2= Regular 3= Malo 4= No aplica
125	Vacunación	Estado de vacunación según el PAI incluyendo la vacuna anual de influenza	Cualitativa - Dicotómica	1= Completa 2= Incompleta

126	Nivel de educación de madre	Nivel de educación académica alcanzado por la madre	Cualitativa - Ordinal	1= Ninguno 2= Primaria 3= Secundaria 4= Técnico 5= Universitario 6= Posgrado
127	Nivel de educación Papá	Nivel de educación académica alcanzado por el padre	Cualitativa - Ordinal	1= Ninguno 2= Primaria 3= Secundaria 4= Técnico 5= Universitario 6= Posgrado
Variables relacionadas con antecedentes gestacionales (n = 4)				
128	Complicaciones durante el embarazo	Son problemas de salud que se dan durante el período de gestación.	Cualitativa - Dicotómica	1= Sí 2= No
129	Preeclampsia/Eclampsia	Hipertensión después de la semana 20, asociada a daño en otros sistemas de órganos como el riñón, hígado, sangre o cerebro, que puede desencadenar en eclampsia.	Cualitativa - Dicotómica	1= Sí 2= No
130	Retraso en crecimiento intrauterino	Disminución de la velocidad de incremento ponderal que se manifiesta en peso bajo en el percentil 10 para la edad gestacional	Cualitativa - Dicotómica	1= Sí 2= No
131	Tipo de parto	Culminación del embarazo humano hasta el período de la salida del bebé por vía vaginal o cesárea	Cualitativa - Nominal	1= Vaginal 2= Cesárea
Variables relacionadas con antecedentes perinatales (n = 7)				
132	Edad gestacional al nacimiento	Número de semanas de embarazo al momento del parto	Cuantitativa - Continua	Número
133	Peso al nacimiento	Peso en gramos que le toman inmediatamente después de haber nacido al recién nacido	Cuantitativa - Continua	Número
134	Percentil del peso al nacer	Percentil del peso al nacer utilizando según las Tablas de Intergrowth 21	Cuantitativa - Continua	Número

135	Talla al nacimiento	Talla en centímetros tomada inmediatamente después de haber nacido al recién nacido	Cuantitativa - Continua	Número
136	Percentil talla al nacer	Percentil del peso al nacer según las Tablas de Intergrowth 21	Cuantitativa - Continua	Número
137	Tiempo caída de cordón umbilical	Tiempo en días desde nacimiento hasta la caída del cordón umbilical	Cuantitativa - Discreta	Número
138	Retraso en el neurodesarrollo	Condición en la que las habilidades del neurodesarrollo no se han cumplido según los hitos neurológicos para su edad	Cualitativa - Dicotómica	1= Sí 2= No
Variables relacionadas a la terapia farmacológica (n = 12)				
139	Dornasa alfa	Uso de Dornasa alfa diariamente	Cualitativa - Dicotómica	1= Sí 2= No
140	Enzimas pancreáticas	Uso de complemento de enzimas pancreatitis diariamente	Cualitativa - Dicotómica	1= Sí 2= No
141	Vitamina D	Uso de suplemento de Vitamina D diariamente	Cualitativa - Dicotómica	1= Sí 2= No
142	Sulfato ferroso	Uso de suplemento de Sulfato ferroso de manera diaria	Cualitativa - Dicotómica	1= Sí 2= No
143	Calcio	Uso de suplementos que contengan Calcio de manera diaria	Cualitativa - Dicotómica	1= Sí 2= No
144	Inhibidor de bomba de protones	Uso de inhibidores de Bombas de protones en el tratamiento de su enfermedad	Cualitativa - Dicotómica	1= Sí 2= No
145	Corticoide nasal	Uso de Corticoide nasal en el tratamiento de su enfermedad	Cualitativa - Dicotómica	1= Sí 2= No
146	Corticoide bucal	Uso de Corticoide bucal en el tratamiento de su enfermedad	Cualitativa - Dicotómica	1= Sí 2= No
147	B2 inhalado	Uso de B2 inhalado en el tratamiento de su enfermedad	Cualitativa - Dicotómica	1= Sí 2= No
148	Solución salina hipertónica	Uso de nebulizaciones con solución salina hipertónica para el tratamiento de su enfermedad	Cualitativa - Dicotómica	1= Sí 2= No
149	Vitamina E	Uso de suplementos que contengan Vitamina E de	Cualitativa - Dicotómica	1= Sí

		manera diaria		2= No
150	Moduladores de CFTR	Uso de moduladores de la enzima CFTR al momento de la evaluación	Cualitativa - Dicotómica	1= Sí 2= No
Variables relacionadas con salud mental (n = 6)				
151	Valoración por Psicología	Paciente valorado por Psicología en la Fundación CardioInfantil	Cualitativa - Dicotómica	1= Sí 2= No
152	Valoración por Psiquiatría	Paciente valorado por Psiquiatría en la Fundación CardioInfantil	Cualitativa - Dicotómica	1= Sí 2= No
153	Depresión	Diagnóstico de depresión mayor a lo largo de su vida	Cualitativa - Dicotómica	1= Sí 2= No
154	Ansiedad	Diagnóstico de trastorno de ansiedad a lo largo de su vida	Cualitativa - Dicotómica	1= Sí 2= No
155	Otra enfermedad	Presencia de otra enfermedad psiquiátrica clasificada en DSM-V	Cualitativa - Nominal	Nombre de la patología
156	Medicación	Recibe algún tipo de medicamento para tratamiento de enfermedad mental	Cualitativa - Dicotómica	1= Sí 2= No

5.5. *Técnicas, procedimientos e instrumentos de la recolección de datos*

Se realizó una búsqueda inicial en los registros clínicos de valoraciones por Endocrinología Pediátrica de la Fundación CardioInfantil en consulta externa durante los años 2015 – 2022 por los siguientes diagnósticos CIE-10: E84.9 Fibrosis quística, no especificada, E84.0 Fibrosis quística con manifestaciones pulmonares, E84.1 Fibrosis quística con manifestaciones intestinales y E84.8 Fibrosis quística con otras manifestaciones. Una vez realizado el filtro inicial, se buscaron las historias clínicas digitales a través del “Gestor de Historias Clínicas” del Software mediante el número de identificación del paciente.

Posterior a la descarga de las historias clínicas digitales de los pacientes, se verificaron los criterios de inclusión establecidos. Al ser identificados todos los pacientes a incluir en esta investigación, dos de los investigadores recopilaron los datos de interés mediante un formato preestablecido en el aplicativo REDCap (Research Electronic Data Capture), el cual se presenta en el Anexo 1. A cada uno de los participantes se le asignó un código numérico para garantizar su anonimato.

5.6. *Plan de análisis de datos*

El análisis descriptivo de los datos fue realizado mediante el software R ®. Según el tipo de variable, se calcularon las frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas, y medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas. Las medidas de tendencia central y de dispersión a utilizar se definieron a partir de la distribución de los datos según las pruebas de hipótesis (Shapiro-Wilk y Wilcoxon). Para las variables cuantitativas de distribución normal se calcularon la media y su desviación estándar (DE) y para aquellas que presentaron alta dispersión la mediana y su rango intercuartílico (RIC).

Se presentan gráficos como histogramas y diagramas de cajas para visualizar la distribución de algunas variables de interés y su relación con algunas variables clínicas destacadas. Se utilizan estos gráficos para facilitar la identificación de patrones, posibles valores atípicos y tendencias significativas en los datos. Además, se utilizaron tablas de contingencia y cálculos de frecuencia para determinar la prevalencia de las manifestaciones

endocrinológicas frente a los otros grupos de variables establecidos en la operacionalización de variables.

5.7. *Control de sesgos y errores*

5.7.1. Desviaciones del protocolo

Siguiendo los lineamientos del “International Council for Harmonization guidance on Good Clinical Practice (GCP)”, se desarrolló un plan de manejo para las desviaciones del protocolo las cuales son definidas en la guía ICH E3 como: “cualquier cambio, divergencia o desviación del diseño o los procedimientos del estudio definidos en el protocolo” (43).

Para el manejo de las posibles desviaciones del protocolo se plantean revisiones periódicas en las diferentes fases del desarrollo del estudio las cuales parten de las siguientes estrategias (43):

a) Desarrollo del Protocolo:

El protocolo del estudio establece los lineamientos de conducción del estudio, donde se exponen explícitamente las conductas que deben llevarse a cabo durante el proceso. Este protocolo se convierte en la principal fuente de verificación ante la necesidad de determinar la ocurrencia de una desviación del protocolo.

b) Delegación de roles y responsabilidades:

- **Comité de Ética:** Revisar y recomendar cambios, así como aprobar el protocolo.
- **Investigadores principales:** Son los responsables del estudio y están encargados de supervisar el desarrollo de este de acuerdo con el protocolo y la metodología establecida (44).
- **Investigadores asociados:** Desarrollar actividades de acuerdo con los lineamientos del protocolo, asegurándose de que la información recopilada cumpla con todos los criterios establecidos, e informar sobre eventualidades que surjan durante el proceso (44).
- **Tutores:** Monitorear el desarrollo del estudio y sugerir cambios en el protocolo (45).

c) **Revisión periódica de desviaciones del protocolo y retroalimentación:**

Dentro de cada fase estipulada en el protocolo donde se identificará, clasificará y analizará las situaciones que supongan un riesgo de desviaciones del protocolo con el fin de mitigarlas. En caso encontrar eventos que se consideren errores en la práctica clínica o eventos generen un impacto al sujeto, investigador o a la institución; esto con relación a la reputación institucional. Se reportará al comité de ética y comité de investigaciones de la institución.

5.7.2. Sesgos identificados

- **Sesgo de Información:** Existe la posibilidad de que los datos recopilados en el estudio sean inexactos o estén sujetos a errores de medición. Esto puede deberse a la falta de registros completos, la falta de seguimiento de los participantes o la falta de control sobre las variables de interés (46). Para reducir el sesgo de información, se buscó una recolección sistemática y precisa de los datos mediante el uso del formulario REDCap y la capacitación adecuada de los investigadores encargados de esta función.
- **Sesgo de selección:** Debido a que los participantes del estudio son seleccionados de manera no aleatoria y pertenecen a un grupo de atención integral específico, existe la posibilidad de que los resultados no sean generalizables a otras poblaciones o grupos de pacientes con FQ. Es posible que los pacientes que asisten a seguimientos por Endocrinología Pediátrica de la Fundación CardioInfantil presenten características similares al compartir un origen geográfico y étnico-genético común, lo que configura un sesgo de selección y limita la capacidad de generalizar los resultados de esta investigación a otros contextos (47).
- **Sesgo de tiempo y longitud del seguimiento:** Dado que la duración del seguimiento varía entre los casos, esto podría influir en los resultados observados. Además, la longitud del seguimiento puede afectar la precisión de las estimaciones, ya que los resultados pueden cambiar con el tiempo. Por esto, se tomará en cuenta la diferencia en el tiempo de exposición, tratamiento y diagnóstico para el análisis de la información del estudio (47).

5.8. *Alcances y límites de la investigación*

Teniendo en cuenta la naturaleza retrospectiva y descriptiva de esta investigación, el objetivo fundamental es describir características, patrones o tendencias de una población sin establecer relaciones de causalidad. Particularmente, esta investigación busca aportar datos descriptivos sobre las características sociodemográficas, psicológicas, nutricionales y clínicas, especialmente las endocrinológicas, en pacientes pediátricos con diagnóstico de Fibrosis Quística.

Se hace hincapié en las manifestaciones endocrinológicas debido a la escasa literatura disponible a nivel mundial sobre sus prevalencias en pediatría. Al presentar datos sobre estas variables en un centro nacional de referencia para el tratamiento de Fibrosis Quística, se pretende resaltar la importancia del tamizaje de las manifestaciones endocrinológicas en pacientes con esta enfermedad en otros entornos e incentivar la investigación epidemiológica de éstas.

Finalmente, es importante tener en cuenta que, al tratarse de un estudio realizado en un único centro y con un tamaño de muestra limitado, no se realizarán contribuciones significativas a la epidemiología general de la enfermedad. Además, debido a su naturaleza descriptiva, el estudio se limitará a mencionar asociaciones de frecuencias entre variables, sin establecer análisis de causalidad o desenlace entre las variables investigadas.

6. Aspectos éticos

Según la resolución 8430 de 1993 de las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud del Ministerio de Salud Colombiano, en el título II capítulo 1, artículo 11 (48), el presente estudio se clasifica como una Investigación sin riesgo, dado que se trata de una revisión retrospectiva de tipo observacional descriptivo, sin intervención directa con pacientes y sin necesidad de requerir consentimiento informado. Además, la investigación seguirá los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (49).

El grupo investigador involucrado comparte un interés académico y declara no tener conflictos de interés en la investigación, el análisis de datos y la adhesión a los requisitos éticos. Los investigadores se comprometen a mantener la información de las historias clínicas en estricta confidencialidad y a cumplir con la normativa vigente, incluyendo la Ley 100 de 1993, la Ley 23 de 1981, el Decreto 3380 de 1981, la Resolución 008430 de 1993 y el Decreto 1995 de 1999.

El equipo está dispuesto a proporcionar información sobre el estudio a entidades académicas y científicas interesadas, manteniendo la precisión de los resultados y sin revelar información que pueda identificar a pacientes o instituciones específicas. Se asegurará la confidencialidad y se protegerá el buen nombre institucional y profesional.

Los datos se almacenarán en REDCap, un software de captura de datos electrónicos que permite el anonimato en los registros mediante la asignación de un número aleatorio a cada uno. Los datos se conservarán durante 5 años y se eliminarán cuando ya no sean necesarios para los fines del estudio. La destrucción de datos se realizará utilizando la herramienta de eliminación de base de datos del software. Cualquier ampliación de este plazo o el uso de la base de datos para un nuevo estudio requerirá una nueva evaluación y aprobación por parte del comité de ética.

7. Presupuesto y cronograma

7.1. Presupuesto

Personal		Valor hora (Colciencias)	Costo Mes	Total
Laura Castañeda Investigadora Principal	Médico Profesional Residente de Pediatría	25.000	800.000	10.400.000
Laura Camargo Investigadora Principal	Médico Profesional Residente de Pediatría	25.000	800.000	10.400.000
Diego Sánchez Investigador Asociado	Estudiante de Medicina	20.313	650.000	8.450.000
Daniela Ávila Investigador Asociado	Estudiante de Medicina	20.313	650.000	8.450.000
Paola Durán Tutor Temático	Médico Profesional Especialista en Endocrinología	62.500	312.500	4.062.500
Jaime Céspedes Tutor Temático	Médico Profesional Especialista en Pediatría	62.500	312.500	4.062.500
Ana María Pedraza Tutor Metodológico	Médico Profesional Especialista en Epidemiología Máster en Salud Pública Doctora en Ciencias Biomédicas	62500	312.500	4.062.500
Subtotal personal: El rubro de personal es dedicación en tiempo no se necesita dinero para pagos				46.050.000
Otros rubros				Total
Evento Académico				
Prestación de un poster en un congreso				500.000
Publicación del Artículo				
Revista Indexada (Q2-Q3)				3.500.000
Subtotal por otros rubros				4.000.000
Costo del estudio				50.887.500

7.2. *Cronograma*

Actividades	Mes												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Realización del protocolo de investigación	■	■	■										
Sometimiento del protocolo al Comité técnico científico y de ética				■	■	■	■	■					
Recolección de información y tabulación de datos								■	■				
Análisis de los datos									■	■			
Redacción de informe final										■	■		
Entrega de artículo final y correcciones												■	■

8. Resultados

8.1. Caracterización sociodemográfica

El presente estudio contó con una muestra de 28 pacientes, con una misma cantidad de hombres y mujeres (50%, N = 14). La media de la edad al ingreso a los controles por Endocrinología Pediátrica fue de 99.2 meses (\pm 59.5, mín 7, máx 201) y de la edad al finalizar el seguimiento fue de 158.4 meses (\pm 48.1, mín 64, máx 224). El 50% (N = 14) del total de pacientes era proveniente de la ciudad de Bogotá y un 25% (N = 7) del resto de la zona cundiboyacense. Los departamentos de Magdalena, Meta y Tolima aportaron dos casos cada uno (7.1%, N = 2), con un único paciente procedente de Venezuela (3.6%, N = 1). Según el estrato socioeconómico, en orden ascendente, se presentaron las siguientes frecuencias relativas: Bajo-bajo 7.1% (N = 2), Bajo 32.1% (N = 9), Medio-bajo 28.6% (N = 8) y Medio 21.4% (N = 6), con 3 registros (10.7%) en cuya historia clínica no se encontró el dato. Veinticinco pacientes (89.3%, N = 25) residían en zona urbana y todos los pacientes incluidos contaban como tipo de aseguramiento con el Plan Básico de su Entidad Promotora de Salud.

Frente a las variables relacionadas con la conformación y dinámica familiar, se encontró que los tipos de familia se distribuyeron así: monoparental 32.1% (N = 9), nuclear 28.6% (N = 8), extendida 25% (N = 7) y ensamblada 7.1% (N = 2), con 2 registros desconocidos (7.1%). En relación con el estado civil de los padres de los pacientes, el 50% (N = 14) de los padres estaban divorciados o separados, el 21.4% (N = 6) casados y tan solo el 7.1% (N = 2) en unión libre. Al indagar por la escolaridad de la madre del paciente, el 10.7% (N = 3) completó la primaria, el 32.1% (N = 9) el bachillerato, el 28.6% (N = 8) educación técnica y el 21.4% (N = 6) educación universitaria, con 2 pérdidas (7.1%). Por su parte, se encontró que el 42.9% (N = 12) no reportó la escolaridad del padre. De los 16 datos registrados, el 7.1% (N = 2) completó la primaria, el 21.4% (N = 6) el bachillerato y el 28.6% (N = 8) algún tipo de educación superior.

Se observó que, en la variable del cuidador principal del paciente, la madre asumía esta responsabilidad de manera exclusiva en el 73% (N = 20) de los casos, mientras que en el 10.7% (N = 3) la responsabilidad era compartida entre el padre y la madre. En un 10.7% (N = 3) el padre era el único cuidador principal, y solo en un caso (3.6%) el cuidador principal

no tenía relación familiar con el paciente. En cuanto a la ocupación laboral de los padres, se encontró que en el 50% (N = 14) de los casos ambos trabajaban, mientras que en el 42.9% (N = 12) al menos uno de los dos tenía un empleo remunerado.

Por último, la distancia hasta el lugar de atención en kilómetros mostró una alta dispersión, con una mediana de 22.0 km (RIC 31.5, mín. 4, máx. 961).

8.2. *Caracterización gestacional y perinatal*

La media de edad gestacional al nacimiento de los pacientes incluidos fue de 38.6 ± 1.19 semanas, con un 64.3% (N = 18) de los partos vía vaginal. De los 28 pacientes, el 14.3% (N = 4) presentaron complicaciones durante el embarazo, siendo uno de estos casos relacionado con retraso en crecimiento intrauterino. En cuanto a la antropometría al nacer, la media del peso y la talla fueron de $2.998 \text{ g} \pm 586$ y de $49.9 \text{ cm} \pm 1.86$, respectivamente. Considerando los percentiles de peso al nacimiento, el 14.3% (N = 4) se ubicó por debajo del percentil 10, mientras que para la talla solo hubo un caso (3.6%, N = 1) por debajo de este percentil.

Durante el seguimiento del neurodesarrollo, se observó que 4 pacientes (14.3%) presentaban algún grado de retraso en las consultas, con una distribución equitativa según el sexo. La mitad de estos pacientes (N = 2) había experimentado complicaciones durante su gestación. Además, se identificó que solo un paciente presentaba una combinación de alteraciones, incluyendo un percentil bajo en peso al nacer, un percentil bajo en talla al nacer, antecedentes de retraso en crecimiento intrauterino y retraso en el neurodesarrollo.

8.3. *Caracterización diagnóstica*

8.3.1. Consideraciones generales

Considerando los 28 pacientes incluidos en este estudio, se determinó que la edad de inicio de los síntomas tuvo una mediana de 6 meses (RIC 15), y la edad al diagnóstico, una mediana de 24 meses (RIC 84.8). La mayoría de los pacientes (46.4%, N = 13) presentaron un inicio de síntomas de FQ entre el primer y sexto mes de vida, seguido del 17.8% (N = 5)

entre los 12 y 24 meses, 14.3% (N = 4) en el periodo neonatal, y 10.7% (N = 3) entre los 7 y 12 meses. Dos pacientes (7.1%) iniciaron sus síntomas después de los 2 años, con una edad máxima encontrada de aparición de 48 meses. Únicamente en un caso (3.6%) no se reportó la edad de inicio de los síntomas.

Respecto a la edad al diagnóstico, el 42.8% (N = 12) fueron diagnosticados después de los 2 años, el 35.7% (N = 10) de los pacientes antes del año de vida y el 21.5% (N = 6) entre los 12 y 24 meses. El tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el momento del diagnóstico presentó una mediana de 18 meses (RIC 66.5, mín. 0, máx. 144). Al estudiar estas dos variables según el sexo, se encontró que en las mujeres la mediana de edad de inicio de síntomas fue de 6 meses (RIC 7.5), y la mediana de edad al diagnóstico fue de 12 meses (RIC 42). En el caso de los hombres, la mediana de edad de inicio de síntomas fue de 1 mes (RIC 19) y la mediana de edad al diagnóstico fue de 48 meses (RIC 85.5).

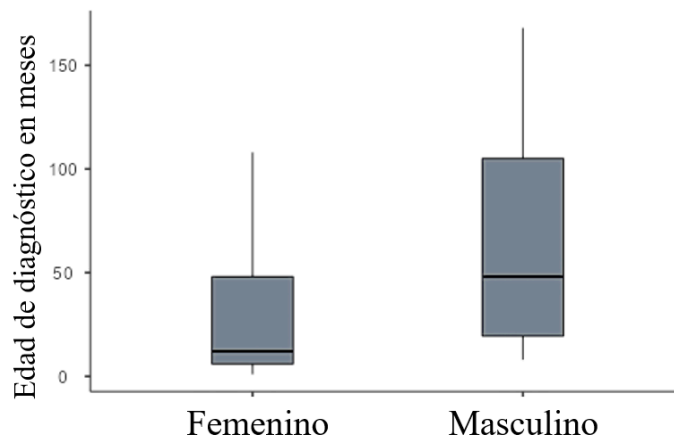


Ilustración 4. Diagrama de cajas de la edad del diagnóstico según el sexo. La mediana de edad al diagnóstico en las mujeres fue de 12 meses (RIC 42), mientras que en los hombres fue de 48 meses (RIC 85.5). El rango de edad al diagnóstico es mayor en los hombres, lo que indica mayor variabilidad en este grupo.

El 53.6% (N = 15) de los pacientes no reportó tener un hermano afectado con la misma condición, mientras que solo el 14.3% (N = 4) de los casos presentaba esta relación. Los casos restantes (32.1%, N = 9) desconocían la presencia de esta condición en alguno de sus

hermanos o eran hijos únicos. En los pacientes con un hermano diagnosticado con FQ, la media de edad de inicio de los síntomas fue de 5 meses (± 5.23) y la edad al diagnóstico fue de 48 meses (± 42.7). Al compararlo con aquellos que no tenían hermanos afectados, la media fue mayor en ambas variables, siendo de 14.7 meses (± 14.2) para la edad de inicio de los síntomas y de 60.9 meses (± 54.5) para la edad al diagnóstico.

Aquellos pacientes que tuvieron un peso mayor al percentil 90 al nacer presentaron una media de edad de inicio de los síntomas y de diagnóstico menor que los otros casos, siendo de 0.667 meses (± 0.577) y 18 meses (± 6.0), respectivamente.

8.3.2. Resultado de pruebas diagnósticas

Con respecto a las pruebas utilizadas para el diagnóstico de FQ, en 27 casos se realizó la prueba de electrolitos en sudor, de los cuales el 70.4% (N = 19) fue mediante el método de Gibson y Cook, y el 29.6% (N = 8) por Macroduct. La prueba fue positiva en el 96.3% (N = 26) de los casos, con un solo resultado indeterminado (3.7%, N = 1). El estudio genético se realizó también en 27 casos, con un resultado negativo en el 29.6% (N = 8) de los pacientes. En estos casos, la prueba de electrolitos en sudor fue utilizada como método de confirmación diagnóstica de FQ y, en general, este grupo tuvo una mediana de edad de diagnóstico mayor que los demás. La descripción de los resultados sobre el estudio genético se muestra en la **Tabla 1**.

Tabla 1: Resultado del estudio genético según sexo y edades de inicio de síntomas y de diagnóstico (N = 27)

Resultado del estudio genético	Sexo		Edad inicio de síntomas	Edad del diagnóstico	
		F			M
F508del heterocigoto	N	1	3	4.0 meses (RIC 15)	16.0 meses (RIC 29.5)
	% total	3.7 %	11.1 %		
	% grupo	7.7%	21.4%		
F508del homocigoto	N	2	1	4.0 meses (RIC 2.5)	12.0 meses (RIC 4.5)
	% total	7.4 %	3.7 %		
	% grupo	14.4%	7.1%		
Otro tipo de mutación	N	6	6	6.5 meses (RIC 20)	24.0 meses (96.8)
	% total	22.2 %	22.2 %		
	% grupo	49.1%	42.8%		
Negativo	N	4	4	6.0 meses (RIC 17)	84.0 meses (RIC 55.5)
	% total	14.8 %	14.8 %		
	% grupo	28.8%	28.7%		

La tabla muestra la relación entre los resultados genéticos, el sexo, la edad de inicio de los síntomas y la edad al diagnóstico. El 29.6% de los pacientes no presentaron mutaciones, con una mediana de edad al diagnóstico de 84.0 meses, la mayor entre los grupos. Los pacientes con la mutación F508del homocigoto (14.8%) tuvieron una mediana de diagnóstico de 12.0 meses, mientras que los F508del heterocigotos (14.8%) se diagnosticaron a los 16.0 meses.

Se registraron 12 casos de “otros tipos de mutaciones”, presentando mutaciones únicas en cada paciente. Estas fueron:

- NM_000492.4:c.744-9_744-6del
- NM_000492.4:c.3484C>T p.(Arg1162Ter)
- NM_000492.4:c.1680-886A>G (1811+1.6kbA>G) (homocigoto con daño del empalme)
- CFTR deltaF508 y Intron 18, C, 2988+1G>A (NM_000492.4:c.2988+1G>A) (splice donor) Heterocigoto patológico
- CFTR deltaF508 y CFTR NM_000492.4:c.1408G>A (p.Val470Met) (homocigotas)
- NM_000492.4:c.3846G>A (p, Trp1282er), Heterocigota
- Heterocigoto compuesto NM_000492.4:c.3368-2A>G y NM_000492.4:c.580-1G>T
- NM_001349338.3(FOXP1):c.1507del

- Portadora heterocigota de mutaciones C1521_1523 (deltaF508) y NM_000492.4:c.1680-886A>G
- NM_000492.4:c.3846G>A (p.Trp1282Ter) y (c.3955_3956insAlu) (p.Ala1319fs).
- NM_000492.4:c.3367+214_3367+259del

Los pacientes con mutaciones relacionadas a F508del mostraron un menor tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de FQ, con una media de 12.5 meses \pm 10.6 para F508del heterocigoto y de 9.3 meses \pm 3.79 para F508del homocigoto. En contraste, aquellos que no presentaron alteraciones en el resultado genético o que tenían algún tipo de mutación diferente tuvieron una media de tiempo transcurrido de 63.1 meses \pm 43.0 y de 42.5 meses \pm 49.7, respectivamente.

8.3.3. Presentación clínica al momento de la consulta inicial

Basado en los sistemas comprometidos en la FQ en el momento de la consulta inicial, se observó que 85.7% (N = 24) de los pacientes presentaron manifestaciones respiratorias, 57.1% (N = 16) endocrinológicas y 75% (N = 21) digestivas. La presentación respiratoria fue la única manifestación en 14.3% (N = 4) de los pacientes, mientras que la digestiva fue exclusiva en 10.7% (N = 3). Se encontraron 75% (N = 21) de los casos con manifestaciones mixtas, de los cuales 42.8% (N = 12) presentaron los tres tipos de manifestaciones clínicas en la consulta inicial. Todos los pacientes con manifestaciones endocrinológicas al momento de la consulta inicial presentaron al menos una manifestación respiratoria o digestiva. La distribución de las manifestaciones clínicas al momento de la consulta inicial se presenta en las **Tablas 2 y 3**.

Tabla 2: Manifestaciones clínicas al momento de la consulta inicial según sexo y edades de inicio de síntomas y de diagnóstico

Manifestaciones clínicas		Sexo		Edad de inicio de síntomas	Edad de diagnóstico	Δ síntomas / diagnóstico
Clasificación	N	F	M			
Manifestación respiratoria exclusiva	4	3	1	5.5 meses (RIC 8.0)	16.5 meses (RIC 33.0)	14.0 meses (RIC 31.0)
Manifestación digestiva exclusiva	3	1	2	6.0 meses (RIC 23.5)	72.0 meses (RIC 39.0)	24.0 meses (RIC 41.5)
Manifestaciones respiratorias + digestivas	5	4	1	5.0 meses (RIC 3.0)	12.0 meses (RIC 43.0)	6.0 meses (RIC 41.0)
Manifestaciones respiratorias + endocrinológicas	3	0	3	12.0 meses (RIC 11.5)	144.0 meses (RIC 78.0)	132.0 meses (RIC 66.5)
Manifestaciones digestivas + endocrinológicas	1	1	0	12 meses	48 meses	36 meses
Manifestaciones respiratorias + digestivas + endocrinológicas	12	5	7	2.5 meses (RIC 20.3)	21.0 meses (RIC 88.0)	18.0 meses (RIC 65.0)

* Δ síntomas / diagnóstico: Diferencia entre la edad de inicio de síntomas y de diagnóstico

La presentación respiratoria fue la más frecuente (85.7%, N = 24). Las manifestaciones mixtas con endocrinopatías (25%, N = 7) tuvieron una mediana de diagnóstico de 18.0 meses. Los pacientes con síntomas respiratorios exclusivos presentaron una mayor diferencia entre la edad de inicio de síntomas y la edad del diagnóstico, con una mediana de 23.0 meses.

Tabla 3: manifestaciones clínicas al momento de la consulta inicial según resultado de estudio genético

Presentaciones clínicas		Tipo de mutación			
Clasificación	N	F508del heterocigoto	F508del homocigoto	Otro	Negativo
Presentación respiratoria exclusiva	4	0 (0.0%)	1 (25.0%)	2 (50.0%)	1 ((25.0%))
Presentación digestiva exclusiva	3	1 (33.3%)	1 (33.3%)	0 (0.0%)	1 (33.3%)
Manifestaciones respiratorias + digestivas	5	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (60.0%)	2 (40.0%)
Manifestaciones respiratorias + endocrinológicas	3	0 (0.0%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)
Manifestaciones digestivas + endocrinológicas	1	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (100%)	0 (0.0%)

Manifestaciones respiratorias + digestivas + endocrinológicas **	12	3 (25.0%)	0 (0.0%)	5 (41.7%)	3 (25.0%)
---	----	--------------	-------------	--------------	--------------

** El diagnóstico de FQ en uno de los 12 pacientes con manifestaciones respiratorias, digestivas y endocrinológicas fue realizado exclusivamente con prueba de prueba de electrolitos en sudor. Por esta razón, la suma de los tipos de mutación no coincide con el total de la clasificación clínica.

8.4 Caracterización antropométrica y nutricional en la consulta inicial por Endocrinología Pediátrica

Para caracterizar el diagnóstico nutricional de los pacientes incluidos en este estudio, se utilizaron las variables de talla para la edad y peso para la talla (P/T) en menores de 5 años o índice de masa corporal (IMC) para la edad en mayores de 5 años. Según el diagnóstico realizado mediante la medición de Talla para la edad, 13 pacientes (46.4%) tuvieron una talla adecuada para su edad, mientras que 5 (17.8%) presentaron riesgo de talla baja y 9 (32.1%) tenían diagnóstico de talla baja para la edad, con un registro no encontrado en las historias clínicas.

Por otro lado, al considerar el P/T en los menores de 5 años se observó que de los 8 pacientes menores de 5 años en la primera evaluación antropométrica, 3 de ellos en DE en riesgo de desnutrición (37.5%), 1 registro no fue encontrado, el resto de la muestra se encontraba con peso adecuado para la talla. En cuanto a los mayores de 5 años, se observó que 15 pacientes (75%) tenían un IMC adecuado para su edad, 2 pacientes (10%) estaban en riesgo de delgadez, 2 pacientes (10%) en delgadez y 1 paciente (5%) en sobrepeso.

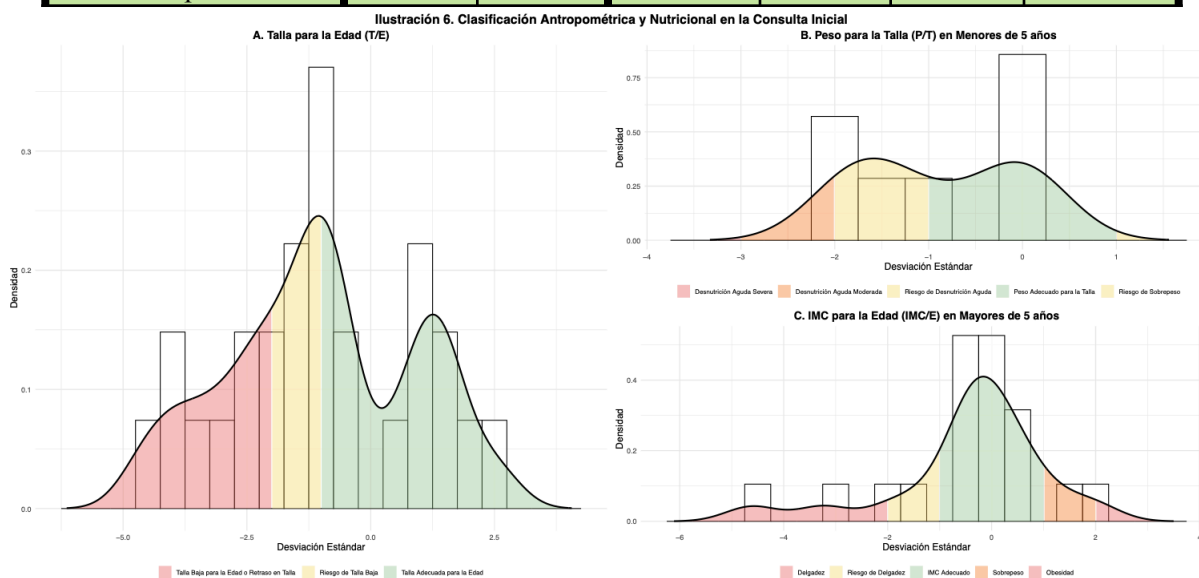
La variable de Talla para la edad tuvo una distribución bimodal, mientras que la variable de IMC para la edad tuvo una distribución unimodal asimétrica a la derecha. En la Tabla 4. se

muestran los gráficos de densidad para estas variables, con sus respectivas medias, cuartiles y valores mínimos y máximos, (Ver Ilustración 6).

No se evidenciaron tendencias significativas frente al diagnóstico nutricional y el sexo de los participantes. Respecto al resultado del estudio genético, en aquellos que tuvieron un resultado negativo no se presentaron los diagnósticos de delgadez o talla baja. Finalmente, de los 28 pacientes incluidos, 22 (78.5%) recibieron suplementación nutricional sin tendencias particulares según otras variables secundarias. En la siguiente tabla se discrimina el diagnóstico nutricional de los pacientes según sexo y resultado genético.

Tabla 4: Diagnóstico nutricional según sexo y resultado genético

Diagnóstico nutricional	Sexo		Resultado genético			
	F N = 14	M N = 14	F508del heteroc. N = 4	F508del homoc. N = 3	Otro N = 12	Negativo N = 8
Talla para la edad						
Adecuada para la edad	7 (50.0%)	6 (42.8%)	2 (50.0%)	1 (33.3%)	5 (41.6%)	5 (62.5%)
Riesgo de talla baja	2 (14.3%)	3 (21.4%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (16.8%)	3 (37.5%)
Talla baja	4 (28.5%)	5 (35.7%)	2 (50.0%)	2 (66.7%)	5 (41.6%)	0 (0.0%)
No registrado	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
IMC para la edad						
Adecuado para la edad	7	10	3	3	5	6



	(50.0%)	(71.4%)	(75.0%)	(100%)	(41.6%)	(75.0%)
Riesgo de delgadez	1 (7.1%)	2 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	3 (24.8%)	0 (0.0%)
Delgadez	2 (14.3%)	1 (7.1%)	1 (25.0%)	0 (0.0%)	2 (16.8%)	0 (0.0%)
Sobrepeso	2 (14.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (25.0%)
No registrado	2 (14.3%)	1 (7.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	2 (16.8%)	0 (0.0%)

8.4. Caracterización del rendimiento escolar y consideraciones en salud mental

8.4.1. Rendimiento escolar

La variable de rendimiento escolar fue evaluada en 26 pacientes en función de su edad o condición. De ellos, 15 pacientes (57.7%) manifestaron tener un buen rendimiento, 10 (38.4%) un rendimiento regular y solo un paciente indicó tener un mal rendimiento académico. Al analizar esta variable por sexo, se encontró que de las 12 mujeres evaluadas, el 41.6% indicó tener un buen rendimiento escolar y el 58.4% restante un rendimiento regular. En contraste, de los 14 hombres evaluados, el 71.4% indicó tener un buen rendimiento académico, el 21.4% un rendimiento regular y solo se evidenció un caso de mal rendimiento escolar.

8.4.2. Consideraciones en salud mental

El promedio de horas de sueño al día se midió en 19 pacientes, presentando una media de 8.68 horas (± 1.07), sin consideraciones especiales respecto a otras variables. Por otro lado, las horas de actividad física por semana se registraron en 22 pacientes, con una media de 2.55 (± 2.3). Se observó que el 66.6% de los pacientes realizaba 2 horas o menos de actividad física a la semana, y todos los pacientes diagnosticados con ansiedad practicaban menos de 2 horas de actividad física por semana o no proporcionaron esta información.

En total se registraron 11 casos (39.2%) casos de pacientes diagnosticados con alguna enfermedad mental, de los cuales 7 (63.6%) fueron mujeres y 4 (36.4%) hombres. El diagnóstico más común fue la ansiedad con 7 casos (6 mujeres y 1 hombre), seguido de 2 pacientes masculinos con trastorno por déficit de atención con hiperactividad. Se

presentaron casos únicos de: a) una mujer con depresión asociada a trastorno de comportamiento alimentario, b) una mujer con ansiedad y depresión y, c) un hombre con diagnóstico de trastorno del espectro autista.

No se encontraron diferencias significativas entre la presencia de ansiedad y/o depresión con la presentación clínica de FQ al momento del diagnóstico. La media de edad al finalizar el seguimiento en pacientes diagnosticados con ansiedad fue de 170 meses (± 31 , mín 136, máx 217), ligeramente mayor a la media general para ese momento. La prevalencia general de ansiedad y/o depresión en la muestra fue de 28.5% y se subclasificó así: 29.% en aquellos con alguna manifestación respiratoria al momento del diagnóstico, 28.6% para alguna manifestación digestiva al momento del diagnóstico, 30% para manifestaciones respiratorias y digestivas al momento del diagnóstico, y 28.5% ante la presencia de los tres tipos de presentaciones clínicas al momento del diagnóstico. Tampoco hubo diferencias estadísticas en la prevalencia según el resultado del estudio genético. Un hallazgo destacable fue que la mitad de los pacientes que indicaron tener un rendimiento escolar regular también presentaron ansiedad y/o depresión.

De los 11 pacientes identificados, solo 3 recibían medicación para alguna de sus condiciones en salud mental, siendo estos la paciente femenina con depresión asociada a trastorno de comportamiento alimentario, un hombre con trastorno por déficit de atención con hiperactividad y el paciente masculino con diagnóstico de trastorno del espectro autista.

8.5. *Caracterización de presentaciones clínicas*

Al inicio del seguimiento, las frecuencias de las presentaciones clínicas que llevaron a la consulta inicial de los pacientes posteriormente diagnosticados con FQ fueron de 25% para manifestaciones respiratorias exclusivamente y de 14.3% para manifestaciones digestivas exclusivamente. El 35.7% de los pacientes que consultaron inicialmente presentaron tanto manifestaciones respiratorias como digestivas y un 25% manifestaciones en estos dos sistemas sumado al endocrinológico.

8.5.1. Manifestaciones clínicas respiratorias

La presencia de al menos una manifestación respiratoria al momento de la consulta inicial a un servicio médico de los pacientes diagnosticados con FQ se presentó en un total de 24 pacientes (85.7%). En estos pacientes, las manifestaciones respiratorias fueron el único motivo de consulta inicial en el 29.2% de los casos, en el 41.6% asociada a una manifestación digestiva y en el 29.2% restante en combinación con manifestaciones tanto digestivas como endocrinológicas. Por su parte, al finalizar la recolección de datos, se encontró que 26 pacientes (92.9%) terminaron presentando alguna manifestación respiratoria en algún momento del seguimiento, con dos casos más en comparación a las manifestaciones al momento de la consulta inicial.

La discriminación del tipo de presentación al inicio y la presencia de manifestaciones respiratorias al finalizar el seguimiento según sexo, edad de inicio de síntomas y edad de diagnóstico se presentan en la siguiente tabla:

Tabla 5: Discriminación de las variables sexo, edad de inicio de síntomas y de diagnóstico según las manifestaciones respiratorias al inicio y final del seguimiento

Variable	N	F	M	Edad de inicio de síntomas	Edad de diagnóstico
Manifestaciones respiratorias momento de la consulta inicial (N = 28)					
Exclusivamente respiratorias	7	3	4	7 meses (RIC 15.5) Mín 1 Máx 24	24 meses (RIC 110) Mín 9 Máx 168
+ manif. digestivas	10	7	3	6 meses (RIC 18.0) Mín 0 Máx 36	21 meses (RIC 59.3) Mín 1 Máx 108
+ manif. digestivas y endocrinológicas	7	2	5	1 mes (RIC 4.0) Mín 0 Máx 24	18 meses (RIC 56.0) Mín 3 Máx 120
Sin manif. respiratorias	4	2	2	9 meses (RIC 16.3) Mín 1 Máx 48	60 meses (RIC 37.5) Mín 18 Máx 96
Manifestaciones respiratorias al finalizar el seguimiento (N = 28)					
Al menos una manif. respiratoria	26	13	13	6 meses (RIC 19.0) Mín 0 Máx 48	21 meses (RIC 80.3) Mín 1 Máx 168
Sin manif. respiratorias	2	1	1	6.5 meses (RIC 5.5) Mín 1 Máx 12	72 meses (RIC 33.9) Mín 48 Máx 96

A los 26 pacientes que presentaron manifestaciones respiratorias en algún momento del seguimiento se les realizó espirometría como paraclínico de seguimiento de la función pulmonar. Los pacientes fueron clasificados según las variables de patrón respiratorio y

Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1), y en estos el patrón obstructivo y la disminución ligera del FEV1 (80 - 60 % del predicho) fueron las condiciones más prevalentes. La distribución de las variables de la espirometría por sexo fue:

Tabla 6: Resultados de la espirometría en pacientes con manifestaciones respiratorias según sexo (N = 26)

Variable de la espirometría	N	%	F	M
Patrón respiratorio				
Normal	6	23.1%	1 (16.7%)	5 (83.3%)
Obstructivo	17	65.4%	10 (58.8%)	7 (41.2%)
Restrictivo	2	7.7%	1 (50.0%)	1 (50.0%)
Mixto	1	3.8%	0 (0.0%)	1 (100%)
Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1)				
Sin alteración del FEV1	7	27.0%	1 (14.3%)	6 (85.7%)
Ligera: FEV1 entre 60 – 80%	15	57.7%	8 (53.3%)	7 (46.7%)
Moderada: FEV1 entre 59 – 45%	1	3.8%	1 (100%)	0 (0.0%)
Severa: FEV1 entre 44 – 30%	1	3.8%	1 (100%)	0 (0.0%)
Muy severa: FEV1 < 30%	2	7.7%	1 (50.0%)	1 (50.0%)

Entre los pacientes que presentaron patrones obstructivos o mixtos en la espirometría, 11 de los 18 casos (61.1%) fueron diagnosticados con asma, incluyendo 6 mujeres. De todos los pacientes con manifestaciones respiratorias (N = 26), la mitad fue diagnosticada con rinitis, con una distribución de género equitativa (50%). El signo de hipocratismo digital se observó en 17 pacientes (65.47%), de los cuales 10 eran hombres (58.8%). Además, se registraron dos casos de alteraciones en el equilibrio ácido-base de los pacientes, medido por gases arteriales. Uno de los casos mostró un trastorno mixto en un paciente con FEV1 muy severamente disminuida, y el otro caso presentó acidosis metabólica en un paciente con FEV1 severamente disminuida.

Se reportó una adecuada tolerancia al ejercicio en 19 pacientes (73.1%), de los cuales 11 eran hombres (57.9%). A pesar de este reporte, no se presentaron diferencias significativas frente al número de horas de actividad física realizadas a la semana entre grupos. Aquellos

que reportaron una adecuada tolerancia al ejercicio tuvieron una media de 2.59 horas \pm 2.37 frente a 2.4 horas \pm 2.3 en aquellos que indicaron mala tolerancia al ejercicio.

La evaluación de la presencia de gérmenes en esputo se llevó a cabo en todos los pacientes, evidenciando la presencia de algún tipo de microorganismo en 21 de ellos (75%). El número de microorganismos aislados varió, con las siguientes frecuencias: un microorganismo en 7 pacientes (25.0%), dos microorganismos en 10 pacientes (35.7%) y dos casos para tres y cinco microorganismos aislados (7.1%), respectivamente. De los cinco gérmenes mencionados en la metodología como típicos en este tipo de aislamientos, el más prevalente fue el *Staphylococcus aureus* con 15 aislamientos (siendo el único germen presente en 3 casos). Le siguió *Pseudomonas aeruginosa* con 10 aislamientos (siempre en asociación con otro germen), *Haemophilus influenzae* con 8 casos (siendo el único germen presente en 2 casos) y *Acinetobacter spp.* en asociación con otro germen en un caso. No se registraron aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*. Considerando otros gérmenes no incluidos como típicos en la metodología, se encontraron en 7 aislamientos, 6 con múltiples gérmenes identificados y un solo caso con aislamiento exclusivo de *Serratia marcescens*.

El seguimiento del número de exacerbaciones por año se registró en 27 pacientes, con una media de 2.09 \pm 1.98 exacerbaciones por año. La distribución fue la siguiente: no hubo exacerbaciones en 2 pacientes (7.4%), menos de una exacerbación al año en 5 pacientes (18.5%), entre una y dos exacerbaciones al año en 11 pacientes (40.7%), y más de dos exacerbaciones al año en 9 pacientes (33.3%). Entre aquellos que presentaron más de dos exacerbaciones por año, se registraron 3 casos para cada valor de 3 y 4 exacerbaciones al año, y el número máximo de exacerbaciones por año fue de 9. Este número máximo de exacerbaciones por año fue registrado en un paciente masculino con patrón obstructivo, disminución ligera del FEV1 y con aislamiento de *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* y *Proteus mirabilis*. La mediana y rango intercuartílico de número de exacerbaciones por año según condiciones de interés se resumen en la siguiente tabla:

Tabla 7: Mediana de exacerbaciones por año según diferentes variables (N = 27)

Condición evaluada	N	Mediana	RIC	Mín	Máx
Sexo					
Femenino	13	1.66	2.0	0	4.0

Masculino	14	1.5	3.24	0	9.0	
Patrón respiratorio en espirometría						
Sin alteración del FEV1	7	1.0	2.34	0	4.0	
Ligera: FEV1 entre 60 – 80%	15	1.0	2.29	0	9.0	
Moderada: FEV1 entre 59 – 45%	1	3				
Severa: FEV1 entre 44 – 30%	1	1				
Muy severa: FEV1 < 30%	2	3.5	1.5	2.0	5.0	
Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1)						
Normal	6	1.0	1.42	0	3.8	
Obstructivo	17	2.0	3.0	0.3	9.0	
Restrictivo	2	0.08	0.08	0	0.16	
Mixto	1	1				
Otras patologías y condiciones respiratorias evaluadas						
Asma	Sí	17	1.0	2.04	0.11	3.8
	No	10	2.0	3.0	0	9.0
Rinitis	Sí	13	1.0	2.0	0.11	9.0
	No	14	1.83	1.9	0	5.0
Hipocratismo digital	Sí	17	1.66	2.0	0	5.0
	No	10	1.5	2.93	0	9.0
Tolerancia al ejercicio	Sí	19	1.66	1.44	0	4.0
	No	8	1.5	2.95	0.11	9.0
Aislamiento de gérmenes en esputo						
No	7	1.0	3.69	0	4.0	
Sí	21	1.83	2.00	0	9.0	
Número de gérmenes aislados en esputo						
0	6	0.555	3.07	0	4.0	
1	6	2.00	1.50	0.16	9.0	
2	11	2.00	2.00	0.8	5.0	
3	2	2.83	1.17	1.66	4.0	
5	2	0.460	0.160	0.3	0.62	
Resultado genético						
F508del heterocigoto	4	4.5	2.75	1.0	9.0	
F508del homocigoto	3	2.0	0.5	2.0	3.0	
Otro	12	1.0	1.3	0	4.0	
Negativo	8	0.81	2.1	0	3.8	

8.5.2. Manifestaciones clínicas digestivas

La presencia de al menos una manifestación digestiva al momento de la consulta inicial a un servicio médico de los pacientes diagnosticados con FQ se presentó en un total de 21 pacientes (75%). En estos pacientes, las manifestaciones digestivas fueron el único motivo de consulta inicial en el 14.1% en este grupo, en el 23.8% asociada a una manifestación respiratoria, en un solo caso asociado únicamente a manifestaciones endocrinológicas y en el 57.1% restante en combinación con manifestaciones tanto respiratorias como endocrinológicas. Por su parte, al finalizar la recolección de datos, se encontró que 25 pacientes (89.2%) terminaron presentando alguna manifestación respiratoria en algún momento del seguimiento, con dos casos más en comparación a las manifestaciones al momento de la consulta inicial.

La discriminación del tipo de presentación al inicio y la presencia de manifestaciones digestivas al finalizar el seguimiento según sexo, edad de inicio de síntomas y edad de diagnóstico se presentan en la siguiente tabla:

Tabla 8: Discriminación de las variables sexo, edad de inicio de síntomas y de diagnóstico según las manifestaciones digestivas al inicio y final del seguimiento

Variable	N	F	M	Edad de inicio de síntomas	Edad de diagnóstico
Manifestaciones digestivas momento de la consulta inicial (N = 28)					
Exclusivamente digestivas	3	1	2	6 meses (RIC 23.5) Mín 1 Máx 48	72 meses (RIC 39.0) Mín 18 Máx 96
+ manif. respiratorias	5	4	1	5 meses (RIC 3.0) Mín 0 Máx 6	12 meses (RIC 43.0) Mín 1 Máx 72
+ manif. endocrinológicas	1	1	0	12 meses	48 meses
+ manif. respiratorias y endocrinológicas	12	5	7	1 mes (RIC 4.0) Mín 0 Máx 24	18 meses (RIC 56.0) Mín 3 Máx 120
Sin manif. digestivas	7	3	4	7 meses (RIC 15.5) Mín 1 Máx 24	24 meses (RIC 110.0) Mín 9 Máx 168
Manifestaciones digestivas al finalizar el seguimiento (N = 28)					

Al menos una manif. digestiva	25	12	13	4 meses (RIC 7.25) Mín 0 Máx 48	18 meses (RIC 63.0) Mín 1 Máx 168
Sin manif. digestivas	3	2	1	24 meses (RIC 6.0) Mín 12 Máx 24	96 meses (RIC 63.0) Mín 96 Máx 144

En la operacionalización de variables se describieron las manifestaciones digestivas más comunes presentadas por pacientes con diagnóstico de FQ. De los 25 pacientes que presentaron al menos una manifestación digestiva al finalizar el seguimiento, la media de manifestaciones por paciente fue de 2.5 (\pm 1.82, máx 7). La manifestación más prevalente fue la insuficiencia pancreática en 19 pacientes (76% de aquellos que presentaron manifestaciones digestivas), seguida de estreñimiento y esteatorrea con 14 y 13 casos (56% y 52% de aquellos que presentaron manifestaciones digestivas, respectivamente). Estas tres manifestaciones se asociaron a otras manifestaciones en algunos casos, como la insuficiencia pancreática que se asoció a al menos otras dos manifestaciones en 11 (57.9% del grupo de insuficiencia pancreática). Por su parte, el estreñimiento se asoció a al menos otras dos manifestaciones en 10 casos (71.4% del grupo de estreñimiento) y la esteatorrea en 9 casos (69.2% del grupo de esteatorrea). Estas tres manifestaciones se presentaron simultáneamente en el 28% del total de afectados con manifestaciones digestivas.

Al analizar las manifestaciones digestivas frente al resultado del estudio genético, se encontró que la media de manifestaciones por paciente para cada grupo fue de: 2.5 (\pm 1.29) para F508del heterocigoto, 1.67 (\pm 0.57) para F508del homocigoto, 3.42 (\pm 1.93) para otro tipo de mutaciones y de 1.13 (\pm 1.13) para aquellos con resultado genético negativo. Además, todos los pacientes con mutación F508del, ya sea heterocigotos u homocigotos, y el 75% del grupo con otro tipo de mutaciones presentaron insuficiencia pancreática. Por su parte, el 75% de aquellos con resultado genético negativo no presentaron esta manifestación digestiva.

Considerando las otras manifestaciones digestivas incluidas, la diarrea crónica se presentó en 7 pacientes (28% de aquellos que presentaron manifestaciones digestivas, respectivamente) y se evidenciaron 4 casos tanto para elevación de la Gamma glutamil

transpeptidasa (GGT) como para íleo meconial en 4 pacientes (16% de aquellos que presentaron manifestaciones digestivas, respectivamente). La obstrucción intestinal, la ictericia neonatal prolongada y la esteatosis hepática registraron 3 casos cada una (12% de aquellos que presentaron manifestaciones digestivas). Se presentó un único caso para cada una de las siguientes manifestaciones: hepatomegalia, disentería y prolapso rectal. Adicionalmente, se reportó un caso de cirrosis biliar en una paciente femenina con diagnóstico genético de otro tipo de mutación (c.3846G>A [p.Trp1282*] y c.3955_3956insAlu [p.Ala1319fs]) asociada a insuficiencia pancreática, estreñimiento, íleo meconial y obstrucción intestinal.

No se observaron casos de vólvulos, colangitis esclerosante o hipertensión portal. En general, los niveles de GGT se mantuvieron dentro de los rangos normales en la mayoría de los pacientes, con una media inicial de 17.3 U/L (\pm 11.5) y una media al finalizar el seguimiento de 23.8 U/L (\pm 17.2). En las mediciones iniciales, solo dos pacientes presentaron valores superiores a 40 U/L, cada uno con un valor de 53 U/L. Ambos pacientes mantuvieron niveles elevados de GGT al finalizar el seguimiento, con resultados de 67 U/L y 73 U/L, respectivamente. Además, dos pacientes que habían mostrado valores inferiores a 40 U/L en la medición inicial presentaron un aumento en estos valores, con resultados de 47 U/L y 57 U/L.

8.5.3. Manifestaciones clínicas endocrinológicas

La presencia de al menos una manifestación endocrinológica al momento de la consulta inicial a un servicio médico de los pacientes diagnosticados con FQ se presentó en un total de 16 pacientes (57.1%). Al finalizar la recolección de datos, al menos una manifestación endocrinológica se presentó en 23 pacientes (82.1%). La discriminación del tipo de presentación al inicio y la presencia de manifestaciones endocrinológicas al finalizar el seguimiento según sexo, edad de inicio de síntomas y edad de diagnóstico se presentan en la siguiente tabla:

Tabla 9: Discriminación de las variables sexo, edad de inicio de síntomas y de diagnóstico según las manifestaciones endocrinológicas al inicio y final del seguimiento

Variable	N	F	M	Edad de inicio de síntomas	Edad de diagnóstico
Manifestaciones endocrinológicas momento de la consulta inicial (N = 28)					
+ manif. respiratorias y endocrinológicas	16	6	10	4.5 meses (RIC 20.0) Mín 0 Máx 36	24 meses (RIC 96.0) Mín 2 Máx 168
Sin manif. endocrinológicas	12	8	4	6 meses (RIC 4.0) Mín 0 Máx 48	21 meses (RIC 63.0) Mín 1 Máx 96
Manifestaciones endocrinológicas al finalizar el seguimiento (N = 28)					
Al menos una manif. endocrinológica	23	10	13	5 meses (RIC 17.0) Mín 0 Máx 24	24 meses (RIC 73.5) Mín 1 Máx 108
Sin manif. endocrinológicas	5	4	1	6 meses (RIC 11.0) Mín 0 Máx 48	48 meses (RIC 84.0) Mín 2 Máx 168

Las manifestaciones endocrinológicas más comunes fueron la hipovitaminosis D en 15 pacientes (53.57%), la talla baja en 11 pacientes (39.3%) y la dislipidemia en 10 pacientes (35.7%). La media del número de manifestaciones en pacientes con diagnóstico de talla baja frente a los que no presentaron esta condición fue de 2.64 (\pm 1.12) vs. 0.94 (\pm 0.82), respectivamente.

Tabla 10. Frecuencias de manifestaciones endocrinológicas en la primera valoración por endocrinología

Manifestación endocrinológica	N	Frecuencia
Hipovitaminosis D	15	53%
Dislipidemia	7	25%
Osteopenia	3	10.7%
Talla baja	2	7.1%
Alteración puberal	2	7.1%
Hipotiroidismo	2	7.1%
CFRD	2	7.1%

CFRD: Diabetes relacionada con fibrosis quística

Respecto a otras manifestaciones, la alteración del índice maduracional se evaluó mediante carpograma en 15 pacientes, de los cuales 4 (26.6% de los evaluados) presentaron algún tipo de alteración (3 con edad ósea retrasada y 1 con edad ósea adelantada). La densidad mineral ósea se evaluó en 18 pacientes, y se diagnosticó osteopenia en 4 casos (22.2% de los evaluados). Además, se observaron dos casos de alteración puberal (1 con pubertad tardía y 1 con pubertad precoz), así como dos casos de hipotiroidismo y un caso de anemia.

Una de las manifestaciones endocrinológicas de mayor interés en este tipo de pacientes es la CFRD, la cual se presentó en dos pacientes (7.1%) incluidos en el estudio, los cuales compartieron la características de haber iniciado con manifestaciones clínicas de FQ antes de los 6 meses. El diagnóstico de esta condición se realizó mediante el Test de tolerancia oral a la glucosa (OGTT). El primer paciente fue masculino, tuvo un resultado del estudio genético de F508del heterocigoto y presentó asociado a la CFRD: dislipidemia, osteopenia un patrón respiratorio obstructivo con disminución ligera del FEV1, insuficiencia pancreática, estreñimiento, esteatorrea y obstrucción intestinal. La segunda paciente fue femenina, con resultado genético de otro tipo de mutación [c 3846g>a (p, trp1282*) y c, 3955_3956insalu (p, Ala1319fs)], asociada a un patrón respiratorio obstructivo con disminución ligera del FEV1, con 4 exacerbaciones pulmonares al año, insuficiencia

pancreática y hepatomegalia. Además, se identificó un paciente en rango de "glucemia indeterminada" (INDET) o "glucosa alterada en ayunas" (IFG) por resultado de OGTT.

El número de pacientes al que se le solicitaron los diferentes paraclínicos, la media con su desviación estándar y los valores mínimos y máximos de los resultados al inicio y final del seguimiento se presentan en la siguiente tabla:

Tabla 12. Resultados paraclínicos solicitados al inicio y final del seguimiento

Paraclínico	N	Media	DE	Mín	Máx
Calcio inicial	26	9,85	0,60	8,1	11,3
Calcio final	28	9,69	0,62	8,5	10,7
Fósforo inicial	22	4,60	0,97	2,2	5,9
Fósforo final	17	4,73	0,81	3,3	5,7
Magnesio inicial	12	1,92	0,18	1,6	2,3
Magnesio final	6	1,87	0,31	1,3	2,2
Vitamina D inicial	26	29,01	7,65	13,2	44
Vitamina D final	28	27,60	8,44	10,5	43,8
PTH inicial	11	58,05	27,48	29,9	108,4
PTH final	9	61,86	22,75	38,8	102
Fosfatasa alcalina inicial	27	299,82	87,63	115,2	515
Fosfatasa alcalina final	28	193,36	71,53	94	387
HBA1C% inicial	25	5,26	0,28	4,7	5,8
HBA1C% final	27	5,39	0,29	4,9	6
OGTT inicial	23	Prediabetes N = 1			
OGTT final	22	Prediabetes N = 1 Diabetes N = 1			
Glicemia basal inicial	28	88,53	8,59	72	105
Glicemia basal final	28	87,21	10,69	66	120
Colesterol total inicial	27	143,85	34,61	96	216
Colesterol total final	28	139,14	34,47	82	231
HDL inicial	27	47,89	12,58	25	85
HDL final	28	43,18	11,77	17	65
LDL inicial	27	81,70	27,02	40	146
LDL final	28	86,50	34,43	40	166
TGL inicial	27	91,67	52,81	41	265
TGL final	28	87,18	31,72	37	177
Creatinina inicial	27	0,54	0,12	0,3	0,8
Creatinina final	27	0,64	0,17	0,4	0,9
BUN inicial	27	11,64	3,62	6	24

BUN final	26	13,08	3,77	6,34	24
TSH inicial	23	2,43	1,34	0,84	6,9
TSH final	12	2,11	1,32	0,01	4,37
T4L inicial	23	1,36	1,25	0,81	7,04
T4L final	12	1,05	0,18	0,9	1,53
Somatomedina C inicial	7	193,74	123,73	38,2	329
Somatomedina C final	2	194,00	72,12	143	245
Ferritina inicial	28	46,81	39,08	13,99	222
Ferritina final	22	57,29	31,54	24	150,8

8.5.4. Consideraciones adicionales entre manifestaciones clínicas

Después de haber presentado las características más relevantes de las manifestaciones clínicas de la FQ divididas por el sistema afectado, no fueron muchas las asociaciones o tendencias encontradas entre variables de diferentes categorías. Sin embargo, en este breve apartado se mostrarán algunas de las encontradas.

De los 9 pacientes que no presentaron insuficiencia pancreática, todos presentaron una FEV1 normal o con afectación ligera (80 – 60% del predicho) y ninguno presentó más de 2 exacerbaciones pulmonares al año. Se observó que la tolerancia al ejercicio en pacientes sin diagnóstico de insuficiencia pancreática fue adecuada en el 76.4% de los casos, mientras que en los que sí se diagnosticó esta manifestación fue del 54.4%.

En cuanto al aislamiento de *Staphylococcus aureus*, aquellos en quienes se aisló tuvieron un mayor número de exacerbaciones al año. En los infectados se registraron 6 casos (40% del grupo) con más de 2 exacerbaciones por año y 7 casos (46.6% del grupo) con entre 1 y 2 exacerbaciones por año. En contraposición, en los no infectados se presentó solo 1 caso (7.7% del grupo) con más de 2 exacerbaciones por año y 3 casos (23.1% del grupo) con entre 1 y 2 exacerbaciones por año. Además, la media del número de medicamentos consumidos por paciente según el aislamiento en esputo de *Staphylococcus aureus* fue de 8.33 (\pm 0.97) en los positivos y de 5.71 (\pm 1.98) en los negativos.

8.6. Caracterización terapéutica

Por último, se presentan los resultados relacionados con el tratamiento farmacológico de los pacientes incluidos, una variable que abarcó 12 tipos de medicamentos. La media del

número de medicamentos consumidos por paciente fue de 7.36 ± 2.04 (mín 2, máx 10). Los medicamentos más frecuentemente utilizados en el tratamiento de los pacientes fueron la Solución salina hipertónica, Agonistas B2 inhalados, Dornasa alfa y Vitamina D, todos administrados en al menos 25 de los 28 pacientes (89.3%). Estos fueron seguidos por los corticoides nasales en 21 pacientes (75%) y por las Enzimas pancreáticas, Calcio y Vitamina E en 20 pacientes (71.4%) cada uno. Se utilizó terapia de moduladores de CFTR en solo dos pacientes.

A pesar de que no se realizaron análisis de correlación debido a la naturaleza descriptiva del presente estudio, es importante destacar que se observaron dispersiones notables en los datos relacionados con la edad de inicio de los síntomas de FQ y la edad del diagnóstico de FQ en relación con el número de medicamentos consumidos al final del seguimiento. El gráfico de dispersión de los datos de inicio de síntomas de FQ mostró una morfología que sugiere una posible correlación lineal positiva, mientras que el gráfico de dispersión de la edad del diagnóstico de FQ sugirió una posible correlación lineal negativa, como se muestra a continuación. Es importante aclarar que se requerirán de otro tipo de metodologías para evaluar las asociaciones y dependencias entre variables junto con su significancia estadística, de las tendencias presentadas en este estudio descriptivo.

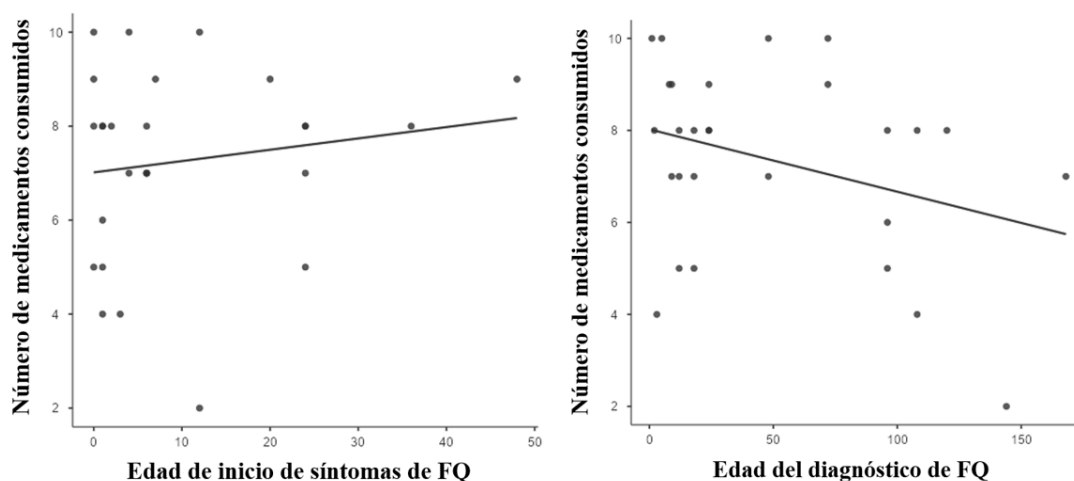


Ilustración 7: Gráfico de dispersión de datos de la edad de inicio de síntomas y de diagnóstico frente al número de medicamentos consumidos al final del seguimiento

Considerando el tipo de mutación reportado en el estudio genético, se observó que en el grupo de pacientes con F508del homocigoto todos consumían más de 7 medicamentos, mientras que en el grupo de F508del heterocigoto todos consumían más de 8 medicamentos. Por otra parte, de los 8 pacientes del grupo con resultado genético negativo, 5 (62.5%) se encontraban en manejo con 6 o menos medicamentos. La primera tabla a continuación presenta la frecuencia de consumo de medicamentos según sexo, resultado genético y presentación clínica al momento del diagnóstico. La segunda, muestra un resumen de los 28 pacientes incluidos en el estudio, detallando su resultado genético, presentación clínica al momento del diagnóstico y medicamentos consumidos.

Tabla 13. Frecuencia de uso de medicación por sexo, resultado genético y presentación clínica en la consulta inicial (N = 28)

Medicación	N	Sexo		Resultado genético					Presentación clínica					
		F	M	F508del heteroc.	F508del homoc.	Otro	Negativo	Sin prueba	Solo Resp.	Solo Diges.	Resp. + Diges.	Resp. + Endo.	Diges. + Endo.	Resp. + Diges. + Endo.
Dornasa alfa	25	12	13	4	3	12	6	0	4	3	5	2	1	10
	89,3%	85,7%	92,9%	100%	100%	100%	75,0%	0,0%	100%	100%	100%	66,7%	100%	83,3%
Enzimas pancreáticas	20	10	10	4	3	9	3	1	3	3	4	1	1	8
	71,4%	71,4%	71,4%	100%	100%	75,0%	37,5%	100%	75,0%	100%	80%	33,3%	100%	66,7%
Vitamina D	25	12	13	4	3	10	7	1	3	3	4	3	1	11
	89,3%	85,7%	92,9%	100%	100%	83,3%	87,5%	100%	75,0%	100%	80%	100%	100%	91,7%
Sulfato ferroso	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
	7,1%	7,1%	0,0%	0,0%	0,0%	8,3%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	20%	0,0%	0,0%	0,0%
Calcio	20	10	10	4	2	10	3	1	2	2	4	2	1	9
	71,4%	71,4%	71,4%	100%	66,7%	83,3%	37,5%	100%	50%	66,7%	80%	66,7%	100%	75,0%
Inhibidor de bomba de protones	6	3	3	1	0	4	1	0	0	1	3	0	1	1
	21,4%	21,4%	21,4%	25%	0,0%	33,3%	12,5%	0,0%	0,0%	33,3%	60%	0,0%	100%	8,3%
Corticoide nasal	21	12	9	2	2	11	6	0	4	1	5	2	1	8
	75,0%	85,7%	64,3%	50%	66,7%	91,7%	75,0%	0,0%	100%	33,3%	100%	66,7%	100%	66,7%
Corticoide bucal	15	9	6	2	1	7	5	0	2	1	4	1	1	6
	53,6%	64,3%	42,9%	50%	33,3%	58,3%	62,5%	0,0%	50%	33,3%	80%	33,3%	100%	50,0%
B2 inhalado	26	13	13	4	3	12	7	0	4	3	5	2	1	11
	92,9%	92,9%	92,9%	100%	100%	100%	87,5%	0,0%	100%	100%	100%	66,7%	100%	91,7%
Solución salina hipertónica	25	12	13	4	3	12	6	0	4	3	5	2	1	10
	89,3%	85,7%	92,9%	100%	100%	100%	75,0%	0,0%	100%	100%	100%	66,7%	100%	83,3%
Vitamina E	20	10	10	4	2	9	4	1	3	2	4	2	1	8
	71,4%	71,4%	71,4%	100%	66,7%	75,0%	50%	100%	75,0%	66,7%	80%	66,7%	100%	66,7%
Moduladores de CFTR	2	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	2
	7,1%	7,1%	7,1%	25%	0,0%	8,3%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	16,7%

Tabla 14. Resultado genético, presentación clínica en la consulta inicial y medicamentos consumidos (N = 28)

Sexo	Resultado genético	Clinica inicial	Dornasa alfa	Enzimas pancreáticas	Vitamina D	Sulfato ferroso	Calcio	Inhibidor de bomba de protones	Corticoide nasal	Corticoide bucal	B2 inhalado	Solución salina hipertónica	Vitamina E	Moduladores de CFTR
Femenino	c.16246>t (p, Gly542*)	Solo Resp.	Si	Si	Si	No	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	No
Masculino	F508del heterocigoto	Solo Diges.	Si	Si	Si	No	Si	Si	Si	No	Si	Si	Si	No
Femenino	F508del homocigoto	Solo Resp.	Si	Si	Si	No	No	No	Si	No	Si	Si	Si	No
Femenino	Negativo	Resp. + Diges.	Si	Si	Si	No	No	No	Si	Si	Si	Si	No	No
Femenino	c.3846g>a (p, trp1282*) y c, 3955_3956insatu(p, Ala1319fs)	Resp. + Diges.	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	Si	Si	Si	No
Femenino	Negativo	Solo Resp.	Si	No	No	No	No	No	Si	Si	Si	Si	No	No
Masculino	c.3196C>T - p.Arg1066Cys	Resp. + Diges. + Endo.	Si	Si	Si	No	Si	No	No	Si	Si	Si	Si	No
Femenino	F508del homocigoto	Solo Diges.	Si	Si	Si	No	Si	No	No	Si	Si	Si	Si	No
Femenino	Negativo	Resp. + Diges. + Endo.	No	No	Si	No	Si	No	Si	Si	Si	No	No	No
Masculino	Negativo	Resp. + Endo.	No	No	Si	No	No	No	No	No	No	No	Si	No
Masculino	F508 Y LA P, V470M (homocigotas)	Resp. + Endo.	Si	No	Si	No	Si	No	Si	Si	Si	Si	No	No
Femenino	Portadora heterocigota de mutaciones C1521_1523 Del C 1680_886A	Resp. + Diges. + Endo.	Si	Si	Si	No	No	No	Si	No	Si	Si	Si	Si
Femenino	F508del heterocigoto	Resp. + Diges. + Endo.	Si	Si	Si	No	Si	No	Si	No	Si	Si	Si	No
Masculino	F508del heterocigoto	Resp. + Diges. + Endo.	Si	Si	Si	No	Si	No	No	Si	Si	Si	Si	Si
Femenino	Heterocigota c. 3846G > a (p, Trp1282er)	Resp. + Diges.	Si	No	No	No	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	No
Femenino	Negativo	Resp. + Diges. + Endo.	Si	No	Si	No	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	No
Masculino	Negativo	Resp. + Diges. + Endo.	Si	No	Si	No	No	No	Si	No	Si	Si	No	No
Masculino	Heterocigoto compuesto C3368-2a-g y C580-1g>T	Resp. + Diges. + Endo.	Si	Si	Si	No	Si	No	Si	No	Si	Si	Si	No
Masculino	c. 3367+214_3367+259del	Resp. + Diges. + Endo.	Si	No	No	No	No	No	Si	No	Si	Si	No	No
Femenino	C, 744-9-744-6DELGATT	Diges. + Endo.	Si	Si	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No
Masculino	Negativo	Solo Diges.	Si	Si	Si	No	No	No	No	No	Si	Si	Si	No
Masculino	F508del homocigoto	Resp. + Endo.	Si	Si	Si	No	Si	No	Si	No	Si	Si	Si	No
Masculino	c. 3484C>T	Solo Resp.	Si	Si	Si	No	Si	No	Si	No	Si	Si	Si	No
Masculino	F508del heterocigoto	Resp. + Diges. + Endo.	Si	Si	Si	No	Si	No	No	Si	Si	Si	Si	No
Masculino	1811+1, 6Kb A>G (homocigoto con daño del empalme)	Resp. + Diges. + Endo.	Si	Si	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No	No
Masculino	Negativo	Resp. + Diges.	Si	Si	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No
Femenino	CFTR deltaF508 y Intron 18, C, 2988+1G>A (splice donor) Heterocigoto Patogenico	Resp. + Diges.	Si	Si	Si	No	Si	Si	Si	Si	Si	Si	Si	No
Femenino	No realizado	Resp. + Diges. + Endo.	No	Si	Si	No	Si	No	No	No	No	No	Si	No
Total			25	20	25	1	20	6	21	15	26	25	20	2

9. Discusión

Se presentaron los resultados de esta serie de casos de pacientes pediátricos con FQ atendidos por el servicio de Endocrinología Pediátrica de la Fundación CardioInfantil entre los años 2015 y 2022. La muestra contó con 28 pacientes, con una relación 1:1 entre hombres y mujeres y, de los cuales, el 75% era proveniente de la región centro-oriente del país.

9.1. Particularidades frente a las edades de inicio de los síntomas y al momento del diagnóstico y la presentación clínica al diagnóstico

En la muestra de 28 pacientes se encontró que la mediana de edad de inicio de síntomas y de diagnóstico fue de 6 meses (RIC 15) y de 24 meses (RIC 84.8), respectivamente. Se utilizó la mediana como medidas de tendencia central en ambos casos por la alta dispersión de los datos. No obstante, se utilizarán la media y la desviación estándar para el análisis de estas variables al ser estas las medidas de tendencia central utilizadas en la literatura. Dicho esto, la media de edad de inicio de síntomas en este estudio fue de 10.1 ± 12.5 meses y la media de edad del diagnóstico fue de 4.1 ± 4.1 años. Casi la mitad de los pacientes incluidos en este estudio presentaron un inicio de síntomas de FQ entre el primer y sexto mes de vida ($n = 13$, 46.4%) y el 64.3% de los pacientes fueron diagnosticados después del año de vida.

En la búsqueda de literatura relacionada con estas variables, se encontró una cantidad limitada de registros que evaluaron estos aspectos a nivel nacional, siendo en su mayoría tesis de grado de posgrado. Se halló únicamente un artículo publicado por la Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica en 2010 (50). Respecto a la edad de inicio de los síntomas, el trabajo de Mateus en 2005 (51) indicó que la media para esta variable a nivel nacional fue de 10 meses, dato similar a lo encontrado en esta investigación. El estudio de la Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica mostró que los síntomas gastrointestinales fueron los más comunes al momento del diagnóstico, seguidos de los respiratorios (51), una tendencia que fue opuesta en nuestro estudio. Además, reportaron que el 43.7% de los pacientes al momento del diagnóstico presentó alteraciones en el crecimiento (51), lo cual contrasta con la prevalencia de talla baja al momento del diagnóstico del 32.1% en este estudio, junto con un 17.8% que presentó riesgo de talla baja.

Por su parte, la media de edad al momento del diagnóstico se ha reportado a nivel nacional entre 3.3 – 3.68 años (50,51), cifras ligeramente menores a los 4.1 años de edad promedio al diagnóstico en esta investigación. El panorama de número de referencias bibliográficas a nivel latinoamericano no dista del colombiano, encontrando un único estudio por Cáceres et.al de Venezuela que reporta que la media de edad al diagnóstico a nivel regional para 2006 era de 3.72 años (52).

A pesar de que la FQ se ubicó dentro de las 10 enfermedades huérfanas con mayor prevalencia en el país entre 2013 – 2020 (12), la falta de tamizaje neonatal retrasa su diagnóstico, lo que puede conducir a complicaciones clínicas. Aunque la FQ puede presentarse de forma tardía, sus formas típicas suelen manifestar síntomas relacionados en los primeros meses de vida. En contraste con la realidad colombiana y de la mayoría del continente, los programas de tamizaje neonatal en países desarrollados han permitido estandarizar el cuidado, mejorar el control de las exacerbaciones pulmonares y reducir la colonización por *Pseudomonas aeruginosa* (53). Por ejemplo, en 2021, la edad media de diagnóstico en la población pediátrica en Europa fue de 9.6 meses (19) y en Estados Unidos, el 93.8% de los diagnósticos de FQ se realizaron mediante tamizaje neonatal (54), con un 75% de los pacientes diagnosticados antes de los 2 años de edad (55).

9.2. Particularidades relacionadas con los resultados genéticos

En estudios anteriores, se ha descrito que a nivel nacional la prevalencia de las mutaciones asociadas a F508del en pacientes con FQ oscila entre 42 – 54.2% (40,49). Adicionalmente, se han realizado estudios que han estimado que aproximadamente 1 de cada 84 individuos es portador de este tipo de mutación en el país (4). A nivel internacional, la prevalencia de este tipo de mutaciones en pacientes diagnosticados con FQ se ha establecido en el 59.97% en Europa (19) y el 85.5% en Estados Unidos (54). Sin embargo, en este estudio se le realizó estudio genético a 27 pacientes, donde las mutaciones asociadas a F508del se presentaron en el 25% de los casos, con una prevalencia de otro tipo de mutaciones genéticas del 42.8%.

Otro de los hallazgos destacados de esta investigación fue que todos los pacientes con mutaciones asociadas a F508del provenían de la región centro-oriente del país,

evidenciando una menor media de edad de diagnóstico en estos pacientes frente al resto de la población, siendo estas de 20.7 y 61.3 meses, respectivamente. Además, este grupo de pacientes presentó un menor tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de FQ, con una media de 11.1 meses y un valor máximo de 24 meses, frente a la media de 51.2 meses en el resto de los pacientes.

El estudio de estos cambios en la prevalencia de mutaciones asociadas a F508del, la variabilidad genética y las distinciones sobre su distribución geográfica, son elementos que pueden considerarse como objetivos de investigación para estudios futuros. Además, la evidencia de una menor media de edad de diagnóstico y del tiempo entre inicio de los síntomas y el diagnóstico de FQ podría explicarse por una posible búsqueda específica de estas mutaciones en las pruebas genéticas solicitadas. La mayor disponibilidad y accesibilidad a pruebas genéticas específicas para las mutaciones asociadas a F508del podría haber facilitado su detección temprana en comparación con otras mutaciones anteriormente catalogadas como menos comunes.

Finalmente, es importante mencionar que el estudio genético fue negativo en el 29.6 % de los pacientes, dato superior a lo mencionado por la Cystic Fibrosis Foundation en su guía de diagnóstico de FQ donde oscila alrededor del 10% (36). Como posibles causas se pueden contemplar la presencia de mutaciones raras no detectadas por las pruebas genéticas utilizadas o la presencia de una enfermedad diferente que imite los síntomas de la FQ.

9.3. Manifestaciones endocrinológicas en la muestra estudiada

Frente a las manifestaciones endocrinológicas, el 57.1% de los pacientes las presentó al momento de la consulta inicial y diagnóstico, cifra que aumentó hasta 82.1 % al finalizar el seguimiento. Según reportes de la literatura, las manifestaciones endocrinológicas en pacientes pediátricos tienen una prevalencia del 30-40% (1), dato considerablemente mayor en esta población de estudio. En los 23 pacientes que las presentaron en la última valoración, los diagnósticos más prevalentes fueron la hipovitaminosis D 15 pacientes (53.57%), talla baja en 11 pacientes (39.3%) y la dislipidemia en 10 pacientes (35.7%).

Se estima que la deficiencia de vitamina D a nivel global tiene una prevalencia de 1 billon de personas a nivel global y los pacientes con FQ tienen 20% más riesgo de presentarla. La prevalencia de hipovitaminosis D es variable en la literatura y se reporta entre 23-95%. En el Reino Unido se ha reportado una prevalencia de insuficiencia de 87% (25(OH)D < 30 ng/ml) y un grupo australiano deficiencia en el 3% (25(OH)D < 20 ng/ml (56). En nuestra muestra 13 pacientes (46.4%) presentaron insuficiencia de vitamina D en la primera medicion vs 10 pacientes (35.7%) en la segunda medición lo que muestra mejoría con la suplementación, sin embargo al evaluar la deficiencia de vitamina D en la primera medición encontramos 2 pacientes (7.1 %) vs 5 pacientes (17.9%) en la segunda medición. Estos resultados se correlacionan con otros estudios en donde a pesar de suplementación adecuada hasta la mitad de los individuos no alcanzan niveles adecuados de vitamina D (56).

En el estudio de la Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica, que contó una muestra seis veces más grande, la prevalencia de talla baja fue de 35.9% (50). Sin embargo, en países desarrollados la prevalencia de este diagnóstico es mucho menor a lo reportado en el contexto colombiano, la cual es cercana al 20% (6,7). En nuestro estudio, 9 pacientes presentaron talla baja para la edad en la consulta inicial, de los cuales dos tercios persistieron con este diagnóstico al finalizar el seguimiento. Además, los pacientes que al final del seguimiento tuvieron el diagnóstico de talla baja tuvieron una media de manifestaciones endocrinológicas mayor a los que no, 2.27 frente a 0.7, respectivamente. Aunque se ha descrito que una talla adecuada para la edad está asociada con una mejor función pulmonar (36), en este estudio no se demostró esta tendencia.

Por su parte, la dislipidemia es una patología que no suele mencionarse en las revisiones de tema sobre manifestaciones endocrinológicas en pacientes con FQ, particularmente en aquellos con origen geográfico en el primer mundo. Sin embargo, en la revisión crítica de literatura realizada por Alves et al, que evaluó la dislipidemia en pacientes con FQ entre 6 y 19 años en registros latinoamericanos de 1987 a 2007, se encontró que esta patología se presentó en el 30.4% de los pacientes, con niveles bajos de colesterol HDL y altos de LDL en el 56.5% y el 15.2%, respectivamente (57). Además, este autor ha propuesto como causas para dislipidemia en pacientes pediátricos con FQ, la alteración en la absorción

intestinal de ácidos grasos libres, el uso de corticoides y una dieta rica en carbohidratos y baja en grasas (58).

Considerando estos resultados, la prevalencia de dislipidemia fue ligeramente mayor a lo reportado en la revisión latinoamericana anteriormente descrita (35.7% vs. 30.4%) y cercana al doble frente a este mismo rango de edades en la población pediátrica general, la cual es de aproximadamente el 20% (59). Además, al finalizar el seguimiento de nuestra muestra, 13 pacientes (46.4%) presentaron un colesterol HDL < a 40 mg/dL y 5 pacientes (17.8%) un colesterol LDL > 130 mg/dL, similar a lo reportado por Alves (57).

Continuando con la discusión de los resultados, la CFRD se presentó en solo dos pacientes (7.1%), los cuales compartieron la característica de haber iniciado síntomas de FQ antes de los 6 meses. Ambos pacientes fueron diagnosticados mediante la prueba de tolerancia oral a la glucosa (OGTT), siguiendo las recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes (ADA), que indica que el tamizaje de la CFRD debe realizarse con OGTT y no recomienda el uso de la hemoglobina A1c (HbA1c) debido a su baja sensibilidad (60). Además, la ADA no hace referencia al término "prediabetes", prefiriendo los términos "glucemia indeterminada" (INDET) y "glucosa alterada en ayunas" (IFG). En este estudio, se identificó un paciente con INDET según el resultado de la OGTT y tres pacientes con un resultado de HbA1c mayor al 5.7%, estos últimos sin cumplir los criterios diagnósticos de una alteración glucémica según lo mencionado.

En la revisión de literatura realizada se encontró que la CFRD es una patología cuya prevalencia aumenta con la edad de los pacientes, siendo entre 2 – 9% entre 5 – 9 años y entre 10 – 26% en adolescentes (6,7,61). Aunque es una condición poco común en pacientes menores de 10 años, se han observado alteraciones en la tolerancia a la glucosa desde edades tan tempranas como los 5 años (33). La ADA indica que se desconoce la importancia clínica de los resultados de IFG o INDET en pacientes pediátricos con FQ, pero menciona que estas dos condiciones se asocian con una CFRD de aparición temprana (60).

En cuanto a otras manifestaciones, se realizó la densitometría ósea en 18 pacientes, diagnosticándose osteopenia en 4 casos (14.2%). Todos los casos diagnosticados con osteopenia también presentaron insuficiencia pancreática, lo cual concuerda con la

literatura existente (61). Se ha reportado una prevalencia para osteopenia entre 20 – 38 % en pacientes mayores de 17 años (6,16,54,61) y de 23.5% para osteoporosis en adultos con FQ (6). Actualmente no existe consenso sobre la edad de tamizaje para la enfermedad ósea en FQ. La Cystic Fibrosis Foundation indica realizar la primera densitometría ósea a los 18 años o a los 8 años en presencia de factores de riesgo como antecedentes de fracturas, pubertad retrasada o FEV1 < 50%. Por su parte, las recomendaciones europeas sugieren iniciar el tamizaje entre los 8 y 10 años (6).

9.4. Otros resultados y consideraciones finales

Se inicia esta sección con algunas otras particularidades relacionadas con los resultados genéticos de los pacientes incluidos en esta muestra. La media de edad de inicio de síntomas y de diagnóstico fue menor en aquellos que tenían un hermano afectado también por FQ, aunque no se encontró asociación entre esta condición y el número de manifestaciones clínicas de FQ. En la literatura se ha descrito que uno de los factores de riesgo relacionados con la severidad de FQ es la presencia de 3 o más pacientes con este diagnóstico en la misma familia (62). Igualmente, es sabido que el genotipo de los pacientes con FQ se relaciona con el fenotipo clínico, siendo el resultado genético un valor pronóstico para la presencia de compromiso pancreático, pero no así para manifestaciones respiratorias o endocrinológicas (63).

En este estudio, se evidenciaron algunas tendencias asociadas al resultado genético y las manifestaciones clínicas de los pacientes. La prevalencia de insuficiencia pancreática fue de 67.8%, en donde todos los pacientes con alguna mutación relacionada a F508del presentaron este diagnóstico y el 75% de aquellos con resultado genético negativo no presentaron esta manifestación digestiva. Por otro lado, de los 8 pacientes con un resultado genético negativo, ninguno presentó diagnóstico de delgadez o talla baja en la consulta inicial y solo uno presentó talla baja al final del seguimiento. Además, los pacientes con resultado genético negativo tuvieron una media de exacerbaciones pulmonares por año menor al resto, siendo esta de 1.34 frente 2.41, respectivamente.

Otro punto importante es que por ahora no se ha reportado ninguna asociación entre la insuficiencia pancreática y la función pulmonar en estos pacientes. No obstante, en esta

muestra, de los 9 pacientes que no presentaron insuficiencia pancreática el nivel máximo de afectación de la FEV1 fue ligero (80 – 60% del predicho) y ninguno presentó más de 2 exacerbaciones pulmonares al año. Adicionalmente, se reportó una menor tolerancia al ejercicio en los pacientes que tuvieron insuficiencia pancreática.

Evaluando exclusivamente la función pulmonar, el 78.5% de los pacientes presentó un VEF1 normal o con disminución ligera frente al predicho. Esto se relaciona con lo presentado por el reporte de la European Cystic Fibrosis Society de 2019, donde se indica que la media de FEV1 en pacientes menores a 17 años fue de 90.4% del predicho y que la afectación pulmonar es progresiva con el paso del tiempo (38). Igualmente, todos los pacientes con diagnóstico concomitante de asma tuvieron un VEF1 normal o con disminución ligera frente al predicho y su media de exacerbaciones pulmonares por año menor a los que no presentaron este diagnóstico (1.58 vs 2.38 por año).

El número de exacerbaciones pulmonares en este estudio tuvo una media de 2.09 ± 1.98 exacerbaciones por año, donde el *Staphylococcus aureus* fue el germen más encontrado en esputo, con 15 aislamientos (42.8%). Según cifras de la Cystic Fibrosis Foundation, el 51.7% de los pacientes tuvieron este aislamiento en esputo para 2021 en Estados Unidos (53). Unas de las particularidades encontradas en nuestro estudio fue la evidencia de que los pacientes que tuvieron aislamiento de este germen tuvieron una media de exacerbaciones por año mayor a los que no (2.7 vs. 1.1 por año). Adicionalmente, al finalizar el seguimiento, este grupo de pacientes tuvo una media mayor de número de medicamentos formulados y todos los pacientes con osteopenia tuvieron aislamiento de *Staphylococcus aureus*.

Se reportó una adecuada tolerancia al ejercicio en 19 pacientes (73.1%), de los cuales 11 eran hombres (57.9%). A pesar de este reporte, no se presentaron diferencias frente al número de horas de actividad física realizadas a la semana entre grupos. Aquellos que reportaron una adecuada tolerancia al ejercicio tuvieron una media de 2.59 horas \pm 2.37 frente a 2.4 horas \pm 2.3 en aquellos que indicaron mala tolerancia al ejercicio.

Frente a la salud mental, neurodesarrollo y rendimiento académico, 4 pacientes (14.3%) presentaron algún grado de retraso en el neurodesarrollo durante el seguimiento. El 39.2% de los pacientes con FQ presentaron alguna alteración en el rendimiento escolar y fue

mayor esta condición en las mujeres, en donde se reportó que el 58.4% tuvieron un rendimiento escolar regular. Aunque en la literatura no se ha reportado alguna asociación, se debe evaluar si la severidad de la enfermedad puede generar algún grado de afectación en el rendimiento escolar de los pacientes, haciendo énfasis si hay algunas diferencias entre sexos.

Otra variable en la que se destacó la importancia del sexo en este estudio, fue la prevalencia de diagnósticos en salud mental, los cuales tuvieron una relación de 2:1 F:M. El diagnóstico más prevalente fue la ansiedad con 7 casos (25%), de los cuales 6 fueron mujeres, cifra similar al reporte de 2021 de la Cystic Fibrosis Foundation donde se ubicó en 28% y se estableció que la incidencia tanto de ansiedad y depresión es de 2 a 3 veces mayor en pacientes y cuidadores de pacientes con FQ en comparación con la población general (54). También se encontró que los pacientes con este diagnóstico tuvieron una media de horas de actividad física por semana menor a los que no presentaron este diagnóstico (1.5 vs. 2.78 horas) y que la mitad de los pacientes que indicaron tener un rendimiento escolar regular presentaron ansiedad o depresión.

10. Conclusiones

A pesar de las limitaciones del tamaño de la muestra y el carácter retrospectivo de esta investigación, se encontró un aumento significativo de la prevalencia de manifestaciones endocrinológicas en pacientes pediátricos con FQ frente a lo reportado en la literatura. En general, las manifestaciones endocrinológicas se presentaron más tardíamente que las respiratorias y digestivas. Se pasó de una prevalencia de estas manifestaciones del 57.1% en la consulta inicial al 82.1% al final del seguimiento. En los 23 pacientes que las presentaron se tuvo una media de manifestaciones por paciente de 2.4 (\pm 1.11), siendo los diagnósticos más prevalentes la hipovitaminosis D, la talla baja y la dislipidemia s (53.6%, 39.3% y 35.7% respectivamente).

El tamizaje neonatal para FQ sigue siendo una recomendación vigente al encontrar que la media de edad de diagnóstico en esta muestra fue de 4.1 años, dato muy superior a lo encontrado en países donde se cuenta con esta herramienta de detección temprana. En esta investigación, llama la atención la cantidad de resultados genéticos negativos encontrados y

el cambio de prevalencia de los resultados asociados a F508del. Además, la relación de resultados genéticos negativos con una menor prevalencia de insuficiencia pancreática y talla baja, lo cual podría indicar falsos positivos en el diagnóstico de FQ o la necesidad de ampliar los estudios genéticos de diagnósticos realizados rutinariamente.

Como consideraciones adicionales, se recomienda continuar la investigación de las manifestaciones endocrinológicas de FQ y la genética de los pacientes pediátricos en contextos como el colombiano. Además, surgen como tema de investigación a futuro en esta población el impacto en la salud mental de la FQ.

11. Referencias

1. Blackman SM, Brennan AL. Introduction: Endocrinology in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2019;18(Suppl 2):S2.
2. Brennan AL, Blackman SM. EnVisioning the future: Endocrinology in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2019;18(6):743–5.
3. Guo J, Garratt A, Hill A. Worldwide rates of diagnosis and effective treatment for cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2022;21:456–62.
4. Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica. Guía de Práctica Clínica para la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de Fibrosis Quística. Bogotá DC, Colombia: Ministerio de Salud y Protección Social - Colciencias; 2014.
5. Alves C, Della-Manna T, Albuquerque CTM. Cystic fibrosis-related diabetes: an update on pathophysiology, diagnosis, and treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2020;33(7):835–43.
6. Ferrari V, Terlizzi V, Stagi S. Auxological and Endocrinological Features in Children and Adolescents with Cystic Fibrosis. *J Clin Med*. 2022;11(14):4041.
7. Blackman SM, Tangpricha V. Endocrine Disorders in Cystic Fibrosis. *Pediatr Clin North Am*. 2016;63(4):699–708.
8. Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;35(3):246–59.
9. Anabtawi A, Le T, Putman M, Tangpricha V, Bianchi ML. Cystic fibrosis bone disease: Pathophysiology, assessment and prognostic implications. *J Cyst Fibros*. 2019 Oct 1;18:S48–55.
10. Mateus HE, Fonseca DJ, Sánchez LS, Peñaloza IF, Forero DV, Perdomo PA, et al. Frecuencia de la mutación F508del en estudiantes de la Facultad de Medicina de la Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia. *Colomb Médica*. 2007;38(4):352–6.
11. Fonseca C, Bicker J, Alves G, Falcão A, Fortuna A. Cystic fibrosis: Physiopathology and the latest pharmacological treatments. *Pharmacol Res*. 2020;162:105267.
12. Ministerio de Salud y Protección Social. Colombia asume el reto de la atención integral para enfermedades huérfanas. 2020. Available from:

- <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Colombia-asume-el-reto-de-la-atencion-integral-para-enfermedades-huerfanas.aspx>
13. Bonilla-Cárdenas AJ, García-Quintero O. Caracterización de la fibrosis quística en Bogotá, Colombia y desarrollo de una propuesta de atención integral a pacientes con fibrosis quística. [Bogotá DC, Colombia]: Pontificia Universidad Javeriana; 2015.
 14. McBennett KA, Davis PB, Konstan MW. Increasing life expectancy in cystic fibrosis: Advances and challenges. *Pediatr Pulmonol.* 2022;57(Suppl 1):S5–12.
 15. Scotet V, L’Hostis C, Férec C. The Changing Epidemiology of Cystic Fibrosis: Incidence, Survival and Impact of the CFTR Gene Discovery. *Genes Basel.* 2020;11(6):589.
 16. Chen Q, Shen Y, Zheng J. A review of cystic fibrosis: Basic and clinical aspects. *Anim Models Exp Med.* 2021;4:220–32.
 17. Ratjen FA. Cystic fibrosis: pathogenesis and future treatment strategies. *Respir Care.* 2009;54(5):595–605.
 18. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet Lond Engl.* 2016 Nov 19;388(10059):2519–31.
 19. Zolin A, Orenti A, Jung A, van Rens J, et al. European Cystic Fibrosis Society 2021 Annual Data Report. European Cystic Fibrosis Society; 2023.
 20. Mahlen T, Barton L, Roberts D. Impact of highly effective CFTR modulator therapy on digital clubbing in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2022;21(5):861–5.
 21. Schechter MS, VanDevanter DR, Pasta DJ, Short SA, Morgan WJ, Konstan MW, et al. Treatment Setting and Outcomes of Cystic Fibrosis Pulmonary Exacerbations. *Ann Am Thorac Soc.* 2018;15(2):225–33.
 22. de Aquino CSB, Rodrigues JC, da Silva-Filho LVRF. Routine spirometry in cystic fibrosis patients: impact on pulmonary exacerbation diagnosis and FEV1 decline. *J Bras Pneumol.* 48(3):e20210237.
 23. Blanco-Orive P, del Corral T, Martín-Casas P, Ceniza-Bordallo G, López-de-Uralde-Villanueva I. Herramientas de evaluación de calidad de vida y tolerancia al ejercicio en niños y adolescentes con fibrosis quística: revisión sistemática. *Med Clínica.* 2022;158(11):519–30.
 24. Sathe MN, Freeman AJ. Gastrointestinal, Pancreatic, and Hepatobiliary Manifestations of Cystic Fibrosis. *Pediatr Clin N Am.* 2016;63:679–98.
 25. Ng C, Prayle AP. Gastrointestinal complications of cystic fibrosis. *Symp Gastroenterol.* 2020;30(10):345–9.
 26. Sherwood JS, Ullal J, Kutney K, Hughan KS. Cystic fibrosis related liver disease and endocrine considerations. *J Clin Transl Endocrinol.* 2022;100283.
 27. Bartlett JR. Genetic Modifiers of Liver Disease in Cystic Fibrosis. *JAMA.* 2009;302(10):1076.
 28. Diéguez-Castillo C, Jiménez-Luna C, Prados J, Martín-Ruiz JL, Caba O. State of the Art in Exocrine Pancreatic Insufficiency. *Med Kaunas.* 2020;56(10):523.
 29. Singh VK, Schwarzenberg SJ. Pancreatic insufficiency in Cystic Fibrosis. *Schwarzenberg.* 2017;16:S70–8.
 30. Ritivoiu ME, Drăgoi CM, Matei D, Stan IV, Nicolae AC, Craiu M, et al. Current and Future Therapeutic Approaches of Exocrine Pancreatic Insufficiency in Children with Cystic Fibrosis in the Era of Personalized Medicine. *Pharmaceutics.* 2023;15(1):162.
 31. Bathgate CJ, Hjelm M, Filigno SS, Smith BA, Georgiopoulos AM. Management of Mental Health in Cystic Fibrosis. *Clin Chest Med.* 2022;43(4):791–810.

32. Siwamogsatham O, Alvarez J, Tangpricha V. Diagnosis and Treatment of Endocrine Co-Morbidities in Patients with Cystic Fibrosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2014;21(5):422–9.
33. Yi Y, Norris AW, Wang K, Sun X, Uc A, Moran A, et al. Abnormal Glucose Tolerance in Infants and Young Children with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194(8):974–80.
34. Ode KL, Chan CL, Granandos A, Putman M, Moheet A. Endocrine Complications of Cystic Fibrosis: A Multisystem Disease of the Endocrine Organs. *Semin Respir Crit Care Med.* 2019;40(6):810–24.
35. Schwarzenberg SJ, Thomas W, Olsen TW, Grover T, Walk D, Milla C, et al. Microvascular complications in cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30(5):1056–61.
36. 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.* 2017;181S:S4-S15.e1.
37. Ode KL, Ballman M, Battezzati A, Brennan A, Chan CL, Hameed S, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2022: Management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2022;23(8):1212–28.
38. Turck D, Braegger CP, Colombo C, Declercq D, Morton A, Pancheva R, et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin Nutr.* 2016;35(3):557–77.
39. Lee SY, Chesdachai S, Lee MJ, He XM, Tangpricha V, Braverman LE. Thyroid Function in Patients with Cystic Fibrosis: No Longer a Concern? *Thyroid.* 2016;26(7):875–9.
40. Bienvenu T, Lopez M, Girodon E. Molecular Diagnosis and Genetic Counseling of Cystic Fibrosis and Related Disorders: New Challenges. *Genes Basel.* 11(6):619.
41. 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. *Hum Mutat.* 2003;22(3):259.
42. Boyle MP, De Boeck K. A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect. *Lancet Respir Med.* 2013;1(2):158–63.
43. European Medicines Agency. ICH guideline E3 - questions and answers (R1). Londres, Reino Unido: European Medicines Agency; 2012.
44. European Medicines Agency. INVESTIGATOR: ICH E6 (R2) Good clinical practice. 2019. Available from: <https://ichgcp.net/4-investigator>
45. European Medicines Agency. SPONSOR: ICH E6 (R2) Good clinical practice. 2018. Available from: <https://ichgcp.net/5-sponsor>
46. The Catalogue of Bias Collaboration. Information bias. 2019. Available from: <https://catalogofbias.org/biases/information-bias/>
47. Bhandari M, Jönsson A. *Clinical Research for Surgeons.* 1st ed. Leipzig, Alemania: Thieme; 2009.
48. Ministerio de Salud. RESOLUCION NUMERO 8430 DE 1993. Bogotá DC, Colombia: Ministerio de Salud; 1993.
49. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2013;310(20):2191–4.

50. Vásquez C, Aristizábal R, Daza W. Fibrosis quística en Colombia. *Neumol Ped.* 2010;5(1):44–50.
51. Mateus H. Identificación de mutaciones y correlación genotipo-fenotipo en pacientes colombianos afectados por Fibrosis Quística. [Bogotá DC, Colombia]: Universidad Nacional de Colombia; 2005.
52. Cáceres Z, Arredondo C, Rodríguez M, González C, Morales A. Fibrosis quística: Complicaciones y enfermedades asociadas. *G E N.* 2006;60(3).
53. Stephenson AL, Stanojevic S, Sykes J, Burgel PR. The changing epidemiology and demography of cystic fibrosis. *Presse Médicale.* 2017;46(6):e87–95.
54. Cystic Fibrosis Foundation. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2021 Annual Data Report. Bethesda, Maryland; 2022.
55. Cystic Fibrosis Foundation. About Cystic Fibrosis. Available from: <https://www.cff.org/intro-cf/about-cystic-fibrosis>
56. Daley T, Hughan K, Rayas M, Kelly A, Tangpricha V. Vitamin D deficiency and its treatment in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2019 Oct;18:S66–73.
57. Alves C, Lima D, Cardeal M, Santana A. Dyslipidemia in racially admixed children with cystic fibrosis. *Indian J Endocrinol Metab.* 2012;16(4):585.
58. Alves C, Lima DS. Cystic fibrosis-related dyslipidemia. *J Bras Pneumol.* 2008;34(10):829–37.
59. Kit BK, Carroll MD, Lacher DA, Sorlie PD, DeJesus JM, Ogden CyntjL. Trends in Serum Lipids Among US Youths Aged 6 to 19 Years, 1988-2010. *JAMA.* 2012;308(6).
60. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, Katz M, Marshall BC, Onady G, et al. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes Care.* 2010;33(12):2697–708.
61. Stalvey MS, Flotte TR. Endocrine parameters of cystic fibrosis: Back to basics. *J Cell Biochem.* 2009;108(2):353–61.
62. Lavie M, Shemer O, Sarouk I, Bar Aluma BE, Dagan A, Efrati O, et al. Several siblings with Cystic Fibrosis as a risk factor for poor outcome. *Respir Med.* 2015;109(1):74–8.
63. Tkemaladze T, Kvaratskhelia E, Ghughunishvili M, Lentze MJ, Abzianidze E, Skrahina V, et al. Genotype-phenotype correlations of cystic fibrosis in siblings compound heterozygotes for rare variant combinations: Review of literature and case report. *Respir Med Case Rep.* 2022;40:101750.

12. Anexos

Anexo 1. Formato de recolección de datos de RedCap

Información

Record ID

Fecha recolección

(Fecha de recolección de la información)

Fecha nacimiento

(DD/MM/AAAA)

Sexo

- Femenino
- Masculino
- Indeterminado

Zona residencia

- Urbano
- Rural

Procedencia

(Nombre de ciudad donde nació)

Diagnóstico

Record ID	_____
Edad diagnóstico	_____
Inicio síntomas	(Edad del menor al momento del inicio de los síntomas de la fibrosis quística, número en meses)
Estudio genético	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No (Presencia o ausencia de estudio genético para detección de mutaciones relacionadas con la fibrosis quística)
Resultado genético	<input type="radio"/> F508del homocigoto <input type="radio"/> F508del heterocigoto <input type="radio"/> Otro <input type="radio"/> Negativo
Otra mutación	_____ (Si otra mutación, especificar)
Electrolitos en sudor	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No (Cuenta o no con prueba que mide el nivel de cloruro en el sudor)
Tipo prueba sudor	<input type="radio"/> Macroduct <input type="radio"/> Gibson y Cook (Método para la recolección análisis de sudor en iontoforesis)
Resultado electrolitos	<input type="radio"/> Positivo <input type="radio"/> Negativo <input type="radio"/> Indeterminado (Resultado de iontoforesis)
Forma de presentación	<input type="radio"/> Respiratoria <input type="radio"/> Digestiva <input type="radio"/> Endocrinológica <input type="radio"/> Mixta (Tipo de sistema comprometido que causa síntomas que hacen consultar al paciente al momento del diagnóstico)
Hermano afectado	<input type="radio"/> Si <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Desconocido <input type="radio"/> No tiene hermanos (Alguno de los hermanos de paciente presenta diagnóstico de fibrosis quística)

Enfermedad pulmonar

Page 1 of 4

Record ID	_____
Número de exacerbaciones	(Número de exacerbaciones por año (número total de exacerbaciones/años desde inicio de los síntomas))
Gérmenes aislados en esputo	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No (Aislamiento de algún germen en cultivo en esputo.)
Streptococcus pneumoniae	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No (Streptococcus pneumoniae)
Staphylococcus aureus	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Haemophilus influenzae	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Pseudomona aeruginosa	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Acinetobacter	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No
Otro germen	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No (Presenta otros gérmenes aislados en esputo diferentes a los mencionados arriba)
Otros gérmenes aislados en esputo	(Nombre separados por comas de otros gérmenes aislados en esputo)
Función pulmonar	<input type="radio"/> Normal <input type="radio"/> Restrictivo <input type="radio"/> Obstructivo <input type="radio"/> No tiene (Último resultado registrado de pruebas de función pulmonar tipo espirometría u oscilometría)

Gravedad de la disfunción pulmonar	<input type="radio"/> Ligera: entre 80-60 % <input type="radio"/> Moderada: entre 59-45 % <input type="radio"/> Severa: entre 44-30 % <input type="radio"/> Muy severa: Menos de 30 % (Medida por medio de porcentaje de FEV1 en comparación con control por talla peso y género de la última prueba de función pulmonar reportada.)
Tolerancia al ejercicio	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No (Medida por la presencia de disnea reportada por padres o paciente al realizar actividad física en la última consulta por endocrinología)
Hipocratismo digital	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No (Es un signo clínico que afecta principalmente los dedos de las manos y se caracteriza por deformidad en uñas con abombamiento en vidrio de reloj en cualquiera de las consultas)
Rinitis	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No (Diagnóstico realizado por un médico de rinitis)
Asma	<input type="radio"/> Yes <input type="radio"/> No (Diagnóstico realizado por un médico de asma)
Equilibrio ácido base inicial	<input type="radio"/> Gases normales <input type="radio"/> Acidosis metabólica <input type="radio"/> Alcalosis metabólica <input type="radio"/> Acidosis respiratoria <input type="radio"/> Alcalosis respiratoria <input type="radio"/> Trastorno mixto (Alteraciones en equilibrio ácido-base medidas en gases de sangre venosa o sangre arterial en gases arteriales al diagnóstico)
Equilibrio ácido base último	<input type="radio"/> Gases normales <input type="radio"/> Acidosis metabólica <input type="radio"/> Alcalosis metabólica <input type="radio"/> Acidosis respiratoria <input type="radio"/> Alcalosis respiratoria <input type="radio"/> Trastorno mixto (Alteraciones en equilibrio ácido-base medidas en gases de sangre venosa o sangre arterial en últimos gases arteriales)

Endocrinología

Record ID _____

Fecha última valoración endocrinología _____

(Fecha en la que se valoró por última vez el paciente por endocrinología pediátrica en la fundación cardiointantil)

Edad valoración _____

(Número de meses cumplidos meses al momento de la primera valoración por endocrinología pediátrica)

Actividad física _____

(Horas por semana de actividad física reportada en última consulta por endocrinología)

Carpograma Yes
 No
(Cuenta con carpograma en alguna de las consultas de endocrinología pediátrica)

Índice maduracional Mayor a 1: adelantada
 Menor a 1: retrasada
 Normal
(edad ósea/cronológica)

Calcio inicial _____

(Valor de calcio no ionizado en mg/dl en primera valoración por endocrinología)

Calcio final _____

(Valor de calcio no ionizado en mg/dl en última valoración por endocrinología)

Fósforo inicial _____

(Valor de fósforo en mg/dl en primera valoración por endocrinología)

Fósforo final _____

(Valor de fósforo en mg/dl en última valoración por endocrinología)

Magnesio inicial _____

(Valor de magnesio en mg/dl en primera valoración por endocrinología)

Magnesio final	(Valor de magnesio en mg/dl en última valoración por endocrinología)
IGF1 inicial	(Niveles de medida de Factor de crecimiento insulínico tipo 1 en ng/ml en primera valoración por endocrinología)
IGF1 final	(Niveles de medida de Factor de crecimiento insulínico tipo 1 en ng/ml en última valoración por endocrinología)
Vitamina D inicial	(niveles de 25-hidroxi vitamina D en ng/mL en primera valoración por endocrinología)
Vitamina D final	(niveles de 25-hidroxi vitamina D en ng/mL en última valoración por endocrinología)
PTH inicial	(niveles de PTH en mililitro (pg/mL) en primera valoración por endocrinología)
PTH final	(Niveles de PTH en mililitro (pg/mL) en última valoración por endocrinología)
Fosfatasa alcalina inicial	(Niveles de fosfatasa alcalina en unidades internacionales por litro (UI/L) en primera valoración por endocrinología)
Fosfatasa alcalina final	(Niveles de fosfatasa alcalina en unidades internacionales por litro (UI/L) en última valoración por endocrinología)
HBA1C% inicial	(Valores de hemoglobina glucosilada en % en primera valoración por endocrinología)
HBA1C% final	(Valores de hemoglobina glucosilada en % en última valoración por endocrinología)