

Caracterización clínica, genética y epidemiológica de la fibrosis quística en Pinar del Río

Clinical, genetic and epidemiological characterization of Cystic Fibrosis in Pinar del Río

Deysi Licourt Otero^{1*}

Anitery Travieso Téllez¹

Miladys Orraca Castillo²

Niurka Cabrera Rodríguez¹

Laisi Sainz Padrón¹

¹Centro Provincial de Genética Médica. Pinar del Río.

²Ministerio de Salud Pública de Cuba, Servicios Médicos Cubanos. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: deysili@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La fibrosis quística es una enfermedad genética de herencia autosómica recesiva, caracterizada por disfunción de las glándulas de secreción exocrina.

Objetivo: Describir las características clínicas, genéticas y epidemiológicas de la fibrosis quística.

Métodos: Estudio descriptivo, observacional de corte transversal que incluyó los nueve pacientes diagnosticados con fibrosis quística durante el año 2016 en Pinar del Río. Se estimó la frecuencia de signos ultrasonográficos prenatales, la edad y manifestaciones al momento del diagnóstico y los tipos de mutaciones. Se calculó la prevalencia en la población de la provincia y según el sexo, la frecuencia de heterocigotos y la tasa de letalidad.

Resultados: En el 33,3 % de los casos estudiados se encontró algún signo ultrasonográfico prenatal relacionado con la enfermedad. La edad al momento del diagnóstico fue entre 3 y 48 meses. Al inicio de la enfermedad en el 33,3 % predominaron signos mixtos respiratorios

y digestivos. En siete casos se encontró la mutación $\Delta F508$ en forma de heterocigoto compuesto. La tasa de prevalencia fue de 1,2 x 100 000 habitantes, la frecuencia de heterocigotos en la población es de 7,3 %.

Conclusiones: La evidencia de signos ultrasonográficos prenatales son elementos importantes para sospechar la fibrosis quística, lo que, unido a las manifestaciones clínicas postnatales y las edades más frecuentes de presentación, es posible un diagnóstico y un tratamiento precoz, el que, a su vez, redundará en mayor tiempo de supervivencia y de calidad de vida. La entidad en la provincia es considerada como una enfermedad genética rara, según la prevalencia, aunque no se descarta su subregistro.

Palabras clave: fibrosis quística, insuficiencia pancreática, obstrucción de las vías aéreas.

ABSTRACT

Introduction: Cystic Fibrosis is a genetic disease of autosomal recessive inheritance, characterized by dysfunction of exocrine secretion glands.

Objective: to describe the clinical, genetic and epidemiological characteristics of Cystic Fibrosis.

Methods: a descriptive, observational, cross-sectional study was conducted that included the 9 patients diagnosed with Cystic Fibrosis until December 31, 2016 in Pinar del Río. The frequency of prenatal ultrasonographic signs, age and manifestations at diagnosis, nutritional assessment and types of mutations were estimated. The prevalence in the population of the province and according to sex, frequency of heterozygote and the lethality rate were calculated.

Results: 33.3% showed some prenatal ultrasonographic sign related to the disease. The age at diagnosis was between 3 and 48 months. At the onset of the disease the 33.3%, mixed respiratory and digestive signs predominated. In 7 cases the $\Delta F508$ mutation was found in the form of compound heterozygote. The prevalence rate was 1.2x100000 inhabitants; the frequency of heterozygote in the population is 7.3%.

Conclusions: it is necessary to know precisely the epidemiological aspects of the entity in order to take the most effective measures for a better quality of life and greater survival.

Key words: Cystic Fibrosis, Pancreatic Insufficiency, Airway Obstruction.

Recibido: 09/02/2018

Aceptado: 15/10/2018

INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética que produce manifestaciones respiratorias y afecta otros órganos como el páncreas, hígado e intestino, todo lo anterior condiciona otros síntomas y signos que evolucionan a la cronicidad y puede llegar a ser mortal por sobreinfecciones en especial *Pseudomonas* o *Estafilococos*.⁽¹⁾

En el año 1930 se logró reconocer todas las manifestaciones clínicas de la entidad. En años anteriores solo se describían algunos signos pero de manera aislada, reconociéndose principalmente el ileo meconial. *Carl von Rokitansky* describió un caso de muerte fetal con peritonitis meconial, una complicación del íleo meconial asociado con la fibrosis quística.⁽¹⁾

En años siguientes otros investigadores mapearon el gen CFTR en el cromosoma 7q. En 1989, *Francis Collins*, *Lap-Chee Tsui* y *John R. Riordan* descubrieron la mutación, $\Delta F508$, reconocida, en la actualidad, como la mutación que produce un fenotipo más severo. Esta es la mutación que ha sido reportada como la de mayor persistencia a lo largo de muchos años.^(2,3)

La FQ es producida por mutaciones en el gen que codifica la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR, por sus siglas en inglés). Esta proteína interviene en el paso del cloruro a través de las membranas celulares y su deficiencia altera la producción de sudor, jugos gástricos y moco. La enfermedad se desarrolla cuando los dos alelos procedentes, uno de cada progenitor, no son funcionales, por ello el patrón de herencia invocado es el autosómico recesivo.^(1,2) Las complicaciones respiratorias, constituyen la primera causa de ingresos y mortalidad, esta última produce el 95 % de los fallecimientos. Otros órganos involucrados es en los varones, el testículo.^(1,2)

Es una de las enfermedades genéticas más frecuentes en la raza caucásica, con una incidencia en dicha población de aproximadamente 1/5.000 nacidos vivos.⁽³⁾

No existe ningún tratamiento curativo, sin embargo, son posibles tratamientos que permiten mejorar los síntomas y alargar la duración de la vida. La supervivencia media se estima en 35 años, alcanzando valores más altos en países con sistemas sanitarios avanzados.^(1,3)

El conocimiento clínico, genético y epidemiológico puede servir a los profesionales de la salud e incluso a las familias, para que se reconozcan tempranamente las manifestaciones clínicas más frecuentes y sepan los estudios de laboratorio disponibles o enviar a los pacientes a los centros de referencia. También es de gran utilidad como evidencia para incorporar esta enfermedad en el pesquisaje neonatal ampliado y para brindar el asesoramiento genético a aquellas familias en riesgo y realizar acciones preventivas para disminuir la morbimortalidad por esta causa.

En el presente trabajo se realiza una caracterización de la fibrosis quística en Pinar del Río desde los aspectos clínicos, genéticos y epidemiológicos.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, en la provincia de Pinar del Río, hasta el 31 de diciembre del año 2016, se revisaron las historias clínicas genéticas de pacientes incluidos en base de datos de Genética Clínica y que tenían diagnóstico clínico y molecular de fibrosis quística, constituyendo una muestra de 9 casos. Se estimó la frecuencia de signos ultrasonográficos prenatales, la edad y manifestaciones al momento del diagnóstico, la evaluación nutricional y los tipos de mutaciones. Se calculó la prevalencia en la población de la provincia y para la edad pediátrica, así como la prevalencia según el sexo, la frecuencia de heterocigotos y la tasa de letalidad.

Para el cálculo de la frecuencia de heterocigóticos fue necesario estimar la frecuencia génica y genotípica. Se tuvo en cuenta sus definiciones y postulados matemáticos:

Frecuencia génica: es el número de veces que un alelo se encuentra presente en relación con el número total de alelos de la población en estudio, para ese locus. Este resultado se expresa en proporciones y la suma de la frecuencia de cada alelo estudiado para ese locus es igual a uno.

Frecuencia genotípica: total de individuos con un genotipo dado, en este caso será igual al total de individuos contemplados en el estudio. Siendo la fibrosis quística una entidad autosómica

recesiva se describen los siguientes genotipos: AA (homocigóticos dominantes), Aa (heterocigóticos), aa (homocigóticos recesivos y padecen la enfermedad).

La relación general entre frecuencias alélicas o génicas y genotípicas se describió en términos algebraicos: si p es la frecuencia de A y q es la de a, se cumple que $p+q=1$. Las frecuencias genotípicas de equilibrio vienen dadas por: p^2 (AA), $2pq$ (Aa), q^2 (aa). La suma del total de individuos de la población es N; $AA + Aa + aa = N$. Las frecuencias alélicas se calcularon a partir del número de individuos de cada genotipo: $p = \frac{AA + \frac{1}{2} Aa}{N}$ y $q = \frac{aa + \frac{1}{2} Aa}{N}$ se calculó p para conocer q: $q=1-p$. Se utilizó el paquete comercial MapInfo, que contiene las herramientas para representar en forma de mapa algunas variables epidemiológicas, las mismas se representaron mediante tasas de prevalencia. El resto de los resultados, del análisis de las variables, se resumieron en frecuencias absolutas y porcentos, mediante tablas y gráficos con la ayuda del procesador de texto Microsoft Word.

Resultados

En la figura 1, se representa el mapa de la provincia de Pinar del Río. Los municipios sombreados corresponden con los que existen casos nacidos con la enfermedad, los cuales no muestran una distribución hacia una región geográfica específica, sino que los casos se distribuyen desigualmente, en el norte oriental y hacia el sur centro y occidente. Corresponde la mayor prevalencia de la entidad en el municipio La Palma y Guane con 5.8 y 5.5 x 100 000 habitantes respectivamente. Se observa también el predominio del sexo masculino afectado con respecto al femenino.

En la tabla 1, se representan algunas variables epidemiológicas relacionadas con tasas de prevalencia y frecuencias. La prevalencia en la edad pediátrica para el sexo masculino, es superior al femenino. Del total de casos, 2 han fallecido, la tasa de letalidad asciende a 22.2 x 100 000. Teniendo en cuenta el número total de casos con la enfermedad, se estima que en la población de Pinar del Río la frecuencia de heterocigóticos o de portadores asintomáticos sea de 7,3 %.

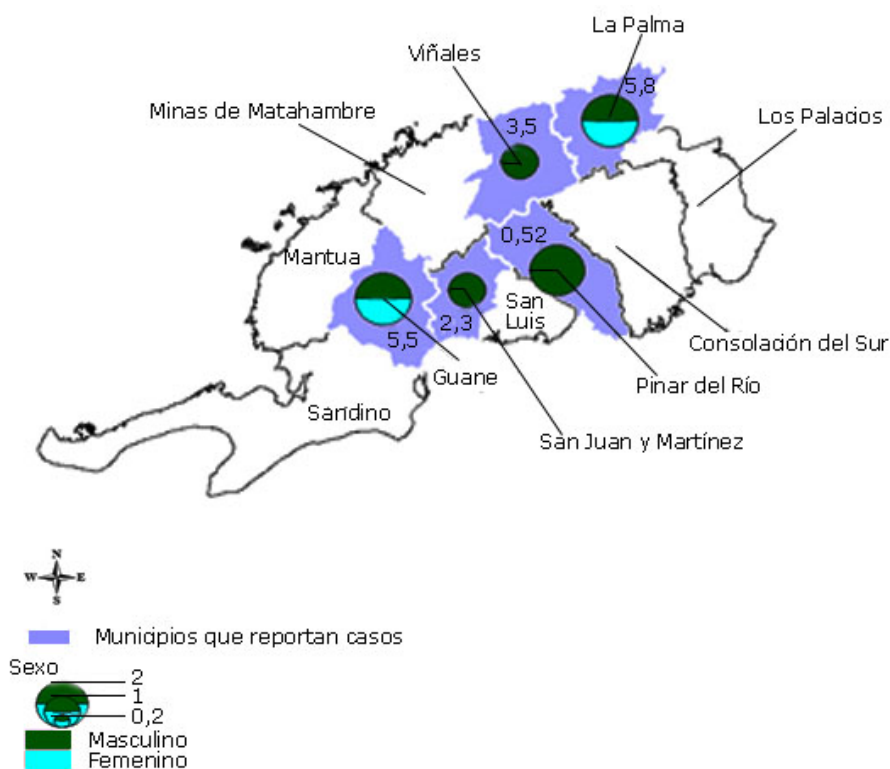


Fig. 1. Prevalencia de casos con fibrosis quística según municipio y sexo en la provincia de Pinar del Río.

Tabla 1. Tasas de prevalencia y frecuencias estimadas para la fibrosis quística, según variables epidemiológicas. Pinar del Río

Variables epidemiológicas	Tasa (x 100 000 habitantes)
Prevalencia en edad pediátrica	5.5
Prevalencia sexo masculino	7.6
Prevalencia sexo femenino	3.2
Prevalencia en la población general	1.2
Tasa de letalidad	22.2
Variables epidemiológicas	%
Frecuencia de heterocigóticos	7.3

Los hallazgos ultrasonográficos prenatales, así como las manifestaciones clínicas perinatales sugestivas de la enfermedad, son importantes a tener en cuenta sobre todo cuando no existen antecedentes familiares de la enfermedad. Mediante ellos se puede sospechar la existencia de la enfermedad en el feto y/o en el neonato. En este estudio el 33,3 % de los casos presentó aumento de la ecogenicidad intestinal y al nacimiento en dos casos se realizó estudio de las mutaciones para la enfermedad por presentar íleo meconial o este último asociado a otras manifestaciones digestivas (Figura 2).

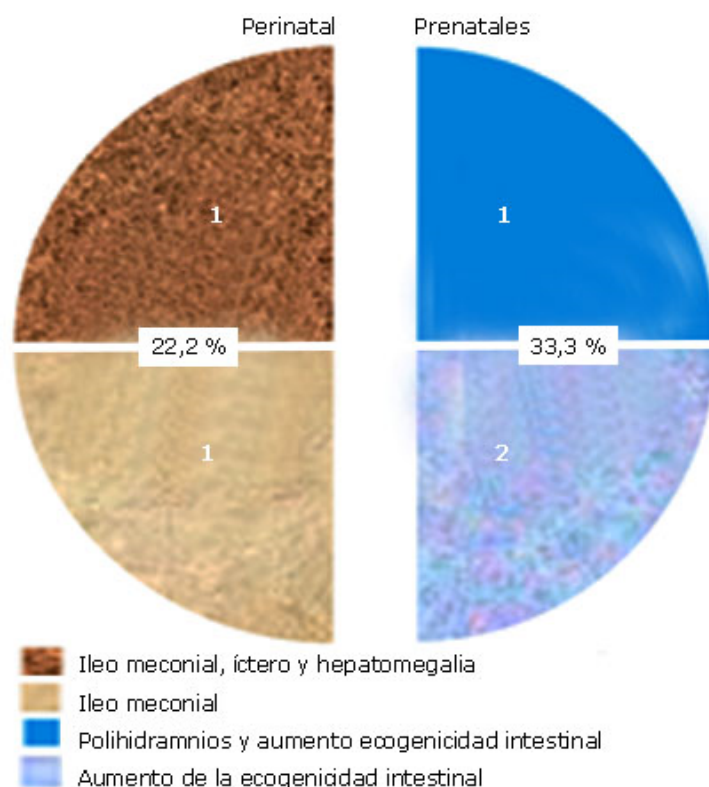


Fig. 2. Frecuencia de signos pre y perinatales en fetos y pacientes, respectivamente, con fibrosis quística. Pinar del Río.

Con respecto a la edad al diagnóstico de la enfermedad, en el 66,6 % de los casos se realizó el diagnóstico antes del año de edad, en 4 casos el diagnóstico fue antes de los 6 meses de edad y en 2 casos después de los 6 meses y antes del primer año. En los restantes casos se completó el diagnóstico después de los 3 años de edad. La media para el diagnóstico fue de 17 meses.

Las características clínicas al debut de la enfermedad, se describen en la tabla 2. El mayor porcentaje debutó con manifestaciones respiratorias severas y esto condiciona fallas en el crecimiento y desarrollo (44,4 %), le sigue en orden de frecuencia la asociación de manifestaciones respiratorias y digestivas. Atención especial merece, las manifestaciones clínicas que como las reproductivas no constituyen un criterio al diagnóstico de la enfermedad.

Tabla 2. Características clínicas al debut de la enfermedad en los pacientes con fibrosis quística. Pinar del Río

Manifestaciones clínicas	N = 9	(%)
Síntomas respiratorios agudos	4	44.4
Malnutrición por defecto	4	44.4
Mixto(Digestivo y respiratorio)	3	33.3
Hepáticas	2	22.2
Digestivas (Ileo meconial, obstrucción intestinal).	1	11
Colestasis Intrahepática	1	11
Metabólica	0	0
Reproductivas	0	0

N= total de casos diagnosticados con fibrosis quística

En el siguiente gráfico (Figura 3), se observa la frecuencia y los tipos de las mutaciones encontradas. La mutación diagnosticada en el 88,8 % de los casos fue la $\Delta F508$. La misma está presente en forma homocigota en 1 caso, que representa el 11 % y en forma de heterocigoto compuesto en el 77,7 % (7 casos). Es importante destacar que en un caso no se encontró ninguna de las mutaciones que se diagnostican en Cuba, pero sin embargo el caso tiene otros criterios diagnósticos para plantear la enfermedad.

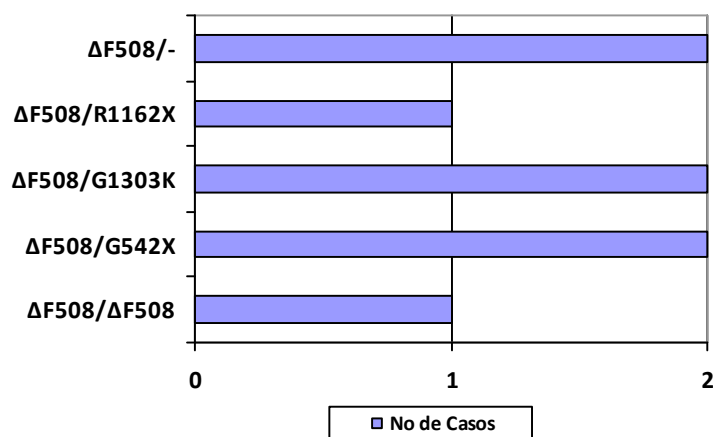


Fig. 3. Frecuencia y tipos de mutaciones, según número de casos, en pacientes con fibrosis quística.

DISCUSIÓN

Entre las personas de ascendencia europea, la fibrosis quística es la más frecuente de las enfermedades autosómicas recesivas potencialmente fatales. En los Estados Unidos, aproximadamente 30 000 individuos padecen FQ. En este estudio la tasa de prevalencia es menor que en otros países y que en Cuba, que es de 1 x 9 862 nacidos vivos,⁽¹⁾ quizás está dado por la existencia de un subregistro en el diagnóstico sobre todo de aquellas formas leves o moderadas de la enfermedad. Se estima que una de cada 25 personas de ascendencia europea y una de cada 29 personas de ascendencia Askenazi son portadores de una mutación de fibrosis quística.⁽³⁾ Aunque es menos común en estos grupos, aproximadamente uno de cada 46 hispanoamericanos, uno de cada 65 africanos y uno de cada 90 asiáticos son portadores de al menos un gen CFTR anormal.^(3,4) Argentina y Uruguay representan una excepción en el contexto de América Latina, con una incidencia de casos mucho mayor a la media de la región y muy próxima a la registrada en Estados Unidos o Canadá, y una prevalencia de portadores sanos en la población general de entre 1 en 30 y 1 en 25.⁽⁵⁾ La fibrosis quística se diagnostica tanto en hombres como en mujeres.^(3,4,5) En la presente investigación se diagnosticó la enfermedad tanto en hombres como en mujeres pero con mayor prevalencia del sexo masculino (Tabla 1).

La afectación del páncreas comienza desde la vida fetal, entre la 28 y 32 semanas de gestación, con la detención del desarrollo acinar. En algunos estudios realizados en Francia y el Reino Unido, después de diagnosticar hiperecogenicidad intestinal fetal, se encontró que entre el 3,3 al 11 % de los fetos presentaban estudio molecular positivo a FQ. Por lo que se concluyó que el diagnóstico fetal de hiperecogenicidad intestinal, detectada por ultrasonido, es un signo muy importante a tener en cuenta para sospechar la entidad.⁽³⁾ En el presente estudio, se encontró un mayor número de casos con hiperecogenicidad intestinal durante la etapa prenatal, que lo reportado en la literatura revisada (Fig. 2).

La sintomatología de la fibrosis quística varía en función de la edad del individuo, el tipo de mutación, el grado en que se ven afectados órganos específicos, la terapéutica instituida previamente, y los tipos de infecciones asociadas.⁽⁴⁾ Esta enfermedad compromete al organismo en su totalidad y muestra su impacto sobre el crecimiento, la función respiratoria y la digestión.^(4,5) Con anterioridad a la difusión de las pruebas prenatal y neonatal para fibrosis quística, era frecuente que la enfermedad se detectara al constatar que el recién nacido no podía expulsar sus primeras heces (meconio).⁽⁵⁾ El meconio puede obstruir completamente los intestinos y causar graves trastornos. Esta condición, llamada íleo meconial, ocurre en el 10 % de los recién nacidos con FQ.^(6,7) Recientemente se han identificado variantes genéticas en genes relacionados con el transporte de iones en el intestino delgado que predisponen al desarrollo del íleo meconial. Asimismo, es también frecuente la asociación de FQ con protrusión de las membranas rectales internas (prolapso rectal), debida al mayor volumen fecal, a la malnutrición, y a la elevación de la presión intraabdominal por tos crónica.⁽⁸⁾ En este estudio, es mayor la cantidad de casos que se presentan con íleo meconial en la etapa perinatal (Fig. 2).

A la mayoría de los niños se les diagnostica fibrosis quística antes del primer año de vida, cuando la mucosidad pegajosa que afecta pulmones y páncreas, comienza a mostrar su impacto. En los Estados Unidos la mayoría de los niños con FQ, son diagnosticados antes de los seis meses de vida,^(5,8) no coincide con este estudio en el cual la mayoría son diagnosticados antes de cumplir el año de edad.

Otros síntomas aparecen, más tarde, durante la niñez y al inicio de la adultez. Éstos incluyen retardo del crecimiento, advenimiento de la enfermedad pulmonar, y dificultades crecientes por la mala absorción de vitaminas y nutrientes en el tracto gastrointestinal.⁽⁷⁾ Los casos del presente estudio se comportan con estas manifestaciones clínicas reportadas: encontrándose entre las más frecuentes, al diagnóstico, las respiratorias, la malnutrición y las manifestaciones del aparato respiratorio asociadas con los trastornos digestivos (Tabla 2).

En la enfermedad, la proteína sintetizada a partir del gen CFTR se une a la membrana externa de las células en las glándulas sudoríparas, pulmón, páncreas, y otros órganos afectados. La proteína atraviesa esta membrana y actúa como un canal iónico conectando la parte interna de la célula (citoplasma) con el fluido extracelular. Este canal es mayormente responsable de controlar el paso de cloruro hacia (y desde) el medio interno. Cuando la proteína CFTR no funciona correctamente, este movimiento se ve restringido, reteniéndose cloruro en el espacio extracelular. Debido a que el cloruro tiene carga eléctrica negativa, los iones con carga positiva tampoco podrán cruzar la membrana citoplasmática, a causa de la atracción electrostática ejercida por los iones cloruro. El sodio es el más común entre los iones presentes fuera de la célula, y la combinación de sodio y cloruro da lugar al cloruro de sodio, el cual se pierde en grandes cantidades en el sudor de los individuos con FQ. Esta pérdida de sal constituye el argumento básico para explicar la utilidad diagnóstica del test del sudor.^(8,9)

La disfunción celular produce las manifestaciones clínicas antes descritas, la falla de la proteína CFTR para transportar el cloruro, determina la acumulación de abundante moco en los pulmones, creando un medio propicio (rico en nutrientes) para las bacterias, que logran así eludir al sistema inmunitario.^(8,9,10)

En las etapas iniciales de la enfermedad, comúnmente se presentan tos incesante, producción copiosa de flema y una disminución en la capacidad aeróbica. Muchos de estos síntomas ocurren cuando ciertas bacterias (fundamentalmente *Pseudomonas aeruginosa*) que normalmente viven en el moco espeso, crecen en forma descontrolada y causan neumonía. En estados avanzados de la FQ, los cambios en la arquitectura del pulmón producen dificultades respiratorias crónicas. Otros síntomas incluyen expectoración de sangre o esputo sanguinolento, dilatación crónica de los bronquios o bronquiolos (bronquiectasia), elevación de la presión sanguínea en el pulmón, insuficiencia cardíaca, sensación de no estar recibiendo suficiente

oxígeno o disnea, insuficiencia respiratoria y atelectasia; podría requerirse soporte ventilatorio.⁽¹⁰⁾

La deficiencia de enzimas digestivas se traduce en un impedimento para absorber los nutrientes, con la subsiguiente excreción de éstos en las heces: este trastorno es conocido como malabsorción. La malabsorción conduce a la desnutrición y al retardo en el crecimiento y desarrollo.⁽¹¹⁾

Las personas con FQ a menudo presentan en manos y pies una malformación denominada dedos en palillo de tambor, la cual se debe a los efectos de esta enfermedad crónica y a la hipoxia en sus huesos. Los niños con FQ no logran, por lo general, ganar peso y altura en tasas comparables a las de sus pares.^(12,13) En el presente estudio 4 casos que presentaron las infecciones respiratorias al debut de la entidad, tenían también desnutrición.

En su forma más común, una mutación de un aminoácido (falta una fenilalanina en la posición 508) conduce a un fallo del transporte celular y localización en la membrana celular de la proteína CFTR, se han descrito más de 2000 mutaciones, siendo la mayoría de ellas pequeñas deleciones, aunque con diferentes efectos, como cambios en el marco de lectura, y de aminoácidos, terminación prematura de la proteína o alteraciones en el empalme.⁽¹⁴⁾ El gen CFTR está localizado en el brazo largo del cromosoma 7, en la posición 31.2, ocupando 180 000 pares de bases e incluye 27 exones, codifica la síntesis de una proteína que transporta iones cloruro a través de las células epiteliales y que controla la regulación de otros transportadores. En las personas con fibrosis quística, esta proteína está ausente o bien se encuentra en proporciones sensiblemente menores a las habituales.^(14,15)

La identificación de la mutación específica responsable de la FQ en un paciente puede ser útil para predecir la evolución de la enfermedad. Por ejemplo, los pacientes homocigotos para la mutación $\Delta F508$ presentan, en casi todos los casos, insuficiencia pancreática y tienen, por lo general, un grado relativamente severo de afectación respiratoria.⁽¹⁶⁾ En la casuística de la presente investigación se encontró la mutación $\Delta F508$ en el 88,8 % de los casos, la misma estuvo presente en forma homocigota en 1 caso que representa el 11 % y en forma de heterocigoto compuesto en el 77,7 % (7 casos). No todas las mutaciones conocidas pueden ser detectadas por los estudios disponibles, esto coincide con 1 caso del presente estudio que presentaba criterios clínicos y electrolitos en sudor positivos y sin embargo no fue encontrada

ninguna de las mutaciones que hoy se estudian en Cuba. Lo anterior no excluye la presencia de otras mutaciones (Fig. 3).

La fibrosis quística puede diagnosticarse por varios exámenes como el tamizaje en recién nacidos, el examen de electrolitos del sudor mediante el cual se determinan las concentraciones de sodio y cloruro. Las personas con FQ poseen niveles más altos de estos iones en el sudor. Una vez que el examen del sudor ha dado positivo, se realiza un diagnóstico más detallado y preciso, mediante la identificación de las mutaciones en el gen CFTR.^(10,12, 14)

Se recomienda el estudio en parejas que poseen un historial de FQ entre sus familiares directos o parientes cercanos, así como también en aquellas con riesgo elevado debido a su filiación étnica. En caso de detectarse un riesgo elevado de FQ, se efectúa en el feto el estudio de las mutaciones en el gen CFTR, mediante la toma de muestra de vello cordón o sobre el líquido amniótico que rodea al feto (amniocentesis), con la ayuda del ultrasonido. Como consecuencia de que no todas las mutaciones conocidas son detectadas por las pruebas corrientes, un resultado negativo no garantiza que el niño vaya a estar libre de la enfermedad.⁽³⁾

Un aspecto fundamental en la terapéutica de la fibrosis quística es el control y tratamiento del daño pulmonar. Adicionalmente, se postula la eficacia de distintos procedimientos, como el trasplante y la terapia génica, para resolver algunos de los efectos asociados a esta enfermedad.⁽¹⁶⁾

Concluyendo, la evidencia de signos ultrasonográficos prenatales son elementos importantes para sospechar la fibrosis quística, lo cual unido a las manifestaciones clínicas postnatales, y las edades más frecuentes de presentación, permiten un diagnóstico y un tratamiento precoz que redundan en mayor tiempo de supervivencia con más calidad de vida. La entidad en la provincia es considerada como una enfermedad genética rara, según la prevalencia, aunque no se descarta el subregistro de la misma.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- González JA, Abreu G, Rodríguez F. Reseña histórica de la fibrosis quística y su estudio y tratamiento en Cuba. Rev Cubana de Pediatr [Internet]. 2014;86(4). Acceso: 23/01/2018. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v86n4/ped15414.pdf>

- 2- Gale S, Sabillón M, Ortega Iglesias JC. Caracterización de los pacientes con fibrosis quística diagnosticados por cloruros en Sudor. Acta Pediátrica Hondureña [Internet]. 2015;6(2). Acceso: 29/12/2017. Disponible en: <http://www.bvs.hn/APH/pdf/APHVol6/pdf/APHVol6-2-2015-2016-7.pdf>
- 3- Cystic Fibrosis [Internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; 1995 [actualizado 23/08/2004]. Acceso: 13/01/2018. Disponible en: <http://omim.org/entry/219700>
- 4- Cystic Fibrosis, Modifier of, 1; CFM1 [Internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; 1999 [actualizado 04/062012]. Acceso: 13/01/2018. Disponible en: <http://omim.org/entry/603855>
- 5- Santana Hernández EE, Tamayo Chang VJ, Collazo Mesa T, López Reyes I, Feria Estrada F, Rodríguez Cala F. Caracterización clínica y genética de la fibrosis quística en la provincia de Holguín. Rev Cubana Pediatr. [Internet]. 2017;89 (2). Acceso: 13/01/2018. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S003475312017000200004&script=sci_arttext&lng=en
- 6- Gartner S, Salcedo Posadas A, García Hernández G. Enfermedad respiratoria en la fibrosis Quística. Protoc Diagn Ter Pediatr. [Internet]. 2017;1. Acceso: 13/01/2018. Disponible en: http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/19_enfermedad_fq_0.pdf
- 7- Dupuis A, Keenan K, Ooi CY, Dorfman R, Sontag MK, Naehrlich L, et al. Prevalence of meconium ileus marks the severity of mutations of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene. Genet Med. [Internet]. 2016;18. Acceso: 13/01/2018. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/gim201579>
- 8- Salinas DB, Sosnay PR, Azen C, Young S, Raraigh KS, Keens TG, et al. Benign and deleterious cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mutations identified by sequencing in positive cystic fibrosis newborn screen children from California. PLoS ONE. [Internet]. 2016;11:(e0155624). Acceso: 13/01/2018. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0155624>
- 9- Parra O, Rodrigo I, Bozzo H, Palomino M. Fibrosis quística atípica y enfermedad del CFTR: a propósito de un caso de traqueobroncopatía osteocondroplástica. Neumol Pediatr [Internet]. 2016;11(1). Acceso: 13/01/2018. Disponible en: <http://pesquisa.bvsalud.org/bvsvs/resource/pt/lil-789397>
- 10- Avila A, Cervellino Y, Ceccato A, Fielli M, Heres M, Caputo F, et al. Bronquiectasias y anticuerpo anticitoplasma de neutrófilos (ANCA). RAMR [Internet]. 2016;16(1). Acceso:

13/01/2018. Disponible en:
http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S1852236X2016000100012&script=sci_arttext&tlng=es

- 11- González Jiménez D, Bousoño García C, Díaz Martín JJ, Jiménez Treviño S. Suplementación con vitaminas liposolubles en pacientes con fibrosis quística: ¿es suficiente con Aquadek's®? Nutr Hosp. [Internet]. 2015;31(4). Acceso: 13/01/2018. Disponible en: <http://www.redalyc.org/html/3092/309238513023/>
- 12- Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso R, Derichs N, et al. Diagnosis of cystic fibrosis: consensus guidelines from the Cystic Fibrosis. J Pediatr. [Internet]. 2017;181(2Suppl). Acceso: 13/01/2018. Disponible en: <https://www.jpeds.com/article/S00223476%2816%2931048-4/fulltext>
- 13- Farrell P, White T, Howenstine MS, Munck A, Parad R, Rosenfeld M, et al. Diagnosis of cystic fibrosis in screened populations. J Pediatr. [Internet]. 2017;181(2Suppl). Acceso: 13/01/2018. Disponible en: [http://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(16\)31049-6/fulltext](http://www.jpeds.com/article/S0022-3476(16)31049-6/fulltext)
- 14- Farrell PM, White TB, Derichs N, Castellani C, Rosenstein BJ. Cystic fibrosis diagnostic challenges over 4 decades: historical perspectives and lessons learned. J Pediatr. [Internet]. 2017;181S. Acceso: 13/01/2018. Disponible en: [http://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(16\)31051-4/fulltext](http://www.jpeds.com/article/S0022-3476(16)31051-4/fulltext)
- 15- Sosnay PR, White TB, Farrell PM, Ren CL, Derichs N, Michelle S. Howenstine, Jerry A. Nick, Kris De Boeck. Diagnosis of Cystic Fibrosis in Nonscreened Populations. J Pediatr. [Internet]. 2017;181(2Suppl): [Aprox.5p.]. Acceso: 13/01/2018. Disponible en: [http://www.jpeds.com/article/S0022-3476\(16\)31052-6/fulltext](http://www.jpeds.com/article/S0022-3476(16)31052-6/fulltext)
- 16- Cystic Fibrosis. Tests and diagnosis [Internet]. Washington; 2016 [actualizado 13/10/2016]. Acceso: 13/01/2018. Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/cystic-fibrosis/diagnosis-treatment/drc-20353706>

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Deysi Licourt Otero: Realizó aportes al diseño del estudio, recolección, análisis e interpretación de los datos y resultados, así como en la revisión del contenido. Revisó y aprobó la revisión final del documento.

Anitery Travieso Téllez: Realizó aportes al diseño del estudio, recolección, análisis e interpretación de los datos y resultados, así como en la revisión del contenido. Revisó y aprobó la revisión final del documento.

Miladys Orraca Castillo: Realizó aportes al diseño del estudio, recolección, análisis e interpretación de los datos y resultados, así como en la revisión del contenido. Revisó y aprobó la revisión final del documento.

Niurka Cabrera Rodríguez: Realizó aportes al diseño del estudio, recolección, análisis e interpretación de los datos y resultados, así como en la revisión del contenido. Revisó y aprobó la revisión final del documento.

Laisi Sainz Padrón: Realizó aportes al diseño del estudio, recolección, análisis e interpretación de los datos y resultados, así como en la revisión del contenido. Revisó y aprobó la revisión final del documento.