

Descripción clínica de pacientes con fibrosis quística en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, 1995-2008

KARINA JAZMÍN VÁZQUEZ ALCÁNTARA*

ALEJANDRO ALEJANDRE GARCÍA*

MA. CECILIA GARCÍA SANCHO FIGUEROA*

* Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

Trabajo recibido: 03-VI-2009; aceptado: 26-X-2009

Conflicto de intereses: Ninguno

RESUMEN

Antecedentes y objetivos: La incidencia de fibrosis quística (FQ) en población mexicana es 1/8,500 nacidos vivos, mientras que la esperanza de vida en estos pacientes alcanza los 9 años. El objetivo de este estudio fue describir las características clínicas de los pacientes pediátricos con FQ que acudieron al Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INER) entre 1995 y 2008.

Métodos: Se revisaron retrospectivamente los expedientes clínicos de pacientes con FQ diagnosticados mediante iontoforesis que acudieron al INER durante 13 años. Se recabó información sobre características sociodemográficas, intervalos de tiempo entre inicio de síntomas, diagnóstico y defunción, resultados de laboratorio (hemoglobina, albúmina sérica, triglicéridos y colesterol), cuadro clínico y complicaciones asociadas. Se obtuvieron también los resultados de la gasometría en sangre arterial y espirometría. Todos estos datos fueron con respecto al momento de la hospitalización en el INER.

Resultados: Se revisaron 35 expedientes clínicos de pacientes estudiados de 1995 a 2008. La mediana de edad (rango) al momento del diagnóstico fue de 4 años (0.2 a 16); el 54% de los pacientes fueron del sexo masculino; 23% tenían antecedentes familiares de FQ; 26% tenían un diagnóstico erróneo de tuberculosis y el 60% se diagnosticaron por primera vez en el INER, sin que previamente haya existido sospecha clínica de la enfermedad.

ABSTRACT

Background and objective: The incidence of cystic fibrosis (CF) in Mexican population is 1/8,500 live births, and the life expectancy of these patients is 9 years. The objective of this study was to describe the clinical characteristics of children diagnosed with CF who attended the National Institute of Respiratory Diseases Ismael Cosío Villegas (INER) between 1995 and 2008.

Methods: Clinical charts of CF patients diagnosed through iontophoresis and who were seen at the INER during a 13-year period were retrospectively reviewed. Information on sociodemographic characteristics, time intervals between onset of symptoms, diagnosis and death, laboratory test results (hemoglobin, serum albumin, triglycerides and cholesterol), clinical pattern, and complications associated with CF were recorded. Results concerning arterial blood gases and spirometry were also obtained. All data were referred to the time of admission to the INER.

Results: A total of 35 clinical charts of patients admitted from 1995 to 2008 were reviewed. The median (range) age of patients at diagnosis was 4 years old (0.2 to 16); 54% were males; 23% had a family history of CF; 26% had been diagnosed erroneously as tuberculosis, and 60% were first diagnosed at the INER, with no previous suspicion of the presence of this disease.

Conclusion: Patients attending the INER have complications of CF inasmuch as diagnosis is made at a late stage in the course of the disease.

Palabras clave:

Fibrosis quística, cuadro clínico, diagnóstico.

Key words: Cystic fibrosis, clinical features, diagnosis.

Conclusión: *Los pacientes que acuden al INER presentan complicaciones de FQ ya que el diagnóstico se hace tardíamente en el curso de la enfermedad.*

INTRODUCCIÓN

El diagnóstico temprano, el tratamiento de las exacerbaciones y el uso de terapias a largo plazo han aumentado la esperanza de vida en los pacientes con fibrosis quística (FQ); sin embargo, la evolución natural de la enfermedad es hacia la obstrucción respiratoria y a la formación de bronquiectasias.¹ Las manifestaciones pulmonares afectan primariamente a las vías aéreas y glándulas, con disminución del intersticio y espacios alveolares en las etapas tardías de la enfermedad.² Las manifestaciones clínicas pulmonares de la FQ son variables, tanto en el inicio como en la intensidad. Los individuos afectados raramente muestran síntomas respiratorios en el período neonatal, pero los niños de seis meses de edad ya muestran taquipnea, sibilancias, disnea, hiperinflación y tos. Estos síntomas se inician o exacerban por infecciones respiratorias por virus,³ por lo que los pacientes son diagnosticados erróneamente como individuos con bronquiolitis persistente o recurrente. La evolución de la enfermedad conduce a que la tos sea el síntoma predominante en estos pacientes. Posteriormente, se presenta la infección inicial y persistente por *Pseudomonas aeruginosa*. El inicio temprano de tratamiento para infecciones crónicas debidas a *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* y otros patógenos mejora la evolución clínica de estos pacientes.⁴

La incidencia de FQ en la población mexicana es de 1/8,500 nacidos vivos,⁵ mientras que la esperanza de vida en estos pacientes es de nueve años.⁶ El Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INER), es un centro nacional de referencia para enfermedades respiratorias que cuenta con experiencia en el diagnóstico y manejo de estos pacientes.

El objetivo de este trabajo fue describir las características clínicas de los pacientes con FQ atendidos en el INER durante 1995 a 2008.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron retrospectivamente los expedientes clínicos de 35 casos de pacientes con FQ diagnosticados mediante iontoforesis estimulada por pilocarpina (determinación cuantitativa de concentraciones de cloro en sudor)⁷ que fueron admitidos en el INER durante un período de 13 años (1995 a 2008). Se recabó información sobre las características sociodemográficas de los pacientes, de los intervalos desde la fecha del inicio de síntomas a la fecha de diagnóstico y desde la fecha del inicio de síntomas a la fecha de la defunción, de laboratorio (hemoglobina, albúmina sérica, triglicéridos y colesterol), del cuadro clínico y complicaciones de la FQ en los pacientes. Se obtuvieron también los resultados de la gasometría en sangre arterial y de la espirometría. La gravedad clínica de los pacientes se evaluó mediante la escala de Brasfield,^{8,9} por el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁) y por el grado de hipoxemia evaluado por la presión de oxígeno (PaO₂). Todos estos datos fueron recabados en el momento de hospitalización en el INER. Para describir la población de estudio se utilizaron medias y desviaciones estándar, medianas y rangos para las variables cuantitativas, y para las variables categóricas se utilizaron proporciones.

Definición de las principales complicaciones

La hipertensión arterial pulmonar se definió por una elevación crónica de la presión arterial pulmonar y de la presión venosa pulmonar que culminó con una elongación e hipertrofia del ventrículo derecho. Se consideró que un niño tenía hipertensión arterial pulmonar cuando la presión sistólica de la arteria pulmonar fue > 28 mmHg, o bien si había dilatación del ventrículo derecho (determinado por ecocardiograma). El reflujo gastroesofágico (RGE) se definió como el pasaje del contenido gástrico dentro del esófago, principalmente en el período posprandial.

Enfermedad por reflujo gastroesofágico: se definió como aquellos síntomas o complicaciones que derivan del RGE, y que provocaron ocasionalmente esofagitis y/o estenosis esofágica. El diagnóstico se hizo por serie gastroduodenal y se consideró reflujo a partir del tercio inferior del esófago. Se consideró como sepsis a la infección bacteriana de la sangre o de los tejidos corporales. El diagnóstico de sepsis se hizo por hemocultivo al ingreso al hospital.

RESULTADOS

Se incluyeron en este estudio a 35 pacientes que fueron atendidos durante el período de estudio y en los que 32/35 (91%) presentaban una prueba de iontoforesis positiva (cloruro de sodio en sudor > 60 mmol/L). Las características sociodemográficas y clínicas se obtuvieron de los 35 individuos (Tabla I). Las variables sobre los intervalos, desde la fecha de inicio de síntomas a la fecha de diagnóstico y desde la fecha de inicio de síntomas a la fecha de defunción; los resultados de laboratorio, de espirometría y de la evaluación de la gravedad clínica sólo se obtuvieron en 18/35 pacientes (51.4%).

Del total de la población de estudio, 54% de los pacientes fueron del sexo masculino con una edad promedio de 7.6 años ($\pm$ 5.3 años) al momento de ser referidos al INER; el 23% tenía antecedentes familiares de FQ; 26% tenían un diagnóstico erróneo de tuberculosis y en el 60% el diagnóstico fue realizado en el INER sin que previamente haya existido sospecha clínica de la enfermedad. El 80% de los pacientes tuvo un nivel socioeconómico muy bajo de acuerdo con la clasificación de nivel socioeconómico del Departamento de Trabajo Social del INER (Tabla I).

Los signos respiratorios que se observaron con mayor frecuencia al momento del ingreso fueron la tos crónica (100%) y el síndrome supurativo (80%). De los signos gastrointestinales, la esteatorrea y la distensión abdominal fueron los más frecuentes con 63 y 51.4%, respectivamente. Entre los síntomas generales se observaron con mayor frecuencia la fiebre (74.3%) y las acropaquias (80%) (Tabla II).

La complicación con más frecuencia observada fue la hipertensión arterial pulmonar (80%). La sepsis se observó en 29% de los pacientes. El 29% de pacientes fallecieron. De los 10 pacientes

Tabla I. Características sociodemográficas de los pacientes con fibrosis quística (n = 35 pacientes pediátricos).

Características	Número	Porcentaje
Sexo masculino	(19/35)	54.3
Entidad federativa de origen:		
• Distrito Federal	(6/35)	17.1
• Oaxaca	(6/35)	17.1
• Estado de México	(5/35)	14.3
• Veracruz	(5/35)	14.3
• Otros	(13/35)	37.1
Nivel socioeconómico:		
• Nivel 1x (muy bajo)	(28/35)	80.0
• Nivel 1 (bajo)	(5/35)	14.3
• Nivel 2 (mediano)	(2/35)	5.7
Antecedente de bajo peso al nacer	(13/35)	37.1
Antecedente familiar de fibrosis quística	(8/35)	23.0
Con diagnóstico erróneo de tuberculosis	(9/35)	26.0
Diagnóstico en el INER	(21/35)	60.0
Diagnóstico con iontoforesis	(32/35)	91.4
Estudio genético	(10/35)	28.6
Fallecimiento en el internamiento de diagnóstico	(2/21)	9.5
Pacientes con seguimiento en el INER	(18/35)	51.4

Tabla II. Características clínicas de los pacientes con fibrosis quística a su ingreso al INER, variables categóricas (n = 35 pacientes pediátricos).

Características	Número	Porcentaje
<i>Síntomas respiratorios:</i>		
• Tos crónica	(35/35)	100.0
• Síndrome supurativo	(28/35)	80.0
• Sibilancias	(8/35)	23.0
• Disnea	(27/35)	77.1
<i>Síntomas gastrointestinales:</i>		
• Íleo meconial	(6/35)	17.1
• Prolapso rectal	(2/35)	5.7
• Esteatorrea	(22/35)	63.0
• Distensión abdominal	(18/35)	51.4
• Oclusión intestinal	(13/35)	37.1
<i>Otros síntomas:</i>		
• Falla de medro	(21/35)	60.0
• Fiebre	(26/35)	74.3
<i>Signos de la exploración física al ingreso:</i>		
• Cianosis	(22/35)	62.9
• Acropaquias	(28/35)	80.0
• Hepatomegalia	(10/35)	28.6

Tabla III. Complicaciones propias de la enfermedad en los pacientes a su ingreso, variables categóricas (n = 35 pacientes pediátricos).

Características	Número	Porcentaje
Hipertensión arterial		
pulmonar	(12/35)	34.3
Hemoptisis	(3/35)	8.6
Reflujo gastroesofágico	(9/35)	25.7
Colecistitis	(4/35)	11.4
Pancreatitis	(3/35)	8.6
Ascitis	(5/35)	14.3
Colostomía	(4/35)	11.4
Sepsis	(10/35)	28.6
Defunción	(10/35)	28.6
Causa de defunción		
sepsis	(7/10)	70.0
Insuficiencia respiratoria	(3/10)	30.0

con sepsis, 7 fallecieron (Tabla III). De los 18 pacientes con los que se contó información completa, la mediana de edad (rango) al momento del diagnóstico fue 4 años (0.2 a 16), con una mediana de hospitalizaciones previas al diagnóstico de 3 (0-10), y una mediana de hos-

pitalizaciones previas debidas a neumonía de 2 (0-9) (Tabla IV).

En la Tabla V se muestran las características de laboratorio y de la gasometría en los 18 pacientes analizados. La distribución del índice de masa corporal en la población de estudio fue: percentil 1% 8.3%, percentil 5% 10.4%, percentil 10% 10.9%, percentil 25% 12.7%, percentil 50% 14.4%, percentil 75% 15.8%, percentil 90% 18.3%, percentil 95% 20%, y percentil 99% 21.4%. Los niveles séricos de triglicéridos fueron normales con una media de 93.9 ($\pm$ 36.9) mg/dL. En la gasometría la media de PaO₂ fue 53.0 mmHg ($\pm$ 15.9), con una media para la presión parcial de dióxido de carbono (PaCO₂) de 35.3 mmHg ($\pm$ 10.9). El valor de pH fue normal, 7.4.

Los resultados de la espirometría mostraron una media para la razón del VEF₁/capacidad vital forzada (CVF) (VEF₁/CVF expresada en porcentaje) de 75.4 ($\pm$ 12.1), con una media para VEF₁ de 52.1 ($\pm$ 25.8) y una media de CVF de 62.6 ($\pm$ 25.2), valores significativamente menores a los normales (Tabla VI).

La proporción de pacientes muy graves fue de 34.3% (escala de Bradsfield); 55.6% (evaluado por

VEF₁) y de 45.5% (evaluado por PaO₂) (Tabla VII). El microorganismo que se aisló más frecuentemente, tanto en cultivos de expectoración (35.0%) como de lavado bronquioalveolar (47.1%) fue *Pseudomonas aeruginosa* (Tabla VIII).

DISCUSIÓN

En este estudio se presenta la evidencia de que los niños con FQ referidos al INER para su estudio muestran características clínicas (síndrome supurativo, fiebre y disnea) y funcionales (hipoxemia) muy graves de la enfermedad, así como una

frecuencia alta de complicaciones de la misma (hipertensión arterial pulmonar y sepsis). Encontramos también que la mediana de edad (rango) al momento del diagnóstico fue de 4 años (0.2 a 16), la cual es mayor a la reportada en un estudio similar realizado en varios países latinoamericanos (3 años).¹⁰

En nuestro estudio, la complicación más frecuentemente observada fue la hipertensión arterial pulmonar (80%), seguida por sepsis (29%). Se ha descrito que hasta el 50% de los pacientes con FQ presentan hipertensión pulmonar y que estos pacientes presentan una saturación

Tabla IV. Características de los pacientes con fibrosis quística a su ingreso al INER, variables cuantitativas (n = 18 pacientes pediátricos).

Características	Media	(± DE)*	Mediana	(Rango)
Edad de ingreso al INER (años)	7.6	± 5.3	7.0	(0.4-15)
Índice de masa corporal	13.8	± 2.5	13.8	(8.3-21.4)
Edad de inicio de síntomas (años)	1.01	± 1.7	0.3	(0.03-1.5)
Edad del diagnóstico (años)	6.0	± 4.9	4.0	(0.2-16)
Intervalo en años entre la edad de inicio de síntomas y la edad del diagnóstico	5.0	± 4.2	3.9	(1.6-2.5)
Intervalo en años entre la edad de inicio de síntomas y su manejo en el INER	6.6	± 4.8	6.0	(0.3-16)
Edad al fallecimiento (años)	12.5	± 8.3	11.6	(0.4-27)
Intervalo entre la edad del inicio de síntomas y la fecha de defunción (años)	8.5	± 5.9	6.9	(0.4-17.5)
Intervalo entre la fecha de diagnóstico y la fecha de defunción (años)	2.7	± 2.8	1.6	(0.4-7.6)
Número de hospitalizaciones previas al diagnóstico	3.3	± 2.5	3.0	(0.0-10.0)
Número de hospitalizaciones por neumonía	2.4	± 2.2	2.0	(0.0-9.0)

* Desviación estándar

Tabla V. Características de laboratorio al ingreso de los pacientes con fibrosis quística, variables cuantitativas (n = 18 pacientes pediátricos).

Características	Media	(± DE)*	Mediana	(Rango)
Hemoglobina (g/dL)	13.3	± 2.4	12.6	(8.7-21)
Albúmina sérica (g/dL)	3.8	± 0.5	3.7	(2.3-5.0)
Triglicéridos (mg/dL)	93.9	± 36.9	94.0	(54.0-167.0)
Colesterol (mg/dL)	116.8	± 33.4	110.0	(60.0-178.0)
Gasometría a su ingreso (80% del predicho)				
pH	7.4	± 0.1	7.4	(7.3-7.5)
PaO ₂ (mmHg) [‡]	53.0	± 15.9	52.0	(33.0-97.0)
PaCO ₂ (mmHg) [§]	35.3	± 10.9	34.8	(23.0-77.0)
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	24.3	± 6.0	23.0	(16.0-41.6)

* Desviación estándar; [‡] Presión de oxígeno; [§] Presión parcial de dióxido de carbono; ^{||} Bicarbonato.

Tabla VI. Características de la espirometría al ingreso de los pacientes con fibrosis quística, variables cuantitativas (n = 18 pacientes pediátricos).

Espirometría al ingreso	Media (de los porcentajes)	Desviación estándar del predicho (de los porcentajes)	Mediana (de los porcentajes)	Rango (de los porcentajes)
VEF ₁ /CVF	75.4	± 12.1	76.0	(49.0-100.0)
Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF ₁)/ capacidad vital forzada (CVF) (en porcentaje)				
VEF ₁ (en porcentaje)	52.1	± 25.8	45.0	(14.0-111.0)
CVF	62.6	± 25.2	56.5	(29.0-104.0)

Tabla VII. Gravedad de la enfermedad en los pacientes con fibrosis quística al momento de su ingreso, variables categóricas (n = 18 pacientes).

Características	Número	Porcentaje
Gravedad clínica evaluada por radiografía de tórax: escala de Bradsfield:*		
• Leve	(2/35)	5.7
• Moderada	(21/35)	60.0
• Grave	(12/35)	34.3
Gravedad clínica evaluada por VEF ₁ :		
• Normal (> 80%)	(3/18)	16.7
• Leve (80-60%)	(2/18)	11.1
• Moderada (59-40%)	(3/18)	16.7
• Grave (< 40%)	(10/18)	55.6
Gravedad clínica evaluada por PaO ₂ :		
• Normal (75-100 mmHg a nivel del mar)	(1/22)	4.5
• Leve	(3/22)	13.6
• Moderada	(8/22)	36.4
• Grave	(10/22)	45.5

* Se evalúan cinco parámetros radiológicos, 0 ausente, gravedad de 1-4; la puntuación total se obtiene restando de 25 puntos obtenidos. Referencia 9.

arterial de oxígeno (SaO₂) en reposo, VEF₁ y CVF significativamente menores a los pacientes con FQ sin hipertensión pulmonar, siendo el mejor predictor de hipertensión pulmonar la SaO₂ en reposo. Se ha sugerido que debido a la elevada prevalencia de hipertensión pulmonar en los pacientes con FQ, esta condición debe ser considerada en la evaluación, seguimiento y tratamiento de los mismos.¹¹ La infección crónica con *Pseudomonas aeruginosa* o *Burkholderia cepacia*

en pacientes adultos con FQ no se ha mostrado asociada con hipertensión pulmonar; sin embargo, la función pulmonar es menor en los pacientes con infección crónica por *Burkholderia cepacia* que en los pacientes con infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa*.¹²

Al igual que en otras series de casos pediátricos,¹³ en los pacientes del INER los microorganismos más frecuentemente encontrados en cultivos de expectoración y de líquido de lavado bronquio-

Tabla VIII. Gérmenes aislados en los pacientes con fibrosis quística a su ingreso al INER.

Características	Número	Porcentaje
En muestras de expectoración (n = 20):		
• <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(7/20)	35.0
• <i>Staphylococcus aureus</i>	(7/20)	35.0
• <i>Pseudomonas aeruginosa</i> y <i>Staphylococcus aureus</i>	(4/20)	20.0
• <i>Streptococcus pneumoniae</i> y <i>Haemophilus influenzae</i>	(2/20)	10.0
En muestras de lavado bronquioalveolar (n = 17):*		
• <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(8/17)	47.1
• <i>Staphylococcus aureus</i>	(1/17)	5.9
• <i>Pseudomonas aeruginosa</i> y <i>Staphylococcus aureus</i>	(3/17)	17.6
• <i>Aspergillus</i>	(3/17)	17.6
• <i>Candida albicans</i>	(2/17)	11.8

* Total de muestras: 37; un mismo porcentaje podría haber tenido ambas muestras.

alveolar fueron *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* (Tabla VIII).

Se ha sugerido que la estrategia de tratamiento con antibióticos en pacientes con FQ debe de considerar la historia natural de la infección por *Pseudomonas aeruginosa*, que va desde el primer aislamiento del microorganismo en vías respiratorias hasta el aislamiento en un cultivo microbiológico en muestras clínicas del paciente.¹⁴ El tratamiento en contra de *Pseudomonas aeruginosa* identificada en un primer aislamiento puede prevenir o retardar la infección crónica.¹⁵ El período de colonización intermitente puede ser considerado el tiempo anterior al desarrollo del fenotipo mucoide de *Pseudomonas aeruginosa*, período para el cual no hay consenso en cuanto al tipo de antibióticos y duración del tratamiento. Para tratar la exacerbación aguda se ha sugerido la administración intravenosa de dos diferentes clases de antibióticos. En el tratamiento de mantenimiento, los antibióticos son administrados para hacer más lenta la declinación en la función pulmonar debida a la infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa*.¹³

En este estudio la gravedad de la enfermedad pulmonar evaluada mediante la escala radiológica de Brasfield, y por los resultados de los gases arteriales en sangre y espirometría muestran una elevada proporción de pacientes graves y muy graves en más de la mitad de los pacientes estudiados (Tabla VII). Esto puede ser explicado porque en la FQ la progresión de la enfermedad

en las vías aéreas conduce a una eventual insuficiencia respiratoria o a otras condiciones que pueden requerir intervenciones tales como el neumotórax, la hemoptisis masiva y la falla respiratoria.¹

Además de las manifestaciones infecciosas y pulmonares en los niños con FQ, en nuestra población se observaron manifestaciones sistémicas de la enfermedad, tales como esteatorrea y falla de medro. Estos signos han sido previamente descritos en pacientes latinoamericanos con FQ.¹⁶

Limitaciones del estudio

Este es un estudio de serie de casos, descriptivo, que se limita a la identificación y descripción de un conjunto de casos clínicos que han aparecido en un intervalo de tiempo. La principal limitación del estudio es que únicamente se obtuvo información completa de 18/35 pacientes, lo que puede afectar las conclusiones del estudio en el sentido de que los pacientes cuyo expediente no fue encontrado, podrían haber sido menos o más graves que los pacientes reportados aquí.

CONCLUSIONES

Los pacientes pediátricos con FQ que fueron atendidos en el INER mostraron una elevada frecuencia de complicaciones y deterioro de la función pulmonar.

REFERENCIAS

1. Flume PA. *Pulmonary complications of cystic fibrosis*. Respir Care 2009;54:618-627.
2. Tomashefski JF Jr, Konstan MW, Bruce MC, Abramowsky CR. *The pathologic characteristics of interstitial pneumonia cystic fibrosis. A retrospective autopsy study*. Am J Clin Pathol 1989;91:522-530.
3. Hiatt PW, Grace SC, Kozinetz CA, et al. *Effects of viral lower respiratory tract infection on lung function in infants with cystic fibrosis*. Pediatrics 1999;103:619-626.
4. Barrio Gómez de Agüero MI, García Hernández G, Gartner S; and Grupo de Trabajo de Fibrosis Quística. *Protocol for the diagnosis and follow up of patients with cystic fibrosis*. An Pediatr (Barc) 2009;71:250-264. DOI:10.1016/j.anpedi.2009.06.020.
5. *The molecular genetic epidemiology of cystic fibrosis*. Report of a Joint Meeting of WHO/ECFTN/ICF (MA)/ECFS.WHO/HGN/CF/WG/04.02. Genova, Italy, 19 June 2002. Fecha de acceso: 4-VIII-2009. Accesible en: whqlibdoc.who.int/hq/2004
6. Lezana FJL, Maza GD, Lezana FMA. *Fibrosis quística en México: análisis de sus principales aspectos epidemiológicos*. Bol Med Hosp Infant Mex 1994;51:305-310.
7. Rota M, Nguyen-Khoa T, Marchand M, et al; and Groupe de Travail Test de la Sueur du Collège National de Biochimie des Hôpitaux. *Sweat testing: review of technical requirements*. Ann Biol Clin (Paris) 2008;66:221-227.
8. Brasfield D, Hicks G, Soong S, Peters J, Tiller R. *Evaluation of scoring system of the chest radiograph in cystic fibrosis: a collaborative study*. AJR Am J Roentgenol 1980;134:1195-1198.
9. Brasfield D, Hicks G, Soong S, Tiller RE. *The chest roentgenogram in cystic fibrosis: a new scoring system*. Pediatrics 1979;63:24-29.
10. Macri CN, de Gentile AS, Manterola A, et al. *Epidemiology of cystic fibrosis in Latin America: preliminary communication*. Pediatr Pulmonol 1991;10:249-253.
11. Rovedder PM, Ziegler B, Pinotti AF, Menna Barreto SS, Dalcin Pde T. *Prevalence of pulmonary hypertension evaluated by Doppler echocardiography in a population of adolescent and adult patients with cystic fibrosis*. J Bras Pneumol 2008;34:83-90.
12. Rovedder PM, Ziegler B, Pasin LR, Pinotti AF, Barreto SS, Dalcin Pde T. *Chronic bacterial infection and echocardiographic parameters indicative of pulmonary hypertension in patients with cystic fibrosis*. J Bras Pneumol 2008;34:461-467.
13. Stick SM, Brennan S, Murray C, et al; on behalf of the Australian Respiratory Early Surveillance Team for Cystic Fibrosis (AREST CF). *Bronchiectasis in infants and pre-school children diagnosed with cystic fibrosis after newborn screening*. J Pediatr 2009; doi:10.1016/j.jpeds.2009.05.005.
14. Taccetti G, Campana S, Neri AS, Boni V, Festini F. *Antibiotic therapy against Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis*. J Chemother 2008;20:166-169.
15. Rosenfeld M, Ramsey B. *Evolution of airway microbiology in the infant with cystic fibrosis: role of non-pseudomonal and pseudomonal pathogens*. Semin Respir Infect 1992;7:158-167.
16. Pérez FL, Flores RC, López CE, Parra CW, Lezana FJL. *Fibrosis quística en niños mexicanos: análisis de 39 casos diagnosticados en vida*. Acta Pediatr Mex 1990;11:149-160.

Correspondencia:

Dra. Ma. Cecilia García Sancho Figueroa,
Instituto Nacional de Enfermedades
Respiratorias Ismael Cosío Villegas.
Calzada de Tlalpan 4502, colonia
Sección XVI.
México, D.F., 14080
Teléfono (55) 56 66 45 39,
extensión 5238;
fax (55) 56 65 46 23
Correo electrónico:
cegarsan@netscape.net