

## Fibrosis quística como enfermedad en la adultez

María Virginia D'Ascenzo,<sup>1</sup> José Daniel Bosia,<sup>1</sup> Claudio Gustavo Girotti,<sup>1</sup> Ezequiel Barán,<sup>2</sup> Noemí Rosana Granero,<sup>2</sup> Berta Hendriksen,<sup>2</sup> Gabriel Ricardo García,<sup>2</sup> María Florencia Butti,<sup>3</sup> María Cecilia Calzona<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Gastroenterología.

<sup>2</sup> Servicio de Neumonología, Unidad de Fibrosis Quística de Adultos.

<sup>3</sup> Servicio de Alimentación. Hospital Profesor Rodolfo Rossi.

Ciudad de La Plata, Buenos Aires, Argentina.

*Acta Gastroenterol Latinoam* 2018;48(1):29-34

Recibido: 16/02/2017 / Aceptado: 15/05/2017 / Publicado ON-line: 19/03/2018

### Resumen

Si bien la fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética predominantemente pediátrica, debe considerarse el aumento en la expectativa de vida y el diagnóstico en la adultez.

**Objetivo.** Analizar características genéticas y clínico-funcionales de adultos con FQ. **Métodos.** Estudio retrospectivo, descriptivo y comparativo de 81 pacientes adultos con diagnóstico de FQ, asistidos entre 2013-2015; edad mediana: 26 años (rango: 18-61), divididos en Grupo A, diagnóstico de FQ antes de los 18 años y Grupo B, después de los 18 años. Se valoraron parámetros clínicos, genéticos, índice masa corporal (IMC), volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF<sub>1</sub>), insuficiencia pancreática (IP), diabetes relacionada

con FQ (DRFQ) y pancreatitis aguda (PA). **Resultados.** Grupo A: 63 pacientes [edad mediana: 24 años (rango: 18-47)]. Mediana de edad al diagnóstico: 1 año. Media IMC 20,8 ± 2,1 DS m/kg<sup>2</sup>. IP 49/63 (77,7%). DRFQ 23 pacientes (36,5%), PA 2 pacientes (3,1%). Mediana VEF<sub>1</sub> 54 %. Estudio genético en 54/63, mutación más frecuente F508del (65/108 alelos). Grupo B: 18 pacientes [edad mediana: 35 años (rango: 25-61)]. Mediana de edad al diagnóstico: 36 años. La media del IMC fue 23,5 ± 2,49 DE m/kg<sup>2</sup>. IP 6/18 (33%). DRFQ 1 paciente (5,5%), PA 1 paciente (5,5%). Mediana VEF<sub>1</sub> 66 %. Estudio genético en 15/18, mutación más frecuente F508del (14/30 alelos). Se halló diferencia estadísticamente significativa en la edad ( $p = 0,0001$ ), el IMC ( $p = 0,0001$ ), la IP ( $p = 0,0003$ ) y el DRFQ ( $p = 0,01$ ). **Conclusiones.** Los pacientes con FQ diagnosticados en la adultez presentaron una edad media superior, mejor estado nutricional y un menor compromiso funcional pancreático.

**Palabras claves.** Fibrosis quística, páncreas, adultos, epidemiología, genética.

Correspondencia: José Daniel Bosia  
Calle 158 N° 610 (CP: 1923). Berisso, Buenos Aires, Argentina  
Tel.: 54 221 4612553 / Cel.: 221154091506  
Correo electrónico: bosia@intramed.net

## Cystic Fibrosis as a disease in adulthood

### Summary

Although cystic fibrosis (CF) is a predominantly pediatric genetic disease, the increase in life expectancy and diagnosis in adulthood should be considered. **Objective.** To analyze genetic and clinical and functional characteristics of adults with CF. **Material and methods.** Retrospective, descriptive and comparative study of 81 adult patients with CF diagnosis, assisted between 2013-2015; median age 26 years (range: 18-61), divided into Group A, diagnosis of CF before 18 years and Group B, after 18 years. Clinical, genetic, body mass index (BMI), forced expiratory volume in first second (FEV<sub>1</sub>), pancreatic insufficiency (PI), CF-related diabetes (CFRD) and acute pancreatitis (AP) were assessed. **Results.** Group A: 63 patients [median age 24 years (range: 18-47)]. Median age at diagnosis 1 year. Mean BMI 20.8 ± 2.1 DS kg/m<sup>2</sup>. IP 49/63 (77.7%). CFRD 23 patients (36.5%), AP 2 patients (3.1%). Median FEV<sub>1</sub> 54 %. Genetic study in 54/63, most frequent mutation F508del (65/108 alleles). Group B: 18 patients [median age 35 years (range: 25-61)]. Median age at diagnosis, 36 years. Mean BMI was 23.5 ± 2.49 SD kg/m<sup>2</sup>. IP 6/18 (33%). CFRD 1 patient (5.5%), AP 1 patient (5.5%). Median FEV<sub>1</sub> 66 %. Genetic study in 15/18, most frequent mutation F508del (14/30 alleles). A statistically significant difference was found in age ( $p = 0.0001$ ), BMI ( $p = 0.0001$ ), PI ( $p = 0.0003$ ) and CFRD ( $p = 0.01$ ). **Conclusions.** Patients with CF diagnosed in adulthood had a higher median age, better nutritional status, and less pancreatic functional involvement.

**Key words.** Cystic fibrosis, pancreas, adults, epidemiology, genetics.

### Abreviaturas

FQ: fibrosis quística.

IMC: índice de masa corporal.

VEF<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo.

IP: insuficiencia pancreática.

DRFQ: diabetes relacionada con fibrosis quística.

PA: pancreatitis aguda.

CFTR: regulador de la conductancia transmembrana de fibrosis quística.

PC: pancreatitis crónica.

TAC: tomografía axial computada.

USG: ultrasonografía.

RMI: imágenes por resonancia magnética.

RENAFQ: Registro Nacional de Fibrosis Quística.

ADA: Asociación Americana de Diabetes.

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad genética de herencia autosómica recesiva más frecuente en la población de origen caucásico, y está caracterizada por la disfunción de las glándulas de secreción exocrina debido a una mutación de un gen localizado en el cromosoma,<sup>7</sup> que codifica una proteína identificada como regulador de la conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR).<sup>1,2</sup> La incidencia mundial es de aproximadamente uno cada 2500-3000 recién nacidos;<sup>3</sup> en nuestro país se estima en uno cada 6100 recién nacidos, según datos del programa de pesquisa neonatal. La prevalencia en portadores sanos de la mutación es de aproximadamente 1:40.<sup>4</sup>

La enfermedad respiratoria es responsable de la mayor proporción de morbilidad y mortalidad en FQ y constituye junto con la malabsorción la forma de presentación clínica más frecuente.<sup>5</sup>

El páncreas es el órgano del sistema digestivo más comprometido tanto en su función exocrina como endocrina: pancreatitis aguda (PA), pancreatitis crónica (PC) y diabetes relacionada con FQ (DRFQ).<sup>5-7</sup> Un 85-90% de los pacientes presentan insuficiencia pancreática exocrina (IP). La pancreatitis aguda constituye una complicación infrecuente de la FQ y se presenta principalmente en pacientes suficientes pancreáticos.<sup>7</sup>

Aproximadamente un 9,9% de los casos se diagnostica recién en la edad adulta.<sup>8</sup> En estos pacientes el compromiso pulmonar inicial es más leve y generalmente tienen un páncreas exócrino suficiente, a diferencia de aquellos en los que se diagnostica FQ a temprana edad. La supervivencia de los pacientes sigue en aumento, dando lugar a una población creciente de adultos que viven con FQ como una enfermedad crónica.<sup>8</sup> En Estados Unidos, en el año 2015, 51,6% de los pacientes eran adultos.<sup>9</sup>

El objetivo del presente trabajo fue comparar las características clínicas, genéticas, la función pancreática y la pulmonar de los pacientes con diagnóstico de FQ en la niñez con aquellos diagnosticados en la adultez, asistidos en la Unidad de Fibrosis Quística del Hospital Interzonal General de Agudos R. Rossi de la ciudad de La Plata (Argentina).

### Material y métodos

Se realizó un análisis retrospectivo, descriptivo y comparativo de pacientes adultos ≥ 18 años, asistidos en la unidad de FQ del Hospital Rodolfo Rossi de la ciudad de La Plata, desde enero de 2013 hasta marzo de 2015.

El diagnóstico de FQ se basó en criterios clínicos, test del sudor y/o detección de dos mutaciones del gen CFTR. Los pacientes fueron divididos para su estudio en

dos grupos: grupo A: pacientes con diagnóstico de FQ en edad pediátrica (< 18 años) y grupo B: aquellos con diagnóstico de la enfermedad en la edad adulta ( $\geq 18$  años).

Se registró: edad, sexo, edad al momento del diagnóstico, estudio genético, índice de masa corporal (IMC), volumen espiratorio forzado en el primer segundo ( $VEF_1$ ), amilasa sérica, elastasa fecal, glucemia en ayunas y a las 2 horas de una sobrecarga oral de 75 gramos de glucosa. Se estableció la concentración de elastasa fecal < 200  $\mu\text{g/g}$  para diagnóstico de insuficiencia pancreática (IP). El diagnóstico de DRFQ se estableció con glucemia en ayunas superior a 126  $\text{mg/dl}$  y a las 2 h superior a 200  $\text{mg/dl}$ .

El estudio genético incluyó la búsqueda de mutaciones mediante la metodología PCR ASO reversa; inno-lipa CFTR 19 y 17, innogenetics.

El diagnóstico de PA fue establecido por la presencia de dos de tres de los siguientes criterios: dolor abdominal consistente con la enfermedad, amilasa sérica elevada más de tres veces del límite superior normal e imágenes fuertemente sugestivas [tomografía axial computarizada (TAC) contrastada, ultrasonografía (USG) o resonancia magnética (RMI)].<sup>10</sup>

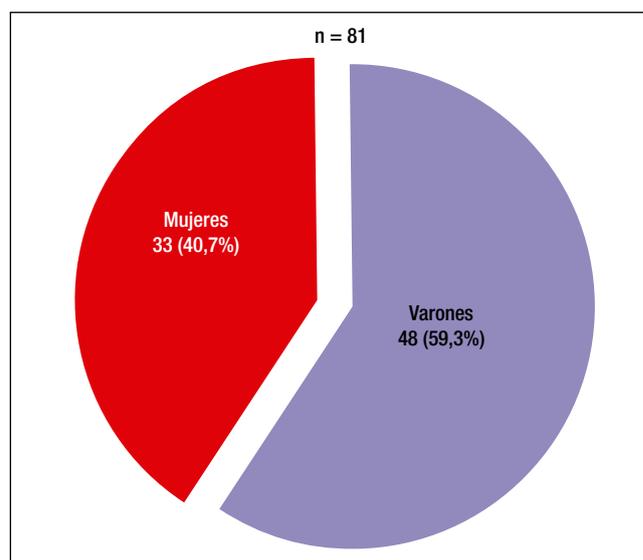
Se confeccionó una planilla de recolección de datos con el software Microsoft Excel 2010. Los mismos fueron procesados mediante el programa EPI Info versión 7. Los resultados fueron agrupados en tablas para facilitar su tratamiento y los valores se expresaron como media  $\pm$  1 DE o mediana con percentilos 25-75. Para la comparación de las variables cualitativas se utilizó el test de  $\chi^2$  o Fisher y T de Student para los cuantitativos. Se consideró diferencia significativa a una  $p < 0,05$ .

## Resultados

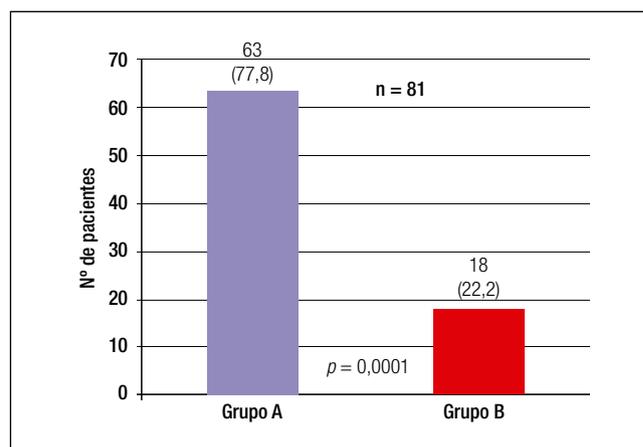
Se incluyeron un total de 81 pacientes adultos ( $\geq 18$  años) con diagnóstico de FQ, 48 varones (59,3%) (Figura 1), con una edad mediana de 26 años (rango: 18-61). De los 81 pacientes, 63 (77,8%) fueron diagnosticados en la edad pediátrica (Grupo A) y 18 pacientes (22,2%) en la edad adulta (Grupo B) (Figura 2). Las características referidas a la afectación pancreática se exponen en la Tabla 1. La mutación detectada con mayor frecuencia fue F508del (delección de fenilalanina en la posición 508A), que se presentó en el 57% de los alelos mutados. Las mutaciones y frecuencias detectadas en los 138 cromosomas estudiados en 69 pacientes se observan en la Tabla 2.

El grupo A presentó una edad mediana de 24 años (rango: 18-47). La edad mediana al diagnóstico fue de 1 año (rango: 0-15) y 28/63 pacientes (44,4%) eran mujeres. Presentaban IP 49 pacientes (77,7%). Desarrollaron

**Figura 1.** Distribución por género de la totalidad de los pacientes con FQ.



**Figura 2.** Distribución absoluta y relativa de los pacientes con FQ en ambos grupos.



**Tabla 1.** Características de la función pancreática de los 81 pacientes con FQ.

	Grupo A (n = 63)	Grupo B (n = 18)	Total (n = 81)
PA n (%)	2 (3,1)	1 (5,5)	3 (3,7)
PC n (%)	49 (77,7)	6 (33,3)	55 (68)
DRFQ n (%)	23 (36,5)	1 (5,5)	24 (29,6)

Grupo A: diagnóstico en la infancia. Grupo B: diagnóstico en la edad adulta. PA: pancreatitis aguda. PC: pancreatitis crónica. DRFQ: diabetes relacionada con fibrosis quística.

**Tabla 2.** Mutaciones del CFTR detectadas en los 138 alelos de los 69 pacientes adultos con FQ estudiados.

Mutaciones	n = 138 alelos (%)	Grupo A n = 108 alelos (%)*	Grupo B n = 30 alelos (%)*
F508del	79 (57,2)	65 (60,2)	14 (46,7)
G542X	10 (7,2)	8 (7,4)	2 (6,6)
R334W	7 (5,1)	3 (2,8)	4 (13,3)
N1303K	6 (4,4)	4 (3,8)	2 (6,6)
A455E	2 (1,5)	-	2 (6,6)
2789 + 5G > A	2 (1,5)	-	1 (3,4)
R117H	1 (0,7)	1 (0,9)	-
R1162x	1 (0,7)	1 (0,9)	-
T3381	1 (0,7)	1(0,9)	-
4016ins T	1 (0,7)	1(0,9)	-
3659delC	1 (0,7)	1(0,9)	-
3849 + 10kbc - T	1 (0,7)	-	1 (3,4)
711 + 1G > T	1 (0,7)	-	1 (3,4)
Desconocidas	25 (18,2)	23 (21,3)	3 (10)

CFTR: regulador de la conductancia transmembrana de fibrosis quística.  
\*Valor absoluto en relación con el número total de cromosomas estudiados.

PA 2 pacientes en la evolución de la enfermedad. Se manifestó DRFQ en 23 pacientes (36,5%). La media del IMC fue  $20,8 \pm 2,1$  kg/m<sup>2</sup>. La mediana del VEF<sub>1</sub> fue 54% (36-79). El estudio genético se realizó en 54/63 pacientes (85,7%), la mutación más frecuente fue F508del (65/108 alelos estudiados) (Tabla 3).

En el Grupo B la edad mediana fue de 35 años (rango: 25-61). El 27,7% (5/18 pacientes) eran mujeres. La edad mediana al diagnóstico fue de 36 años (rango: 20-61). Presentaban IP 6 pacientes (33,3%). En 1 paciente (5,5%) se diagnosticó PA en la evolución de la enfermedad. Se manifestó DRFQ en 1 paciente (5,5%). La media del IMC fue  $23,5 \pm 2,49$  kg/m<sup>2</sup>. La mediana del VEF<sub>1</sub> fue 66% (35,5-107,75). El estudio genético se realizó en 15/18 pacientes (83,3%), al igual que en el Grupo A la mutación más frecuente fue F508del (14/30 alelos estudiados) (Tabla 3).

Al comparar las variables analizadas en ambos grupos se encontró diferencia significativa respecto de edad mediana ( $p = 0,0001$ ), DRFQ ( $p = 0,01$ ), IMC ( $p = 0,0001$ ) e insuficiencia pancreática ( $p = 0,0003$ ), mientras que el

parámetro de función respiratoria VEF<sub>1</sub>, PA y la frecuencia del alelo F508del no mostraron diferencia significativa (Tabla 3).

**Tabla 3.** Comparación de las variables analizadas en ambos grupos en pacientes con FQ.

	Grupo A n = 63	Grupo B n = 18	$p$
Edad años, mediana (rango)	24 (18-47)	35 (25-61)	0,0001
IMC (kg/m <sup>2</sup> ) (x ± DE)	$20,8 \pm 2,1$	$23,5 \pm 2,4$	0,0001
VEF <sub>1</sub> (mediana y percentil 25-75%)	54 (36-79)	66 (35,5-107,75)	0,2
IP (elastasa < 200ug n (%))	49 (77,7%)	6 (33,3%)	0,0003
F508del n alelos	65/108	14/30	0,1
DRFQ n (%)	23 (36,5%)	1 (5,5%)	0,01
PA n (%)	2 (3,1%)	1 (5,5%)	0,6

Grupo A: diagnóstico en la infancia. Grupo B: diagnóstico en la edad adulta; DE: desvío estándar; IMC: índice de masa corporal; VEF<sub>1</sub>: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; DRFQ: diabetes relacionada con fibrosis quística. PA: pancreatitis aguda.

## Discusión

En la actualidad la FQ ha dejado de ser una enfermedad exclusivamente pediátrica y con mayor frecuencia es mayor el número de enfermos que alcanzan la edad adulta, debido a que en los últimos años se ha incrementado la sobrevida de pacientes con la enfermedad.<sup>11</sup>

En el informe del recientemente creado Registro Nacional de Fibrosis Quística (RENAFQ) al 30 de mayo 2014, se incluyeron 692 pacientes con FQ confirmada por test del Sudor y/o estudio de mutaciones genéticas, de los cuales 156 eran mayores de 18 años (22,5%).<sup>12</sup>

Nuestro estudio muestra las características clínicas y genéticas de pacientes afectados con FQ cuyo diagnóstico se realizó en la edad adulta y los compara con pacientes también adultos, pero diagnosticados en la infancia. El porcentaje de pacientes diagnosticados de FQ en la edad adulta (Grupo B) representó el 22,2% con relación al número total de pacientes controlados en nuestra unidad. Similar porcentaje fue documentado por De Gracia<sup>13</sup> en

España (20%). Si comparamos con otros estudios hallados en la bibliografía, nuestro grupo ha tenido una prevalencia menor en el diagnóstico de FQ en adultos que el obtenido por Fernández<sup>14</sup> en Chile (38%) y sensiblemente superior al hallado por Lerin<sup>15</sup> (14,8%).

El 68% de nuestros pacientes presentaba IP. Si bien clásicamente se reconoce que aproximadamente el 85-90%<sup>4</sup> de los casos de FQ se asocian a IP, nuestro estudio pone de manifiesto que este elevado porcentaje podría estar relacionado exclusivamente con enfermos diagnosticados durante la infancia, ya que se estableció IP en el 77,7% de los pacientes del grupo A, y solo en el 33,3% de los pacientes diagnosticados de FQ en la edad adulta (grupo B), diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,0003$ ) (Tabla 3).

El estado nutricional se asocia fuertemente con la función pulmonar y la supervivencia en pacientes con FQ.<sup>16</sup> En nuestra serie, hallamos que pacientes con FQ diagnosticados en la edad adulta (grupo B) presentaron mejores parámetros antropométricos que aquellos pertenecientes al grupo A (media de IMC 23,5 vs. 20,8m/kg<sup>2</sup>, respectivamente) (Tabla 3). Los valores promedio de IMC hallados en los pacientes adultos del grupo B coinciden con los recomendados como objetivo nutricional a lograr para mantener una mejor función pulmonar de acuerdo con la Cystic Fibrosis Foundation.<sup>17</sup>

El gen CFTR abarca aproximadamente 180.000 pares de bases en el brazo largo del cromosoma 7. Actualmente se han identificado 2017 mutaciones.<sup>18</sup> La primera descrita, y la más frecuentemente hallada a nivel mundial es la mutación F508del, y se presenta a escala mundial en más del 70% de los alelos.<sup>3</sup> En Argentina representa el 59% de las mutaciones documentadas.<sup>19, 20</sup> El espectro de mutaciones en los latinoamericanos de origen europeo imita la de los principales países del sur de Europa, con una mayor frecuencia en los países que tienen un origen caucasoide. En nuestra serie, la mutación más frecuente fue la F508del (57,2% de los alelos mutados), al igual que los datos reportados en nuestro país.<sup>19, 20</sup>

La diabetes relacionada con la FQ (DRFQ) es la comorbilidad más frecuente.<sup>21</sup> La nueva clasificación de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) de 2014 incluye la DRFQ en el grupo de otros tipos específicos de diabetes secundarios a enfermedades del páncreas exocrino.<sup>22</sup> La prevalencia aumenta con la edad, del 25% en sujetos mayores de 20 años y superior al 50% en pacientes mayores de 30 años.<sup>23</sup> La presencia de DRFQ se asocia con el deterioro acelerado de la función pulmonar, el estado nutricional y el aumento de la mortalidad. La necesidad de

una detección temprana de la alteración del metabolismo de la glucosa en la FQ es clara ya que está vinculada con el deterioro clínico.<sup>24</sup> La prevalencia de DRFQ en nuestra población (29,6%) fue inferior a la reportada por Adler A y col. (32,3%)<sup>25</sup> y Moran y col. (40-50%).<sup>26</sup> Se sabe que la DRFQ se presenta principalmente en pacientes con IP previa y parece ser más común en los homocigotos para la mutación del gen F508del,<sup>4, 24</sup> lo cual explica la mayor prevalencia en los pacientes del grupo A (36,5%) con respecto al grupo B, diferencia estadísticamente significativa. ( $p = 0,01$ ) (Tabla 3).

La PA es una complicación infrecuente de la FQ. La prevalencia estimada de esta complicación en la población general de FQ es de 1,24%.<sup>27</sup> Tanto Durno<sup>28</sup> como Augarten<sup>29</sup> observaron esta complicación exclusivamente en suficientes pancreáticos. En un estudio realizado en 2005 por De Boeck,<sup>27</sup> en 10.071 pacientes con FQ originarios de 29 países diferentes, la PA se presentó tanto en pacientes suficientes como insuficientes pancreáticos. En nuestra serie, la prevalencia de pancreatitis fue 3,7%, superior a la descrita en la literatura (1,76%-1,84%)<sup>27, 28</sup> y similar a la documentada por Sojo Aguirre (3,3%),<sup>30</sup> presentándose en forma exclusiva en pacientes con suficiencia pancreática.

En relación con la afección respiratoria, la disfunción del gen CFTR determina una disminución de la secreción de cloro e incremento en la reabsorción celular de sodio, produciendo secreciones viscosas y alteración de la depuración mucociliar. El deterioro progresivo es causado por la persistencia de la tríada inflamación, infección y obstrucción que conduce a la insuficiencia respiratoria y muerte.<sup>31</sup>

La prueba funcional respiratoria evidencia, al afectarse las vías aéreas centrales, la disminución progresiva del VEF<sub>1</sub>, clasificando de acuerdo con este parámetro el compromiso funcional respiratorio en leve > 70%, moderada 40-69% y grave < 39%.<sup>4</sup>

En nuestro estudio, aunque el grupo de pacientes diagnosticados con FQ en la edad adulta mostró valores discretamente superiores de VEF<sub>1</sub>, las diferencias no fueron estadísticamente significativas al compararlos con el grupo de diagnóstico en la niñez ( $p = 0,2$ ) (Tabla 3).

En conclusión, en nuestra serie de pacientes en quienes se estableció el diagnóstico de FQ en la edad adulta se observó similar grado de compromiso funcional respiratorio, una mediana de edad superior, un mejor estado nutricional y un menor compromiso funcional pancreático, en comparación con pacientes en los cuales el diagnóstico de FQ se realizó en la infancia.

## Referencias

- Gregory RJ, Cheng SH, Rich DP, Marshall J, Paul S, Hehir K, Ostedgaard L, Klinger KW, Welsh MJ, Smith AE. Expression and characterization of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *Nature* 1990; 347: 382-386.
- Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, Zielenski J, Lok S, Plavsic N, Chou JL. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989; 245: 1066-1073.
- Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 352: 1992-2001.
- Sociedad Argentina de Pediatría. Consenso Nacional de Fibrosis Quística. *Arch Argent Pediatr* 2008; 106: e1-e52.
- Segal E. Consenso de fibrosis quística. *Arch Argent Pediatr* 1999; 97: 188-224.
- Wilschanski M, Durie PR. Patterns of GI disease in Adulthood associated with Mutations in the CFTR gene. *Gut* 2007; 56: 1153-1163.
- Kristidis P, Bozon D, Corey M, Markiewicz D, Rommens J, Tsui L, Durie P. Genetic Determination of Exocrine Pancreatic Function in Cystic Fibrosis. *Am J Hum Genet* 1992; 50: 1178-1184.
- Nick J, Rodman D. Manifestations of cystic fibrosis diagnosed in adulthood. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11: 513-518.
- Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2015. Annual Data Report. [Internet]. 2015 [cited 2017 Jan 10]; Available from: <https://www.cff.org/>.
- Banks P, Bollen T, Dervenis C, Gooszen H, Johnson C, Sarr M, Tsiotos G, Vege S. Classification of acute pancreatitis-2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013; 62: 102-111.
- Cabrera Roca G, Fernández-Burriel Tercero M, Cabrera Navarro P. Fibrosis Quística en la edad adulta: nuevas formas clínicas. *Med Clin (Barc)* 2003; 120: 584-588.
- Grupo Registro Nacional de Fibrosis Quística - Argentina 2014. Fibrosis Quística: Informe del Registro Nacional. [Internet]. 2014 [citado Oct 22 2016]; Disponible en: <http://www.sap2.org.ar/newsletter/enviados/informe%20fq.pdf>.
- De Gracia J, Álvarez A, Mata F, Guarner L, Vendrell M, Gadtner S, Cobos N. Cystic fibrosis in adults: study of 111 patients. *Med Clin (Barc)* 2002; 119: 605-609.
- Fernández P, Labarca G. Fibrosis quística en el adulto: experiencia de un centro de referencia nacional. *Rev Med Chile* 2012; 140: 841-846.
- Lerín M, Prados C, Martínez MT, Maíz L, Girón R, Solé A, Cabanillas J, Álvarez-Sala R. Fibrosis quística diagnosticada en edad adulta. *Rev Clin Esp* 2014; 214: 289-295.
- Sheikh S, Zemel BS, Stallings VA, Rubenstein RC, Kelly A. Body composition and pulmonary function in cystic fibrosis. *Front Pediatr* 2014; 2: 1-7.
- Stallings V, Stark L, Robinson K, Feranchak A, Quinton H. Clinical Practice Guidelines on Growth and Nutrition Subcommittee; Ad Hoc Working Group. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J Am Diet Assoc* 2008; 108: 832-839.
- Cystic Fibrosis Mutation Database; editing status 2016-11-15; re3data.org - Registry of Research Data Repositories. <http://doi.org/10.17616/R38356> last accessed: 2017-04-20.
- WHO. The molecular genetics epidemiology of cystic fibrosis. Updated 2004. [Internet]. 2004 [cited 2015 Sept 28] Available from: <http://www.who.int/iris/handle/10665/68702>.
- Oller de Ramírez AM, Ghio A, Melano de Botelli M, Dodelson de Kremer R. Fibrosis quística: diagnóstico molecular en 93 pacientes argentinos y detección familiar de portadores. Impacto asistencial y proyección a nuevos avances terapéuticos. *Arch Argent Pediatr* 2008; 106: 310-319.
- Mackie AD, Thornton SJ, Edenborough FP. Cystic fibrosis-related diabetes. *Diabet Med* 2003; 20: 425-436.
- Iglesias González R, Barutell Rubio L, Artola Menéndez S, Serrano Martín R. Resumen de las recomendaciones de la American Diabetes Association (ADA) 2014 para la práctica clínica en el manejo de la diabetes mellitus. *Diabetes Práctica* 2014; 5: 1-24.
- Brennan A, Beynon J. Clinical updates in cystic fibrosis-related diabetes. *Semin Respir Crit Care Med* 2015; 36: 236-250.
- Street ME, Spaggiari C, Ziveri MA, Rossi M, Volta C, Viani I, Grzincich GL, Sartori C, Zanzucchi M, Raia V, Terzi C, Pisi G, Zanetti E, Boguszewski MCS, Kamoi TO, Bernasconi S. Insulin production and resistance in cystic fibrosis: effect of age, disease activity, and genotype. *J Endocrinol Invest* 2012; 35: 246-253.
- Adler AI, Gunn E, Haworth CS, Bilton D. Characteristics of adults with and without cystic fibrosis-related diabetes. *Diabet Med* 2007; 24: 1143-1148.
- Moran A, Dunitz J, Nathan B, Saeed A, Holme B, Thomas W. Cystic fibrosis-related diabetes: current trends in prevalence, incidence, and mortality. *Diabetes Care* 2009; 32: 1626-1631.
- De Boeck K, Weren M, Proesmans M, Kerem E. Pancreatitis among patients with cystic fibrosis: correlation with pancreatic status and genotype. *Pediatrics* 2005; 115: 463-469.
- Durno C, Corey M, Zielenski J, Tullis E, Tsui LC, Durie P. Genotype and pancreatitis. *Gastroenterology* 2002; 123: 1857-1864.
- Augarten A, Ben Tov A, Madgar I, Barak A, Akons H, Laufer J, Efrati O, Aviram M, Bentur L, Blau H, Paret G, Wilschanski M, Kerem BS, Yahav Y. The changing face of the exocrine pancreas in cystic fibrosis: the correlation between pancreatic status, pancreatitis and CF genotype. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 164-168.
- Sojo Aguirre A, Martínez Ezquerro N, Bousoño García C, García Novo M, Heredia González S, Manzanares López-Manzanares J, Baranda García F, Vázquez Cordero C. *An Pediatr (Barc)* 2011; 75: 401-408.
- Castaños C, Rentería F. Fisiopatología de la enfermedad respiratoria. En: Segal E, Fernández A, Rentería F. *Fibrosis Quística*. 1ª Ed. Buenos Aires. Ediciones Journal 2004: 79-100.