



**Caracterización de endocrinopatías en pacientes pediátricos con fibrosis quística
atendidos en el hospital San Vicente Fundación desde Enero de 2011 a Diciembre
de 2020, Medellín, Colombia.**

**Characterization of endocrinopathies in pediatric patients with cystic fibrosis
served at the San Vicente Fundación hospital from January 2011 to December
2020, Medellín, Colombia.**

Susana Gómez Rojas ¹, María del Pilar Pereira Gómez ¹, Nora Alejandra Zuluaga
Espinosa ², Adriana Carolina Forero Torres ², Olga Lucia Morales Múnera ³, Silvia Palacio
Petri ³, Laura Fernanda Niño Serna ⁴

1 Fellow de Endocrinología Pediátrica, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia,
Medellín, Antioquia, Colombia

2 Endocrinóloga Pediatra, Universidad de Antioquia, Hospital San Vicente Fundación,
Medellín, Antioquia, Colombia.

3 Neumóloga Pediatra, Universidad de Antioquia, Hospital San Vicente Fundación,
Medellín, Antioquia, Colombia.

4 Pediatra, Magíster en Epidemiología Clínica, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín,
Antioquia, Colombia.

Universidad de Antioquia
Facultad de Medicina
Especialización en Endocrinología Pediátrica
Medellín, Antioquia, Colombia
2022

Cita	Gómez Rojas y Pereira Gómez (1)	
Referencia	(1)	Gómez Rojas S, Pereira Gómez MP et al. Caracterización de endocrinopatías en pacientes pediátricos con fibrosis quística atendidos en el hospital San Vicente Fundación desde enero de 2011 a diciembre de 2020, Medellín, Colombia. [Trabajo de grado especialización]. Medellín, Colombia. Universidad de Antioquia; 2022.
Estilo Vancouver/ICMJE (2018)		



Especialización en Endocrinología Pediátrica, Cohorte XV.



Repositorio Institucional: <http://bibliotecadigital.udea.edu.co>

Universidad de Antioquia - www.udea.edu.co

Rector: John Jairo Arboleda Céspedes

Decano/Director: Carlos Alberto Palacio Acosta.

Jefe departamento: Javier Orlando Contreras Ortiz

El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Antioquia ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por los derechos de autor y conexos.

Tabla de contenido

Resumen	4
Abstract	6
Introducción	8
Referencias	34

Resumen

Introducción: La edad media de supervivencia de la fibrosis quística (FQ) ha mejorado significativamente en los últimos años, y por esta razón, las complicaciones endocrinas se observan con mayor frecuencia en los pacientes afectados. El objetivo de esta investigación fue evaluar la frecuencia, características clínicas, paraclínicas y el tratamiento de las alteraciones del crecimiento lineal y la pubertad, la insuficiencia/deficiencia de vitamina D, la enfermedad ósea relacionada con la FQ, las alteraciones en la función suprarrenal y tiroidea en los pacientes con FQ y explorar su asociación con la función y colonización pulmonar.

Métodos: Estudio transversal con recolección retrospectiva de la información de pacientes menores de 18 años con diagnóstico confirmado de FQ, evaluados de forma ambulatoria o intrahospitalaria por neumología y/o endocrinología pediátrica, o en consulta multidisciplinaria de FQ entre enero de 2011 a diciembre de 2020.

Resultados: Se incluyeron 87 pacientes. Se encontró alta frecuencia de endocrinopatías; insuficiencia/deficiencia de vitamina D en el 72% de los casos, incluso persistente a pesar de suplencia con colecalciferol, talla baja en el 38%, retraso puberal en el 26% y alteraciones del eje tiroideo en el 8%. La enfermedad ósea por densitometría (DXA) y la insuficiencia suprarrenal secundaria a uso crónico de corticoides también fueron frecuentes dentro de los sujetos tamizados (44% n=16 y 12% n=51, respectivamente). No se encontraron diferencias significativas con respecto a la función pulmonar o a la colonización pulmonar bacteriana en el contexto de ninguna de las endocrinopatías.

Conclusión: Las comorbilidades endocrinas son frecuentes en los paciente con FQ, su reconocimiento temprano mejora el pronóstico y la calidad de vida de estos pacientes.

Los hallazgos de esta cohorte ratifican la importancia del manejo multidisciplinario del paciente con FQ.

Palabras clave:

Fibrosis Quística, Enfermedades del Sistema Endocrino, Crecimiento, Pubertad Tardía, Deficiencia de Vitamina D, Enfermedades Óseas Endocrinas, Insuficiencia Suprarrenal, Hipotiroidismo, Morbilidad, Calidad de Vida.

Abstract

Introduction: The mean age of survival of cystic fibrosis (CF) has improved significantly in recent years, and for this reason, endocrine complications are observed more frequently in affected patients. The objective of this investigation was to evaluate the frequency, clinical and paraclinical characteristics and treatment of alterations in linear growth and puberty, vitamin D insufficiency/deficiency, bone disease related to CF, alterations in adrenal function and thyroid gland in patients with CF and to explore its association with lung function and colonization.

Methods: Cross-sectional study with retrospective collection of information from patients under 18 years of age with a confirmed diagnosis of CF, evaluated on an outpatient or inpatient basis by pulmonology and/or pediatric endocrinology, or in a multidisciplinary CF consultation between January 2011 and December 2020.

Results: 87 patients were included. A high frequency of endocrinopathies was found; vitamin D insufficiency/deficiency in 72% of cases, even persistent despite cholecalciferol supplementation, short stature in 38%, delayed puberty in 26%, and thyroid axis abnormalities in 8%. Bone densitometry (DXA) disease and adrenal insufficiency secondary to chronic corticosteroid use were also common among screened subjects (44% n=16 and 12% n=51, respectively). No significant differences were found with respect to lung function or bacterial lung colonization in the setting of any of the endocrinopathies.

Conclusion: Endocrine comorbidities are frequent in patients with CF, their early recognition improves the prognosis and quality of life of these patients. The findings of this cohort confirm the importance of multidisciplinary management of patients with CF.

Keywords:

Cystic Fibrosis, Endocrine System Diseases, Growth, Puberty, Delayed, Vitamin D Deficiency, Bone Diseases, Endocrine, Adrenal Insufficiency, Hypothyroidism, Morbidity, Quality of Life

Introducción

La fibrosis quística (FQ) es causada por defectos en el gen regulador de la conductancia transmembrana de la FQ (CFTR), un canal epitelial de cloro que se expresa ampliamente en todo el cuerpo (1). Las mutaciones en CFTR provocan la pérdida de transporte de cloro en las células epiteliales con acumulación de secreciones viscosas que en última instancia dan como resultado una disfunción multiorgánica (2). La incidencia de la enfermedad en países con población anglosajona se estima en 1 de cada 2500 nacidos vivos (3), sin embargo, la frecuencia en países latinoamericanos muestra amplias variaciones y en Colombia se estima una incidencia de 1 por cada 8297 recién nacidos (4).

Los avances en la atención médica y nutricional de los pacientes con FQ han dado lugar a un aumento de la esperanza de vida en los últimos años, por esta razón, un mayor número de pacientes desarrollan comorbilidades endocrinas relacionadas con la enfermedad (2).

De manera global, la presencia de alteraciones endocrinas se asocia con un impacto negativo en los resultados clínicos y la mortalidad de los afectados (5). La evidencia acerca de la diabetes relacionada con la FQ (DRFQ) y su impacto en el estado clínico, nutricional y en la función pulmonar de los pacientes es cada vez mayor (6,7), sin embargo, es mucho más escasa la información existente sobre la influencia del resto de endocrinopatías en este grupo poblacional.

En Colombia, aún no existen datos que evidencien la frecuencia de endocrinopatías en la población pediátrica. Por lo cual, el objetivo del presente estudio fue evaluar la frecuencia de la insuficiencia/deficiencia de vitamina D, la enfermedad ósea por densitometría, las alteraciones del eje tiroideo y suprarrenal, la talla baja y el retraso puberal en una población de niños con FQ del Hospital San Vicente Fundación. Adicionalmente describir cómo fue el tamizaje y el manejo de estas patologías en los últimos 10 años y explorar la relación entre la afectación de la función pulmonar y la colonización pulmonar bacteriana con la presencia de endocrinopatías.

Metodología

Estudio transversal realizado en el Hospital San Vicente Fundación en Medellín, Colombia. Se identificaron a través de registro de historia clínica electrónica aquellos pacientes menores de 18 años que fueron evaluados en una consulta multidisciplinaria de FQ en la que participan endocrinología, neumología, gastroenterología y nutrición, o que hayan sido valorados por neumología y/o endocrinología pediátrica de forma ambulatoria o intrahospitalaria durante el periodo comprendido entre enero 2011 a diciembre 2020 con alguno de los siguientes códigos diagnósticos CIE-10: E840: fibrosis quística con manifestaciones pulmonares, E841: fibrosis quística con manifestaciones intestinales, E848: fibrosis quística con otras manifestaciones y E849: fibrosis quística, sin otra especificación.

Se incluyeron para el análisis sólo aquellos que cumplieran criterio de diagnóstico confirmado de FQ el cual se definió como la evidencia de dos mutaciones del gen CFTR

causantes de FQ en la prueba molecular y/o resultado positivo de dos iontoforesis con prueba directa de Gibson y Cooke mayor a 60 mmol/L ó pruebas indirectas con valores mayores de 80 mmol/L (8). Se excluyeron los pacientes que no contaban con seguimiento clínico en el hospital posterior al diagnóstico de FQ.

Para recopilar la información se diseñó un instrumento que incluía los aspectos sociodemográficos, evaluación de la condición pulmonar, la frecuencia y las características de las alteraciones del crecimiento lineal y la pubertad, la insuficiencia/deficiencia de vitamina D, la enfermedad ósea relacionada con la FQ, las alteraciones en la función suprarrenal y tiroidea.

El estrato socioeconómico se evaluó según el sistema de estratificación del Departamento de Planeación Nacional Colombiano, agrupando 1 y 2 bajo, 3 y 4 medio, 5 y 6 alto.

Para la evaluación antropométrica se utilizaron los valores de desviación estándar (DE) según gráficas de la Organización Mundial de la Salud (9). Se definió riesgo de talla baja una talla/edad ≥ -2 DE a < -1 DE y talla baja < -2 DE. La clasificación del estado nutricional se evaluó según resolución 2465 del 2016 (10), para menores de 5 años con puntaje Z de peso/edad; desnutrición moderada < -2 DE a ≥ -3 DE, desnutrición grave < -3 DE y para ≥ 5 años con puntaje Z de índice de masa corporal (IMC)/edad; riesgo de delgadez ≤ -1 DE a ≥ -2 DE, delgadez < -2 DE. El desarrollo mamario y testicular se evaluó por escala de Tanner (prepuberal < 2 y puberal ≥ 2) (11,12).

La afectación de la función pulmonar medida por VEF₁ (Volumen espiratorio forzado en el primer segundo) medido por espirometría se evaluó en los niños ≥ 6 años dado que no hay consenso sobre la reproducibilidad y confiabilidad de la espirometría en niños menores de 6 años debido a la dificultad en la realización de las maniobras. Se consideró leve 70-80%, moderado 60-70%, moderado-grave 50-60%, grave 35-50% y muy grave $<35\%$ (13).

Colonización pulmonar se definió como la presencia de 2 o más cultivos de secreciones respiratorias positivos para uno o varios microorganismos (14)

Se evaluó densidad mineral ósea (DMO) medida por densitometría ósea (DXA) de cuerpo total sin cabeza y columna lumbar ajustada por edad, género y talla en los pacientes >8 años según la recomendación de las guías europeas (ESPEN-ESPGHAN-ECFS) (15).

Se establecieron las siguientes definiciones para la clasificación de endocrinopatías:

Retraso puberal: ausencia de telarca en niñas a los 13 años y ausencia de volumen testicular de 4 cc o mayor en niños a los 14 años (16).

Deficiencia de vitamina D: concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D (25(OH)D) < 20 ng/ml (17).

Insuficiencia de vitamina D: concentraciones séricas de 25(OH)D entre 20 y 29,9 ng/ml (17).

Enfermedad ósea: DXA de columna lumbar y/o cuerpo total sin cabeza < -2 DE de Z score de DMO (15).

Alteración de la función tiroidea: valores de TSH persistentemente por encima del límite superior del rango de referencia para la edad asociados a T4L baja (hipotiroidismo primario) o T4L normal (hipotiroidismo subclínico) (18).

Insuficiencia suprarrenal: nivel de cortisol 8 am $< 3 \mu\text{g/dl}$. Aquellos con niveles entre 3-10 $\mu\text{g/dl}$ se clasificaron como indeterminados y se les solicitó prueba de estimulación con dosis bajas de adrenocorticotropina (ACTH) considerándose un pico de cortisol $< 18 \mu\text{g/dl}$ diagnóstico de insuficiencia suprarrenal (19).

Riesgo de insuficiencia suprarrenal por uso prolongado de glucocorticoides: Uso de corticoide oral a dosis suprafisiológica ($>12 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ de equivalente a hidrocortisona) por > 2 semanas consecutivas o > 3 semanas acumuladas en los últimos 6 meses y/o uso de corticoides inhalados (ICS) a dosis altas (dipropionato de beclometasona $> 400 \text{ mcg/día}$, budesonida $> 400 \text{ mcg/día}$ para niños hasta los 11 años de edad y $> 800 \text{ mcg/día}$ para los mayores de 11 años, propionato de fluticasona $> 500 \text{ mcg/día}$) por más de un año (19,20).

Los datos obtenidos se registraron en Microsoft Excel: Windows7® y posteriormente fueron analizados con R Project versión 4.1.3. Las variables categóricas se presentaron como frecuencias y porcentajes. A las variables continuas se les realizó prueba de normalidad de Shapiro-Wilks y se expresaron con medidas de tendencia central (media o mediana) y de dispersión (desviación estándar o rango intercuartílico) según su distribución. Para explorar la asociación entre la colonización pulmonar y la función pulmonar con las diferentes endocrinopatías, se realizaron pruebas de asociación de Chi2 o prueba exacta de Fisher. Se consideró significativo un valor de p menor de 0,05.

El estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital San Vicente Fundación y de la Universidad de Antioquia.

Resultados

Se revisaron un total de 386 historias, de las cuales 87 pacientes cumplían criterios de inclusión (figura 1). Se encontró un mayor porcentaje de hombres afectados con FQ, usualmente con estadio de Tanner prepuberal junto a una media de puntaje de z score para riesgo de talla baja, tabla 1. En cuanto al estado nutricional, el 6.2% de los niños < 5 años y el 21% de los niños \geq 5 años presentaba desnutrición.

Se realizó prueba molecular a 22 pacientes encontrándose mutación delta F508 en 16 pacientes (73%) de los cuales 2 tenían además otra mutación patogénica en el gen CFTR, 3 pacientes presentaron mutaciones patogénicas en el gen CFTR diferentes a delta F508 y en 2 no se identificaron variantes patogénicas.

Con respecto a la afectación pulmonar, el 10% de los pacientes tuvieron requerimiento permanente de oxígeno. De los 65 pacientes \geq 6 años, 58 contaban con espirometría con VEF₁ promedio de 70% (\pm 20,4). Las características de compromiso pulmonar por VEF₁ y colonización pulmonar bacteriana se muestran en la tabla 1.

Figura 1. Flujograma de selección de pacientes.

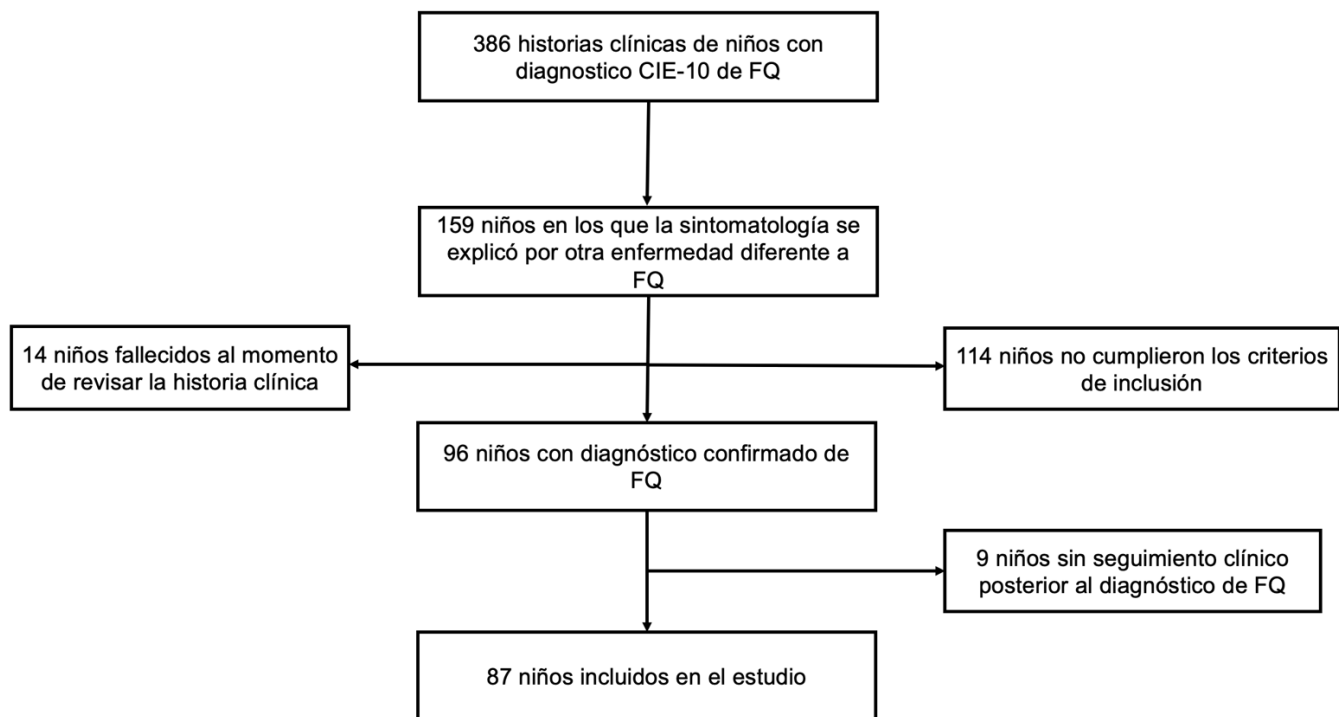


Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas.

Variable		Mediana	RIC
Edad de diagnóstico de la FQ en meses		10	5 a 36
Edad del paciente en la última valoración clínica en años		10	5 a 14
		Frecuencia (n=87)	Porcentaje (%)
Sexo	Femenino	38	43,7
	Masculino	49	56,3
Raza	Afroamericano	3	3,4
	Mestizo	84	96,5
Estrato socioeconómico	Bajo	42	48,3
	Medio	44	50,6
	Alto	1	1,1
Población		Frecuencia (n=87)	Porcentaje (%)
	Rural	27	31
	Urbana	60	69
Estadio de Tanner	Prepuberal	53	61
	Puberal	34	39

Variable		Frecuencia (n)	Media (DE)
Puntaje Z talla/edad		87	-1.58 (1.46)
Puntaje Z IMC/edad		71	-1.15 (1.33)
Puntaje Z peso/edad		18	-0.37 (0.95)
Variable		Frecuencia (n=87)	Porcentaje (%)
Colonización pulmonar		71	81,6
Microorganismo aislado	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	43	60,6
	<i>Staphylococcus aureus</i>	30	42,3
	<i>Burkholderia cepacia</i>	6	8,4
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	4	5,6
	<i>Serratia marcescens</i>	3	4,2
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	2	2,8
	<i>Aspergillus</i>	1	1,4
	Otros	23	32,4
		Frecuencia (n=58)	Porcentaje (%)
Tipo de afectación pulmonar por VEF ₁	No afectado	18	31
	Leve	8	13,8
	Moderado	14	24,1
	Moderado-grave	9	15,5
	Grave	5	8,6
	Muy grave	4	6,9

Se evaluó el retraso puberal en las niñas ≥ 13 años y en los niños ≥ 14 años; se observó con mayor frecuencia en hombres que en mujeres con una proporción 3:1. La talla baja también se observó con mayor frecuencia en el sexo masculino (20 hombres; 60.6% frente a 13 mujeres; 39.4%).

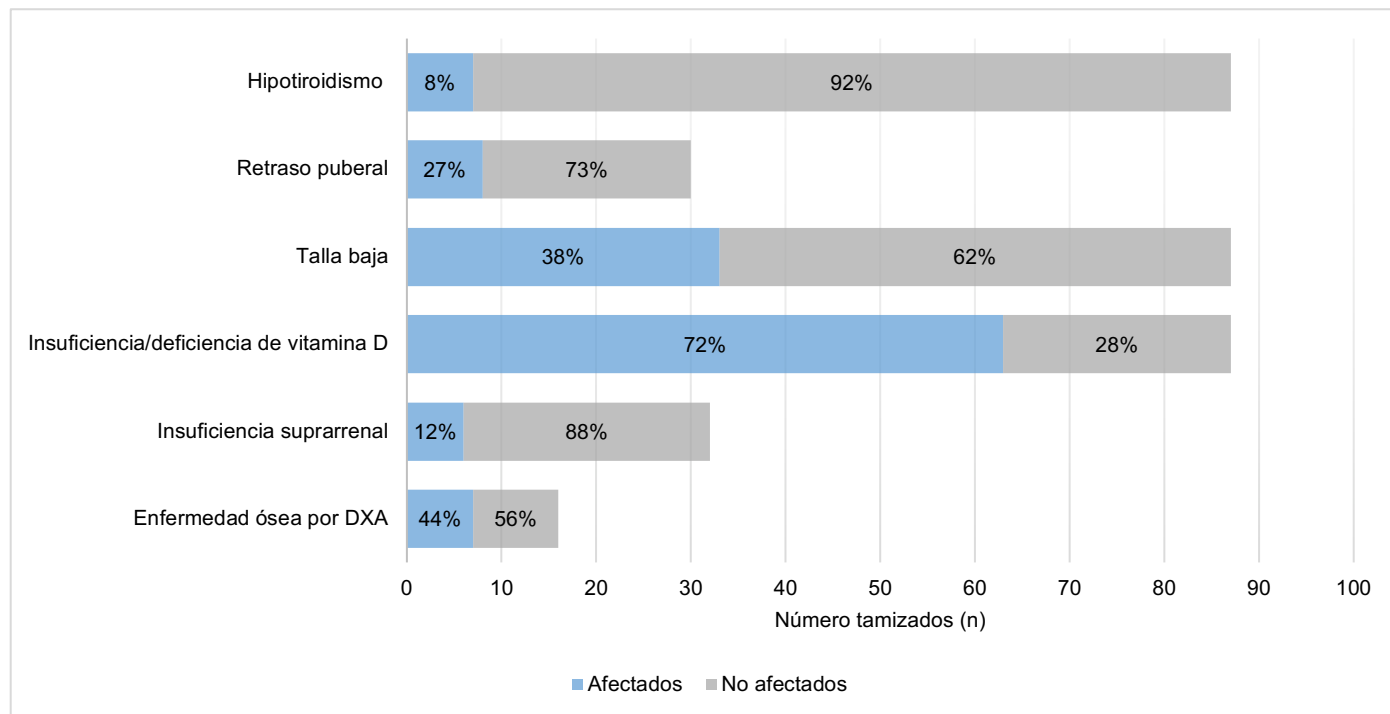
Se realizó niveles de 25(OH)D a todos los pacientes, niveles de cortisol 8am a 51 pacientes y prueba de estimulación con dosis bajas de ACTH a 3 niños que tenían niveles de cortisol 8am $< 3 \mu\text{g/dl}$ con pico de cortisol $< 18 \mu\text{g/dl}$ que apoyó el diagnóstico de

insuficiencia suprarrenal. Se obtuvo resultado indeterminado en la prueba de cortisol 8am en 19 pacientes, de los cuales 15 presentaban riesgo de insuficiencia suprarrenal por uso prolongado de glucocorticoides, en ninguno de ellos se logró realizar prueba de estimulación con ACTH para su confirmación.

De los 49 pacientes >8 años, 16 contaban con DXA, se observó mayor compromiso de la DMO de cuerpo total sin cabeza (n=6) con respecto a columna lumbar (n=4), no se evidenció fracturas patológicas en ningún paciente.

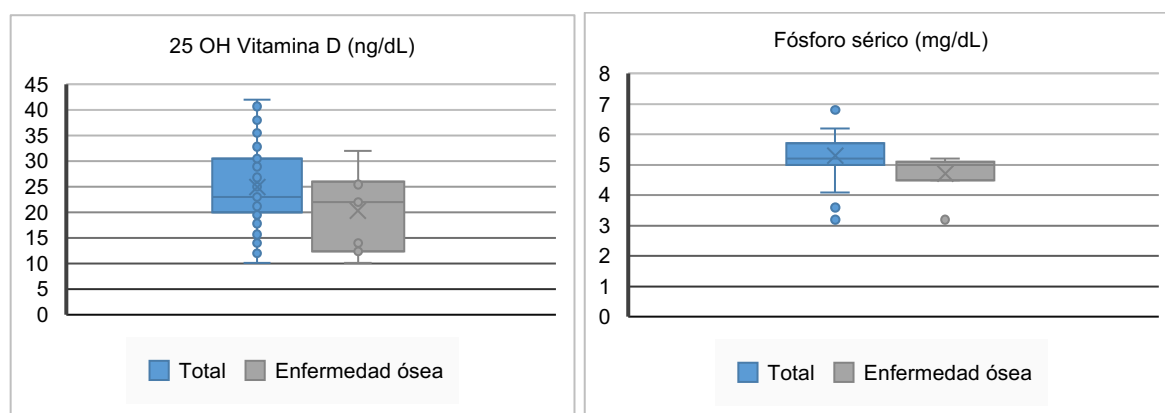
Las frecuencias de cada una de las endocrinopatías según la cantidad de pacientes tamizados se muestran en la figura 2.

Figura 2. Frecuencia de endocrinopatías en pacientes con FQ



Se evaluó perfil fosfocálcico en todos los pacientes con niveles séricos de 25(OH)D, calcio, fósforo y fosfatasa alcalina (FA). Los niveles de hormona paratiroidea intacta (PTHi) se evaluaron en 78 pacientes. La media de los niveles de vitamina D fue de 24,9 ng/ml ($\pm 7,73$ DE) presentándose insuficiencia/deficiencia en 63 pacientes (67% con insuficiencia y 33% con deficiencia), todos ellos recibían suplencia de colecalciferol, con una mediana de la dosis de 2000 UI al día (RIC 1000 - 3000). Todos los pacientes tenían insuficiencia pancreática exocrina definida como la presencia de reemplazo con enzimas pancreáticas. La media de calcio fue de 9,6 mg/dL ($\pm 0,69$ DE), de fósforo 5,29 mg/dL ($\pm 0,59$ DE), de FA de 256,6 U/L ($\pm 103,3$ DE) y de PTHi 33,57 pg/ml ($\pm 12,73$ DE). Estos valores se compararon con los pacientes que presentaron enfermedad ósea por DXA y se presentan en la figura 3.

Figura 3. Distribución de frecuencias de los niveles séricos de 25(OH)D, fósforo, calcio, PTHi y FA en la población total comparado con los niños con enfermedad ósea por DXA.



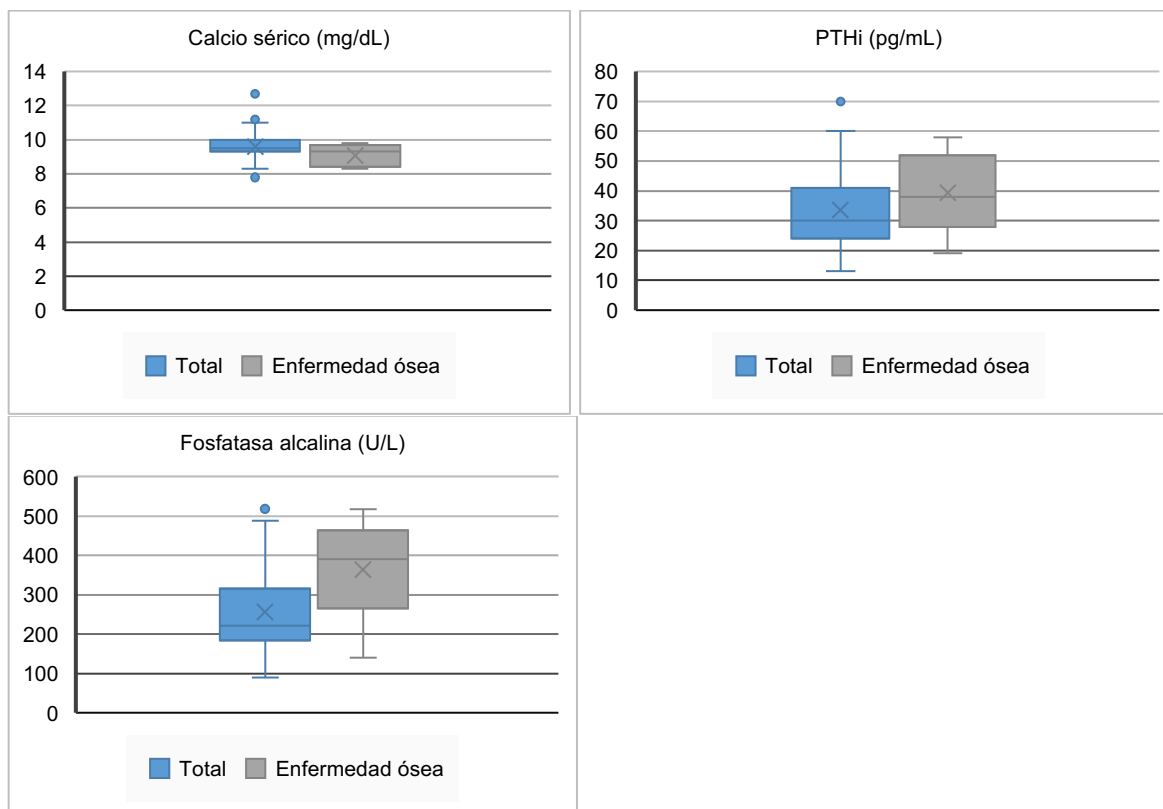


Tabla 2. Endocrinopatías según afectación pulmonar.

Variable	Categorías	Colonización pulmonar				p
		Si		No		
		n	%	n	%	
Insuficiencia/deficiencia de vitamina D	Si	54	76,1	9	56,2	0,12 ^a
	No	17	23,9	7	43,8	
Enfermedad ósea	Si	6	40	1	100	0,43 ^a
	No	9	60	0	0	
Alteración de la función tiroidea	Si	5	7	2	12,5	0,60 ^a
	No	66	93	14	87,5	
Insuficiencia adrenal	Si	5	11,9	1	11,1	0,87 ^a
	No	22	52,4	4	44,4	
	Indeterminado	15	35,7	4	44,4	
Talla baja	Si	27	38	6	37,5	0,96 ^a
	No	44	62	10	62,5	

Retraso puberal	Si	11,3	8	0	0	0,15 ^a
	No	63	88,7	16	100	

^a Prueba exacta de Fisher. ^b Prueba de Chi cuadrado

Tabla 3. Endocrinopatías según colonización pulmonar.

Variable	Categorías	Colonización pulmonar				p
		Si		No		
		n	%	n	%	
Insuficiencia/deficiencia de vitamina D	Si	54	76,1	9	56,2	0,12 ^a
	No	17	23,9	7	43,8	
Enfermedad ósea	Si	6	40	1	100	0,43 ^a
	No	9	60	0	0	
Alteración de la función tiroidea	Si	5	7	2	12,5	0,60 ^a
	No	66	93	14	87,5	
Insuficiencia adrenal	Si	5	11,9	1	11,1	0,87 ^a
	No	22	52,4	4	44,4	
	Indeterminado	15	35,7	4	44,4	
Talla baja	Si	27	38	6	37,5	0,96 ^a
	No	44	62	10	62,5	
Retraso puberal	Si	11,3	8	0	0	0,15 ^a
	No	63	88,7	16	100	

^a Prueba exacta de Fisher. ^b Prueba de Chi cuadrado

Se exploró la asociación entre cada una de las endocrinopatías con la afectación pulmonar medida por VEF₁ y la colonización pulmonar bacteriana, tablas 2 y 3. Si bien no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre las endocrinopatías estudiadas y el compromiso de la función pulmonar o la colonización bacteriana, si se

evidenció que la talla baja y el retraso puberal fueron más frecuentes en los niños con compromiso del VEF₁. También, la colonización pulmonar fue más frecuente en los pacientes con insuficiencia/deficiencia de vitamina D.

Con respecto al tratamiento de la talla baja, 3 pacientes tenían confirmación bioquímica de deficiencia hormonal por test de clonidina y recibían hormona de crecimiento humano recombinante (rhGH) a una mediana de dosis de 35 mcg/kg/día. De los 7 pacientes diagnosticados con hipotiroidismo, 6 tenían hipotiroidismo subclínico, 5 de ellos recibían suplencia con levotiroxina por presentar hipocrecimiento (talla baja con velocidad de crecimiento deficiente) y un paciente tenía hipotiroidismo primario.

De los 87 pacientes, 70 (80.5%) recibieron tratamiento con corticoides inhalados o sistémicos, 6 niños recibieron dosis suprafisiológica de corticoide oral por más 2 semanas consecutivas, 40 niños (46%) recibieron esteroide inhalado a dosis altas por más un año, 30 (75%) recibieron dipropionato de beclometasona, 7 propionato de fluticasona y 3 budesonida.

Todos los pacientes diagnosticados con insuficiencia suprarrenal tenían como factor de riesgo el uso prolongado de glucocorticoides orales y/o inhalados a dosis altas; la mitad de ellos recibían oral a dosis suprafisiológica por más de 2 semanas consecutivas, el resto recibían ICS a dosis altas por más de un año.

Discusión

Los avances en la atención médica y nutricional de los pacientes con FQ han dado lugar a un aumento de la esperanza de vida en los últimos años, por esta razón, un mayor número de pacientes desarrollan comorbilidades endocrinas relacionadas con la enfermedad (2). En el presente estudio se evaluaron las alteraciones del crecimiento lineal y la pubertad, la insuficiencia/deficiencia de vitamina D, la enfermedad ósea relacionada con la FQ y las alteraciones en la función suprarrenal y tiroidea. Se encontró una alta frecuencia de endocrinopatías dentro de la población evaluada, con una frecuencia similar a la reportada en estudios a nivel mundial.

La insuficiencia/deficiencia de vitamina D fue la endocrinopatía más frecuentemente encontrada en concordancia con estudios previos, sin embargo, los resultados no son comparables dada la disparidad en cuanto a población y metodología. En un estudio retrospectivo que evaluó 101 niños, adolescentes y adultos jóvenes con FQ, se documentó insuficiencia y deficiencia de vitamina D definidas como concentraciones de 25(OH)D < 30 ng/mL y <11 ng/mL respectivamente, en el 90% y 7% de los pacientes (21).

En nuestra cohorte, se describió con mayor frecuencia niveles deficientes de vitamina D posiblemente porque se utilizó un punto de corte más alto para definir la deficiencia de vitamina D (<20ng/mL). Resultados similares a los nuestros fueron reportados por Aziz y colaboradores quienes evaluaron retrospectivamente 69 niños con FQ, el 40,5% tenían deficiencia de vitamina D y el 31,8% tenían insuficiencia para un total de 72% de la

población con niveles de vitamina D por debajo de 30ng/ml (22). Sin embargo, existe discrepancia entre los resultados de los diferentes estudios secundario a múltiples factores que determinan niveles subóptimos de vitamina D como la ingesta nutricional deficiente, la disminución de la actividad al aire libre, la alteración de la hidroxilación de la vitamina D, el uso de corticoides y la disminución de la absorción intestinal secundaria a insuficiencia pancreática exocrina (23). En nuestra población todos los sujetos tenían insuficiencia pancreática exocrina con un porcentaje importante de pacientes reportados con desnutrición y uso crónico de glucocorticoides.

En cuanto al tratamiento con vitamina D, nuestros hallazgos demuestran que los niveles subóptimos de 25(OH)D persisten a pesar de la suplementación con las dosis recomendadas por la *Cystic Fibrosis Foundation* (17). Estos datos concuerdan con los hallazgos de Siwamogsatham y colaboradores, quienes reportaron que la duplicación de la dosis de suplementación de vitamina D sólo aumentó modestamente las concentraciones séricas de 25(OH)D, lo que sugiere que los pacientes con FQ pueden necesitar dosis aún más altas para superar la malabsorción de grasas sumado a una posible falta de adherencia al tratamiento (24).

La segunda endocrinopatía en frecuencia fue la talla baja. En un estudio que evaluó el estado de crecimiento en 13,116 niños (rango de edad de 0 a 18 años) atendidos en centros acreditados por la *Cystic Fibrosis Foundation* en los Estados Unidos para el año 1993, el 22% estaban por debajo del percentil 5 de altura para la edad utilizando referencias de crecimiento del Centro Nacional de Estadísticas de Salud/Centros para

el Control de Enfermedades (CDC) (25). También, observaron diferencia de sexo significativa en la incidencia de retraso del crecimiento (talla para la edad <percentil 5) durante la adolescencia: los niños de 11 a 14 años mostraron una menor incidencia de retraso del crecimiento (19 %) en comparación con las niñas (29 %), mientras que la tendencia opuesta se observó entre los 15 y los 18 años (34 % en pacientes masculinos frente a 28 % en pacientes femeninas) (25) Encontramos una mayor frecuencia de talla baja en nuestra cohorte a pesar de presentar menor porcentaje de desnutrición (21% en mayores de 5 años y 6.2% en menores de 5 años) comparado con el estudio anterior que reportó un peso para la edad <percentil 5 en el 47% de los lactantes y 34% de los adolescentes (25). Podría existir una contribución de otros factores relacionados con el crecimiento que expliquen una mayor frecuencia de talla baja en nuestra población como la malabsorción de grasas y micronutrientes, infección crónica y tratamiento crónico con glucocorticoides que fueron frecuentes (25). Además, existen datos que apoyan la relación de talla baja con retraso puberal en población masculina. Landon y colaboradores evaluaron la tasa de crecimiento y el estado puberal de 54 hombres adolescentes y adultos jóvenes con fibrosis quística de los cuales 39% estaban por debajo del percentil 5 de altura y 28% entre las edades de 14 y 18 tenían retraso en el desarrollo puberal (26). La frecuencia de talla baja y pubertad retrasada en nuestro estudio fue similar a la descrita, con una mayor afectación del sexo masculino posiblemente explicado por un mayor compromiso por desnutrición, que fue tres veces mayor en los hombres comparado con las mujeres. Los datos más nuevos en cohortes más recientes de pacientes con FQ muestran una normalización del momento puberal que puede ser secundario a una mejor nutrición (27). Sin embargo, la mayoría de nuestros pacientes eran de estratos socioeconómicos bajo y medio con una proporción

importante de residentes en zona rural con dificultades económicas y administrativas para el acceso a suplementos nutricionales y un aporte calórico insuficiente.

Dentro de las posibilidades de intervención para la talla baja en los niños con FQ se describe el uso de rhGH. En esta serie, solo tres pacientes con talla baja y confirmación bioquímica de deficiencia de hormona del crecimiento recibían suplencia con rhGH. Existen datos que apoyan su uso para el mejoramiento no solo del crecimiento lineal sino también de la función pulmonar, la salud ósea y la masa corporal magra. Una revisión sistemática incluyó ocho ensayos controlados aleatorios del tratamiento con rhGH en pacientes pediátricos con FQ (rango de edad, 5-23 años, n=291), la dosis de rhGH para la mayoría de los estudios fue de 0,3 mg/kg/semana y el tiempo total de tratamiento fue de 1 año (28). Durante el periodo de intervención la velocidad de crecimiento y la masa corporal magra aumentaron significativamente con el tratamiento en comparación con placebo (28). Sin embargo, aún existen discrepancias entre los hallazgos encontrados en los diferentes ensayos clínicos con respecto a la mejoría del VEF₁. Se requiere mayor evidencia sobre los beneficios del uso de rhGH como agente anabólico en pacientes con FQ, que permitan recomendar su uso por fuera del contexto de talla baja con déficit de GH. (28).

En cuanto a la enfermedad ósea relacionada con la FQ (CFBD), a pesar de no lograrse una tamización de la totalidad de la población, entre los niños que fueron tamizados con DXA la CFBD fue frecuente. En una revisión sistemática, menos del 5% de los niños con FQ tenían CFBD, pero esta proporción aumentó al 20% en la adolescencia, con un 55-65% de los pacientes mayores de 45 años afectados (29). Varios estudios han informado una DMO disminuida en niños y adolescentes con FQ (30–32), además, se ha informado

que la mineralización máxima se reduce significativamente en los adolescentes (33). Dentro de los factores que contribuyen a la aparición de enfermedad ósea en esta etapa se destacan la desnutrición, la insuficiencia/deficiencia de vitamina D, el uso de corticosteroides, la inactividad física, la inflamación pulmonar y el hipogonadismo (34). En nuestra cohorte, todos los pacientes tamizados con DXA eran adolescentes, tenían insuficiencia o deficiencia de vitamina D y recibían tratamiento crónico con esteroides, lo cual pudo contribuir a una mayor frecuencia de enfermedad ósea en esta población.

En relación a las alteraciones en la función suprarrenal, la glándula adrenal se afecta indirectamente secundario a la exposición prolongada a dosis suprafisiológicas de corticosteroides orales o a altas dosis diarias de ICS por tiempo prolongado afectando el eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal (HPA) y provocando síntomas de hiper o hipofunción suprarrenal (19).

Un estudio retrospectivo diagnosticó insuficiencia suprarrenal iatrogénica en el 20,5% de su cohorte. El uso de dosis altas de ICS (beclometasona >400µg y fluticasona >500µg al día), en especial fluticasona, parecieron ser los mayores factores de riesgo (35). El porcentaje de pacientes que fueron diagnosticados con insuficiencia suprarrenal en nuestra cohorte fue menor (12%), no obstante, similar a lo reportado por Prévaille-Ratelle y colaboradores quienes describen que solo el 8% de la población adulta con FQ presentaba insuficiencia suprarrenal sugiriendo un posible subdiagnóstico secundario a las dificultades en el reconocimiento y la falta de detección sistemática de esta entidad (36). En nuestro estudio, también se evidenciaron deficiencias en la tamización de la insuficiencia suprarrenal, la principal limitante encontrada fue la dificultad en la

interpretación de los resultados indeterminados al no contar con prueba de estimulación con ACTH que es la prueba confirmatoria. En nuestro medio, la falta de disponibilidad del análogo de ACTH por desabastecimiento, sumado a autorizaciones limitadas en número por parte del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos (INVIMA), dificultan la realización permanente de esta prueba.

Por último, la prevalencia de la disfunción tiroidea en pacientes con FQ sigue siendo controvertida, algunos estudios informaron una función tiroidea normal mientras que otros encontraron hipotiroidismo subclínico (37,38). Los valores séricos de triyodotironina (T3) a menudo disminuyen debido a la alteración de la conversión de tiroxina (T4) a T3 secundaria a enfermedades agudas y crónicas que se presentan con frecuencia en los pacientes con FQ. Naehrlich y colaboradores demostraron una alta prevalencia de hipotiroidismo subclínico (11,6%) y deficiencia de yodo (83,7%), que no estaban relacionados con la edad, la desnutrición o la función pulmonar (39). La ingesta dietética de yodo relativamente baja, la absorción reducida de yodo debido a la insuficiencia pancreática y la pérdida alta de yodo a través del sudor podrían explicar la alta prevalencia de deficiencia de yodo en la población con FQ (39). Nuestros hallazgos reflejan la presencia de hipotiroidismo subclínico en los niños con FQ, pero con frecuencia inferior a la reportada en estudios previos probablemente por una menor prevalencia de deficiencia de yodo en nuestra población. Según el último reporte de la Encuesta nacional de la Situación Nutricional (ENSIN) 2015, la deficiencia de yodo en niños colombianos de 1 a 4 años fue del 8,1 % y en niños de 5 a 12 años del 4,4 % (40).

Una alta frecuencia de endocrinopatías en la población pediátrica con FQ resalta la importancia de un enfoque multidisciplinario para su búsqueda activa e intervención oportuna como parte de una atención médica de alta calidad (1).

Un estudio publicado recientemente describe que la integración de un endocrinólogo pediatra en una clínica de FQ aumentó de forma significativa la tamización mediante prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) y DXA del 7% al 65% ($p < 0,0001$) y del 6% al 63% ($p = 0,0011$), respectivamente. Además las condiciones endocrinas bajo evaluación y/o manejo aumentaron sustancialmente. Las más comunes fueron insuficiencia/deficiencia de vitamina D (37,2%), alteración en el metabolismo de la glucosa (36,8%) y retraso en el crecimiento (15,7%) (41). En el presente estudio, la mayoría de los niños fueron evaluados en conjunto durante la consulta multidisciplinaria de FQ compuesta por nutrición, neumología, gastroenterología y endocrinología pediátricas, este abordaje permitió optimizar la detección y el tratamiento de las complicaciones endocrinas en nuestra cohorte. Sería interesante comparar los resultados antes y después de la implementación de la consulta multidisciplinaria para objetivar un incremento en la tamización y el diagnóstico de endocrinopatías en la población de niños con FQ.

Endocrinopatías y su relación con la función y colonización pulmonar.

Previamente se ha descrito cómo las enfermedades crónicas de la infancia se relacionan con un retraso puberal y en el crecimiento, condición que también se ha informado con alta frecuencia (1) en la población con FQ. Existen datos que soportan una relación bidireccional entre la talla baja y el retraso puberal con la afectación pulmonar en los

pacientes con FQ, es así como un mayor compromiso de peso y talla durante la niñez temprana se asocian con una función pulmonar más comprometida en etapas posteriores e incluso una mayor gravedad de la enfermedad pulmonar (42). Por otro lado, los niños con FQ con una función pulmonar más gravemente afectada, presentan una disminución en la velocidad de crecimiento en la etapa puberal (43). Además, se ha demostrado que la intervención temprana para optimizar el crecimiento presenta un impacto positivo en la función pulmonar (44). En este estudio, no se logró demostrar una asociación estadísticamente significativa entre la talla baja y el retraso puberal con la alteración en la función pulmonar, aunque es llamativo como ambas condiciones fueron mucho más frecuentes en los pacientes con compromiso del VEF₁.

Por otra parte, algunos datos sugieren una relación clínica entre los niveles séricos de 25(OH)D y las exacerbaciones pulmonares en pacientes con FQ (45–47), sin embargo, la asociación entre el estado de la vitamina D y la función pulmonar es menos clara (48,49). En un estudio transversal de 377 pacientes con FQ menores de 21 años, el 65% tenían niveles insuficientes de vitamina D y en un 23% de los casos, eran inferiores a 20 ng/ml. El 61% de los pacientes tenían colonización crónica por al menos un microorganismo siendo los más frecuentes *S. Aureus* y *Pseudomonas sp.* Se presentó una correlación inversa entre los niveles de vitamina D con el número de colonizaciones pulmonares y la colonización por *S. Aureus* en <6 años y por *Pseudomonas sp.* en los mayores de esa edad, incrementaban el riesgo de presentar niveles insuficientes de vitamina D (14).

En contraste, en un metanálisis publicado recientemente donde se incluyeron 6 ensayos controlados aleatorizados que compararon la administración de suplementos de vitamina

D con placebo en pacientes con FQ (rango de edad, 7-43 años, n=202), encontraron que los aumentos significativos de los niveles séricos de 25(OH)D no influyeron en la función pulmonar o la colonización pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa* (50). Nuestros datos, tampoco arrojaron una asociación significativa entre la colonización pulmonar bacteriana y el compromiso de la función pulmonar con la insuficiencia/deficiencia de vitamina D, sin embargo, la colonización pulmonar fue más frecuente en los pacientes con insuficiencia/deficiencia de vitamina D con *Pseudomonas* y *S Aureus* como los microorganismos más frecuentes. Como se mencionó anteriormente, el comportamiento de la vitamina D es muy variable en los pacientes con FQ y depende de múltiples factores, por lo cual se requieren estudios analíticos con un periodo de seguimiento prolongado que permitan documentar resultados importantes a largo plazo.

Con respecto a la CFBD, es usual que la osteopenia, la osteoporosis y las fracturas comiencen a una edad temprana (2,29), las cuales parecen estar asociadas con la gravedad y progresión de la FQ, la severidad del compromiso pulmonar y la desnutrición (51). En un estudio realizado por Stephenson y colaboradores demostraron que el VEF₁ y el IMC fueron predictores significativos de la DMO tanto en columna lumbar como en cuello femoral (52). De acuerdo con estos hallazgos, Neri y colaboradores encontraron una diferencia estadísticamente significativa en el valor medio de VEF₁ entre aquellos pacientes con DMO normal (70,6%; DE, 23,8%) y aquellos con DMO alterada (55,2%; DE, 25,6%; p 0,02) (53).

En contraste, no se encontró una asociación significativa entre la enfermedad ósea por DXA con el compromiso en la función pulmonar o la colonización bacteriana en nuestra cohorte. No obstante, se deben tener en cuenta que los estudios mencionados incluyeron

población adulta en quienes los valores de DMO tienden a ser menores con la edad (52,53). Además, la naturaleza transversal del estudio no capta los cambios dinámicos en la DMO que son frecuentes durante la infancia y la adolescencia.

Referente al metabolismo fosfocálcico, se ha demostrado que los pacientes con FQ, incluso los que están clínicamente estables tienen un desequilibrio del recambio óseo, con una reabsorción ósea superior a la formación (54–57).

En un estudio reciente, Vallellano y colaboradores demostraron un aumento significativo de los niveles de PTH en pacientes con FQ comparado con controles sanos que no se asoció con aumento en los niveles de 1,25 vitamina D, lo que indica que los pacientes con FQ eran relativamente resistentes al efecto estimulador de la PTH sobre 1,25 vitamina D. Además, después de realizar un análisis de regresión múltiple se evidenció que la PTH y otros marcadores de resorción ósea como el telepéptido C- terminal (CTX) y la osteoprotegerina (OPG) fueron predictores significativos de la DMO en columna lumbar (58). En nuestro estudio los niveles séricos de PTH se encontraron dentro del rango de normalidad, ahora bien, acorde a lo reportado en el estudio anterior, los niños con enfermedad ósea por DXA presentaban niveles más altos de PTH y más bajos de 25(OH)D. También, se evaluaron los niveles séricos de FA en todos los pacientes como marcador de formación ósea, y se observó que estaban elevados en los niños con DXA alterada.

Previamente, Cobanoglu y colaboradores compararon 16 niños con FQ bien controlada con 16 niños sanos de un grupo control y demostraron niveles séricos totales de FA más altos en el grupo afectado por la enfermedad, estos datos apoyan un estado de mayor

remodelación ósea en los pacientes con FQ (34). Por el contrario, Aris y colaboradores sugieren que los niveles de FA pueden ser un marcador de formación ósea menos específico en la FQ, porque la obstrucción biliar puede elevar los niveles de FA hepática, que pueden reaccionar de forma cruzada con la FA específica del hueso (56). La utilidad de los marcadores de recambio óseo para la identificación de pacientes con riesgo de fractura en la práctica clínica aún es incierta. Dado que la osteoporosis es una afección silenciosa y no hay herramientas clínicas disponibles para evaluar la calidad ósea, la medición de la DMO por DXA se convierte en una herramienta fundamental para identificar a los pacientes antes de que ocurran fracturas (15,59).

En general, no identificamos asociaciones estadísticamente significativas entre la función y la colonización pulmonar con ninguna de las endocrinopatías. Una de las limitaciones más importantes fue la falta de información de los pacientes no tamizados que contribuyó a la falta de muestra con la presencia de hallazgos no significativos. Además, las barreras económicas y administrativas que limitan la realización de los estudios solicitados y la continuidad de los tratamientos establecidos en muchos de los pacientes, podrían generar sesgo de confusión aumentando o disminuyendo la prevalencia de endocrinopatías relacionadas a FQ. Sin embargo, aunque se encontraron limitaciones, este es el primer trabajo en nuestro medio que demostró una alta frecuencia de endocrinopatías en una población de niños con FQ.

Conclusión

Las comorbilidades endocrinas son frecuentes en los pacientes pediátricos con FQ. Este trabajo refuerza la importancia del seguimiento multidisciplinario de los pacientes

pediátricos con FQ, con el fin de identificar a los niños afectados y a aquellos más vulnerables para la toma de medidas preventivas, de tratamiento y de seguimiento adecuadas que permitan impactar en los desenlaces clínicos, la función pulmonar y la calidad de vida de este grupo poblacional.

Referencias

1. Blackman SM, Tangpricha V. Endocrine Disorders in Cystic Fibrosis. Vol. 63, Pediatric Clinics of North America. W.B. Saunders; 2016. p. 699–708.
2. 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.
3. Ratjen F, Döring G. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2003 Feb 22;361(9358):681-9.
4. Guía de Práctica Clínica para la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de Fibrosis Quística)Ministerio de Salud y Protección Social – Colciencias [Internet]. Guía de Práctica Clínica para la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de Fibrosis Quística. Instituto de evaluación tecnológica en salud. Colombia, 2014 Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/GPC-Fibrosis-Quistica-Completa.pdf>).
5. Sharma P, Sathe M, Savant A. Year in Review 2020: Multisystemic Impact of Cystic Fibrosis. 2021; Available from: <https://doi.org/10.22541/au.162282716.69313020/v1>
6. McCarthy C, O'Carroll O, Franciosi AN, McElvaney NG. Factors Affecting Prognosis and Prediction of Outcome in Cystic Fibrosis Lung Disease. In: *Cystic Fibrosis in the Light of New Research.* InTech; 2015.
7. Granados A, Chan CL, Ode KL, Moheet A, Moran A, Holl R. Cystic fibrosis related diabetes: Pathophysiology, screening and diagnosis. *Journal of Cystic Fibrosis.* 2019 Oct 1;18:S3–9.
8. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, et al. European cystic fibrosis society standards of care: Best practice guidelines. Vol. 13, *Journal of Cystic Fibrosis.* Elsevier; 2014.
9. Curvas OMS [Internet]. [cited 2022 Apr 13]. Available from: https://www.icbf.gov.co/sites/default/files/resolucion_no_2465_del_14_de_junio_de_2016.pdf
10. Resolución número 2465 del Ministerio de Salud y Protección social, 14 de junio de 2016.
11. Marshall WA, Tanner JM. Variations in the Pattern of Pubertal Changes in Boys. Vol. 45, *Archives of Disease in Childhood.* 1970.
12. Marshall WA, Tanner JM. Variations in Pattern of Pubertal Changes in Girls. *Arch. Dis. Childh.* 1969.
13. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *European Respiratory Journal.* 2005 Nov;26(5):948–68.
14. Jiménez DG, Codoceo RM, García MG, Arias MM, Beltrán MÁ, Romero RG, et al. Vitamin D and chronic lung colonization in pediatric and young adults cystic fibrosis patients. *Nutricion Hospitalaria.* 2015 Sep 1;32(4):1629–35.
15. Ullal J, Kutney K, Williams KM, Weber DR. Treatment of cystic fibrosis related bone disease. *Journal of Clinical and Translational Endocrinology.* 2022 Mar 1;27.
16. Dye AM, Nelson GB, Diaz-Thomas A. Delayed puberty. *Pediatric Annals.* 2018 Jan 1;47(1):e16–22.
17. Tangpricha V, Kelly A, Stephenson A, Maguiness K, Enders J, Robinson KA, et al. An update on the screening, diagnosis, management, and treatment of vitamin D deficiency in individuals with cystic fibrosis: Evidence-based recommendations from the cystic fibrosis foundation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2012 Apr;97(4):1082–93.

18. Salerno M, Capalbo D, Cerbone M, de Luca F. Subclinical hypothyroidism in childhood-current knowledge and open issues. Vol. 12, *Nature Reviews Endocrinology*. Nature Publishing Group; 2016. p. 734–46.
19. Rayas MS, Kelly A, Hughan KS, Daley T, Zangen D. Adrenal function in cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2019 Oct 1;18:S74–81.
20. GLOBAL STRATEGY FOR ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION [Internet]. Available from: www.ginasthma.org
21. Rovner AJ, Stallings VA, Schall JI, Leonard MB, Zemel BS. Vitamin D insufficiency in children, adolescents, and young adults with cystic fibrosis despite routine oral supplementation 1-3 [Internet]. Vol. 86, *Am J Clin Nutr*. 2007. Available from: <https://academic.oup.com/ajcn/article-abstract/86/6/1694/4649787>
22. Aziz DA, Fatima SK, Iftikhar H, Mir F. Vitamin D status and pulmonary exacerbations in children and adolescents with cystic fibrosis: Experience from a tertiary care center. *Lung India*. 2021 Jul 1;38(4):326–9.
23. Lark RK, Lester GE, Ontjes DA, Blackwood AD, Hollis BW, Hensler MM, Aris RM. Diminished and erratic absorption of ergocalciferol in adult cystic fibrosis patients. *Am J Clin Nutr*. 2001 Mar;73(3):602-6.
24. Siwamogsatham O, Dong W, Binongo JN, Chowdhury R, Alvarez JA, Feinman SJ, et al. Relationship between fat-soluble vitamin supplementation and blood concentrations in adolescent and adult patients with cystic fibrosis. *Nutrition in Clinical Practice*. 2014;29(4):491–7.
25. Lai HC, Kosorok MR, Sondel SA, Chen ST, FitzSimmons SC, Green CG, et al. Growth status in children with cystic fibrosis based on the National Cystic Fibrosis Patient Registry data: evaluation of various criteria used to identify malnutrition. *J Pediatr*. 1998 Mar;132(3 Pt 1):478-85. doi: 10.1016/s0022-3476(98)70024-1. PMID: 9544905. Vol. 132.
26. Landon C, Rosenfeld RG. Short stature and pubertal delay in male adolescents with cystic fibrosis. Androgen treatment. *Am J Dis Child*. 1984 Apr;138(4):388-91. doi: 10.1001/archpedi.1984.02140420054017. PMID: 6702792.
27. Goldsweig B, Kaminski B, Sidhaye A, Blackman SM, Kelly A. Puberty in cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2019 Oct 1;18:S88–94.
28. Thaker V, Carter B, Putman M. Recombinant growth hormone therapy for cystic fibrosis in children and young adults. Vol. 2018, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2018.
29. Paccou J, Zeboulon N, Combescure C, Gossec L, Cortet B. The prevalence of osteoporosis, osteopenia, and fractures among adults with cystic fibrosis: A systematic literature review with meta-analysis. *Calcified Tissue International*. 2010;86(1):1–7.
30. Gibbens DT, Gilsanz V, Boechat MI, Dufer D, Carlson ME, Wang CI. Osteoporosis in cystic fibrosis.
31. Douros K, Loukou I, Nicolaidou P, Tzonou A, Doudounakis S. Bone mass density and associated factors in cystic fibrosis patients of young age. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2008 Dec;44(12):681–5.
32. Sermet-Gaudelus I, Souberbielle JC, Ruiz JC, Vrielynck S, Heuillon B, Azhar I, et al. Low bone mineral density in young children with cystic fibrosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2007 May 1;175(9):951–7.
33. Buntain HM, Schluter PJ, Bell SC, Greer RM, Wong JCH, Batch J, et al. Controlled longitudinal study of bone mass accrual in children and adolescents with cystic fibrosis. *Thorax*. 2006 Feb;61(2):146–54.

34. Cobanoglu N, Atasoy H, Ozcelik U, Yalcin E, Dogru D, Kiper N, et al. Relation of bone mineral density with clinical and laboratory parameters in pre-pubertal children with cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*. 2009 Jul;44(7):706–12.
35. Woods CP, Argese N, Chapman M, Boot C, Webster R, Dabhi V, et al. Adrenal suppression in patients taking inhaled glucocorticoids is highly prevalent and management can be guided by morning cortisol. *European Journal of Endocrinology*. 2015 Nov 1;173(5):633–42.
36. Prévaille-Ratelle S, Coriati A, Ménard A, Bourdeau I, Tremblay F, Berthiaume Y. Adrenal Insufficiency in Cystic Fibrosis: A Rare Phenomenon? *Canadian Respiratory Journal*. 2018;2018.
37. De Luca F, Trimarchi F, Sferlazzas C, Benvenga S, Costante G, Mami C, Di Pasquale G, Magazzu G. Thyroid function in children with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr*. 1982 Jul;138(4):327-30.
38. Segall-Blank M, Vagenakis AG, Shwachman H, Ingbar SH, Braverman LE. Thyroid gland function and pituitary in patients with cystic fibrosis TSH reserve. 1981.
39. Naehrlich L, Dörr HG, Bagheri-Behrouzi A, Rauh M. Iodine deficiency and subclinical hypothyroidism are common in cystic fibrosis patients. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2013 Apr;27(2):122–5.
40. Ministerio de Salud de Colombia. Encuesta Nacional de la Situación Nutricional - ENSIN 2015 [Internet]. Disponible en: www.ensin.gov.co.
41. Darukhanavala A, Kremer T. Automatic referrals within a cystic fibrosis multidisciplinary clinic improve patient evaluation and management. *Journal of Clinical and Translational Endocrinology*. 2021 Mar 1;24.
42. Konstan MW, Butler SM, Wohl MEB, Stoddard M, Matousek R, Wagener JS, et al. Growth and nutritional indexes in early life predict pulmonary function in cystic fibrosis. *Journal of Pediatrics*. 2003 Jun 1;142(6):624–30.
43. Assael BM, Casazza G, Iansa P, Volpi S, Milani S. Growth and long-term lung function in cystic fibrosis: A longitudinal study of patients diagnosed by neonatal screening. *Pediatric Pulmonology*. 2009 Mar;44(3):209–15.
44. Lai HJ, Shoff SM, Farrell PM. Recovery of birth weight z score within 2 years of diagnosis is positively associated with pulmonary status at 6 years of age in children with cystic fibrosis. *Pediatrics*. 2009 Feb;123(2):714–22.
45. McCauley LA, Thomas W, Laguna TA, Regelman WE, Moran A, Polgreen LE. Vitamin D deficiency is associated with pulmonary exacerbations in children with cystic fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(2):198–204.
46. Simoneau T, Bazzaz O, Sawicki GS, Gordon C. Vitamin D status in children with cystic fibrosis: Associations with inflammation and bacterial colonization. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(2):205–10.
47. Jiménez DG, Codoceo RM, García MG, Arias MM, Beltrán MÁ, Romero RG, et al. Vitamin D and chronic lung colonization in pediatric and young adults cystic fibrosis patients. *Nutricion Hospitalaria*. 2015 Sep 1;32(4):1629–35.
48. Thursfield RM, Naderi K, Leaver N, Rosenthal M, Alton EFWF, Bush A, et al. Children with cystic fibrosis demonstrate no respiratory immunological, infective or physiological, consequences of vitamin D deficiency. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2018 Sep 1;17(5):657–65.
49. Lehoux Dubois C, Labrèche E, Boudreau V, Colomba J, Mailhot M, Lavoie A, et al. Extra-skeletal impact of vitamin D supplementation protocol in an adult population with cystic fibrosis. *Clinical Nutrition*. 2019 Aug 1;38(4):1666–71.

50. Juhász M, Varannai O, Emeth DN, Ocskay K, Szakacs Z, Kiss S, et al. Vitamin D supplementation in patients with cystic fibrosis: A systematic review and meta-analysis Establishment of patient-derived pancreatic cancer organoid using Endoscopic Ultra Sound-guided Fine Needle Aspiration.
51. Gore AP, Kwon SH, Stenbit AE. A Roadmap to the Brittle Bones of Cystic Fibrosis. *Journal of Osteoporosis*. 2011;2011:1–10.
52. Stephenson A, Jamal S, Dowdell T, Pearce D, Corey M, Tullis E. Prevalence of vertebral fractures in adults with cystic fibrosis and their relationship to bone mineral density. *Chest*. 2006;130(2):539–44.
53. Neri AS, Lori I, Taccetti G, Festini F, de Martino M, Masi L, Brandi ML. Alteration of bone mineral density in cystic fibrosis adults. *Chest*. 2006 Dec;130(6):1952-3; author reply 1953. doi: 10.1378/chest.130.6.1952. PMID: 17167027. CHEST [Internet]. 130:1952–3. Available from: www.chestjournal.org
54. Grey AB, Ames RW, Matthews RD, Reid IR. Original articles Bone mineral density and body composition in adult patients with cystic fibrosis. Vol. 48, *Thorax*. 1993.
55. Haworth CS, Selby PL, Webb AK, Dodd ME, Musson H, McL Niven R, et al. Original articles Low bone mineral density in adults with cystic fibrosis [Internet]. Available from: <http://thorax.bmj.com/>
56. Aris RM, Ontjes DA, Buell HE, Blackwood AD, Lark RK, Caminiti M, Brown SA, Renner JB, Chalermkulrat W, Lester GE. Abnormal bone turnover in cystic fibrosis adults. *Osteoporos Int*. 2002;13(2):151-7.
57. Baroncelli GI, de Luca F, Magazzù G, Arrigo T, Sferlazzas C, Catena C, et al. Bone Demineralization in Cystic Fibrosis: Evidence of Imbalance between Bone Formation and Degradation. *Pediatric Research* 1997 41:3 [Internet]. 1997 [cited 2022 Apr 13];41(3):397–403. Available from: <https://www.nature.com/articles/pr1997127>
58. Mora Vallellano J, Delgado Pecellín C, Delgado Pecellín I, Quintana Gallego E, López-Campos JL. Evaluation of bone metabolism in children with cystic fibrosis. Vol. 147, *Bone*. Elsevier Inc.; 2021.
59. Watts NB. Fundamentals and pitfalls of bone densitometry using dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). Vol. 15, *Osteoporosis International*. 2004. p. 847–54.

