

## ¿CUÁLES SON LAS CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS, CLÍNICAS Y DE LABORATORIO DE LOS PACIENTES INGRESADOS AL PROGRAMA NACIONAL DE FIBROSIS QUÍSTICA ATENDIDOS EN EL HOSPITAL HERNÁN HENRÍQUEZ ARAVENA DURANTE EL PERÍODO ENERO 2004 – MAYO 2009?.

Which are the epidemiological, clinical and of laboratory characteristics of paediatric patients admitted to the CF's National Program attended in HHA during Jan 2004 to may 2009 .

Isaac Silva López,<sup>1</sup> Bárbara Seiffert Uribe,<sup>1</sup> Gloria Retamal Valenzuela.<sup>2</sup>

(1) Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera, Temuco.

(2) Unidad de Enfermedades Respiratorias, Hospital Hernán Henríquez Aravena, Temuco.

*Correspondencia:*

*No registrada*

*Aprobado:*

*Marzo de 2010*

*Conflictos de interés:*

*El autor declara no tener conflictos de interés.*

*Rev Estud Med Sur 6(1):12-16.*

*DOI:*

### RESUMEN

**OBJETIVOS:** Conocer las características epidemiológicas, clínicas y de laboratorio de los pacientes seleccionados; **MÉTODO:** Revisión retrospectiva tipo descriptivo observacional de 13 fichas clínicas; **RESULTADOS:** Edad promedio: nueve años seis meses. El 69,2% es de sexo masculino. Predominio masculino en edades tempranas, y femenino en edades avanzadas. La ruralidad alcanza 30,7%. El 53,8% presenta comorbilidad. El 100% debutó con cuadros respiratorios recurrentes y el 61,5% con desnutrición. En el 23,1%, la última hospitalización correspondió a patologías sin relación con FQ. El test del sudor, estudio genético y radiografía de tórax fue aplicado al 100% al diagnóstico. El 53,8% presentó cultivos polimicrobianos. La complicación más frecuente fue RGE en un 15.3%; **CONCLUSIÓN:** Las características son similares a las del resto de pacientes del Programa Nacional de FQ.

**PALABRAS CLAVE:** Fibrosis quística, Infecciones respiratorias, Insuficiencia pancreática

## ABSTRACT

**OBJETIVOS:** To know the epidemiological, clinical and laboratory characteristics of selected patients; **METHOD:** Retrospective review using an observational descriptive type of 13 clinical files; **RESULTS:** Average age: 9 years 6 months. 69,2% are masculine. Masculine predominance to early ages and feminine to advanced ages. The rurality reaches the 30,7%. The 53,8% presents comorbidity. The 100% debuted with recurrent respiratory disease and 61,5% with malnutrition. In the 23,1%, the last hospitalization corresponded to pathologies without relation with the CF. The sweat test, genetic study and the chest X-ray was applied to 100% at the diagnosis time. The 53,8% presented polymicrobial cultures. The most frequent complication was GER in 15,3%; **CONCLUSION:** The characteristics are similar to those of the rest of patients of CF's National Program.

**KEYWORDS:** Cystic fibrosis; Respiratory infections; Pancreatic insufficiency

## INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística es un desorden multisistémico crónico, caracterizado por infecciones endobronquiales recurrentes, enfermedad pulmonar obstructiva progresiva e insuficiencia pancreática con malabsorción intestinal.<sup>1</sup>

Se transmite de manera autosómica recesiva, de tal modo que una pareja de portadores tiene una probabilidad de 25% de un hijo con FQ en cada embarazo. En Chile, de acuerdo con la mezcla racial existente y los estudios de las mutaciones, se estima una incidencia probable de 1 en 4 000 recién nacidos vivos, con aproximadamente 30-40 casos nuevos anuales.<sup>2</sup>

En los últimos años se ha registrado un aumento notable en el número de casos nuevos, sin embargo aún existe subdiagnóstico, que es superior a 50% estimándose en aproximadamente 60-80 los casos nuevos anuales.<sup>3,4</sup>

El defecto genético determina una alteración de la función del canal de cloro de la membrana celular, lo que lleva a la deshidratación de las secreciones de las glándulas exocrinas de las vías respiratorias, páncreas, intestino, vasos deferentes, etc. y a la eliminación de altas concentraciones de cloro y sodio en el sudor. El resultado final de la patología es el desarrollo de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia pancreática, desnutrición secundaria e infertilidad. Dado que el daño pulmonar se va produciendo progresivamente a partir del nacimiento, el diagnóstico precoz y el enfoque del manejo respiratorio y nutricional es crucial para mejorar el pronóstico de estos

pacientes.<sup>8,9</sup> Muchos pacientes presentan síntomas leves o poco frecuentes, por lo que el equipo de salud debe mantener un alto índice de sospecha ante la posibilidad de enfermedad, incluso cuando la clínica no sea la típicamente esperada.<sup>10</sup>

## MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio incluye a 13 pacientes pediátricos portadores de fibrosis quística (FQ) diagnosticados y tratados durante el período comprendido entre enero de 2004 a mayo de 2009. Se realizó una revisión retrospectiva de tipo descriptivo observacional de las fichas clínicas correspondientes a los pacientes incluidos en el Programa Nacional de Fibrosis Quística. El análisis fue llevado a cabo por los autores y supervisado por el docente médico a cargo del programa, que dan fe de la veracidad de los datos descritos.

Cabe mencionar, que el número original de fichas clínicas ingresadas en el programa era de 14, sin embargo uno de los pacientes fue ingresado al protocolo de trasplantes en el Instituto del Tórax de Santiago por lo que fue excluido del estudio. Por otro lado, dentro del período mencionado hubo un fallecimiento de uno de los pacientes, sin ser este motivo para la exclusión de su caso en el estudio.

Se evaluaron variables epidemiológicas como: edad, sexo, edad de diagnóstico y ruralidad; variables clínicas que incluyen: comorbilidad asociada, cuadro clínico de debut al momento del diagnóstico y causa y número de días de estadía del último ingreso hospitalario. Fueron analizados también exámenes de laboratorio y métodos complementarios de diagnóstico, tales como test del sudor (con el que se diagnosticó la FQ), estudio del

defecto genético, último cultivo de secreciones bronquiales y su tratamiento antibiótico, pruebas de imagenología como Radiografía y TAC de tórax y TAC de senos paranasales y espirometría.

Además fueron agregados los resultados de la evaluación antropométrica y el tratamiento con suplementos nutricionales realizados en el último control de cada paciente, cuando éste fue necesario.

Por último, se analizaron las complicaciones manifestadas por los pacientes durante el transcurso de la enfermedad.

## RESULTADOS

### Características epidemiológicas

Las edades actuales de los pacientes fluctúan entre un año 11 meses y 19 años, siendo la edad promedio de nueve años seis meses. El paciente fallecido se considera según la edad de su defunción.

En cuanto al sexo, el 69,2% de los pacientes son del género masculino y el 30,7% del femenino. Al analizar edad y sexo en conjunto, se pesquisararon los hallazgos expuestos en la tabla 1.

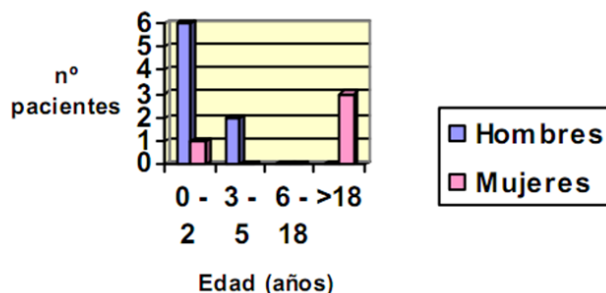
**Tabla 1.** Análisis del sexo y la edad de pacientes con FQ

Sexo	Rango de edad			
	0-3	4-12	13-18	>18
Masculino	3	4	2	0
Femenino	0	0	3	1

A partir de los datos publicados en la tabla, se aprecia que a edades precoces la patología es más prevalente en el sexo masculino, mientras que a edades más avanzadas hay un predominio del sexo femenino.

Al analizar las edades al momento del diagnóstico, es posible observar una distribución bimodal. Por un lado existe un grupo que fue diagnosticado antes de los tres años y que corresponde al 76,9% del grupo en estudio, mientras que el 23,0% restante fue diagnosticado después de los 13 años, siendo en su totalidad del sexo femenino. Cabe destacar que el 61,5% de los pacientes fue diagnosticado antes de los nueve meses de edad. En la siguiente Figura 1 se exponen los hallazgos mencionados.

**Gráfico 1.** Número de pacientes con FQ por edad.



Con respecto al lugar de residencia, el 30,7% vive en condiciones de ruralidad, definida en “función de la dispersión poblacional por área geográfica, o por la preeminencia de la agricultura como actividad económica”, según lo establece formalmente el Ministerio de Salud de la República de Chile. Del grupo restante, el 46,1% habita en la capital de la región.

### Características Clínicas

Del total de pacientes estudiados, el 53,8% presentan comorbilidad asociada manifestada desde antes del diagnóstico de la FQ, y que si bien no tiene relación con la FQ, pudo interferir en su diagnóstico y manejo. Dicha comorbilidad abarca un amplio espectro de patologías que se enumeran en la tabla 2.

**Tabla 2.** Comorbilidad y porcentaje de pacientes

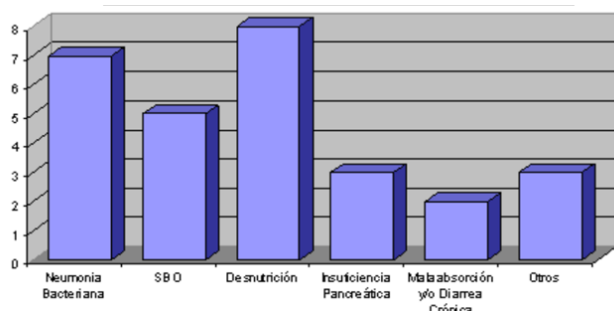
Comorbilidad	% pacientes (n=13)
Epilepsia y Retraso desarrollo psicomotor	15,3
Atopía y/o Asma bronquial	15,3
Otras	23,1

Es importante mencionar que el 23,1% de los pacientes padecen más de una comorbilidad, sin embargo estas fueron evaluadas de modo independiente al momento del estudio. Dentro del ítem “Otras”, están contenidas las patologías: Miocardiopatía dilatada, Estenosis hipertrófica de Píloro, Hipotiroidismo y Anorexia Nerviosa, presentadas cada una en un paciente respectivamente. En cuanto al cuadro clínico de debut, el 100% padeció cuadros respiratorios a repetición, correspondientes a Neumonía Bacteriana y/o Síndrome Bronquial Obstructivo de diversa gravedad. El 61,5% manifestó desnutrición, ya sea secundaria a malabsorción y diarrea crónica, o anorexia nerviosa en

un caso. Los datos mencionados, están expuestos en la figura 2.

Dentro de la clasificación de “Otros” se incluyen cuadros de Anemia Hemolítica, Ictericia Colestásica, Paro cardiorrespiratorio recuperado y Tapón Meconial. Frecuente es la asociación entre desnutrición y cuadro Respiratorio, o más aún, entre desnutrición, neumonía e insuficiencia pancreática. La situación se mantiene al analizar el motivo del último ingreso hospitalario en el que destaca nuevamente la sintomatología respiratoria, siendo la exacerbación por infección bacteriana la predominante.

**Gráfico 2.** Cuadro clínico de debut y número de pacientes que manifestó cada cuadro.



En el 23,1% de los casos, el motivo del último ingreso hospitalario correspondió a patologías sin relación con la FQ, entre ellas apendicectomía, aseo quirúrgico de quemadura y trastorno de conducta alimentaria (obs. anorexia nerviosa). El número de días del último ingreso hospitalario fue variable según cada paciente, oscilando entre 2 y 41 días según cada caso. En la tabla 3 se exponen el motivo de la última hospitalización y el número de días de estadía hospitalaria.

**Tabla 3.** Motivo último ingreso hospitalario y nº de días de hospitalización

Motivo último de ingreso	Nº de días promedio
Trastorno conducta alimentaria + Desnutrición	14
Exacerbación respiratoria	13,4
Quemadura AB	7
Apendicectomía	2

## Resultados de Laboratorio

Nota: Los resultados que fueron considerados en este ítem, pertenecen a los últimos estudios efectuados en este grupo de pacientes.

### Test del Sudor

El test del sudor fue efectuado en el 100% de los casos, estableciendo el diagnóstico y el posterior ingreso al programa nacional de FQ. Se realizó la técnica considerada de screening, que corresponde a la toma de muestra con sistema Macroduct® y medición del cloruro de sodio a través de conductividad. Los resultados al momento del diagnóstico y se exponen en la siguiente tabla 4.

**Tabla 4.** Resultados de diagnóstico del Test del Sudor

	<50 mEq/L	50-80 mEq/L	>80 mEq/L
NaCl	0	3	9
Cl	2	1	9

Es importante mencionar, que al analizar los resultados de este examen hubo dos pacientes que presentaron valores de NaCl limítrofes y de Cloro negativos, sin embargo, debido a la clínica altamente sugerente de desnutrición, malabsorción, SBO recurrentes, infecciones respiratorias repetitivas y alteraciones imagenológicas en la TAC) fue establecido el diagnóstico de FQ y fueron ingresados al programa para su posterior manejo. En cuanto a los demás casos, los resultados fueron categóricos para el NaCl y el cloro, coincidiendo con la presentación clínica y confirmando así el diagnóstico definitivo.

### Estudio Genético

El estudio genético fue realizado en el 100% de los casos, evidenciándose defectos en el 92,3% de ellos. En el 76,9% del total de los casos, la mutación encontrada fue DF508 (deleción del aminoácido fenilalanina en la posición 508 de la proteína CFTR), que corresponde al defecto genético más frecuente según lo expuesto en el Consenso Nacional de Fibrosis Quística. En el 15,3% la mutación fue diferente a DF508.

### Radiografía y TAC de Tórax

La radiografía de tórax fue ejecutada en el 100% de los casos, con hallazgos variables que van desde imágenes

sin lesiones aparentes hasta la evidencia de focos de condensación e infiltrados perihiliares bilaterales, en el curso de exacerbaciones respiratorias por infección.

La TAC de Tórax fue realizada en el 84,5% de los casos. Del total de las TAC, el 72,7% presentó bronquiectasias cilíndricas bilaterales, Otros hallazgos encontrados, en menor cantidad correspondientes al 9,1% para cada lesión, fueron: atelectasia masiva del pulmón derecho, hiperinsuflación pulmonar no atelectásica e inflamación inespecífica de la vía aérea.

#### *TAC de Senos Paranasales.*

La TAC de Senos Paranasales fue efectuada en el 30,7% los pacientes, de los cuales el 75% demostró alteraciones inflamatorias de ambos senos maxilares. El resto no presentó lesiones.

#### *Espirometría*

De los pacientes mayores de cinco años al 100% se les realizó espirometría. Las alteraciones encontradas correspondieron en el 75% a limitación obstructiva del flujo aéreo sin cambios posterior al broncodilatador, el 12,5% presentó una limitación mixta de predominio restrictivo que mejoró con broncodilatador. El restante 12,5% no mostró alteraciones.

#### *Microbiología*

El 53,8% de los pacientes presentó cultivos polimicrobianos. En el 23,1% de los casos aparecieron tres gérmenes o más. El germen más frecuentemente encontrado fue *Staphylococcus aureus* en un 76,9%, luego *Haemophilus influenzae* en un 30,7%. Le sigue *Streptococcus pneumoniae* presente en el 23,1% y *Klebsiella pneumoniae* en el 15,3% del grupo de pacientes. Otros gérmenes hallados fueron *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, *Serratia marcescens* y *Bordetella pertussis* en un 7,6% para cada uno respectivamente. En un 23,1% de los casos no se pudo hallar el germen causante del cuadro.

#### *Tratamiento Antibiótico*

Los antibióticos más usados fueron cloxacilina, cefotaxima y amikacina indicados en el 30,7% de los casos correspondientes a cultivos polimicrobianos o a *S. aureus* multirresistente, con buena respuesta al tratamiento. Cabe mencionar que este tratamiento fue aplicado en una infección por *S. aureus* debido a alergia a vancomicina.

Merece destacar también el caso del paciente fallecido, con cultivo positivo para *S. aureus* multirresistente que

fue tratado con tetraterapia compuesta por vancomicina, ceftazidima, amikacina y rifampicina. Otros antibióticos aplicados fueron amoxicilina + ácido clavulánico, clotrimoxazol, ceftriaxona, ceftazidima, cefadroxilo y ciprofloxacino.

#### *Características antropométricas*

Al evaluar las características antropométricas del grupo de pacientes en análisis, se encontraron los siguientes resultados:

**Tabla 5. Características antropométricas**

Etapa	% pacientes
Desnutrición	30,7
Riesgo de desnutrición	15,3
Normal	46,2
Sobrepeso	7,7
Obesidad	0

#### *Suplementos Nutricionales*

Al 100% de los pacientes analizados les fue indicado en el último control suplementos nutricionales, ya sea por presentar desnutrición o riesgo de padecerla. Fueron prescritos en todos los casos ADEK®, ENSURE®, ULTRASE® o CREON®, Zinc y Calcio.

#### *Complicaciones*

Las complicaciones que se manifestaron después de diagnosticada la enfermedad fueron: Reflujo Gastroesofágico en un 15,3%, Insuficiencia Respiratoria con requerimiento de oxigenoterapia domiciliaria durante la noche en un 7,7% y Diabetes Mellitus secundaria a insuficiencia pancreática en un 7,7% de los casos.

## **CONCLUSIÓN**

El diagnóstico y manejo oportuno de la enfermedad es un predictor importante de sobrevida en los pacientes con FQ. Al analizar la edad de diagnóstico de los pacientes ingresados al programa nacional de FQ se puede concluir que éste se hizo de manera oportuna.

En quienes no se realizó el diagnóstico precozmente fue

debido a comorbilidad asociada que ensombreció el cuadro, o simplemente a que el genotipo era de expresión más leve, sin tener una clínica florida como otros casos. La expresión fenotípica de la enfermedad varía ampliamente, dependiendo de la mutación o mutaciones presentes.<sup>7</sup>

Encontramos un predominio en el sexo masculino dato que no puede ser tomado como comparativo con sexo femenino debido al escaso número de pacientes que presentamos, lo cual no puede ser extrapolable a la realidad nacional, considerando el subdiagnóstico que existe con respecto a la enfermedad. En cuanto al cuadro clínico y laboratorio de los pacientes se puede decir que concuerda con lo encontrado en los estudios realizados donde las manifestaciones cardinales incluyen enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia pancreática exocrina y concentración elevada de electrolitos en el sudor.<sup>11</sup> Los pacientes estudiados se presentan con estas características ya sea en el debut o durante la evolución de la enfermedad. El promedio de sobrevida actual en Chile alcanza a no más de 12 años, lo que contrasta con lo observado en pacientes de países desarrollados que tienen un programa de manejo de la enfermedad y

llegan a un promedio de 35 a 40 años de vida, integrándose a una vida relativamente normal.<sup>5,6</sup> Gracias al seguimiento estricto de esta patología y al oportuno tratamiento de las complicaciones realizado en el Hospital Hernán Henríquez Aravena, encontramos que un 50% de los pacientes estudiados son mayores de 12 años.

Si el seguimiento continúa siendo estricto lograremos cifras de sobrevida y calidad de vida acorde con la realidad de países desarrollados.-

## REFERENCIAS

1. Cipolli M, Canciani M, Cavazzani M, et al. Ear disease is not a common complication in cystic fibrosis. *Eur Jediatr*. Mar 1993;152(3):265-6
2. Rommens JM, Jannuzzi MC, Kerem B, et al: Identification of the cystic fibrosis gene; Chromosome walking and jumping. *Science* 1989; 245: 1059-65.
3. Rosenstein B, Cutting G: The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. *J Pediatr* 1998; 132: 589-95.
4. Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium. Population variation of common cystic fibrosis mutations 2000; <http://www.sickkids.on/cftr/>
5. Ríos J, Orellana O, Aspillaga M, Avendaño I, Largo I, Riveros N: CFTR mutations in Chilean cystic fibrosis patients. *Hum Genet* 1994; 94: 291-4
6. Molina G, González F, Cave R, Deglin M, Milinarsky A, Carvallo P: Estudio genético molecular de la fibrosis quística en la V Región, Chile. *Rev Chil Pediatr* 2000; 71: 527.
7. Mickle, JE, Cutting, GR. Genotype-phenotype relationships in cystic fibrosis. *Med Clin North Am* 2000; 84:597.
8. Restrepo CM, Pineda L, Rojas-Martínez A, Gutiérrez CA, Morales A: CFTR mutations in three Latin American countries. *Am J Med Genet* 2000; 9: 277-9.
9. NIH. Genetic testing for cystic fibrosis. NIH Consensus Statement Online 1997 Apr 14-16; 15(4): 1-37.[http://odp.od.nih.gov/consensus/cons/106/106\\_statement.html](http://odp.od.nih.gov/consensus/cons/106/106_statement.html)
10. Ratjen F, Doring G. Cystic fibrosis. *Lancet* 2003; 361:681-9.
11. Zielenski J: Genotype and phenotype in cystic fibrosis: *Respiration* 2000; 67: 117-33.