

Caracterización de los pacientes con Fibrosis Quística diagnosticados por cloruros en Sudor

Characterization of patients with Cystic Fibrosis diagnosed through sweat chloride test

Sandra Gale,* Maynor Sabillón,** Julio Cesar Ortega Iglesias***

RESUMEN

Antecedentes y Objetivo: La Fibrosis Quística (FQ) es una enfermedad genética de herencia autosómica recesiva, caracterizada por disfunción de las glándulas de secreción exocrina. En Honduras no hay ningún tipo de revisión sobre este tema, por lo que se realizó este estudio con el objetivo de caracterizar los pacientes diagnosticados con FQ mediante prueba de Cloruros en Sudor. **Pacientes y Métodos:** Estudio descriptivo con enfoque cuantitativo, se revisaron expedientes clínicos y se aplicó un instrumento de 20 preguntas a pacientes en control médico, durante enero 2010 a junio 2015. **Resultados:** Se presentan cinco pacientes con diagnóstico de fibrosis quística. La edad al momento del diagnóstico varió de Recién nacido a 5 años; 2 de ellos con antecedentes familiares para dicha enfermedad. Al inicio de la enfermedad 3 tenían sintomatología respiratoria y digestiva. En relación a talla/edad al momento del diagnóstico, 4 se encontraban por debajo del percentil Z-3. La totalidad reportó cultivos positivos para *Pseudomona aureginosa*. Respecto al manejo terapéutico de los pacientes en la totalidad de ellos se indicó nebulizaciones con Salino hipertónico al 7%, Beta-2-agonistas, antibióticos sistémicos y suplementación enzimática y de vitaminas liposoluble. En 2 pacientes, se encontró la mutación $\Delta F508$ en el gen CFTR. **Conclusiones:** La Fibrosis Quística todavía es una patología en gran medida desconocida. Se recomien-

da implementar el tamizaje neonatal para ayudar al diagnóstico temprano y la prueba de cloruros en sudor en pacientes de mayor edad y con alta sospecha clínica de esta enfermedad.

PALABRAS CLAVE

Fibrosis Quística, cloruros, sudor.

SUMMARY

Background and Objective: Cystic Fibrosis is a genetic disease of autosomal recessive inheritance characterized by dysfunctional secretion of the exocrine glands. In Honduras there are no reviews of this topic, so this study was conducted to characterize patients diagnosed with cystic fibrosis through sweat chloride test. **Patient and Methods:** This is a descriptive study with a quantitative approach. Clinical records were reviewed and an instrument of 20 questions was applied to patients from January 2010-June 2015. **Results:** five patients diagnosed with cystic fibrosis are presented. The age at diagnosis ranged from newborn to 5 years; 2 of them with a family history of the disease. At the onset of the disease 3 had respiratory and digestive symptoms. In relation to height / age at diagnosis 4 were found below the Z -3 score. All cultures reported *Pseudomonas aeruginosa*. Regarding the therapeutic management of patients, all of them were nebulized with 7% hypertonic saline, beta-2-agonists, systemic antibiotics, and enzymes and fat-soluble vitamin supplementation were indicated. 2 patients out of 3 (67%) had mutations detected in the CFTR gene $\Delta F 508$. **Conclusions:** Cystic Fibrosis is a disease still largely unknown. Neonatal screening should be implemented to help the early diagnosis and sweat chloride test in older patients with high clinical suspicion of the disease.

* Médico residente de tercer año del posgrado de Pediatría. Universidad Nacional Autónoma de Honduras, Valle de Sula, UNAH-VS.

** Neumólogo Pediatra Hospital Nacional Dr. Mario Catarino Rivas (HNMCRC).

*** Neumólogo Pediatra HNMCRC

Dirigir correspondencia a: carolina_gale@hotmail.com

Recibido: 10 de noviembre 2015 Aprobado: 12 de diciembre 2016

KEYWORDS

Cystic Fibrosis, chlorides, sweat.

INTRODUCCION

La FQ constituye un importante problema pediátrico por la elevada y prematura mortalidad que la caracteriza, debido a la deficiente calidad de vida que genera en los enfermos y ausencia de un tratamiento curativo.⁽¹⁾ Las primeras descripciones de la FQ fueron realizadas por Fanconi, en 1936, y Andersen, en 1938. En 1959, Gibson y Cook publican la determinación de los electrolitos en el sudor como método diagnóstico.⁽²⁾ Recién en la década de 1980 se descubrió que el defecto fundamental se debe a la falla en la secreción celular de cloro.⁽³⁾ La FQ se debe a mutaciones en el gen regulador de la conductancia transmembranal de la fibrosis quística (CFTR-1), localizado en el cromosoma 7q31.2⁽⁴⁾ Hasta la fecha se han descubierto más de 1.400 mutaciones y 200 variables y polimorfismos diferentes causantes de la enfermedad. Su prevalencia varía ampliamente de acuerdo al grupo étnico y al área geográfica que se estudie.⁽⁵⁾

La mutación F508 es la más común, con una frecuencia global promedio de 66%, pero con notables diferencias étnicas que van desde 28% en Asia a 70% en los europeos del norte.⁽⁶⁾

En el pulmón, las vías aéreas son el sitio inicial de compromiso, con aclaramiento mucociliar anormal, infecciones a repetición, y bronquiectasias que llevan a una disfunción pulmonar progresiva y falla respiratoria. En el páncreas, la obstrucción de los conductos lleva a atrofia y a la necesidad de reemplazo enzimático pancreático en aproximadamente el 85% de los pacientes.⁽⁷⁾

La disfunción CFTR puede ser documentada por 3 aspectos: 1. Aumento de la concentración de cloro en el sudor, 2. Identificación de la mutación causante de la enfermedad en gen CFTR, y 3. Demostración de un transporte anormal de iones en el epitelio nasal.⁽⁸⁾

El tratamiento incluye nebulizaciones con salino hipertónico al 7% y beta-2-agonistas, antibióticos sistémicos e inhalados, suplementación vitaminas liposolubles y enzimas pancreáticas, antiinflamatorios, cortico-esteroides y lo nuevo son los fármacos reparadores de la proteína CFTR aprobados por la FDA en Julio del 2015.⁽⁹⁻¹¹⁾

En Honduras, desde el 2010 se empezó a realizar la prueba en sudor en el Centro de Neumología y Alergia (CNA). Se han diagnosticado 22 casos desde entonces pero no hay artículos reportados dichos casos. El objetivo del presente estudio fue caracterizar a los pacientes con fibrosis quística diagnosticados por medio de los cloruros en sudor y que realizan su control con médicos neumólogos del HNMCR.

PACIENTES Y METODOS

Se realizó un estudio descriptivo con enfoque cuantitativo en el Hospital Nacional Mario Catalano Rivas. El universo del estudio estuvo constituido por los pacientes con sospecha clínica de FQ referidos por médicos de hospitales tanto públicos como privados y que se les realizó la prueba de cloruros en sudor en el Centro de Neumología y Alergia (U=22).

Para el proceso de selección se le realizó la prueba de cloruros en sudor. Al obtener una prueba positiva se realizó una prueba confirmatoria por lo menos 3 meses después de haber realizado el diagnóstico inicial. El *test del sudor* es un procedimiento que se emplea en medicina con la finalidad de diagnosticar la FQ. Los electrolitos en sudor se obtuvieron por método de electro estimulación con pilocarpina. El resultado se obtuvo mediante la medición de la concentración de cloruros en el sudor y se interpretó de la siguiente manera: negativo con menos de 30mEq de cloruro por litro y no existe enfermedad, entre 30 a 60 mEq de cloruro por litro el resultado es dudoso, pero más de 60mEq de cloruro por litro el resultado es positivo y existe FQ.⁽⁴⁾ Se identificó además el tipo de mutación por medio de estudios de ADN.

La muestra son los pacientes con diagnóstico de FQ mediante prueba positiva de cloruros la muestra son los pacientes con diagnóstico en sudor.

Se incluyeron los pacientes con diagnóstico de FQ por prueba positiva de cloruros en sudor diagnosticados en el periodo entre enero 2010 – junio 2015, que estén en control en el HNMCR. Del total de pacientes 17 están en control en Instituto Nacional Cardiopulmonar en la ciudad de Tegucigalpa y los restantes 6 lo hacen con médicos del HNMCR.

Los criterios de exclusión fueron pacientes con prueba dudosa, que no tenían una segunda muestra confirmatoria o que mediante la inducción no se recolectó suficiente muestra para realizar la prueba. Se excluyó del estudio un paciente de los seis que cumplieron los criterios de inclusión por no habersele realizado la segunda prueba confirmatoria la muestra la constituyen 5 pacientes.

La recolección de la información se realizó bajo un proceso de entrevista con el paciente y revisión de expediente clínico.

Para el análisis de las historias clínicas de los 5 pacientes con diagnósticos de FQ durante el período del estudio se elaboró una ficha clínica con datos sobre la edad, sexo, lugar de procedencia, antecedente familiar, estado nutricional (evaluando peso/talla y talla/edad), hospitalizaciones, sintomatología respiratoria y/o digestiva, colonización bacteriana, terapéutica y mutación (estudio genético).

Para evaluar el estado nutricional con la puntuación Z se interpretó de la siguiente manera: en peso para la talla el resultado debajo de Z-2 se encuentra emaciado y Z-3 severamente emaciado. En talla para la edad debajo de Z-2 es baja talla y debajo de Z-3 baja talla severa.

Se realizó la tabulación y presentación de los datos en el programa Microsoft Excel versión 2013. Para el análisis de los datos se utilizaron

frecuencia, porcentajes.

RESULTADOS

De los 5 casos de pacientes estudiados, 4 (80%) fueron del sexo femenino y 1(20%) masculino.

La edad al momento del diagnóstico en 3 (60%) pacientes fue mayor de 1 año de edad. (Ver Tabla No. 1)

Tabla No. 1: Distribución de pacientes con Fibrosis Quística según la edad al diagnóstico

Edad	n	%
RN	1	(20%)
11 meses	1	(20%)
15 meses	1	(20%)
3 años	1	(20%)
5 años	1	(20%)

Fuente: Investigación Caracterización FQ confirmada test de cloruros en sudor, 2015

2 pacientes (40%) tuvieron el antecedente Familiar de FQ.

El tiempo transcurrido entre los primeros síntomas y el momento del diagnóstico comprendió menos de 1 año en 3 (60%) pacientes con FQ. (Ver gráfico No. 1)

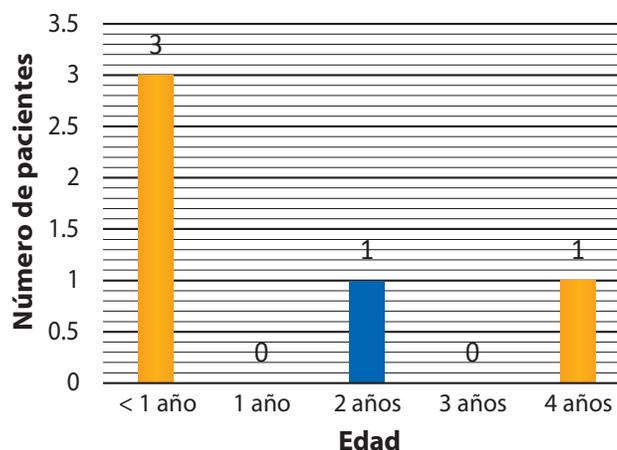


Gráfico No. 1: Tiempo de inicio de síntomas y diagnóstico FQ.

Fuente: Investigación Caracterización FQ confirmada test de cloruros en sudor, 2015

La forma clínica de presentación en 3 pacientes fue mixta, uno pulmonar y uno con forma digestiva.

Las manifestaciones clínicas pulmonares presentadas fueron; 4 pacientes con tos crónica y antecedente de pansinusitis y tres con disnea. (Ver gráfico No. 2)

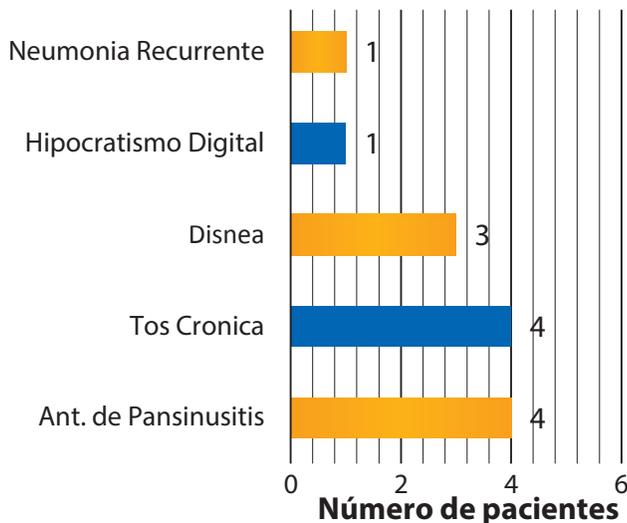


Gráfico No. 2: Manifestaciones clínicas pulmonares en pacientes con FQ.

Fuente: Investigación Caracterización FQ confirmada test de cloruros en sudor, 2015

Las manifestaciones clínicas digestivas encontradas fueron esteatorrea en la totalidad de los pacientes y dos pacientes con prolapso rectal. (Ver gráfico No. 3)

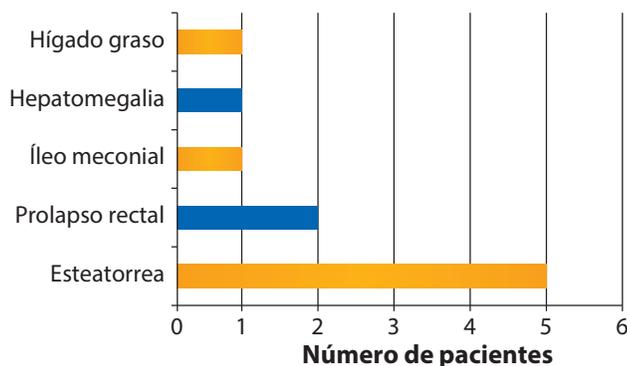


Gráfico No. 3: Manifestaciones clínicas digestivas en pacientes con FQ.

Fuente: Investigación Caracterización FQ confirmada test de cloruros en sudor, 2015

En relación a peso/talla por puntuación Z al momento del diagnóstico cuatro pacientes se encontraban debajo de la puntuación $Z < -1$ y uno debajo de $Z < -2$ (emaciado).

En relación a talla/edad al momento del diagnóstico 4(80%) se encontraron por debajo de la puntuación $Z < -3$ (talla baja severa) y un paciente debajo del $Z < -2$ (talla baja).

La colonización bacteriana en esputo fue reportada en 3 (60%) pacientes, los cuales en su totalidad fue por Bacilo Gram Negativo (*Pseudomonas aureginosa*).

Entre los estudios realizados para el diagnóstico de FQ, a la totalidad de los pacientes se les realizó los cloruros en sudor, resultando positivos. Entre otros estudios diagnósticos complementarios a 3 (60%) pacientes se les realizó estudio genético para establecer tipo de mutación; 2 de los cuales fue positivo para $\Delta F 508$ y un paciente obtuvo resultado positivo para FQ mediante tamiz neonatal.

Respecto al manejo terapéutico, en la totalidad de ellos se indicó nebulizaciones con Salino Hipertónico al 7%, nebulizaciones con Beta-2-agonistas, antibióticos sistémicos y la suplementación enzimática y de vitaminas liposolubles; 4(80%) pacientes fueron manejados con antibióticos inhalados, kinesioterapia respiratoria e inmunomoduladores; a un paciente se le indicó corticoides.

DISCUSION

La FQ constituye la principal causa de afección pulmonar crónica en los niños. Puede ser además, responsable de la mayoría de las insuficiencias pancreáticas exocrinas en los primeros años de la vida y con frecuencia también se asocia con limitaciones en el crecimiento.

Aunque es necesario recalcar que el tamaño de la muestra del presente estudio es muy reducido, se encontró que el 80% de los pacientes con FQ eran mujeres. A diferencia de otros

estudios realizados en América Latina, como en Cuba donde se encontró una incidencia de 60% en hombres⁽¹⁾ y en Costa Rica donde no hubo diferencia significativa entre el sexo.⁽⁷⁾

La mutación más frecuente en la población es la delta F 508. Su frecuencia es variable de acuerdo a la población aunque se han reportado valores promedio entre 48-50% en España; 66% en Cuba; 47.8% en México; 60.9% en Argentina; 35.4% en Brasil,^(12,13) similar a lo encontrado en este estudio donde se encontró una frecuencia de esta mutación, de 67%.

El intervalo antes de los primeros síntomas puede ser variable, pero generalmente comienza en etapas tempranas de la vida. La edad promedio al momento del diagnóstico en el presente estudio fue de 24.6 meses, la cual comparada con la informada en el CCF (Cystic Fibrosis Foundation) del 2003 que fue de 6 meses⁽¹⁴⁾ muestra una importante demora en la realización del diagnóstico, ya que el 40% de los pacientes presentaron por más de dos años los síntomas antes de llegar al diagnóstico de FQ, pudiendo suponer que el tamizaje neonatal, la educación a los profesionales de la salud sobre los signos y síntomas de la enfermedad y el acceso oportuno a los métodos diagnósticos son las acciones que en otros países han contribuido a la realización de un diagnóstico temprano y que en nuestro país el diagnóstico actual continúa realizándose básicamente por sospecha clínica.

La FQ es una enfermedad genética autosómica recesiva, cuya forma de presentación varía, sobre todo en dependencia de la edad, con predominio de la digestiva en los niños y de la respiratorio en los adultos.⁽⁴⁾ En este estudio la presentación clínica más frecuente fue la forma mixta en 60% de los pacientes. Evidenciando además que el tracto respiratorio y las complicaciones pulmonares son algo que también observamos en pediatría dominando en el 80% de los casos un cuadro clínico caracterizado principalmente por disnea, tos crónica y el

antecedente de pansinusitis.

En 10 a 20% de los pacientes, el íleo meconial puede ser la primera manifestación de la enfermedad,⁽¹⁵⁾ como lo encontramos en el presente estudio, además del prolapso rectal, fue un hallazgo frecuente, ya que la literatura internacional lo reporta con una prevalencia de hasta 20%⁽¹⁵⁾ por lo que deberíamos de considerarlo al momento de hacer diagnósticos diferenciales.

El retraso del crecimiento es frecuente y se produce por una combinación de factores; la detención o falta de progreso en la curva ponderal deben alertar al médico y cabe sospechar FQ.⁽¹⁶⁾ Así como lo observamos en relación a talla/edad donde nuestros pacientes se encontraban por debajo de $Z < -3$ (talla baja severa) en 80% al momento de realizar el diagnóstico. Sin apoyo nutricional muchos pacientes con FQ no parecen cubrir sus requerimientos; y siempre la relación talla/edad será la más afectada ya que, a diferencia del adulto, el niño tiene una velocidad de crecimiento variable hasta alcanzar la pubertad.⁽¹⁷⁾

La *Pseudomonas aeruginosa* es el patógeno de mayor relevancia en la FQ. Diversos estudios que analizan la respuesta inmune han documentado que esta aparece más temprano de lo que se sospechaba anteriormente: se han evidenciado anticuerpos positivos a los 15 meses de edad mientras que los cultivos de vía área inferior se tornan positivos a los 23 meses,⁽¹³⁾ por lo que no debe considerarse exclusiva de pacientes adultos y así se ve reflejado en nuestro estudio ya que el 60% de los pacientes presentaron dicha colonización.

La terapéutica que se emplea en la actualidad para el tratamiento de la fibrosis quística en Honduras es similar a los descritos internacionalmente, variando que hasta el año que se realizó este estudio la tobramicina inhalada aún no está disponible empleándose en cambio los viales de aminoglucósidos en forma nebulizada; los inmunomoduladores como la

azitromicina aportan un modesto beneficio a los niños con FQ, especialmente estando colonizados por *P. aeruginosa*,⁽¹⁸⁾ y aunque la FDA aprobó el uso de la combinación de Lumacaftor con ivacaftor (Orkambi), para los pacientes con FQ homocigotos para la mutación $\Delta F 508$ de igual o por encima de la edad de 12 años⁽¹¹⁾ este no está disponible en nuestro país.

En **conclusión**, la Fibrosis Quística todavía es una patología en gran medida desconocida. El personal de salud y la población general no conoce las consecuencias que realmente produce, siendo una enfermedad muy incapacitante en su evolución, tanto a nivel pulmonar como digestivo, pudiéndose adoptar medidas preventivas muy eficaces si se conoce sus síntomas y signos clínicos. Se observó que la

fibrosis quística va aumentando su incidencia a nivel mundial y en regiones de América Latina dado que se han mejorado la difusión sobre su existencia y los métodos diagnósticos por lo que el Gobierno de Honduras por medio de la Secretaria de Salud debería de implementar el tamizaje neonatal para ayudar al diagnóstico temprano de muchas enfermedades genéticas; y al menos proporcionar al paciente la oportunidad de realizársele la prueba de cloruros en sudor de manera hospitalaria y gratuita en pacientes de mayor edad con alta sospecha clínica de esta enfermedad.

Conflicto de Intereses:

Los autores manifiestan que durante la planeación y ejecución del presente trabajo de investigación, no se presentó conflicto de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dickinson Félix O, Batlle María del Carmen, Razón Behar Roberto, Ramos Carpenter Lidia Teresita, Pérez Monrás Miriam. Caracterización epidemiológica de pacientes pediátricos con fibrosis quística. Rev Cubana Pediatr [Internet]. 2005 Jun [citado 2015 oct 13]; 77(2): . Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312005000200001&lng=es.
2. González JA, Abreu G, Rodríguez F. Reseña histórica de la fibrosis quística y su estudio y tratamiento en Cuba. Rev Cubana de Pediatr [Internet]. 2014 [citado 2015 oct 13]; 86(4): 535-540. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v86n4/ped15414.pdf>.
3. Comité Nacional de Neumología de la Sociedad Argentina de Pediatría. Guía de diagnóstico y tratamiento de pacientes con fibrosis quística. Actualización. 2008: 1-64. Disponible en: http://sap.org.ar/docs/profesionales/consensos/consenso_fq_2014.pdf.
4. 12. 19. Largo I. Fibrosis Quística. Revista Pediátrica Electrónica [revista en internet]. 2009 [citado el 10 dic 2015]; 9(1): 1-17. Disponible en: http://www.revistapediatria.cl/vol6num1/pdf/2_FIBROSIS_QUISTICA.pdf.
5. Mañas Ruiz, Carmen María. Diario de una enfermedad crónica: vivencias de madres y niños con fibrosis quística. Biblioteca Las casas, 2009; 5(6). Disponible en <http://www.index-f.com/lascasas/documentos/lc0502.php>.
6. Lay-son R, Vásquez M, Manque P, Repetto G. Secuenciación del gen CFTR en un grupo de pacientes chilenos con fibrosis quística. Rev. chil. pediatr. [Internet]. 2014 Jul [citado 2015 oct 13]; 85(4): 448-454. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062014000400007&lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062014000400007>.

7. Murillo C, Gutiérrez J. Expresión fenotípica en pacientes con fibrosis quística. *Acta pediátr costarric* [Internet]. 2009 [citado 2015 oct 13]; 21(1): 26-32. Disponible en: <http://www.scielo.sa.cr/pdf/apc/v21n1/a04v21n1.pdf>.
8. Sociedad Española de Neumología Pediátrica, Grupo de trabajo Fibrosis Quística. Protocolo de diagnóstico y seguimiento de los enfermos con fibrosis quística. *An Esp Pediatr* [Internet]. 1999 [citado 2015 oct 13]; 50:625-634. Disponible en: <http://www.neumoped.org/docs/protocolo2.pdf>
9. Quintana E, Delgado I, Calero C. Tratamientos reparadores de la proteína CFTR en la fibrosis quística. *Arch Bronconeumol*. 2014; 50(4):146-150. DOI: 10.1016/j.arbres.2013.07.013
10. Claire E, Wainwright MB, Stuart Elborn, Bonnie, W Ramsey, Gautham Marigowda, et al. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med* 2015; 373(3): 220-231. DOI: 10.1056/NEJMoa1409547.
11. FDA. ORKAMBI (Lumacaftor/Ivacaftor) Treatment for Cystic Fibrosis. Boletín Julio 2015. Disponible en: <http://cysticfibrosisnewstoday.com/orkambi-lumacaftor-ivacaftor-vertex/>.
12. D'Alessandro Virginia, Rentería Fernando, Fernández Adriana, Martínez María I., Segal Edgardo. Comparación del estado clínico-funcional en niños con fibrosis quística detectados por pesquisa neonatal o por síntomas clínicos. *Arch. argent. pediátr*. [Internet]. 2009 Oct [citado 2016 Jul 22]; 107 (5): 430-435. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-00752009000500010&lng=es.
13. Collazo T. Fibrosis Quística: mutaciones más frecuentes en la población mundial. *Rev Cubana Invest Bioméd* [revista en la Internet]. 2008 Jun [citado 2015 Sep 07]; 27(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002008000200004&lng=es
14. Moreno Y, Sánchez D, Alemán P y Martínez R. Fibrosis quística neonatal. *Rev Esp Méd Quir* [revista en la Internet]. 2013 [citado 2015 Sep 07]; 18(1): 69-74. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=47326333010>.
15. Portuondo R, Fuentes G. Caracterización de la fibrosis quística en el primer año de vida. *Rev Cubana de Pediatr* [revista en la Internet]. 2014 [citado 2015 Sep 07]; 86(4): 423-432. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v86n4/ped03414.pdf>.
16. Lezana J. Fibrosis Quística: Guías Clínicas para el tratamiento y diagnóstico. Mexico: Intersistemas; 2008. Disponible en: http://fq.org.mx/home/data/docs/Fibrosis_Quistica.pdf.
17. Martínez-Costa C, Escribano A, Núñez Gómez F, García-Maset L, Luján J, Martínez-Rodríguez L. Intervención nutricional en niños y adolescentes con fibrosis quística: Relación con la función pulmonar. *Nutr. Hosp*. [revista en la Internet]. 2005 [citado 2015 Sep 07]; 20(3):182-19. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-1611200500040004&lng=es.
18. Vega L, y Sanchez I. Macrólidos en fibrosis quística: Pasado, presente y futuro. *Revista neumología Pediátrica* [revista en la Internet]. 2014 [citado 2015 Sep 07]; (2):90-94 Disponible en: <http://www.neumologia-pediatria.cl>.