

## Características clínicas y epidemiológicas de pacientes pediátricos con fibrosis quística en Panamá, de Enero 2008 a Diciembre 2017.

### Clinical and epidemiological characteristics of pediatric patients with cystic fibrosis in Panama, from January 2008 to December 2017.

**Autores:** Dra. Ana Karina Coronado <sup>1</sup>  
Dr. Ricardo Chanis <sup>2</sup>  
Dr. Luis Coronado <sup>3</sup>

Recibido para publicación: 06 Agosto 2019

Aceptado para publicación: 01 Septiembre 2019

#### Resumen

**Introducción:** La presente investigación plantea como objetivo principal, describir las características clínicas y epidemiológicas de la fibrosis quística (FQ) en Panamá, que nos permiten hacer el diagnóstico temprano y dar a conocer las características bioquímicas, fenotípicas y morbilidades asociadas para así poder mejorar las necesidades de los pacientes con esta enfermedad.

**Materiales y métodos.** Se realizó un estudio retrospectivo de los pacientes con diagnóstico de fibrosis quística entre el mes de enero 2008 a diciembre 2017, en los hospitales en Ciudad de Panamá: Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel, Hospital de Especialidades Pediátricas y en Chiriquí Hospital José Domingo de Obaldía previa aprobación de las autoridades correspondientes. Se analizaron las características demográficas, fenotípicas, resultados bioquímicos, complicaciones y tratamiento de pacientes con diagnóstico de fibrosis quística. Mediante un diseño descriptivo, se analizó la información de las mismas.

**Resultados.** El promedio de edad para el diagnóstico de fibrosis quística fue de 2.8 años. El 52% correspondía a sexo masculino y 48% a sexo femenino. El promedio de hospitalización previo al diagnóstico de fibrosis quística fue de 3.8. En el 72 % de los pacientes los primeros síntomas aparecieron antes del primer año de vida. En la mayoría de los pacientes las manifestaciones clínicas fueron una combinación de síntomas gastrointestinales y/o nutricionales y respiratorios (96 y 92% respectivamente). En el 44% de los pacientes se realizó examen genético molecular. De acuerdo con la clasificación del defecto genético, el 20 % de los pacientes eran del grupo delta F 508. La edad promedio de supervivencia es 8.2, años. Durante el período 2008-2017 se registraron 6 defunciones de pacientes con fibrosis quística, lo que corresponde a una tasa de letalidad del 22%.

**Conclusiones.** Los resultados de nuestro estudio mostraron condiciones tales como falla de medro, infecciones respiratorias recurrentes, esteatorrea como la forma de presentación clínica más frecuente. Encontramos correlación con la literatura con la presencia de manifestaciones respiratorias asociadas a compromiso nutricional. El genotipo no se hace a todos los pacientes, reconociendo la importancia de esta valoración por la disponibilidad y costos de las pruebas genéticas. A pesar del diagnóstico temprano, nuestros pacientes cursan con compromiso nutricional importante. En los últimos años se ha evidenciado una media de edad de diagnóstico más temprana comparada con años anteriores. Es necesaria la estandarización de pruebas diagnósticas y de seguimiento, puesto que no todos los pacientes cumplen en su totalidad con los criterios diagnósticos. En la actualidad, un alto índice de sospecha clínica es obligatorio para su detección e intervención inmediata del tratamiento hasta actualización de las instalaciones de diagnóstico.

**Palabras clave:** Fibrosis quística, falla para crecer, insuficiencia pancreática.

<sup>1</sup> Pediatra / Residente de Gastroenterología Pediátrica, Hospital del Niño Dr. José R. Esquivel. Panamá, correo electrónico: karina\_coronado@hotmail.com

<sup>2</sup> Pediatra Gastroenterólogo, Hospital del Niño Dr. José R. Esquivel. República de Panamá.

<sup>3</sup> Pediatra, Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel. Panamá, República de Panamá.

---

## Abstract:

**Introduction:** The main objective of the present investigation is to describe the clinical and epidemiological characteristics of cystic fibrosis (CF) in Panama, which allow us to make a nearly diagnosis and make known the biochemical, phenotypic and associated morbidities in order to improve the needs of the patients with this disease.

**Materials and methods.** A retrospective study of patients diagnosed with cystic fibrosis was conducted between January 2008 and December 2017, in hospitals in Panama City: Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel, Hospital de Especialidades Pediátricas Omar Torrijos Herrera and Hospital José Domingo de Obaldía, upon approval of the corresponding authorities. We analyzed the demographic, phenotypic characteristics, biochemical results, complications and treatment of patients diagnosed with Cystic Fibrosis. Through a descriptive design, the information of them was analyzed.

**Results.** The average age for the diagnosis of cystic fibrosis was of 2.8 years, 52% corresponded to male and 48% female. The average number of hospitalizations prior to the diagnosis of cystic fibrosis was 3.8. In 72% of the patients the first symptoms appeared before the first year of life. In the majority of patients, the clinical manifestations were a combination of gastrointestinal and / or nutritional and respiratory symptoms (96 and 92% respectively). Molecular genetics examination was performed in 44% of the patients. According to the classification of the genetic defect, 20% of the patients were from the delta F 508 group. The average age of survival is 8.2 years. During the period 2008-2017 there were 6 deaths of patients with cystic fibrosis, which corresponds to a case-fatality rate of 22%.

**Conclusions.** The results of our study showed conditions such as failure to thrive, recurrent respiratory infections, steatorrhea as the most frequent form of clinical presentation. We found correlation with the literature with the presence of respiratory manifestation associated with nutritional compromise. The genotype is not made to all patients, recognizing the importance of assessing the availability and costs of genetic testing. Despite early diagnosis, our patients have an important nutritional commitment. In recent years there is evidence of a lower age of diagnosis earlier compared with previous years. It is necessary to standardize diagnostic tests and follow-up, since not all patients fully meet the diagnostic criteria. At present, a high index of clinical suspicion is mandatory for early detection and immediate intervention of the treatment until updating of the diagnostic facilities.

**Key words:** Cystic fibrosis, failure to thrive, pancreatic insufficiency.

**Conflicto de interés:** Los autores declaran no tener conflictos de interés.

## Introducción

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad autosómica recesiva que afecta preferentemente a la población de origen caucásico. Su incidencia varía de 1 entre 3.000 a 1 entre 8.000 nacidos vivos. Una de cada 25 personas es portadora de la enfermedad. En Latinoamérica, la incidencia es menor y se estima en 1 de cada 5.000 a 8.000 recién nacidos vivos.<sup>1</sup>

Esta enfermedad está causada por la mutación en un gen que codifica una proteína reguladora de la conductancia transmembrana: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR). El gen, situado en el cromosoma 7, se aisló en 1989. Se ha reportado entre 1876 a 2027 mutaciones diferentes y alrededor de 200 polimorfismos en el gen CFTR. La mutación más frecuente, la AF508, se produce por la pérdida del aminoácido fenilalanina en la posición 508. Esta mutación representa el 70% de las mutaciones en europeos de origen caucásico. La naturaleza de las mutaciones se correlaciona con la gravedad de la alteración pancreática y el grado de anormalidad del cloro en el sudor. La relación entre el genotipo y el fenotipo pulmonar es menos patente probablemente debido a las modificaciones genéticas y a factores ambientales.<sup>1,2</sup>

Tiene múltiples manifestaciones que incluyen: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, malabsorción intestinal, alteración del contenido de electrolitos en el sudor, íleo meconial al nacimiento o intraútero, falla en el crecimiento, ocasionalmente cirrosis u otras formas de disfunción hepática o insuficiencia pancreática, infertilidad masculina debido a azoospermia, infecciones por *Staphylococcus aureus* o *Pseudomonas aeruginosa* en el tracto respiratorio. El diagnóstico es clínico y con al menos dos resultados positivos del test del sudor realizado por iontoforesis con pilocarpina (en valores >60 mmol/L).

La FQ es una enfermedad de prevalencia desconocida en nuestro país. Se cuentan con pocos trabajos nacionales; Cukier<sup>3,4</sup>, realiza revisión de los temas relacionados con avances en el manejo de la fibrosis quística y diagnóstico clínico y genético de la fibrosis quística. Díaz et al, reporta un caso de Síndrome de pseudo-Bartter como presentación inicial de fibrosis quística.<sup>5</sup> A pesar de la gran cantidad de información, no se encuentra en la literatura médica científica revisada hasta el momento, estudios que exponga el comportamiento o datos específicos en Panamá de esta patología.

El 8 de Enero 2007 se publica en Gaceta Oficial: 25708, la ley N°. 4 que crea el Programa Nacional de Tamizaje Neonatal, cuyo regente es el Ministerio de Salud (MINSa), con el objeto de detectar

enfermedades metabólicas o endocrinológicas en el recién nacido para disminuir la morbimortalidad y discapacidad infantil.

La misma declara obligatoria la toma de muestra para tamizaje neonatal en todas las instalaciones de salud, pública y privadas. En su fase inicial, incluyó las siguientes patologías: hipotiroidismo congénito, fenilcetonuria, galactosemia, glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, hemoglobinopatías e hiperplasia suprarrenal congénita. Se hace la salvedad de que el Órgano Ejecutivo queda facultado para ampliar el número y el tipo de enfermedades que deben ser detectadas a través de tamizaje neonatal.

Según la European Organisation for Rare Diseases, las enfermedades raras están caracterizadas por un gran número y amplia diversidad de desórdenes y síntomas que varían no solo de enfermedad a enfermedad, sino dentro de la misma enfermedad, afectando a los pacientes en sus capacidades físicas, habilidades mentales y en sus calidades sensoriales y de comportamiento.

La calidad de vida de los pacientes, con enfermedades raras, a veces se ve comprometida por falta o pérdida de autonomía, carencia de esperanza terapéutica y la carga psicosocial. La fibrosis quística entra en este grupo.

Con este estudio nos proponemos caracterizar algunos aspectos de la FQ, con el propósito de identificar la frecuencia de variables susceptibles de intervención.

## Material y métodos

Estudio descriptivo, retrospectivo sobre las características fenotípicas (clínicas) y epidemiológicas de pacientes con el diagnóstico de fibrosis quística ingresados en hospitales de tercer nivel en Panamá. Se analizaron variables demográficas propias de la patología, antecedentes y el tratamiento efectuado en pacientes con FQ en Panamá, durante el período de enero de 2008 a diciembre de 2017.

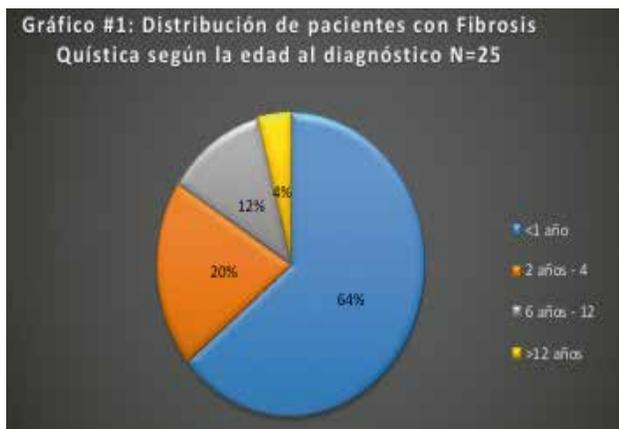
Se elaboró carta de autorización para la revisión de expedientes clínicos del Hospital Materno Infantil José Domingo de Obaldía localizado en la provincia de Chiriquí, con protocolo anexo para revisión. Se solicitó certificado de no objeción para revisión de expedientes clínicos en el Hospital de Especialidades Pediátricas de la Caja de Seguro Social en la ciudad de Panamá, con apoyo de un colaborador. Se solicitó aprobación del Departamento de Investigación y Comité de Bioética en Investigación del Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel.

Se incluyeron los pacientes con diagnóstico de fibrosis quística durante el período de enero de 2008 a diciembre de 2017 de los hospitales pediátricos "Dr. José Renán Esquivel", Hospital de Especialidades Pediátricas –Omar Torrijos Herrera (HEPOTH) ambos de la Ciudad de Panamá y el Hospital Materno Infantil José Domingo de Obaldía (HJDDO) ubicado en la provincia de Chiriquí.

Para la caracterización de las variables a evaluar de los pacientes con fibrosis quística en Panamá, se procedió a la revisión de expedientes clínicos. De acuerdo con la revisión de la literatura, se diseñó un instrumento para recolección de información (hoja de recolección de datos) acorde con las necesidades del estudio. El análisis estadístico se realizó con los programas Epi-Info y Excel y como procesador de textos se utilizó el programa Microsoft Word 2013.

## Resultados

Un total de 25 pacientes registrados con diagnóstico de fibrosis quística de Enero 2008 a Diciembre 2017 fueron incluidos en este estudio. El rango de edad para diagnóstico de los pacientes del sexo masculino fue de 4 meses a 10 años con promedio de 3.3 años y para los pacientes de sexo femenino el rango de edad fue de 1 mes a 13 años, con promedio de edad de 2.3 años, gráfico 1.



Fuente: Expedientes clínicos. Registro médicos del Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel, Hospital José Domingo De Obaldía, Hospital de Especialidades Pediátricas. Enero 2008 a Diciembre 2017.

El promedio de edad para el diagnóstico de fibrosis quística fue de 2.8 años. Siendo diagnosticado el 64% de los pacientes en el grupo de edad menor de 1 año. De ellos el 52% correspondía a sexo masculino y el 48% a sexo femenino. Promedio de edad actual en años fue de 9.6 años (0.9-26 años) Tabla 1.

En el período 2006-2010, 2011-2015 se presentó la frecuencia más elevada de diagnóstico de pacientes con fibrosis quística. En el año 2017, la edad media de diagnóstico fue de 0,8 meses.

**Tabla 1. Frecuencia de pacientes diagnosticados por año. Edad media de diagnóstico.**

Año	n	Edad media de diagnóstico (años)
1995-2000	2	1.5
2001-2005	4	1.2
2006-2010	6	17
2011-2015	8	2
2016	1	13
2017	4	0.8

El promedio de hospitalizaciones previas al diagnóstico de fibrosis quística fue de 3,8 hospitalizaciones.

El rango de aparición del síntoma inicial fue amplio desde el día 1 de nacido hasta los 13 años de edad (promedio de 4 meses). No se consignó este dato en los pacientes diagnosticados a los 4, 8, 9, 10 y 13 años. Algunas manifestaciones atípicas que alejaban la sospecha diagnóstica (diagnóstico por arriba de los 2 años): cuadros respiratorios recurrentes (manejados como Asma), acidemia propiónica y epilepsia, paciente manejado como Enfermedad inflamatoria intestinal, y paciente con sinusitis maxilar y antecedente familiar de muerte por causa desconocida. En el 72 % de los pacientes los primeros síntomas aparecieron antes del primer año. Con respecto a la procedencia, el 78% provenían de la provincia de Panamá seguido de un 28% que provenían de la provincia de Chiriquí y un 8% de las provincias de Los Santos, Coclé y la Comarca Ngäbe-Buglé respectivamente. Un 4% correspondió a un paciente procedente de El Salvador, gráfico 2.



Fuente: Expedientes clínicos. Registro médicos del Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel, Hospital José Domingo De Obaldía, Hospital de Especialidades Pediátricas. Enero 2008 a Diciembre 2017.

En la mayoría de los pacientes las manifestaciones clínicas fueron una combinación de síntomas gastrointestinales y/o nutricionales y respiratorios (96 y 92% respectivamente). Tres sujetos tenían historia familiar positiva de fibrosis quística. Con respecto a las características fenotípicas relacionadas a enfermedad sinopulmonar asociada, se encontró en el 92% de los casos. Del total de pacientes, 36% presentaban colonización crónica por *Pseudomona*.

Con respecto a las manifestaciones gastrointestinales y nutricionales, al momento del nacimiento se reportaron 4 casos (16%) con íleo meconial constituyendo la primera manifestación de la enfermedad. De estos 4 casos, solo se demostró mutación AF508 heterocigoto en un caso. El 72% de pacientes presentaron manejo con enzimas pancreáticas por Insuficiencia pancreática exocrina. La misma se confirmó en el 44% de los pacientes por medio de la determinación de elastasa fecal. El grado de insuficiencia pancreática en estos pacientes fue severa. Del total de los pacientes, 60% de los presentaban falla para crecer. Tamizaje neonatal que incluía prueba de Tripsina inmunoreactiva resultó positiva en 3 pacientes (12%), 1 realizado en el 2014 (valor no consignado), y los otros en el 2017 (149 ng/mL, 156 ng/mL respectivamente).

Pruebas genéticas de estos pacientes reportan mutación 3120+1G>A Homocigota, AF508 Heterocigoto, y gen CFTR-MLPA negativo (dosis normal del gen CFTR). En el 44% de los pacientes se realizó examen genético molecular. De acuerdo con la clasificación del defecto genético, el 20% de los pacientes eran del grupo delta F 508 y 8% del grupo 3120+1G>A Homo, 4% del grupo G542X homo. En el 68% de los casos no se pudo establecer el tipo genético hasta el momento del estudio. Del examen genético realizado en 3 pacientes (12%) resultó negativa para mutación, tabla 2.

**Tabla 2. Mutación causante de la fibrosis quística**

Mutación	n
Delta F 508	5
6542x	1
3120+1G>A Homo	2
Negativa	3
No se realizó	14
Total	25

Como observamos en la tabla 3 se muestran las pruebas diagnósticas realizadas a los pacientes, encontramos que el 76% de los casos la prueba de cloro en sudor consignada en el expediente. Con un promedio de verificación de 2 pruebas, con un rango de 1-3.

**Tabla 3. Pruebas diagnósticas.**

Pruebas diagnósticas	N= 25	Positivo
Test de cloro en sudor	19 (76%)	Con un promedio de verificación de 2 pruebas, (rango de 1-3).
Grasas en heces	15 (60%)	7 (46%)
Elastasa fecal	8 (32%)	<100 ug/dL (8)

- 4 pruebas de elastasa coincidían con Grasas positiva por Sudán
- 11 (44%) Diagnóstico Cl- sudor + p. genética + fenotipo
- 8 (32%) Diagnóstico Cl- sudor + fenotipo
- 76% de los casos cumplían con criterios diagnóstico para Fibrosis quística

### Complicaciones

El 52% de los casos cursaron por lo menos una complicación asociadas a la FQ (n=25). Entre estos pacientes las principales complicaciones incluyeron: Reflujo gastroesofágico (40%), hipertensión pulmonar (4%), sinusitis (4%), compromiso hepatobiliar (4%).

Por otra parte el 88% (n=22) recibían suplementación con enzimas pancreáticas, de estos un 44% con Insuficiencia pancreática severa demostrada por medición de elastasa o test de grasas en heces. Recibieron enzimas sin IPE demostrada un 36% y 2 pacientes con grasas negativo recibieron enzimas, lo que corresponde a un 8%.

La dosis de enzimas administrada a los pacientes fue en promedio 5.033 unidades de lipasa por kilogramo de peso. Una de las limitantes fue que en algunos casos no se registraba el peso al momento de iniciar dosis, lo que nos dificultó realizar el cálculo exacto de la dosis recibida.

El análisis del estado nutricional mostró un compromiso importante de la talla: 60% de los pacientes tuvo un z-score de talla/edad por debajo de -2 desviaciones estándar (<p5th)

La desnutrición global (definida por un indicador Peso/Edad por debajo de -2 desviaciones estándar) al momento del diagnóstico fue del 52%. Aunque según el indicador antropométrico Peso/Talla, el 40% de los pacientes estuvo en franca desnutrición (por debajo de -2 desviaciones estándar), estos indicadores no se pudo determinar en el 24% de los casos (Tabla 4). Con relación al IMC en los pacientes mayores de 2 años se encontró que el 8% se encontraba por debajo de -2 Desviación estándar, 4% por debajo de -3 desviaciones estándar.

**Tabla 4. Estado nutricional al momento del diagnóstico de los pacientes con fibrosis Quística según los indicadores antropométricos Peso/Edad, Talla/Edad, Peso/Talla.**

Percentiles OMS Pacientes <2 años n: 20	P/E	T/E	P/T
Normal p15-p85	1 (4%)	2 (8%)	4 (16%)
<p5	13 (52%)	12 (48%)	10 (40%)
>95	-	-	-
Sin datos	6 (24%)	6 (24%)	6 (24%)
2 años : n: 5	IMC		
>3			
>2	1 (4%)		
Mediana de O A 1	1 (4%)		
Debajo de -1			
-2	2 (8%)		
-3	1 (4%)		

La edad promedio de sobrevivida es 8.2, años, siendo el más pequeño de 9 m y la mayor de 26 años.

Durante el período 2008-2017 se registraron 6 defunciones de pacientes con fibrosis quística, lo que corresponde a una tasa de letalidad del 22%. El 75% correspondió a sexo femenino. Cabe destacar que se excluyeron 2 pacientes con diagnóstico de fibrosis quística fallecidos, ya que el expediente clínico no fue encontrado. Edad promedio de defunción: 11 años.

### Discusión

Existen antecedentes de estudios realizados en la década de los 80 que tenían como objetivo generar un registro de pacientes con fibrosis quística. Entre ellos podemos mencionar un estudio realizado por Macri y colaboradores<sup>6,7,8,9</sup>. Este estudio evaluó 414 niños durante un período de seguimiento de 21 años (1968-1988) y buscó establecer el perfil epidemiológico de estos pacientes. En estos estudios fue notoria la alta edad al diagnóstico, con una media de 3 y 4 años respectivamente.

En 1990 comenzó el Registro Latinoamericano de FQ, (REGLAQ) con la intervención voluntaria de médicos de la especialidad de varios países de Latino América. Se realizó un estudio retrospectivo evaluándose los datos de 1827 pacientes seguidos entre los años 1960 y 1989. Según este registro, en 1997 la edad media al diagnóstico era de 31 meses para la población argentina y una mediana de 47 meses. En nuestro registro el promedio de edad para el diagnóstico de pacientes con fibrosis quística fue menor (2.8 meses). La incidencia real de la FQ en países latinoamericanos no se conoce; sin embargo, aproximaciones derivadas de estudios en hispanos residentes en Estados Unidos sugieren 1 caso por cada 9000 ó 1 caso por cada 4.966, lo que refleja una incidencia menor que la de los países Anglosajones y de Europa del Norte.<sup>10,11</sup>

Ya se ha demostrado que los pacientes diagnosticados por presentación clínica después de los 2 meses de edad manifiestan los peores resultados clínicos a pesar de recibir niveles más altos de terapia a largo plazo por al menos 10 años.<sup>12</sup>

La edad de diagnóstico en nuestro país comparada con la informada en el CCF (del inglés, Cystic Fibrosis Foundation) más del 75 % de las personas con FQ se diagnostican antes de los 2 años, en nuestro caso 80% correspondió a pacientes diagnosticados antes de los 2 años, lo que muestra una importante avance la realización del diagnóstico temprano, pudiéndose suponer que este avance a largo plazo genere un impacto positivo considerable en el pronóstico de la enfermedad en nuestro medio.

En el 2002, Torres y colaboradores realizaron un estudio retrospectivo de todos los casos de FQ que ingresaron al Instituto de Salud del Niño, encontrando 42 casos registrados, pero se pudo hacer el análisis de 13 pacientes que cumplían los criterios del Consenso Americano de FQ, con un rango de edad de 1 mes hasta 9 años al momento del diagnóstico, siendo el 61% varones y el 100% de raza mestiza.<sup>13</sup> En nuestro caso no se presentó diferencia entre el género sexual en estos pacientes. Se presentaron 2 casos procedentes de la Comarca Ngäbe-Buglé, raza indígena de nuestra población. El resto era de raza mestiza.

El 50% de los pacientes con FQ presentan en la infancia compromiso respiratorio, falla para progresar o ambos. El tracto respiratorio casi siempre está involucrado en FQ, y las complicaciones pulmonares usualmente dominan el cuadro clínico. Los pacientes presentados por Torres D. y col, en su estudio publicado en el 2002, presentaron clínica el 100% con malnutrición y/o falla de crecimiento y 77% con problemas respiratorios.<sup>13</sup> En Panamá, al momento del diagnóstico la mitad de los pacientes presentaban desnutrición global. La falla de crecimiento todavía ocurre en esta población de pacientes a pesar de su diagnóstico tan temprano. Cabe destacar que no se pudo valorar en algunos casos la situación nutricional al momento del diagnóstico, el cual es factor importante y relacionado con el pronóstico, para el abordaje nutricional.

El inicio más temprano de la enfermedad se asocia con una mayor probabilidad de falla de crecimiento, demostrado en esta serie en donde el 64% de los pacientes fueron diagnosticados antes del año de edad y 60% presentaban falla para progresar al momento del diagnóstico. Es importante tener presente esta enfermedad cuando se trata de pacientes que presentan un amplio espectro de hallazgos clínicos de FQ, que en cierta medida son inespecíficos.<sup>14</sup>

Los resultados de varios estudios clínicos y longitudinales consistentemente apuntan a una fuerte influencia del crecimiento y la nutrición en la enfermedad pulmonar de la FQ. Estudios longitudinales apuntan a una ventaja de supervivencia para los pacientes con un status nutricional óptimo.<sup>15,16</sup>

Dado que temprano en la vida la deficiencia nutricional está determinada principalmente por la insuficiencia pancreática y malabsorción, se puede suponer que un apoyo nutricional agresivo con la administración de terapia de reemplazo de enzimas pancreáticas adecuada debe conducir tanto a un crecimiento y desarrollo dentro de lo normal como a una preservación de la función pulmonar.

El intervalo antes de los primeros síntomas puede ser variable, pero generalmente comienza en etapas tempranas de la vida. En los pacientes estudiados, más de la mitad presentó los primeros síntomas alrededor del año de edad, lo cual coincide con otro estudio realizado en Cuba donde el comienzo de los síntomas ocurrió igualmente durante la etapa de lactancia (70%).<sup>17</sup> Dickinson reporta para el 2005, un rango amplio: desde 1 mes de nacido hasta los 6 años de edad (promedio de 20,6 meses).<sup>18</sup>

De los pacientes a los cuales se introdujo como plan piloto la prueba de IRT (tripsina inmunoreactiva) en el tamizaje neonatal, cursan con manifestaciones respiratorias y gastrointestinales y en 2 se confirmó el diagnóstico con el estudio genético molecular y con diagnósticos a edades tempranas. La detección de recién nacidos en los Estados Unidos está asociada con diagnóstico a una edad media de 0.5 meses, mientras que la mediana de edad para el diagnóstico en pacientes con íleo no meconial es de 14.5 meses, en nuestro caso con diagnóstico más temprano antes de los 4 meses de vida.<sup>19,20</sup>

El tamizaje para FQ provee una oportunidad de maximizar el potencial clínico de los pacientes cuya supervivencia, de otra manera sería limitada a la adultez temprana. Las manifestaciones clínicas en los pacientes homocigotos para delta F50821 han sido extensamente estudiadas. Ellos generalmente tienen insuficiencia pancreática, de inicio temprano con concentraciones de cloruros en sudor marcadamente elevadas pero las manifestaciones pulmonares son ampliamente variables. Aquellos pacientes heterocigotos para  $\Delta$ F508 pero portadores de alguna otra de las 7 mutaciones más frecuentes poseen una amplia variedad de presentación clínica y en algunos casos son claramente diferentes a los patrones presentados por los pacientes homocigotas delta F508.

Los pacientes de nuestra serie con esta mutación, cursan con insuficiencia pancreática severa dentro de las manifestaciones gastrointestinales y presencia de *Pseudomona* a nivel pulmonar o con colonización crónica, lo que corresponde con la literatura.<sup>21,22,23,24</sup> Algunas de las otras mutaciones publicadas representan del 1 al 3 % de los cromosomas de FQ y son de particular importancia para el estudio de los portadores. Estas incluyen la G542X, la G551D, la R553X, la W1282X y la N1303K.<sup>25</sup>

La presencia de desnutrición en los pacientes con FQ se correlaciona con mayor compromiso pulmonar (medido como VEF1, CVF y puntajes radiológicos), mayor frecuencia de colonización por *Pseudomonas* y mayor mortalidad.<sup>26</sup> A pesar de ser la FQ una enfermedad multisistémica, las manifestaciones respiratorias son la principal causa de morbilidad y mortalidad, en esta serie presente en el 92% de los casos, con manifestaciones respiratorias solas, o acompañadas con infección por *Pseudomona*, colonización crónica y bronquiectasias, 60% con falla de medro asociada.

Uno de los primeros signos de FQ fue el íleo meconial, que varió de 8% a 20% en diferentes estudios.<sup>27,14</sup> En esta serie, 16% de los pacientes presentaron cuadros de íleo meconial, que orientaron a la sospecha o búsqueda de fibrosis quística asociada. Algunos autores mencionan que aunque el íleo meconial no tiene influencia sobre el resultado de presencia de FQ, puede atraer la atención de médicos profesionales a la sospecha de FQ, como causa relacionada a esta entidad y por lo tanto puede conducir al diagnóstico temprano y la intervención de tratamiento.<sup>28,29</sup>

Con respecto a las pruebas diagnósticas, la prueba de sudor se realizó en más de la mitad de los casos. Por otro lado, a un número bajo de pacientes se realizó prueba genética, teniendo en cuenta que las directrices internacionales de diagnóstico de la FQ recomiendan siempre realizar la prueba genética para confirmar la patología. El 76% de los casos presentaban criterios diagnósticos de Fibrosis Quística: características fenotípicas más pruebas diagnósticas.

En nuestra serie reportamos edad promedio de defunción de 11 años, comparado con Ecuador con edad promedio de defunción de 7.6 años. La edad promedio de supervivencia en Panamá fue de 8.2 años comparada con la serie de Ecuador es 9.6 años.<sup>30</sup> En regiones sin cribado neonatal, la interpretación clínica en conjunto con herramientas de detección para la identificación de pacientes con sospecha de FQ sería útiles.

Los resultados de nuestro estudio mostraron condiciones tales como falla de medro, infecciones respiratorias recurrentes, esteatorrea como la forma de presentación clínica más frecuente. Encontramos correlación con la literatura con la presencia de manifestaciones respiratorias asociadas a compromiso nutricional. El genotipo no se hace a todos los pacientes, reconociendo la importancia de la valoración de la disponibilidad y costos de las pruebas genéticas. A pesar de diagnóstico temprano comparado con otros países de Latinoamérica, nuestros pacientes cursan con compromiso nutricional importante. En los últimos años con la introducción de pruebas diagnósticas, se evidencia una media de edad de diagnóstico más temprana comparada con años anteriores.

Es necesaria la estandarización de pruebas diagnósticas y de seguimiento, puesto que no todos los pacientes cumplen en su totalidad los criterios diagnósticos. En la actualidad, alto índice de sospecha clínica es obligatorio para principios de detección e intervención inmediata del tratamiento hasta actualización de las instalaciones de diagnóstico. Confiamos en que este trabajo contribuya a la sensibilización de las entidades de salud, de manera que se mejore el acceso a pruebas genéticas y a la iontoforesis y la introducción por ley de la prueba de IRT en el tamizaje neonatal, y que se centralice la atención en instituciones especializadas en el manejo multidisciplinario de la FQ y se acceda de manera fácil y regular a los medicamentos.

Nos parece de gran importancia haber dado el paso para emprender un Registro Nacional de Fibrosis Quística en Panamá y, aunque es probable que el número de pacientes registrados aún no corresponda con el total de casos existentes en el momento, creemos que representa una buena proporción de los afectados en seguimiento. Muchas de las decisiones clínicas actuales han surgido de la observación e interpretación de las tendencias longitudinales del estado nutricional, la función pulmonar y la identificación microbiológica de la infección que se obtienen de estos registros. Sin embargo, de acuerdo a la opinión de expertos, deben mejorarse la estandarización en la recolección de datos.

### Limitaciones del estudio

Este es un estudio descriptivo, que se limita a la identificación y descripción de un conjunto de casos clínicos que han aparecido en un intervalo de tiempo. La principal limitación del estudio es que únicamente se obtuvo información completa de 18 de 25 pacientes, lo que puede afectar las conclusiones del estudio. No pudimos revisar los expedientes clínicos de dos defunciones de pacientes con diagnóstico de fibrosis quística.

### Agradecimiento

Al Dr. Ricardo Chanis por el apoyo brindado como asesor clínico de esta investigación. Al Dr. Luis Alberto Coronado, por su orientación y atención a las consultas sobre metodología. Al Dr. Roderick Bejarano por su colaboración en el Hospital de Especialidades Pediátricas Omar Torrijos Herrera. Al Departamento de Docencia y REGES del Hospital José Domingo de Obaldía.

### Referencias

- Vásquez Sagra C, Jurado Hernández J, Barón Puentes O, Medina M, Dueñas E. Fibrosis quística. Perspectiva Neumológica. 2011; 11 (1): Disponible en: <http://www.neumologica.org/Archivos/perspectiva/PERS%20NEUMO%20VOL%2011%20N%201.pdf>
- Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo MD. Tratado de Fibrosis quística. Editorial Justim S.L. 2012 Madrid.
- Cukier AG. Avances y manejos de la fibrosis quística. *Pediátr Panamá* 1998; 27 (1): 36-38
- Cukier AG. Diagnóstico clínico y genético de la fibrosis quística. *Pediátr Panamá* 1997; 26 (1): 18-20
- Díaz V. Síndrome de pseudo-Bartter como presentación inicial de fibrosis quística. *Pediátr Panamá* 2017; 46 (3): 21-29
- Macri CN, Gentile AS, Manterola A et al. Estudio Clínico Epidemiológico Latinoamericano de Fibrosis Quística. *Rev Arch Arg Pediatr* 1992; 90 (2): 111-118.
- Registro Argentino de Fibrosis quística año 1997. <http://www.fqargentina.org.ar/leer.php/55>
- Registro Latinoamericano de Fibrosis Quística 1997.
- Grebbe TA, Doane WW, Richter SF, Seltzer WK, Jain KD. A rational approach to cystic fibrosis mutation analysis in Hispanics: reply to Arzimanoglou et al. *Am J Hum Genet* 1996; 59 (1): 269-72.
- Pivetta OH, Macri CN. Newborn screening meconium BM test for Cystic Fibrosis. First Latin American CF Congress B. Aires, 1986
- Torres, Daniel. Estudio clínico epidemiológico de la fibrosis quística en el Instituto de Salud del Niño, Lima 1991 - 2001. *Paediatrica* 2002; 4(3): 7-15.
- Bodewes FA, Verkade HJ, Taminiau JA et al. Cystic fibrosis and the role of gastrointestinal outcome measures in the new era of therapeutic CFTR modulation. *J Cyst Fibros*. 2015;14(2): 169-177. doi: 10.1016/j.jcf.2015.01.006
- Corey M, McLaughlin FJ, Williams M, Levison H. A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. *J Clin Epidemiol* 1988; 41(6): 583-91.

14. Beaudet AL. Genetic testing for cystic fibrosis. *Pediatr Clin North Am* 1992 ; 39 (2): 213-228.
15. Lai HC, Corey M, Fitz Simmons S, Kosorok MR, Farrell PM. Comparison of growth status of patients with cystic fibrosis between the United States and Canada. *Am J Clin Nutr* 1999; 69 (3): 531-8.
16. Rubio T, Amaro G, Martínez G. Atención multidisciplinaria a pacientes con fibrosis quística. *Rev Cubana Pediatr.* 1999; 71(4):228-32
17. Dickinson FO, Battle MC, Razón Behar R, Ramos Carpenter LT, Pérez Monrás M. Caracterización epidemiológica de pacientes pediátricos con fibrosis quística. *Rev Cubana Pediatr* 2005;77(2)
18. Chertkoff L, Visich A, Bienvenu T et al. Spectrum of CFTR mutations in Argentine cystic fibrosis patients. *Clin Chem.*1997; 51(1):43-47
19. Cystic Fibrosis Foundation: Patient Registry 2004 Annual Report. Bethesda, Maryland.
20. Khatami G, Mir-Nasser M, Seyghali F, Allah-Verdi B, Yourdkhani F. Characteristics of Patients with Cystic Fibrosis: Experience in a Large Referral Children's Hospital in Tehran, Iran. *Middle East J Dig Dis.* 2010;2(1):20-3
21. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis . *Science* 1989; 245 (4922):1073-1080.
22. Kerem E, Corey M, Kerem B et al. The relation between genotype and phenotype in cystic fibrosis analysis of the most common mutation (F508). *N Engl J Med* 1990; 323 (22): 1517-1522.
23. Santis G, Osborne L, Knight RA, Hodson ME. Independent genetic determinants of pancreatic and pulmonary status in cystic fibrosis. *Lancet* 1990; 336(8723):1081-1084.
24. McPhail GL, Acton JD, Fenchel MC, Amin RS, Seid M. Improvements in lung function outcomes in children with cystic fibrosis are associated with better nutrition, fewer chronic pseudomonas aeruginosa infections, and dornase alfa use. *J Pediatr* 2008;153(6):752-7. doi: 10.1016/j. jped. 2008.07.011
25. Sims EJ, Clark A, McCormick J et al. Cystic fibrosis diagnosed after 2 months of age leads to worse outcomes and requires more therapy. *Pediatrics* 2007; 119(1): 19-28.
26. Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, Walker-Smith JA, Watkins JB. *Pediatric Gastrointestinal Disease: Pathophysiology, diagnosis, management.* 3rd ed. 2000: 1352-82.
27. Munck A, Gerardin M, Alberti C et al. Clinical outcome of cystic fibrosis presenting with or without meconium ileus: a matched cohort study. *J Pediatr Surg* 2006; 41(9):1556-60.
28. Farahmand F, Khalili M, Shahbaznejad L et al. Clinical presentation of cystic fibrosis at the time of diagnosis: a multicenter study in a region without newborn screening. *Turk J Gastroenterol.* 2013; 24 (6): 541-545
29. Hernández P, Martínez M. Fibrosis quística. aspectos epidemiológicos en Ecuador. Resúmenes presentados en el VII Congreso Latinoamericano de Neumología Pediátrica. *Neumol Pediatr* 2008; 3(1): 48-53.
30. Comeau AM, Parad RB, Dorkin HL et al. Population-based newborn screening for genetic disorders when multiple mutation DNA testing is incorporated: A cystic fibrosis newborn screening model demonstrating increased sensitivity but more carrier detections. *Pediatrics* 2004;113(6):1573-1581.