ARTÍCULO ORIGINAL

Caracterización de los pacientes fibroquísticos atendidos en el hospital pediátrico villaclareño entre enero 1970 y abril 2018

Chabelys de la Caridad Rodríguez-Membrides[1], Carlos Enrique Cruz-Carrazana[2], Milda Díaz-Martínez[3], Tomás Pérez-Rodríguez[4], Juan Miguel Mirabal-Díaz[5].

[1]Estudiante de quinto año de la carrera Medicina. Alumno ayudante de Hematología. [2]Estudiante de sexto año de la carrera Medicina. Interno Vertical en Ortopedia y Traumatología. Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Facultad de Ciencias Médicas "". Villa Clara, Cuba. [3]Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral y en Pediatría. Máster en Atención Integral al Niño, Profesor auxiliar. [4]Especialista de Segundo Grado en Pediatría. Máster en Atención Integral al Niño. Profesor Titular.[5]Máster en Ciencias de la Educación Superior. Profesor Auxiliar en Metodología de la Investigación y Bioestadística. Villa Clara, Cuba.

Correspondencia:Chabelys de la Caridad Rodríguez-Membrides, correo electrónico:chamembri97@nauta.cu

Recibido: 25 de junio de 2020 *Aprobado: 21 de julio de 2020*

Resumen

Introducción: la fibrosis quística es una enfermedad de origen genético que se manifiesta de forma variada tanto fenotípica como genotípicamente.
Objetivo: caracterizar a los pacientes con fibrosis quística atendidos en el Hospital Pediátrico Universitario "José Luis Miranda" de Santa Clara en el período de enero 1970 a abril 2018.
Materiales y Métodos: se realizó una investigación observacional, descriptiva, transversal y retrospectiva, la población de estudio estuvo representada por 70 pacientes atendidos por fibrosis quística en el Hospital Pediátrico Universitario "José Luis Miranda" de Santa Clara entre enero 1970 y abril 2018.
Resultados: el sexo femenino representó el 55,7 % del total. La mayoría de los pacientes fueron diagnosticados antes de cumplir el año de vida (65,7 %). De los 70 individuos incluidos en la investigación, hay 45 pacientes con estudio molecular para fibrosis quística, entre los que se identificaron 7 mutaciones, siendo la más frecuente ΔF508 encontrada en el 57,2 % de la muestra. La forma de presentación más frecuente de la enfermedad es mixta, presente en 40 pacientes.
Conclusiones: una gran parte de los pacientes son féminas, la etapa más frecuente de diagnóstico de la fibrosis quística fue durante el periodo de lactante. Se evidenció la afectación orgánica mixta.

Palabras clave: FIBROSIS QUÍSTICA; MUTACIÓN; ASOCIACIONES.

Descriptores: FIBROSIS QUÍSTICA; MUTACIÓN.

Introducción

La fibrosis quística (FQ) o Mucoviscidosis es una enfermedad genética grave con patrón de herencia autosómica recesiva. (1) La incidencia reportada es de 1/3500 recién nacidos vivos en caucásicos y de 1/8000 en hispanos. (2-3)

A pesar de que los datos no son suficientemente precisos, se evalúa que en la población americana de raza negra, la incidencia es de 1/17000, mientras que existen pocos casos descritos en población negra africana. (4)

La FQ no es una enfermedad nueva. Hay escritos que datan desde 1595, en los que se sugiere la existencia de niños que probablemente tenían FQ. (4) En 1905, Karl Landsteiner describe la asociación entre meconio espeso en un recién nacido y fibrosis del páncreas, especulando que ambos fenómenos se producen debido a la deficiencia

Citar como: Rodríguez-Membrides CdlC, Cruz-Carrazana CE, Díaz-Martínez M, Pérez-Rodríguez T, Mirabal-Díaz JM. Caracterización de los pacientes fibroquísticos atendidos en el hospital pediátrico villaclareño entre enero 1970 y abril 2018. Revista EsTuSalud. 2020; 2(1). Disponible en: http:// revestusalud.sld.cu/index.php/estusalud/article/view/24.

de una enzima. En 1936, el pediatra suizo Guido Fanconi fue el primero en usar el término fibrosis quística para describir la combinación de insuficiencia pancreática y enfermedad pulmonar crónica en niños, y, 2 años más tarde, Dorothy Andersen asoció íleo meconial con FQ, notando que las lesiones histológicas en el páncreas eran idénticas en ambas condiciones. (4)

La FQ se presenta con más frecuencia en las poblaciones blancas del norte de Europa, Norteamérica y Australia/Nueva Zelanda. Aunque es menos frecuente en África, Oriente Medio, sur y este de Asia, con la mejoría en los medios diagnósticos la prevalencia en estos grupos es considerablemente superior a la estimada previamente. (5)

El tratamiento de la FQ es fundamentalmente sintomático, dirigido a interrumpir el ciclo de retención de moco, infección e inflamación; debe ser de inicio precoz para evitar daños permanentes en el pulmón. (6)

La determinación de electrólitos en el sudor, o prueba de sudor, es la principal herramienta para el adecuado diagnóstico de la FQ desde la publicación de Gibson y Cooke del método de iontoforesis con pilocarpina (este método recibió el nombre quantitative pilocarpine iontophoretic test, QPIT por sus siglas en inglés). Dicho medio diagnóstico consta de tres etapas: estimular la sudoración, recoger el sudor y por último, determinar la concentración de electrólitos. (4)

La FQ es una enfermedad genética crónica de manifestación variada tanto genotípica como fenotípicamente. El surgimiento de nuevos medios diagnósticos, así como el perfeccionamiento de los ya existentes, ha permitido el avance en la atención de los pacientes fibroquísticos, lo que propicia el aumento de la esperanza de vida actual en relación a décadas anteriores.

Debido a que no existen estudios recientes en Villa Clara sobre la correlación genotipo–fenotipo en los pacientes diagnosticados y atendidos por esta entidad en el Hospital Pediátrico de Santa Clara, está presente la necesidad de dar a conocer las características demográficas, clínicas y genéticas de los pacientes fibroquísticos atendidos en la provincia, tener un registro oficial de la enfermedad y trazar estrategias terapéuticas encaminadas a proteger la calidad de vida de los pacientes afectos.

En el estudio que se presenta, se caracteriza a los pacientes con fibrosis quística atendidos en el Hospital Pediátrico Universitario "José Luis Miranda" de Santa Clara en el período de enero 1970 a abril 2018.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo en la institución y periodo previamente declarados en el objetivo.

La población estuvo constituida por todos los pacientes con fibrosis quística atendidos en el Hospital Pediátrico Universitario "José Luis Miranda" de Santa Clara desde enero de 1970 hasta abril de 2018, conformada por 70 pacientes. No se realizó técnica muestral. Fueron incluidos todos los pacientes con el diagnóstico de FQ en el periodo mencionado. Se trabajó con el total de la población.

Fueron revisadas las historias clínicas de cada uno de los pacientes y el registro de pacientes con fibrosis quística existente en el Hospital Pediátrico Universitario "José Luis Miranda" para la recolección de datos.

Se utilizaron técnicas de la estadística descriptiva lo que permitió resumir la información en tablas y gráficos utilizando el Microsoft Excel.

Se solicitó autorización al personal necesario en el hospital para la realización de la investigación. El principio de confidencialidad se cumplió por el uso exclusivo de la información para los fines convenidos.

Resultados

En la **tabla 1** se observa que en la década del 90-99 se diagnosticaron más casos de fibrosis quística (34,29 %), el diagnóstico generalmente fue en menores de 1 año (65,7 %) y el sexo que predominó fue el femenino (55,7%).

En la **tabla 2** se observa que se identificaron 7 mutaciones que afectaron a 74 alelos.

La mutación génica más frecuente es ΔF508 (41,4 %), siguiéndole en orden de frecuencia G542X (3,6 %), R1162X y R553X (estas dos últimas con un 2,9 %).

Tabla 1. Distribución de los pacientes fibroquísticos según década de nacimiento, edad de diagnóstico y sexo

Dec	Edad				Total	
	-1	%	+1	%	Nº	%
70-79	5	7,1	5	7,1	10	14,28
80-89	13	18,6	3	4,3	16	22,86
90-99	16	22,9	8	11,4	24	34,29
00-09	4	5,7	6	8,6	10	14,28
10-18	8	11,4	2	2,9	10	14,28
Total	46	65,7	24	34,3	70	100
Sexo						
Femenino					39	55,7
Masculino					31	44,3
Total					70	100

Fuente: Historias Clínicas

Tabla 2. Distribución de las mutaciones obtenidas en el estudio molecular para fibrosis quística

Mutaciones	Total de alelos	%
ΔF508	58	41,4
G542X	5	3,6
R1162X	4	2,9
R553X	4	2,9
Y109C	1	0,7
I507del	1	0,7
R33AW	1	0,7

Fuente: Historias Clínicas

En la **tabla 3** se observa que la asociación de la mutación más frecuente es ΔF508/ΔF508, para un total de 18 pacientes lo que representa el 25,7 % de la población en estudio.

La **tabla 4** muestra que entre las formas clínicas al diagnóstico predominó la forma mixta para un total de 40 pacientes lo que representa el 57,1 % del total.

Tabla 3. Distribución de los pacientes fibroquísticos según asociaciones de la mutación más frecuente del estudio molecular para fibrosis quística

Asociaciones	Total	%
ΔF508/ΔF508	18	25,7
ΔF508/no identificado	13	18,6
ΔF508/R553X	4	5,7
ΔF508/G542X	3	4,3
ΔF508/R1162X	1	1,4
ΔF508/Y109C	1	1,4
Total	40	57,2

Fuente: Historias Clínicas

Tabla 4. Distribución de los pacientes fibroquísticos según forma clínica al momento del diagnóstico

Forma clínica al diagnóstico	Total	%
Mixta	40	57,1
Respiratoria	21	30
Digestiva	7	10
Respiratoria y Digestiva	1	1,4
Nutricional	1	1,4
Total	70	100

Fuente: Historias Clínicas

Discusión

Los resultados obtenidos en la investigación sobre el género por Castilla y colaboradores [(5)], se relacionan con los encontrados por Chaustre [(6)] en los cuales se expresa que la mayoría de los pacientes con FQ son de sexo masculino, mientras que en la investigación de Barrios-Agamez y colaboradores [(7)] el 50 % de los pacientes con diagnóstico confirmado de FQ en la costa del Caribe son hombres y el 50 % restante mujeres.

Todo lo anterior difiere con la presente investigación pues en la misma predomina el sexo femenino con 39 pacientes (55,7 %)

mientras que solamente hay 31 individuos del sexo masculino (44,3 %).

Sabillón-Ortega [8] recoge en su estudio que la edad al momento del diagnóstico en el 60 % de los pacientes fue posterior al primer año de vida, aspecto que es diferente a lo encontrado, pues en este estudio fue diagnosticado luego del primer año de edad solo el 34,3 % de los pacientes.

En un estudio [9] publicado en Argentina en el 2014 fue manifestado que aproximadamente el 50 % de los pacientes se diagnosticaron antes del primer año de edad debido al tamizaje neonatal; valor inferior al encontrado en el presente estudio, en el que más de la mitad se diagnosticó en la etapa de lactante (menores de 1 año), aun cuando no está incluido en Cuba este medio diagnóstico.

Lo anterior cual coincide con lo investigado por Fuentes-Fernández y Portuondo-Leyva [10], estudio en el que también predominó el diagnóstico antes del primer año de vida.

De toda la población estudiada por Barón-Torres [11], 17 individuos contaban con estudios genéticos junto con 19 pacientes adicionales tomados de la base de datos conservada por el grupo UNIMOL en la Universidad de Cartagena, completando un total de 36 personas genotipificadas; número inferior al del presente estudio.

De los pacientes analizados por Barrios-Agamez y colaboradores [7] solo el 25 % eran homocigotos para la mutación génica, 15,6 % heterocigotos y el 59,3 % de los casos no tenían estudio reportado; valores que difieren de los encontrados en el presente estudio pues el 25,7 % son homocigóticos, el 38,6 % heterocigóticos y 35,7 % sin registro de estudio molecular para FQ.

En la presente investigación de un total de 70 pacientes fibroquísticos (140 alelos en total) están genotipificados solo 45, en los cuales se encontraron 74 alelos mutados, cuyas mutaciones más frecuentes fueron ΔF508, G542X, R1162X y R553X de las cuales las tres primeras mencionadas coinciden con los resultados obtenidos por Aquino y colaboradores [12] y por Concepción y colaboradores [13].

En el caso de frecuencia genotípica, el genotipo más frecuente en lo investigado por Aquino y colaboradores [12] fue el p.Phe508del/ND (13,9 % del total de pacientes), seguido del genotipo p.Phe508del/p.Phe508del (11,1 %) y p.Gly542*/ND (8,33 %); aspectos totalmente distintos a los encontrados en este estudio en el cual el genotipo más frecuente fue ΔF508/ΔF508 para un 25,7 % del total de pacientes.

En la población de pacientes FQ de Mendoza analizada por Lentini [14], se detectaron 18 mutaciones diferentes causantes de FQ, de las cuales la más prevalente es la del ΔF508. Este último aspecto coincide con lo obtenido en la presente investigación, no obstante, en este estudio solamente fueron detectadas 7 mutaciones causantes de FQ, número inferior al anterior.

Sojo Aquirrea y colaboradores [15] en su estudio plantea que el 76,5 % de los pacientes incluidos en el mismo presentó al menos en uno de los alelos la mutación ΔF508, dicha mutación se presentó con mayor frecuencia en lo investigado por Barón Torres [11], encontrándose en un 47,2 % de los pacientes genotipificados, mientras que solo el 21,88 % de los pacientes incluidos en la investigación de Barrios-Agamez [7] la presentan. Sabillón-Ortega [8] también plantea que la mutación más frecuente en su población de estudio es la ΔF508.

Aquino y colaboradores [12] reportó en su estudio que la mutación p.Phe508del fue la más frecuente encontrándose en 16 de un total de 72 alelos (22,2 %); cifra significativamente inferior a la encontrada en este estudio en el que la misma se encontró en 58 de un total de 140 alelos (41,4 %).

En relación a la mutación p.Gly542* el porcentaje de la misma en la investigación realizada por Aquino y colaboradores [12] es de 6,9 %, valor superior a 3,6 % en la presente investigación. La mutación p.Arg1162* en el estudio realizado por estos autores solamente

fue en un alelo (1,4 %), lo cual difiere de los resultados obtenidos que plantean dicha mutación presente en 4 alelos para un 2,9 %.

Los tipos de asociaciones de las mutaciones hallados, comunes en el estudio de Barón Torres [(7)] y en el presente fueron F508del/F508del, F508del/desconocida y F508del/G542X.

Mutaciones como N1303K, W1282X, G85E fueron descritas en lo investigado por Lentini [(14)], aunque las mismas no se hallaron en este estudio.

En la mayoría de los pacientes incluidos en la investigación de Barrios-Agamez y colaboradores [(7)] las manifestaciones clínicas fueron una combinación de síntomas gastrointestinales y/o nutricionales y respiratorios y la forma clínica de presentación en la mayoría de los pacientes estudiados por Sabillón-Ortega [(8)] fue mixta; ambos resultados coinciden con lo encontrado en este estudio.

Ortiz y colaboradores [(16)] plantean en su estudio que aproximadamente el 40 % de los pacientes fibroquísticos manifiestan alteraciones digestivas lo que no se corresponde con la presente investigación, resultado este que tampoco coincide con lo investigado por Santana y Tamayo [(17)] que plantean que la principal manifestación es la respiratoria.

Con respecto a las manifestaciones iniciales predominaban las pulmonares con un 46,07 % en lo investigado por Barrios-Agamez y colaboradores [(7)] mientras que en la presente investigación las manifestaciones respiratorias fueron el comienzo solamente del 30 % de los pacientes, cifra inferior a la mencionada previamente.

Luego de haber llevado a cabo la presente investigación fue posible concluir que de todos los pacientes atendidos por fibrosis quística en el Hospital Pediátrico "José Luis Miranda", desde enero de 1970 a abril de 2018, una gran parte de ellos pertenece al sexo femenino, siendo la etapa más frecuente de diagnóstico de dicha entidad la etapa de lactante. La forma clínica mixta al momento del diagnóstico prevaleció por encima de las demás.

Referencias Bibliográficas

1. Pavón Márquez D. Manejo nutricional de la fibrosis quística en el paciente pediátrico. (Tesina de Licenciatura en Nutrición) México: Universidad Autónoma del Estado de México, Facultad de Medicina; 2014. Disponible en: http://ri.uaemex.mx/bitstream/handle/20.500. 11799/14720/415218.pdf?sequence=1
2. Fielbaum O. Manejo Actual de la Fibrosis Quística. Revista Médica Clínica Las Condes (Internet); 2017; 28(1): 60-71. Disponible en: https://www.science direct.com/ science/ar ticle/pii/S0716864017300159ç
3. Gartner S, Mondéjar P, de la Cruz OA, Grupo de Trabajo de Fibrosis Quística de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica. Protocolo de seguimiento de pacientes con fibrosis quística diagnosticados por cribado neonatal. Anales de Pediatría. 2019; 90(4). Disponible en: https://www.analesdepediatria.org/esprot ocolo-seguimiento-pacientes-confibrosis-articulo -S169540331 8305393
4. Giraldo Castilla A, Guerrero Romero R, Saballet Fernández B. Caracterización de los pacientes con Fibrosis Quística de 6 a 18 años en una fundación de Cartagena desde una perspectiva de la CIF. Cartagena de Indias: Universidad de Buenaventura. 2012 Disponible en:http://bibliotecadigital.usb.edu.co/bitstream /10819/4458/1/Caracterizacion%20de%20%20l os%20pacientes%20fibrosis%20qu%C3%ADsti ca_Ana%20L%20Giraldo%20C_2012.pdf
5. Llull-Tombo C, Fonseca-Hernández M,García-Rodriguez I, Yanes-MaciasJ, Tió-Gonzalez D, Leon—Rayas Y. Caracterización de pacientes con fibrosis quística en consulta multidisciplinaria. Revista Finlay. 2020; 10(1). Disponible en:http://www.revfinlay.sld.cu/ ind ex.php/finlay/article/view/778
6. Pizarro ME, Espinoza-Palma T. Tratamiento de Fibrosis Quística: pasado y presente. Neumol Pediatr. 2016; 11(1): 38-43. Disponible en: www.neumologia-pediatrica.cl/wp-content/up loads/2017/ 07/tratamiento-fq.pdf
7. Barrios Agamez WJ, Altamar Polo HS, Jiménez García OE, Stand IG, Villamil Gómez WE. Caracterización de los pacientes con Fibrosis Quística en la Costa Caribe colombiana en el periodo comprendido entre 2005 y 2012. Rev. Méd. Evidencias. 2014; 3(1): 29-34. Disponible en: http://www.husincelejo. gov.co /pub/UNIDAD DE DOCENCIA/ REVISTA VOL III NUM 1/8. ARTICULO ORIGINAL.pdf

8. Gale S, Sabillón M, Ortega Iglesias JC. Caracterización de los pacientes con Fibrosis Quística diagnosticados por cloruros en Sudor. Acta Pediátrica Hondureña. 2016; 6(2). Disponible en: https://www.lamjol.info/index.php/PEDIATRICA/article/view/3539

9. Fuentes Fernández G, Portuondo Leyva R. Caracterización de pacientes fibroquísticos fallecidos en el curso de su enfermedad. Revista Cubana de Pediatría. 2014; 86(3): 344-353. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312014000300009

10. Cobos Gálvez AS, Moscoso Macías MG. Características de la Fibrosis Quística en pacientes que acuden al Hospital Vicente Corral Moscoso Cuenca-Ecuador 2014-2016. Ecuador: Universidad de Cuenca, Facultad de Ciencias Médicas. 2017. Disponible en: http://dspace.ucuenca.edu.ec/handle/123456789/28266

11. Barón Torres FJ. Descripción de las características clínicas y para-clínicas de pacientes con Fibrosis Quística en Cartagena de Indias. Colombia: Universidad de Cartagena de Indias, Facultad de Medicina; 2014. Disponible en: http://190.242.62.234:8080/jspui/handle/11227/3706

12. Aquino R, Protzel A, Rivera J, Abarca H, Dueñas M, Nestarez C, Purizaga N, Diringer B. Frecuencia de las mutaciones más comunes del gen CFTR en pacientes peruanos con Fibrosis Quística mediante la técnica ARMS-PCR. Rev Peru Med Exp. Salud Pública. 2017; 34(1): 62-9. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-46342017000100 009

13. Sánchez C, Razón R, Ramos LT, Barreiro B, Reyes C, Cantillo H, Cuello M. Fibrosis quística en niños y su seguimiento durante 40 años (1977-2017). Rev Cubana Pediatr. 2019; 91(3). Disponible en: https:// www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=89267

14. Lentini ER, Navarta LM, López Millán A. Diagnóstico genético de la fibrosis quística: Una experiencia provincial de 10 años, Mendoza, Argentina. Revista de la Asociación Médica Argentina. 2017; 130(2). Disponible en: https://www.ama-med.org.ar/descargacontenido/251

15. Sojo Aguirre A, Martínez Ezquerraf N, García C, García Novo MD, Heredia González S, Manzanares López J, et al. Pancreatitis en la fibrosis quística: correlación con el genotipo y estado pancreático. An Pediatr. 2011; 75(6): 401-408 Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1695403311003481

16. Ortiz L, Sanabria M, González L, Ascurra M. Caracterización nutricional de niños y adolescentes con fibrosis quística. Pediatría. 2017; 44(3). Disponible en: http://www.revistaspp.org/index.php/pediatria/article/view/426

17. Santana EE, Tamayo VJ, Collazo T, López I, Feria F, Rodríguez F. Caracterización clínica y genética de la fibrosis quística en la provincia de Holguín. Rev Cubana Pediatr. 2017; 89(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/pdf/ ped/v89n2/ped04217.pdff

Copyright EsTuSalud: Revista de Estudiantes de la Salud en Las Tunas. Este artículo está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento 4.0 Internacional, los lectores pueden realizar copias y distribución de los contenidos por cualquier medio, siempre que se mantenga el reconocimiento de sus autores.