

Fibrosis quística en Colombia

Dra. Catalina Vásquez⁽¹⁾, Dr. Ricardo Aristizábal⁽²⁾, Dr. Wilson Daza⁽³⁾.

1. Neumóloga Pediatra Clínica del Niño, Docente Postgrado de Pediatría de la FUCS y Universidad San Martín, Coordinación del Programa de Fibrosis Quística Clínica del Niño. Bogotá - Colombia.

2. Neumólogo Pediatra, Jefe de Departamento de Pediatría Hospital Santa Clara, Director del Postgrado de Neumología Pediátrica Universidad El Bosque. Bogotá - Colombia.

3. Gastroenterólogo Pediatra, Magíster en Nutrición Clínica, Jefe de Unidad de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica - Clínica del Niño "JB", Director del Postgrado de Gastroenterología Pediátrica Universidad El Bosque. Bogotá - Colombia.

INTRODUCCIÓN

La Fibrosis Quística (FQ) es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva, que afecta las características químicas y físicas de las secreciones producidas por diversas glándulas del organismo, incluidas las bronquiales, intestinales, pancreáticas, sudoríparas, hepáticas, del sistema reproductor u otras. El espesamiento de dichas secreciones obstruye progresivamente los canalículos excretores hasta ocasionar una disfunción de las glándulas y del órgano afectado.

Las principales anomalías están dadas por: 1. Concentración anormal de iones inorgánicos en las secreciones glandulares serosas, que se refleja en un aumento de cloruro de sodio en sudor; 2. Aumento en la viscosidad de las secreciones glandulares mucosas que conduce a obstrucción de los canales excretores y pérdida secundaria de la función glandular; 3. Susceptibilidad anormal a la colonización endobronquial crónica por un grupo especial de bacterias, como la *Pseudomonas aeruginosa* entre otras.

A partir de 1938, cuando se describió la enfermedad, se han identificado más de 1500 mutaciones que pueden codificar algún defecto de la FQ⁽¹⁾. El defecto principal se localiza en el cromosoma 7 y la mutación más frecuente es la Delta F508, la cual está presente en 70% a 80% de los americanos afectados por la enfermedad. En Colombia⁽²⁾ y Latinoamérica⁽³⁾ los estudios genéticos realizados muestran que aunque la DF508 es la mutación más encontrada, su frecuencia no es la misma que se informa en otros países; hallazgo que enfatiza la necesidad de continuar realizando investigaciones que aporten mayor información relacionada con la incidencia y la genética de la enfermedad en nuestra población.

La FQ es la enfermedad hereditaria más frecuente en la raza caucásica con consecuencias en la expectativa de vida. En los Estados Unidos y otros países desarrollados la incidencia oscila entre 1:1900 a 1:3700 recién nacidos vivos⁽⁴⁾, con una frecuencia de portadores del 5%; por otra parte en asiáticos⁽⁵⁾ y afroamericanos la incidencia es más baja (1:32000 recién nacidos vivos y 1:15000 recién nacidos vivos⁽⁶⁾ respectivamente). En cuanto a los hispanos⁽⁷⁾ existen pocos estudios que evalúan la frecuencia de la enfermedad encontrándose

los datos de Uruguay donde la prevalencia es de 6.9 por cada 100.000 habitantes⁽⁸⁾.

Desde 1960 en que se inició el registro canadiense de FQ, éste se ha venido replicando en diversos países permitiendo evaluar el perfil de la enfermedad en cada uno de ellos. El conocimiento epidemiológico de esta patología ha evidenciado diferentes asociaciones en su historia natural así como variaciones en el pronóstico de vida a través del tiempo, permitiendo evaluar los diferentes tipos de intervención y las tendencias de manejo de la enfermedad.

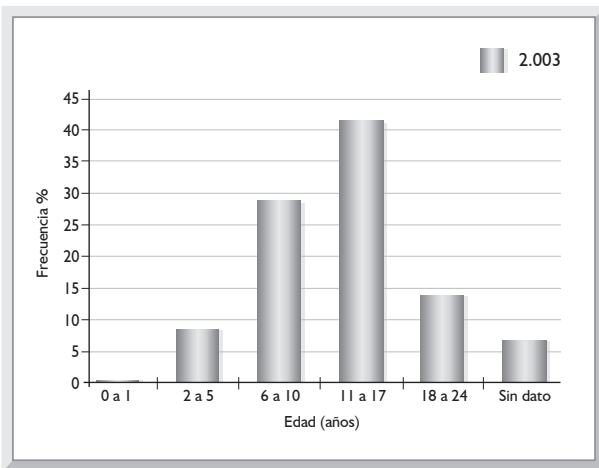
Teniendo en cuenta lo anterior el presente estudio pretendió documentar el perfil de la FQ en Colombia a través de la cuantificación de los casos que se encuentran actualmente en seguimiento y de la caracterización de los mismos. De esta manera se pretendió conformar una base de datos con variables de salud dinámicas (estado nutricional, función pulmonar y gérmenes causantes de infecciones entre otras) que permitiera constituir el punto de partida para observar la tendencia de la enfermedad en Colombia a través del seguimiento anual de los pacientes incluidos y del ingreso de casos nuevos. El fin último de la investigación fue preparar herramientas adicionales que permitan apoyar el cumplimiento de los derechos de estos pacientes, con respecto a disponer de los medios de diagnóstico, y del cuidado y tratamiento de la enfermedad y, en consecuencia, poder influir positivamente sobre la calidad y expectativa de vida de los niños colombianos con FQ.

Participantes

Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica (ACNP): Ranyery Acuña, Bertha Agudelo, María del Pilar Anzola, Juan Arciniégas, María Ester Ariza, Gustavo Aristizábal, Ricardo Aristizábal, Claudia Aristizábal, Oscar Barón, Jairo Bedoya, Luz Libia Cala, Beatriz Helena Calle, Silvana Dadán, Wilson Daza Carreño, Elida Dueñas, José Miguel Escamilla, Cecilia Gutiérrez, Arturo Granadillo Puentes, Diego Huertas, José Joaquín Lambis, Danitza Madero, María del Socorro Medina, William Parra, Angela María Pedraza, Jose Ricardo Pieschacón, Ricardo Posada, Marco Sara, Iván Stand, Vilma Thomas Arias, María Luz Valencia, Catalina Vásquez.

Correspondencia: Dra. Catalina Vásquez Sagra, Neumóloga Pediatra. Dirección: Calle 114ª # 45-32 Cons 305, Tel: 2150010 - 3153500319; Fax: 6567900; E-mail: catavas@cable.net.co

Figura 1.- Distribución de los pacientes con Fibrosis Quística según grupo etáreo.



OBJETIVO

El presente trabajo pretende ser el punto de partida para observar el comportamiento de la enfermedad en Colombia buscando aportar herramientas adicionales a nuestro sistema de salud que permitan mejorar la calidad y expectativa de vida de los pacientes con FQ.

MÉTODOS

Se diseñó un estudio descriptivo de corte transversal basado en la práctica cotidiana cuya población estuvo conformada por pacientes con diagnóstico confirmado de Fibrosis quística que fueron atendidos en la consulta de neumología o gastroenterología pediátricas en todo el territorio colombiano durante el año 2.003, y quienes fueron informados por sus médicos tratantes de su participación en el estudio, haciendo énfasis en la confidencialidad de los datos.

Para la recolección de la información se elaboró un formulario, con instructivo anexo, que fue distribuido a todos los neumólogos pediatras de la Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica (ACNP) y a algunos gastroenterólogos del país, el cual debió ser diligenciado en su totalidad por el médico tratante con base en la revisión de la historia clínica de cada uno de los casos.

El formulario incluyó tres dominios de variables: 1. Datos demográficos y aquellos relacionados con antecedentes médicos y familiares del paciente; 2. Datos relacionados con las manifestaciones clínicas y el diagnóstico de la enfermedad así como de los estudios genéticos practicados; 3. Variables correspondientes al seguimiento clínico, radiológico, microbiológico, nutricional y de función pulmonar; 4. Información relacionada con complicaciones y patologías concomitantes; 5. Variables correspondientes al tratamiento suministrado en el año anterior.

El análisis estadístico se efectuó utilizando los programas Microsoft Excel y Epi info versión 2002. La descripción de

las variables numéricas se realizó mediante el empleo de las medidas de tendencia central (promedio y mediana), de dispersión (valores mínimos y máximos) y de posición (cuartiles). En el caso de las variables cualitativas, las proporciones fueron empleadas para la descripción de los datos.

RESULTADOS

Aspectos Generales

Se incluyeron un total de 128 pacientes, provenientes de la ciudad de Bogotá (57%), Medellín (17.2%), Barranquilla (11.7%), Manizales (4.7%), Cartagena (3.9%), Pereira (3.9%) y Cali (1.6%), con un porcentaje de casos pertenecientes al género femenino ligeramente mayor (53.9%). El 95.3% de dichos pacientes se encontraron vivos al momento de la recolección de los datos.

Las edades oscilaron entre 2 y 25 años, con un promedio de 12.05 años y una mediana de 12 años. El 41,4% de pacientes tuvo edades comprendidas entre 11 y 17 años

Tabla 1.- Manifestaciones clínicas al momento del diagnóstico.

| Cuadro clínico | n | % |
|---|------------|--------------|
| Manifestaciones Gastrointestinales y/o nutricionales | | |
| Fallas en el crecimiento | 56 | 43,7 |
| Esteatorrea - Malabsorción | 48 | 37,5 |
| Prolapso rectal | 12 | 9,4 |
| Ileo meconial/ Obstrucción intestinal | 10 | 7,8 |
| Litiasis biliar | 2 | 1,6 |
| Pancreatitis | 2 | 1,6 |
| Subtotal | 130 | 101,6 |
| Manifestaciones Respiratorias | | |
| Síntomas respiratorios | 103 | 80,5 |
| Pseudomona a nivel pulmonar | 4 | 3,1 |
| Poliposis nasal | 3 | 2,3 |
| Bronquiectasias | 2 | 1,6 |
| Subtotal | 112 | 87,5 |
| Otras | | |
| Hipocratismo digital | 9 | 7,03 |
| Desequilibrio hidroelectrolítico | 6 | 4,7 |
| Sudor salado | 2 | 1,6 |
| Hipertensión portal | 1 | 0,8 |
| Tamizaje | 1 | 0,8 |
| Subtotal | 19 | 14,84 |

(n=53), y el 28,9% entre 6 y 10 años (n=37), de manera tal que el porcentaje de pacientes con edades entre 18 y 25 años fue considerablemente más bajo (14.8%) (Figura 1). El promedio de edad al momento del diagnóstico fue de 3,68 ± 3,71 años, aunque dicho dato no se registró en 46 pacientes.

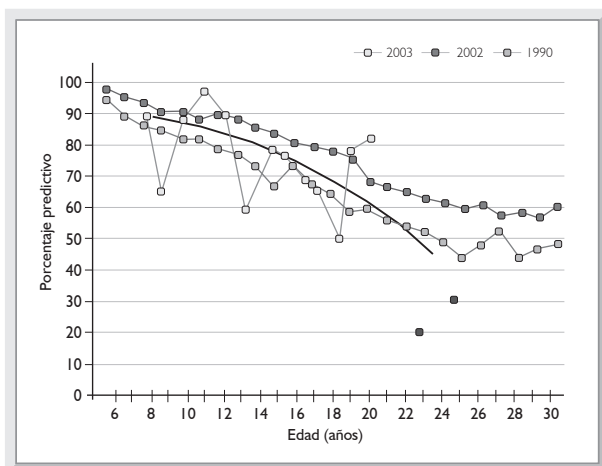
Cuadro Clínico

Al momento del nacimiento se reportaron 11 casos de fleo meconial (8.6%) constituyendo la primera manifestación de la enfermedad. La neumonía in útero se presentó en 2 pacientes (6%) y la hipoxia perinatal en 1 paciente (0.8%).

En la mayoría de los pacientes las manifestaciones clínicas fueron una combinación de síntomas gastrointestinales y/o nutricionales y respiratorios (85 pacientes). Los síntomas gastrointestinales y nutricionales hicieron sospechar el diagnóstico en la mayoría de los pacientes (130), seguidas por los síntomas respiratorios (112 pacientes), como se observa en la Tabla 1. Solo en 38 de los casos, la enfermedad fue sospechada por síntomas aislados: exclusivamente respiratorios (29 pacientes), esteatorrea (3), ileo meconial (2), prolapso rectal (1), pancreatitis (1), litiasis biliar (1) y falla en el crecimiento (1).

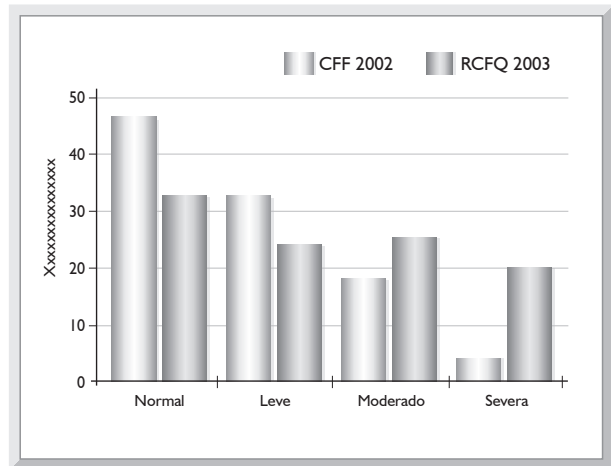
El análisis de los cultivos de esputo informados durante el 2003, mostró que el *Stafilococcus aureus* se cultivó en 73 pacientes (57%), mientras que la *Pseudomona aeruginosa* se encontró en 51 (39.8%). Otros gérmenes encontrados fueron *Haemofilus influenza*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia sp*, *Burkordelia cepacia*, *Xantomona maltofilia*, y otros menos frecuentes. Al analizar la edad a la que se colonizaron los pacientes con *P. aeruginosa*, fue evidente que el 35.2% de los pacientes estaban colonizados a una edad promedio de 6.38 años. La *B. cepacia* se encontró presente en 6.25% de la población estudiada con una edad promedio de colonización de 11.4 años.

Figura 2.- Comparación de la Función Pulmonar (VEF1) según el Registro Colombiano de Fibrosis Quística (2003) y el Registro americano de la CCF (1990 y 2.002).



Las curvas azul y roja pertenecen a la tendencia encontrada en el Registro de la Fundación de Fibrosis Quística (Cystic Fibrosis Foundation) realizados en el año 1.990 y en el año 2.002. Por otra parte, la línea verde corresponde a la información obtenida en el Registro Colombiano de Fibrosis Quística en el 2003.

Figura 3.- Comparación del VEF1 según el Registro Colombiano de Fibrosis Quística (2003) y el Registro americano de la CCF (2002).



* Cystic Fibrosis Foundation
† Registro Colombiano de Fibrosis Quística 2.003.

Con respecto a la función pulmonar se observó que el 32.7% de los niños tenían el flujo espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁) por encima del 90%; el 23.1% tenían una obstrucción leve (VEF₁ entre 70 - 89%), el 25% tenían una obstrucción moderada (VEF₁ entre 40 - 69%) y el 19.2%, ya tenían un compromiso severo (VEF₁ < 40%) (Figuras 2 y 3).

Estado Nutricional

El análisis del estado nutricional mostró un compromiso importante de la talla: el 35.9% de los pacientes tuvo un z-score de talla/edad por debajo de -2 desviaciones estándar. La desnutrición global (definida por un indicador Peso/Edad por debajo de -2 desviaciones estándar) fue del 29.7%. Aunque según el indicador antropométrico Peso/Talla, solo el 2,34% de los pacientes estuvo en franca desnutrición (por debajo de -2 desviaciones estándar), este último indicador no se pudo determinar en el 60,15% de los casos (Tabla 2).

Con relación al IMC se encontró un promedio de 15.6 ± 2,08.

Complicaciones

El 70.3% de los casos cursaron con por lo menos una complicación asociadas a la FQ (n=90). Entre estos pacientes las principales complicaciones incluyeron: sinusitis (26,6%), hipertensión pulmonar (26.6%), compromiso hepatobiliar (20,3%) e hipoxemia (20.3%).

Estudio Genético

Fue practicado en 66 casos (52%). Las mutaciones más frecuentes fueron la DF508 informada en 36 pacientes (54.5%) seguido de la 621 + IG>T que se encontró en 7 pacientes (10.6%). Entre todos los pacientes con FQ hubo un total de 156 hermanos de los cuales 68 (43.58%) habían

Tabla 2.- Estado nutricional de los pacientes con Fibrosis Quística según los indicadores antropométricos Peso/Edad, Talla/Edad y Peso/Talla.

| Z-score | T/E | P/E | P/T |
|-------------------------------------|-------------|-------------|-------------|
| Normal (± 1 DS) | 18 (14,06%) | 19 (14,84%) | 32 (25%) |
| Riesgo de desnutrición (-1 a -2 DS) | 21 (16,4%) | 29 (22,65%) | 16 (12,5%) |
| Desnutrición (> -2 DS) | 46 (35,93%) | 38 (29,68%) | 3 (2,34%) |
| Sin dato | 43 (33,59%) | 42 (32,81%) | 77 (60,15%) |

tenido estudio para FQ, y de estos, 23 (33.8%) resultaron con electrolitos en sudor positivos.

Tratamiento

El 71.1% de los niños había recibido ciclos de antibióticos. De dicho porcentaje solo un 6.25% correspondieron a ciclos intravenosos (IV) ambulatorios (Tabla 3). El 32.8% estaba recibiendo antibióticos nebulizados caracterizados por ampollas de Amikacina y Gentamicina para administración IV. El 76.6% recibía broncodilatadores inhalados y el 58.4% esteroides inhalados. Hubo un pequeño porcentaje manejado con ibuprofen en forma permanente (3.2%), mientras que más de la tercera parte estaban recibiendo Dornasa Alfa (39.8%).

Por otra parte el 83% (n=106) recibían suplencia con enzimas pancreáticas. La dosis de enzimas administrada a los pacientes fue en promedio 5.499 ± 2839 unidades de Lipasa por Kilogramo de peso, existiendo sólo 3 pacientes con dosis mayor a lo aceptado (mayor a 10000 Ud lipasa/Kg/día). La anterior información solamente se encontró adecuadamente registrada en 50 casos.

Con relación al manejo nutricional, la mayoría de los pacientes recibían suplencia de minerales, multivitaminas y suplementos nutricionales. Dentro de los pacientes registrados hubo 18 pacientes (14,1%) de ellos recibía suplencia de sodio en su alimentación diaria de los cuales más del 61.1% procedían de la región atlántica, 27.8% de Antioquia y 11,1% de Bogotá.

Entre los otros tratamientos administrados se encontraron terapias para inhibir la secreción de ácido clorhídrico como Ranitidina en el 40% de los casos y con Omeprazol en el 15%. En cuanto al ácido ursodeoxicólico se estaba utilizando en 41,4% de los casos.

DISCUSIÓN

La incidencia real de la FQ en países latinoamericanos no se conoce en la mayoría, sin embargo, aproximaciones derivadas de estudios en hispanos residentes en Estados Unidos sugieren 1 caso por cada 9000⁽⁸⁾ ó 1 caso por cada 4.966⁽⁹⁾, lo que refleja una incidencia menor que la de los países Anglosajones y de Europa del Norte. De acuerdo a estas tasas, y con las aproximaciones estadísticas poblacionales⁽¹⁰⁾ y de natalidad⁽¹¹⁾

del Departamento Administrativo Nacional de Estadísticas (DANE) para el año 2003, podría estimarse un total de 3.145 pacientes con Fibrosis quística en Colombia, con una incidencia de 78 casos por año. En contraste con las anteriores cifras 128 casos reclutados en nuestro registro evidencian un subdiagnóstico importante existiendo también la probabilidad de que varios afectados hayan fallecido antes de que se sospechara el diagnóstico de la enfermedad.

La edad de diagnóstico en nuestro país comparada con la informada en el CCF (del inglés, Cystic Fibrosis Foundation) del 2003⁽¹²⁾ (3,68 años vs 6 meses), muestra una importante demora en la realización del diagnóstico, pudiéndose suponer que este retraso genera un impacto negativo considerable en el pronóstico de la enfermedad en nuestro medio. Esta situación, de acuerdo con publicaciones previas, no se ha modificado en los últimos 6 años⁽¹³⁾. El tamizaje neonatal⁽¹⁴⁾, la educación de los profesionales de la salud y de la comunidad, 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 más temprano^(15,16,17).

Un dato que ilustra las diferencias de sobrevivencia entre Colombia, Latinoamérica y los Estados Unidos (2002), es el relacionado con el rango de edad de los afectados^(18,19), pues mientras en Colombia se encuentra entre los 2 y 25 años, en Latinoamérica es de 0 a 79 años y en Estados Unidos de 0 a 74 años. Así mismo sólo un 14.8% de los pacientes colombianos registrados, fue mayor de 18 años de edad, comparado con el 40,2% del registro americano, lo que sugiere que la mayoría de nuestros pacientes fallecen antes de cumplir los 18 años de edad. Con los informes disponibles hasta este momento es imposible determinar la expectativa de vida en Colombia; en un futuro, cuando se logre elaborar el registro con una periodicidad anual, se espera disponer de esta y otras informaciones.

Tabla 3.- Tabla comparativa de medicamentos administrados a pacientes colombianos con fibrosis quística vs. registro americano (CCF) y registro latinoamericano (REGLAFQ).

| Tratamiento | RCF/03* | REGLAFQ† | CCF‡ |
|--|---------|----------|-------|
| Tobi® | | | 46 |
| Antibióticos Nebulizados | 32.8% | | 0 |
| Pulmozyme® | 39.8% | | 56 |
| Ibuprofeno | 3.2% | | 3.8 |
| Acido Ursodeoxicólico | 43.1% | | 7.0 |
| Ciclos Antibióticos e dovenosos ambulatorios | 6.25% | | 20.9% |
| Enzimas pancreáticas | 82.8% | 80.8% | - |

*Registro Colombiano de Fibrosis Quística 2.003

†Registro Latinoamericano de Fibrosis Quística

‡Cystic Fibrosis Foundation

El 43.1% de los pacientes de nuestro registro están recibiendo ácido ursodeoxicólico por su compromiso hepatobiliar; porcentaje más bajo que el informado por Ling et al⁽²⁰⁾ (68%) y por un estudio previo realizado en Colombia⁽²¹⁾ (55%). Sin embargo, Linblad A., en 1999, encontró un compromiso hepatobiliar de la FQ más bajo que el nuestro: alrededor de 25% en los niños mayores de 4 años⁽²²⁾. Dado que en nuestra cohorte la mayoría de los pacientes estaba por encima de los cuatro años, es factible que este hecho explique el alto compromiso hepatobiliar.

De los 106 pacientes que presentaron insuficiencia pancreática, 3 podrían estar en riesgo de colonopatía fibrosante debido a dosis de lipasa mayores de 10.000 Uds./Kg./día. Es posible que este riesgo esté subvalorado debido a que no se registró este dato de manera rigurosa.

Con respecto al estudio genético para FQ, éste fue realizado al 52% de los pacientes en diferentes instituciones en Bogotá que evaluaron hasta 32 mutaciones de las 1500 que se conocen. Los trabajos de investigación de las Universidades del Rosario (Restrepo y Mateus), Javeriana y Nacional (Keyeux G.), permitieron la realización de un buen número de estos estudios lo que explica la alta proporción de pacientes estudiados, si se tiene en cuenta que en nuestro medio no es fácil su autorización y realización por parte de los servicios de salud. La frecuencia de la mutación DF508 fue baja, similar a la hallada en otros estudios latinoamericanos⁽²³⁾ (54.5%). Hay suficiente evidencia de que la frecuencia de esta mutación, es más baja en Colombia y en Latinoamérica comparada con la población caucásica anglosajona. La doctora Keyeux publicó un trabajo en pacientes colombianos con FQ, en los que la mutación DF508 se encontró en 41.8%^(24,25). Por su parte, Restrepo y colaboradores⁽²⁶⁾, en un estudio realizado en tres países latinoamericanos, encontraron la mutación DF508 en el 38% de los enfermos colombianos, 29% de los venezolanos y 49% de los mexicanos. La frecuencia promedio de la DF508 en estos 3 países fue de 39.6%, incidencia baja, que se explicaría por la mezcla amerindia, caucásica y negra que ha habido en Latinoamérica. En otra investigación realizada en nuestro país se encontró la mutación DF508 en 28,6%, G542X con el 5%, 621 + 1G>T con el 4,6% y 1811 + 1,6kb A>G con un 2,1%⁽²⁷⁾.

Por otra parte, similar a lo informado en la mayoría de las publicaciones, los gérmenes que con mayor frecuencia se encontraron en los pacientes analizados fueron el *Stafilococo aureus* y la *Pseudomona aeruginosa*, con una edad promedio de colonización para ésta última de 6.38 años. La *P. aeruginosa* es el patógeno de mayor relevancia en la FQ; estudios que analizan la respuesta inmune⁽²⁸⁾ han documentado que 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 VA inferior se tornan positivos a los 23 meses. Conforme a los datos de la Fundación de Fibrosis Quística de los Estados Unidos, un 42% de la población enferma ha sido colonizada entre los 6 y 10 años de edad, porcentaje que se acerca al 80% a partir de los 18 años. La fuente de la *P. Aeruginosa* no está bien establecida, siendo probable la colonización desde reservorios del am-

biente; su aparición esta relacionada con deterioro clínico. En cuanto a la *Burkholderia cepacia*, la frecuencia y edad de colonización fue similar a la informada en otros países. Estos pacientes tienen un curso más severo, con deterioro importante de la función pulmonar y mayor mortalidad⁽²⁹⁾. Existen estudios⁽³⁰⁾ demostrativos de que la *B. cepacia* no es una especie única, sino un grupo de especies relacionadas de las cuales hay por lo menos 9. En un futuro se espera estar en capacidad de diferenciarlas dado que algunas especies están asociadas a una menor severidad de la enfermedad. Se recomienda la realización de estudios propios que establezcan con precisión los agentes infecciosos en el esputo y los niveles de resistencia propios de las instituciones en donde se manejan pacientes con FQ, para orientar, en consecuencia, el manejo de antibióticos.

En el aspecto nutricional hay un alto porcentaje (29.7%) de desnutrición global. Dentro de los factores que están influyendo en dicha situación se encuentra la enfermedad pulmonar crónica, las pérdidas proteicas y de nutrientes por esputo, la mala absorción no controlada, las infecciones a repetición, la anorexia, el estrés psicológico y la diabetes. La comparación de estos datos con estudios previos⁽³¹⁾ muestra que el estado nutricional ha mejorado: desnutrición según Peso/Edad (29.7% vs. 95% en 1999). A pesar de la mejoría en el estado nutricional por Peso/Edad, actualmente existe una mayor afectación de la talla o estatura para la edad (T/E) de los pacientes (35.9% vs. 33% en 1999). El porcentaje de desnutrición, que sigue siendo alto, y el compromiso mayor de la talla, probablemente sean el resultado de un diagnóstico tardío y de la falta de claridad de los pacientes, sus familias e incluso de algunos profesionales de la salud, sobre la imperiosa necesidad de mantener un buen estado nutricional para el control de la enfermedad. La mayor expectativa de vida alcanzada en los países desarrollados se ha atribuido, en buena parte, a la mejoría del factor nutricional. Por lo tanto, a medida que se logre una intervención gastrointestinal y nutricional temprana y de alta calidad, se estará favoreciendo la sobrevivencia de los pacientes afectados.

El diagnóstico tardío, el cual influye de manera negativa en el pronóstico de la enfermedad, también afecta en el mismo sentido la función pulmonar. En el presente estudio se observó un deterioro del VEF₁ más temprano y más severo que el informado en países desarrollados. Solo el 32.2% de los niños tenían un VEF₁ mayor a 90%, mientras que el 44% ya tenían un compromiso moderado a severo (Figura 2). Estas diferencias se hacen patentes al superponer las gráficas de caída de VEF₁ a través de los años y observar cómo la nuestra del año 2003 es similar a la americana de 1990 (Figura 3).

Los medicamentos que se emplean en la actualidad para el tratamiento de la FQ en Colombia, son similares a los descritos internacionalmente para el manejo de la enfermedad (Tabla 3). Sin embargo, el acceso a estas medicinas usualmente debe hacerse mediante acciones legales, teniendo en cuenta que no están cubiertas por el Plan Obligatorio de Salud (POS). Tal circunstancia obliga con frecuencia a interrumpir el trata-

miento por falta de suministro de los medicamentos por las EPS.

Hasta el año en que se realizó este estudio, la Tobramicina inhalada aun no estaba disponible en Colombia, empleándose a cambio, los viales de aminoglicósidos como Amikacina o Gentamicina en forma nebulizada. Desde el 2004 se cuenta con tobramicina en ampollas para nebulizar, útil en el manejo de la infección crónica por *P. aeruginosa*.

De manera similar a lo referido el informe del año 2002, del Registro Americano, el Ibuprofen es poco utilizado como antiinflamatorio. Es posible que en el futuro, si contamos con niveles séricos para este medicamento, y con nuevas evidencias sobre su eficacia, sea una buena opción de manejo. También sería útil introducir cada vez más la hospitalización en casa, para el suministro de antibióticos IV, pues es evidente que se están utilizando en mucha menor proporción (6.25% vs. 20.9%).

Confiamos en que este trabajo contribuya a la sensibilización de los entes estatales, de manera que se mejore el acceso a pruebas genéticas y de iontoforesis, 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 primer paso para emprender un Registro Nacional de Fibrosis Quística en Colombia 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⁽³²⁾.

Como ACNP, hacemos manifiesto nuestro deseo de continuar realizando el seguimiento longitudinal prospectivo de los pacientes con Fibrosis Quística para lo cual invitamos a los pediatras, neumólogos y gastroenterólogos pediatras a participar activamente en este estudio, en especial llevando un registro adecuado de todos los pacientes con esta enfermedad. De esta manera podremos acercarnos a las metas alcanzadas por los países desarrollados o por lo menos influir para que esta brecha sea cada vez más angosta. Confiamos en que los próximos registros anuales permitirán ampliar el número de pacientes y mejorar la información.

CONCLUSIONES

Este es el primer informe del Registro Nacional de Fibrosis Quística en Colombia, del que resultan las siguientes conclusiones: En nuestro país el diagnóstico de la enfermedad sigue

siendo tardío, por lo que al momento del mismo los pacientes presentan alteraciones irreversibles gastrointestinales, nutricionales y de la función pulmonar, que impactan negativamente el pronóstico, dado que solo el 14% de nuestros pacientes alcanzan la mayoría de edad. En este sentido se impone debatir la posibilidad del tamizaje neonatal para su oportuno diagnóstico. Entre tanto, se necesita un mejor acceso a métodos de iontoforesis y sensibilización del personal de salud para que piensen en su diagnóstico.

El análisis de las posibles tasas de incidencia de nuestro país y de algunos estudios latinoamericanos, permiten inferir un marcado subdiagnóstico de la enfermedad y una alta probabilidad de que muchos de los afectados fallezcan antes de que se haya establecido el diagnóstico. El subregistro de los pacientes diagnosticados y el tratamiento, compromete a las Asociaciones Colombianas de Neumología Pediátrica (ACNP) y de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ACOGAHNP) para trabajar conjuntamente con el propósito de promover el diagnóstico a más temprana edad y el inmediato registro, acciones estas que impactarán positivamente la calidad de vida y los costos de atención de estos pacientes. Igualmente el desarrollo y actualización de guías nacionales permitirán una estandarización en el manejo de la enfermedad.

Se confirman las diferencias étnicas de las mutaciones involucradas. Resta adelantar estudios para precisar un panel de mutaciones más amplio, adecuado para nuestra población.

La colonización por *Pseudomonas aeruginosa* se presenta a una edad más temprana condicionando un mayor deterioro de la función pulmonar. Se propone enfatizar las medidas de control de infecciones en estos pacientes.

Las opciones terapéuticas disponibles en el país son adecuadas, si bien deben interponerse acciones legales para su consecución. El manejo estandarizado en centros especializados de referencia es otra de las estrategias para mejorar el pronóstico de vida.

Agradecimientos: Este estudio fue posible gracias a la colaboración de los diferentes miembros de la Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica, de los profesionales de la salud que participan en la atención de los pacientes con Fibrosis Quística en los Hospitales y Clínicas de Colombia y de la doctora Claudia Aristizábal por su aporte en la parte epidemiológica. Deseamos expresar nuestra gratitud a Laboratorios Roche por el apoyo a la realización de éste proyecto.

REFERENCIAS

1. <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/app>. Revisado en agosto 2007.
2. Keyeux G, Rodas C, Bienvenu T, Garavito P, Vidaud D, Sanchez D, Kaplan JC, Aristizabal G. CFTR mutations in patients from Colombia: implications for local and regional molecular diagnosis programs. *Hum Mutat* 2003; 22: 259.
3. Restrepo CM, Pineda L, Rojas-Martinez A. CFTR mutations in three Latin American Countries. *Am J Med Genet* 2000; 91: 277-9.
4. Welsh MJ, Ramsey BW, Accurso F, Cutting G. Cystic fibrosis. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic and molecular basis of inherited diseases*, 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001 páginas 5121-88.
5. Imalzumi Y. Incidence and mortality rates of cystic fibrosis in Japan, 1969-1992. *Am J Med Genet* 1995; 58: 161-168.

6. Hamosh A, Fitz-Simmons SC, Macek M Jr, Knowles MR, Rosenstein BJ, Cutting GR. Comparison of the clinical manifestations of cystic fibrosis in black and white patients. *J Pediatr* 1998; 132: 255-59.
7. Macri CN, de Gentile AS, Manterola A. et al. Epidemiology of cystic fibrosis in Latin America: preliminary communication. *Pediatr Pulmonol* 1991; 10: 249-53.
8. 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: 269-72.
9. Pivetta OH, Macri CN. Newborn screening meconium BM test for Cystic Fibrosis. First Latin American CF Congress B. Aires, 1986
10. http://www.dane.gov.co/files/investigaciones/poblacion/series_proyecciones/proyeccl.xls (Fecha de consulta: Febrero 2.007)
11. http://www.dane.gov.co/files/investigaciones/poblacion/nacimientos/nac_def03/cuadro1.xls (Fecha de consulta: Febrero 2.007)
12. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry, Annual data report 2003 (www.cff.org) (April 2004)
13. Stand I, Baron O, Aristizabal G. Asociacion genotipo-Fenotipo en la Fibrosis Quística. Análisis de la mutación DF508 en población Colombiana. Presentado en Congreso Nacional de Pediatría en Barranquilla 1995
14. Sims EJ, Clark A, McCormick J, Mehta G, Connett G, Mehta A; United Kingdom Cystic Fibrosis Database Steering Committee. Cystic fibrosis diagnosed after 2 months of age leads to worse outcomes and requires more therapy. *Pediatrics* 2007; 119: 19-28.
15. Schenchter MS. Key strategies for improving care. *Pediatr Pulmonol Suppl* 2004; 27: 120-21.
16. O'Connor GT. Northern New England Cystic Fibrosis Consortium Quality Improvement Project: lessons from the field. *Pediatr Pulmonol* 2003 suppl 25: 176.
17. Acton JD. Pursuing perfection in CF care: one centers experiences. *Pediatr Pulmonol* 2003 Suppl 25: 179.
18. Norberto Macri. Latinoamerican Registry. On the IIIrd Latin American Cystic Fibrosis Congress (III Congreso Latinoamericano de Fibrosis Quística and III Simposio Pan-americano de Neumonología Pediátrica) *Pediatr Pulmonol* 1990; 9: 190
19. Macri CN, de Gentile AS, Manterola A, Tomezzoli S, Reis FC, Largo García I et al. Epidemiology of cystic fibrosis in Latin America: preliminary communication. *Pediatr Pulmonol* 1991; 10: 249-53.
20. Ling SC, Wilkinson JD, Hollman AS, McColl J., et al. The evolution of liver disease in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* Aug 1999; 81: 129-32.
21. González CP, Daza W. Afectación hepatobiliar y pancreática en pacientes con fibrosis quística: descripción de los hallazgos ecográficos y pruebas bioquímicas en 35 pacientes. *Revista Colombiana de Radiología* 2003; 14: 1337-43.
22. Linblad A, Glaumann H, Strandvik B. Natural history of liver disease in cystic fibrosis. *Hepatology* 1999; 30: 1151-58.
23. Luna MC, Granados PA, Olek K, Pivetta OH. Cystic fibrosis in Argentina: the frequency of the delta F508 mutation. *Hum Genet* 1996; 97: 314.
24. Keyeux G, Rodas C, Bienvenu T. CFTR mutations in patients from Colombia: Implications for local and regional molecular diagnosis programs. *Hum Mutat* 2003; 22: 259.
25. Keyeux G, Sanchez D, Garavito P, Stand I et al. Estudios Moleculares en pacientes Colombianos con Fibrosis Quística. *ACTA MEDICA COLOMBIANA*, Vol 22 n4, Julio - Agosto, 1997.
26. Restrepo CM, Pineda L, Rojas-Martinez A, Gutierrez CA, Morales A, Gomez Y et al. CFTR mutations in three Latin American countries. *Am J Med Genet* 2000; 91: 277-9.
27. Mateus HI, Fonseca DI, Keyeux G2, Myers A3, Restrepo CMI. Mutaciones en pacientes colombianos. Comunicación personal.
28. Burns JL, Gibson R, McNamara S, Yim D, Emerson J, Rosenfeld M et al. Longitudinal assessment of *Pseudomonas aeruginosa* in young children with cystic fibrosis. *J Infect Dis* 2001; 183: 444-52.
29. Thomassen MJ, Demko CA, Klinger JD, Stern RC. *Pseudomonas cepacia* colonization among patients with cystic fibrosis: a new opportunist. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 791-96.
30. Gibson R, Burns JL, Ramsey B. Pathophysiology and Management of Pulmonary Infections in Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 918-51.
31. González MA, Dadán S. Algunos condicionantes del estado nutricional en pacientes pediátricos con fibrosis quística en Colombia. Tesis de grado, Departamento de Bioquímica y Nutrición, Carrera de Nutrición y Dietética, Pontificia Universidad Javeriana 1999.
32. McCormick J, Sims E, Green M, et al. Comparative analysis of Cystic Fibrosis Registry data from the UK with USA, France and Australasia. *Journal of Cystic Fibrosis* 2005; 4: 115-122.