

## Fibrosis quística en niños y su seguimiento durante 40 años (1977-2017)

Cystic Fibrosis in children and its follow up during 40 years (1977-2017)

Concepción Sánchez Infante<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0002-3403-3316>

Roberto Razón Behar<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-6279-1678>

Lidia Teresita Ramos Carpenter<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-7849-9433>

Beatriz Barreiro Paredes<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-9696-8566>

Cristina Reyes López<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-6979-9565>

Haydeé Cantillo Gámez<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-4361-1541>

Miyelkis Cuello Acuña<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-5208-4037>

<sup>1</sup> Hospital Pediátrico Universitario “William Soler”. La Habana, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: Correo electrónico: [csifante@infomed.sld.cu](mailto:csifante@infomed.sld.cu)

---

### RESUMEN

**Introducción:** Los enfermos de fibrosis quística tienen mayor supervivencia y calidad de vida en las últimas décadas, debido fundamentalmente a un diagnóstico precoz.

**Objetivo:** Describir las características de los pacientes con fibrosis quística y el seguimiento de los vivos durante 40 años.

**Métodos:** Estudio descriptivo longitudinal retrospectivo en 96 pacientes diagnosticados con fibrosis quística en el Hospital Pediátrico Universitario “William Soler” (1977-2017). Los datos se obtuvieron de las historias clínicas. Se analizaron variables demográficas, temporales, clínicas, genéticas y microbiológicas.

**Resultados:** De la muestra, actualmente se mantienen con seguimiento 27, mayores de 19 años enviados a consulta de neumología 9, fallecieron 30, no se siguen en el centro 30. El 60,4 % se diagnosticó antes del primer año de vida, predominó el sexo masculino 62,5 % y

el color de la piel blanco 88,5 %. Sugirió el diagnóstico la forma clínica respiratoria 39,6 %, mixta 38,5 %, digestiva 19,8 % y perdedora de sal 2,1 %. De los 27 casos seguidos actualmente 74,1 % son eutróficos y no hay desnutridos. En el primer aislamiento microbiológico predominó la *Pseudomonas aeruginosa* en el menor de 1 año y el *Staphylococcus aureus* entre 1 y 4 años. Más del 37,0 % tuvo complicaciones respiratorias, el 14,8 % hepática y el 40,7 % sin complicaciones. La caracterización genética fue mayormente  $\Delta F508$  (70,3 %).

**Conclusiones:** Es frecuente el aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* en el menor de 1 año. Casi la mitad de los pacientes no tienen complicaciones, se consiguió mejorar el estado nutricional y disminuir la mortalidad.

**Palabras clave:** fibrosis quística; *Pseudomonas aeruginosa*; mutación genética fibrosis quística.

---

## ABSTRACT

**Introduction:** Patients with cystic fibrosis have had a greater survival and life quality in the last decades; this is due to a precocious diagnostic, a better nutrition state, and diminution of respiratory infections.

**Objective:** To describe the characteristics of cystic fibrosis patients and follow up process to survivors for the last 40 years.

**Methods:** Descriptive, longitudinal and retrospective study in 96 patients diagnosed with cystic fibrosis in “William Soler” Pediatric University Hospital (1977-2017). Data was obtained from clinical records. Demographic, temporary, clinical, genetic and microbiological variables were analyzed.

**Results:** From the sample, 27 patients keep under medical follow up; 9 patients older than 19 years old were remitted to the Neumology consultation; 30 died; and 30 patients are not followed up at the hospital. 60.4 % of the patients was diagnosed before the first year of life, it was predominant the male sex (62.5 %) and most of them were white skin (88.5 %). Diagnosis suggested; the respiratory clinical symptoms, 39.6 %; mixed, 38.5 %; digestive symptoms, 19.8 %; salt lost, 2.1 %. Out of the 27 cases followed at present, 74.1 % are eutrophics, and there are not patients with malnutrition. In the first microbiological isolation, *Pseudomonas aeruginosa* prevailed in patients under 1-year-old and *Staphylococcus aureus* in patients between 1 and 4 years old. More than 37.0 % of patients had respiratory complications, 14.8 % had hepatic complications, and 40.7 % had no complications. The genetic characterization was mostly of  $\Delta F508$  (59.2 %).

**Conclusions:** *Pseudomonas aeruginosa* is frequently in patients under 1-year-old. Almost half of the patients has no complications; and it is improved their nutritional state and mortality decreased.

**Keywords:** cystic fibrosis; *Pseudomonas aeruginosa*; genetic cystic fibrosis mutation.

Recibido: 23/08/2018

Aceptado: 8/04/2019

## INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) ha mejorado la supervivencia y la calidad de vida en las últimas décadas, pasó de ser considerada una enfermedad fatal en edades tempranas de la vida a ser una enfermedad crónica. Esto es debido a la puesta en marcha de unidades de fibrosis quística especializadas y a la utilización de nuevas modalidades terapéuticas, que se han traducido en un diagnóstico precoz, una mejoría del estado nutricional y disminución de las infecciones respiratorias. Según estudios realizados la frecuencia en Cuba es de  $1 \times 9\ 000$  nacidos vivos.<sup>(1)</sup>

Hace 80 años *Anderson* describió la "fibrosis quística del páncreas", enfermedad generalmente fatal en el primer año de la vida. En Cuba desde la década de los años 50 del siglo XX comenzaron los primeros reportes de esta enfermedad. El primer caso registrado en Cuba fue diagnosticado por necropsia en 1953. En la década de los setenta un equipo médico orientado por el Profesor *Manuel Rojo Concepción* profundiza en el estudio, diagnóstico y tratamiento de la FQ. En 1974 se crea la Comisión Nacional de Fibrosis Quística (CCFQ), con varias metas, la primordial de ellas, la mejor atención al paciente y sus familiares.<sup>(1)</sup> Durante más de cuarenta años esta Comisión ha trabajado y obtenido importantes resultados.

En 1963 se crea en el Hospital Pediátrico "William Soler" el Servicio de Enfermedades Respiratorias para el seguimiento de afecciones respiratorias agudas y crónicas. Desde el año 1974 pertenece a La Comisión Nacional de Fibrosis Quística donde se discuten por un grupo de expertos y aprueban o no los casos sospechosos, con el propósito de detectar tempranamente la enfermedad y aplicar la terapéutica adecuada para alcanzar mayor estándar de supervivencia y calidad de vida en los niños que sufren FQ.

En el 2007 existían en Cuba 230 pacientes con esta enfermedad. En el 2017 la cifra era de 279 pacientes, el 13 % mayor de 30 años, con un promedio de vida de 18,1 años.<sup>(2)</sup>

La FQ es una enfermedad multisistémica, que se hereda con carácter autosómico recesivo, condiciona un daño pulmonar progresivo desde la etapa de lactante.<sup>(3)</sup> Es causada por la alteración de un único gen localizado en el brazo largo del cromosoma 7, gen *regulador de*

la conductancia transmembrana de la fibrosis quística, que codifica una proteína alterada, la proteína CFTR, siglas en inglés. La enfermedad aparece cuando los dos genes FQ del paciente presentan mutaciones que hacen que la proteína no exista o que tenga alterada su función.<sup>(4)</sup>

La proteína que codifica el gen *CFTR* se comporta como un canal de cloro regulado por AMPc y las mutaciones de este gen dan lugar a un defecto en el transporte del cloro en las células epiteliales del aparato respiratorio, hepatobiliar, gastrointestinal, reproductor, páncreas y de las glándulas sudoríparas. Las glándulas mucosas afectadas elaboran secreciones excesivamente viscosas, por lo que a veces se denomina la enfermedad como mucoviscidosis.<sup>(4)</sup>

Se establece el diagnóstico de FQ en presencia de al menos una característica fenotípica de la enfermedad (enfermedad sinopulmonar crónica, alteraciones nutricionales, síndromes de pérdida de sal, ausencia bilateral de conductos deferentes asociado o no a insuficiencia pancreática), junto con una concentración de cloro en el sudor  $\geq 60$  mmol/L, según el método que se use. La evolución clínica de esta enfermedad es variable.<sup>(5)</sup>

La mitad de las personas con FQ son homocigotos para  $\Delta F508$ . La mayor parte de las demás personas tiene una copia de la mutación  $\Delta F508$  y otra alteración del gen de la FQ. Se describen otras mutaciones frecuentes como. G542X, R1162X, R334W, R553X, N1303K, entre otras. Han sido identificadas más de 1932 mutaciones.<sup>(6)</sup>

El patrón y la frecuencia con que se presentan estas mutaciones dependen del origen étnico del paciente y se han encontrado frecuencias variables en las distintas poblaciones.<sup>(7)</sup>

Aunque al nacer los pacientes con FQ tienen los pulmones normales, la afectación progresiva de las vías respiratorias y su resultante: el *cor pulmonale*, es la causa de cronicidad y muerte en más del 90 % de los casos.<sup>(8)</sup> Sin embargo, por la multiplicidad de órganos y sistemas a los que afecta, la FQ es una enfermedad muy compleja que requiere ser abordada de forma integral en su tratamiento y seguimiento.<sup>(9)</sup>

En etapas tempranas de la vida puede aparecer colonización por *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae*, seguido de *Pseudomonas aeruginosa*, que es el germen que más frecuentemente se aísla en los enfermos con FQ. La prevalencia difiere según los distintos países y está relacionada con la edad, aparece en 30 % de los pacientes entre los 2 y 5 años de edad, pero a partir de los 18 años están colonizados aproximadamente el 80 %. Además, últimamente hay indicios de que hasta 30 % de los pacientes menores de 2 años pueden tener cultivos positivos a *Pseudomonas aeruginosa*, que generalmente se adquiere a partir de microorganismos presentes en el medio ambiente, también se ha descrito la transmisión de cepas de paciente a paciente o su adquisición durante los ingresos hospitalarios.<sup>(10,11)</sup>

El propósito de los autores de este trabajo es describir las características de los pacientes con fibrosis quística y el seguimiento de los vivos durante 40 años.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo longitudinal retrospectivo sobre FQ en niños, y para ello, se revisaron todas las historias clínicas de los pacientes diagnosticados por tener sospecha clínica de esta enfermedad en el Hospital Pediátrico Universitario “William Soler” a partir de enero 1977 hasta diciembre de 2017. Se incluyeron en el estudio todos los niños con diagnóstico positivo aprobados por la Comisión Nacional de Fibrosis Quística desde el nacimiento hasta 18 años 11 meses y 29 días, con 96 pacientes que conformaron el universo y la muestra.

Las variables estudiadas fueron: sexo, color de la piel, edad del diagnóstico y edad actual, el estado nutricional según los percentiles de peso para la talla de acuerdo con las tablas cubanas de crecimiento y desarrollo, expresados como: delgado (entre 3 y < 10 percentil), eutrófico (entre 10 y < 90 percentil), sobrepeso (entre 90 y 97 percentil) y obeso (> 97 percentil); forma clínica que sugirió la sospecha diagnóstica, aislamiento de gérmenes en secreciones obtenidas por hisopado faríngeo profundo, mutación identificada, complicaciones y fallecidos en el período de estudio.

Se obtuvieron los datos de las historias clínicas y con ellos se confeccionó una base de datos automatizada en software Excel y se expresaron los datos en porcentajes. El Comité de Ética del Hospital Pediátrico aprobó la investigación.

## RESULTADOS

Durante cuatro décadas se han diagnosticado en el Hospital Pediátrico Universitario “William Soler”, 96 niños con FQ, 30 se siguen en otras instituciones, 9 han pasado a seguimiento en hospital de adultos, 30 fallecieron y actualmente se siguen en la unidad de fibrosis quística del citado hospital 27 pacientes.

El 60,4 % de ellos se diagnosticó antes del año de edad, el diagnóstico fue disminuyendo con la edad: después de los 10 años solo se diagnosticó 4,2 % de los pacientes. El 62,5 % de los niños fibroquísticos son del sexo masculino, y 88,5 %, de color de piel blanco.

En la tabla 1 se aprecia que la forma de presentación de la enfermedad que predominó fue la respiratoria pura (38 pacientes 39,6 %), seguida de la mixta respiratoria/digestiva (37 pacientes 38,5 %).

Actualmente se siguen en la Unidad de Fibrosis Quística 27 pacientes, que al igual que el total de los niños diagnosticados en el período analizado, la mayoría 77,8 % se diagnosticó antes del año. Cuando se hizo el análisis de la edad actual vimos que el 40,8 % son adolescentes mayores de 15 años (tabla 2).

**Tabla 1** - Pacientes diagnosticados en la Unidad de Fibrosis Quística del Hospital Pediátrico Universitario “William Soler” (n= 96)

Variable	n	%
Sexo		
Masculino	60	62,5
Femenino	36	37,5
Apariencia racial		
Blanco	85	88,5
Mestizo (mezcla racial)	11	11,5
Negro	-	-
Edad del diagnóstico		
Menor de 1 año	58	60,4
1-4 años	23	25,0
5-9 años	10	10,4
Más de 10 años	4	4,2
Formas clínicas al diagnóstico		
Digestiva	19	19,8
Mixta (respiratoria/digestiva)	37	38,5
Respiratoria	38	39,6
Perdedora de sal	2	2,1
Total	96	100,0

De los pacientes que se siguen en consulta, cuando se hizo el diagnóstico de FQ, 55,6 % eran desnutridos y el 25,9 % delgados; en el análisis actual observamos que no hay desnutridos y el 74,1 % de los niños son eutróficos (tabla 2).

La mutación genética  $\Delta F508$  predominó (70,3 %): Homocigótico (48,1 %), el resto de los pacientes fueron portadores de otras mutaciones como  $\Delta F508$ /Heterocigótico (con mutación no conocida hasta el momento) 3 pacientes (11,1 %),  $\Delta F 508$ /G85E en 2 pacientes (7,4 %), el resto  $\Delta F 508$  /G542X, G542X/Heterocigótico, G542X/R553X, R553X/R334W, R553X/Heterocigótico con 1 paciente respectivamente; 4 pacientes a pesar de tener clínica y electrólitos en sudor positivos no tuvieron mutaciones de las estudiadas en Cuba (tabla 3).

La relación entre las manifestaciones clínicas que sugirieron el diagnóstico de la enfermedad y la mutación genética, (genotipo/fenotipo), refleja que los pacientes con mutación  $\Delta F508$ /Homocigótico tuvieron manifestaciones clínicas tanto digestivas como respiratorias y que 2 pacientes tuvieron al nacimiento íleo meconial (tabla 3).

**Tabla 2** - Pacientes con seguimiento actual (n= 27).  
Edad del diagnóstico/edad actual y valoración nutricional al diagnóstico/actual

Grupo de edad (años)	Variables			
	Al diagnóstico de la FQ		Seguimiento actual	
	n	%	n	%
<1	21	77,8	1	3,7
1-4	4	14,8	7	25,9
5-9	1	3,7	7	25,9
10-14	1	3,7	1	3,7
>15	-	-	11	40,8
Valoración nutricional (pc)				
<3	15	55,6	-	-
3 - <10	7	25,9	4	14,8
10 - <90	5	18,5	20	74,1
90 - <97	-	-	3	11,1
>97	-	-	-	-
Total	27	100,0	27	100,0

Pc: percentil.

**Tabla 3** - Pacientes con seguimiento actual (n= 27).  
Relación entre la mutación genética y las manifestaciones clínicas

Mutación	Relación genotipo/fenotipo				
	Forma clínica				
	Insuficiencia pancreática	Manifestaciones respiratorias	Insuficiencia pancreática/ /Manifestaciones respiratorias	Ileo meconial	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
ΔF508/ Homo	4 (14,8)	2 (7,4)	5 (18,5)	2 (7,4)	13 (48,1)
ΔF 508 /Hetero	1 (3,7)	1 (3,7)	1 (3,7)	-	3 (11,1)
ΔF 508/G542X	1 (3,7)	-	-	-	1 (3,7)
ΔF 508 /G85E	-	1 (3,7)	1 (3,7)	-	2 (7,4)
G542X/Hetero	-	1 (3,7)	-	-	1 (3,7)
G542X/R553X	-	1 (3,7)	-	-	1 (3,7)
R553X/R33W	-	-	1 (3,7)	-	1 (3,7)
R553X/ Hetero	-	-	1 (3,7)	-	1 (3,7)
No mutación	-	3 (11,1)	1 (3,7)	-	4 (14,8)
Total	6 (22,2)	9 (33,3)	10 (37,1)	2 (7,4)	27 (100,0)

Homo: Homocigótico; Hetero: Heterocigótico.

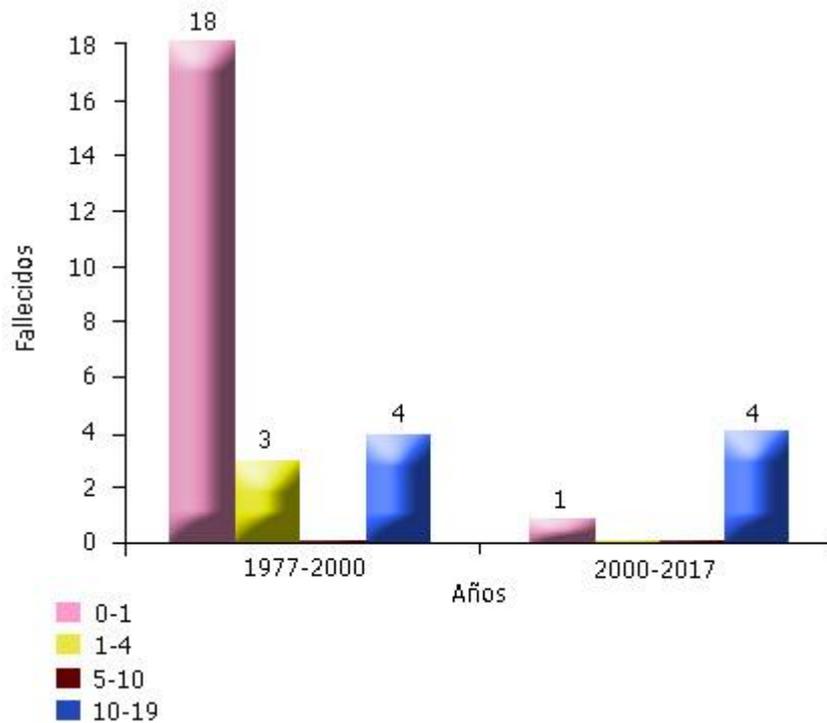
No hubo complicaciones en el 40,7 % de los pacientes estudiados, la mayoría de las complicaciones fueron respiratorias: 37,0 % bronquiectasias, 29,6 % pansinusitis, 1 paciente presentó aspergilosis broncopulmonar y hemoptisis, 3 pacientes (11,1 %) poliposis nasal con necesidad de tratamiento quirúrgico; el 14,8 % de los niños tuvo complicaciones hepáticas, deformidad torácica y acropaquias respectivamente (tabla 4).

**Tabla 4 -** Pacientes con seguimiento actual (n=27).  
Complicaciones

Complicaciones*	n	%
Sin complicaciones	11	40,7
Complicaciones respiratorias		
Bronquiectasias	10	37,0
Aspergilosis broncopulmonar	1	3,7
Poliposis nasal	3	11,1
Hiperreactividad bronquial	6	22,2
Pansinusitis	8	29,6
Otras complicaciones		
Íleo meconial operado y vivo	2	7,4
Complicaciones hepáticas	4	14,8
Deformidad torácica	4	14,8
Acropaquias	4	14,8
Escroto agudo con tratamiento quirúrgico	2	7,4
Apendicitis complicada	1	3,7
Trastorno de atención e hiperactividad	3	11,1

\* Un paciente puede tener más de una complicación.

La mayoría de los aislamientos microbiológicos son antes de los 4 años de edad. En el primer aislamiento se detectó *Pseudomonas aeruginosa* en las secreciones respiratorias bajas en 8 niños menores de 1 año (29,6 %) de los enfermos, entre 1-4 años se aisló *Staphylococcus aureus* en 5 niños (18,5 %), *Pseudomonas aeruginosa* y *Pseudomonas mucoide* 4 pacientes (14,8 %), respectivamente y *Pseudomonas aeruginosa/ Staphylococcus aureus* 2 pacientes (7,4 %). No se aislaron bacterias en 5 niños (18,5 %). La mayoría de los fallecimientos ocurrieron antes del año 2000 (25 niños) con predominio de los menores de 1 año, las causas fueron: 6,2 % por íleo meconial y el resto, bronconeumonías, cirrosis hepática, obstrucción bronquial y cor pulmonar crónico. Después del 2000 solo murieron 5 niños por cor pulmonar crónico y bronconeumonía y de ellos 4 alcanzaron la adolescencia. En este período se salvaron los 2 pacientes diagnosticados con íleo meconial al nacimiento (Fig.).



**Fig. -** Pacientes diagnosticados en la Unidad de Fibrosis Quística. Hospital Pediátrico Universitario “William Soler”, 1977-2017. Mortalidad según grupo de edades.

## DISCUSIÓN

En esta investigación se encontró predominio del sexo masculino y el color de piel blanco. Se corresponde con la casuística cubana actual donde el 60,5 % de los pacientes FQ son del sexo masculino.<sup>(2)</sup>

*Bautista* y otros,<sup>(12)</sup> en un estudio de 26 años describe que el 60 % de 48 niños se diagnosticaron antes del año de edad, 57,8 % del sexo masculino y 84,4 % de color de piel blanco, datos que coinciden con la casuística de este trabajo. Entre las formas clínicas que sugieren el diagnóstico predominan las formas mixtas digestivo-nutricional y respiratoria, al igual que en este trabajo.

En el 2011 en Asturias se publica en 45 pacientes fibroquísticos de todas las edades, diagnóstico antes del año de edad en 55,5 %, las características clínicas que sugieren la sospecha diagnóstica son las manifestaciones digestivas o nutricionales, seguido de las manifestaciones respiratorias en 15 % de los pacientes, sin embargo, ellos encontraron a diferencia de este estudio, un predominio en el sexo femenino 57,8 %.<sup>(13)</sup>

Fuentes y otros,<sup>(14)</sup> caracterizan a los niños fibroquísticos durante el primer año de vida y registran que el 79,5 % presentan manifestaciones pulmonares típicas, predominio en varones y desnutridos 62,5 % de sus casos. Para esta esta edad notifican aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* en 68,8 % de los niños, datos cercanos a la investigación presente.

Encontramos un incremento del diagnóstico de la enfermedad en los menores de un año, resultados superiores a los publicados, en el 2009 en Cuba, por Razón y otros,<sup>(1)</sup> en 234 niños fibroquísticos, el diagnóstico fue antes del año de edad en el 49,5 %; y en el 13,4 % el diagnóstico se realizó a partir de los 16 años. En Santiago de Cuba, en el oriente del país, Guzmán y otros<sup>(15)</sup> en el 2008, publican que 41,2 % de sus diagnósticos se hacen antes de los 5 años de edad.

En un estudio colombiano en 25 pacientes, 15 se diagnosticaron entre los primeros meses y los cinco años de edad; sin embargo, un gran porcentaje es diagnosticado en una edad tardía, aspecto que favorece el rápido avance y daño sistémico de la enfermedad.<sup>(16)</sup>

El árbol bronquial del paciente con FQ constituye un nicho ecológico favorable para el sobrecrecimiento de los microorganismos. El proceso de inflamación inicial, mediado en parte como consecuencia de las mutaciones en el gen CFTR, tiende a exacerbarse por la presencia de los microorganismos que terminan por colonizar de forma crónica la superficie mucosa y ejercen un claro deterioro de la función pulmonar.<sup>(17)</sup>

Los microorganismos que colonizan la vía aérea de los pacientes con FQ presentan una secuencia temporal relativamente establecida y asociada a la edad del paciente.<sup>(17)</sup>

Durante las primeras etapas de la vida, las infecciones víricas propias de la infancia (también en el individuo no afecto de FQ) pueden provocar la denudación del epitelio pulmonar y favorecer la colonización bacteriana recurrente y el estado local de inflamación crónica. Se ha demostrado que algunos virus (*Adenovirus* y *Coronavirus*) y también determinadas bacterias (*Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydomphila pneumoniae*) estimulan el sistema fagocítico, favorecen la descamación del epitelio y la atracción de los neutrófilos. Con ello se beneficia la respuesta inflamatoria presente en el tracto respiratorio, que puede evidenciarse incluso antes de que se aislen los patógenos clásicos y característicos de la FQ.<sup>(17)</sup>

Tras este período inicial, la colonización más frecuente es la causada por *Staphylococcus aureus* (*Sa*) y *Haemophilus influenzae*. *Streptococcus pneumoniae* coloniza también la mucosa respiratoria en las primeras etapas, pero su presencia no es más frecuente que en los niños de igual edad sin FQ; no obstante, presentan unos perfiles de resistencia mayores que en estos. *Sa* es a menudo el patógeno que inicia el proceso de colonización crónica que caracteriza a los pacientes con FQ.<sup>18</sup> Recientemente, han aumentado las descripciones de aislamiento de *Sa* resistentes a la meticilina (*SAMR*). Conforme avanza la edad del paciente y la progresión de la enfermedad, decrece la colonización por *Sa* y aumenta el aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* (*Pa*), que se incrementa de forma gradual hasta convertirse en el patógeno más frecuente en la edad adulta.<sup>(17)</sup> En esta investigación se encontró *Pa*, en primer aislamiento en edades tempranas de la vida seguido de *Sa*.

La *Pa* se ha asociado al deterioro progresivo e irreversible de la función pulmonar, la persistencia de recuentos elevados y el cambio del morfotipo no-mucoide a mucoide se relacionan con más exacerbaciones y peor función pulmonar. La infección endobronquial crónica por este microorganismo es la causa más importante de morbilidad y mortalidad en estos pacientes.<sup>(19,20)</sup> *Haemophilus influenzae* aparece con menor frecuencia, junto con otras especies, como: *Burkholderia cepacia*, *Achromobacter xylosoxydans* o *Stenotrophomonas maltophilia*.<sup>(21,22)</sup>

*Fuentes* y otros,<sup>(23)</sup> en un estudio sobre fallecidos por fibrosis quística encuentran que el 27 % estaba colonizado por *Pa* antes del año de vida, cifra cercana a la de esta investigación.

La primera mutación descrita, y la más frecuente a nivel mundial, es la  $\Delta F508$ , pero existen otras mutaciones específicas cuya frecuencia varía entre los distintos grupos étnicos. En España se ha descrito una frecuencia media de la  $\Delta F508$  de entre 50-60 % del total de los cromosomas estudiados y la segunda en frecuencia es la G542X, con un 4-8 %, seguida por la A1303Lys con 2-4 %.<sup>(17)</sup> En este estudio informamos predominio de la mutación  $\Delta F508$  seguido de la mutación G542X, no encontramos en esta población la A1303Lys, *Bautista*<sup>(12)</sup> y *Guzmán*<sup>(15)</sup> en Cuba tampoco han publicado esta última mutación. Las mutaciones que encontramos se corresponden con las informadas en Cuba en el 2008.<sup>(1)</sup> *Guzmán*<sup>(15)</sup> en el 2011 en Santiago de Cuba, informa predominio de la mutación  $\Delta F508$ /Homocigótico (68,75 %), así como también de la presentación respiratoria (23,5 %), seguida muy de cerca por la mixta (20,6 %), datos estos coincidentes con los de la actual investigación.

La mutación G542X es común en los países del Mediterráneo, la frecuencia más alta se ha encontrado en Islas Baleares con 16,7 %, la frecuencia en la población mundial es de 4,4 % (Francia 3,1 %, Italia 4,8 %, España 7,7 %, Cuba 6 %). La mutación N1303K, está presente alrededor del mediterráneo y alcanzó su mayor frecuencia (17,2 %) en Tunisia.<sup>(24)</sup> *Bonilla*<sup>(16)</sup> en encuesta a cuidadores en Colombia, encuentra poca confirmación del diagnóstico con prueba genética, además los cuidadores consideran que el diagnóstico de la enfermedad fue tardío.

La importante morbilidad y mortalidad de esta enfermedad está relacionada con la afectación pulmonar y sus complicaciones, que son responsables del 95 % de los fallecimientos de los pacientes. En la década de los años 50, los pacientes fallecían antes de los dos años, en la década de los años 70, la mediana de supervivencia se incrementó hasta los 15 años. En el 2013, la *Cystic Fibrosis Foundation* (CFF) publica en su registro anual una mediana de supervivencia de 40,7 años. El aumento tan importante de la supervivencia de estos pacientes, en los últimos años, es debido a una serie de factores, entre los que ha contribuido de forma determinante la implantación de los programas de cribado neonatal y la instauración de una terapia precoz y agresiva.<sup>(17)</sup>

Las complicaciones que se presentaron en nuestros pacientes son, en su mayoría, por el deterioro pulmonar. El compromiso pulmonar progresivo deriva en hipoxemia e hipercapnia con cor pulmonar en etapa terminal, estos datos coinciden con lo publicado por *Fuentes*.<sup>(23)</sup>

Dentro de las complicaciones respiratorias menos frecuentes encontramos la hemoptisis, la poliposis nasal, el hipocratismo digital y la aspergilosis broncopulmonar, que corroboran lo publicado en la literatura revisada.<sup>(17)</sup>

Los enfermos con FQ desarrollan cambios inflamatorios de la mucosa rinosinusal que puede llevar a engrosamiento, acumulación de líquido y poliposis y se convierte en un reservorio de gérmenes patógenos de difícil llegada para los antibióticos. Se sabe que, aún en portadores de una mutación de fibrosis quística, la prevalencia de rinosinusitis es más alta que en aquella población no portadora.<sup>(25,26)</sup> En esta investigación se encontró 11 % de los niños con pólipos nasales que necesitaron tratamiento quirúrgico y el 29,6 % con pansinusitis.

Ningún paciente del estudio presentó neumotórax y se describe que aparece en el 5-8 % de los pacientes con FQ, especialmente en aquellos con afección pulmonar moderada-grave.<sup>(5)</sup>

En el estudio realizado en Costa Rica, en el 2009, las complicaciones identificadas son: el prolapso rectal, la colelitiasis, la hepatopatía, la cirrosis hepática, la hemoptisis, la diabetes mellitus y el hipocratismo digital.<sup>(27)</sup>

El compromiso severo del hígado es, probablemente, la segunda causa de mortalidad en esta enfermedad. Se plantea que afecta entre 17-25 % de los pacientes, puede presentarse desde un hígado graso hasta cirrosis y condicionar hipertensión portal, várices esofágicas y sangrado digestivo de difícil manejo. La lesión hepática más grave es una cirrosis biliar focal, que puede evolucionar a una cirrosis biliar multilobular.<sup>(28)</sup> Actualmente se siguen cuatro pacientes con afectación hepática. Entre los fallecidos en las 4 décadas, 2 casos presentaron cirrosis hepática, otros autores publican menor casuística.<sup>(23)</sup>

*Castilla*,<sup>(9)</sup> en Perú informa que la causa de fallecimiento es, en la mayoría de los casos, por insuficiencia respiratoria asociada a sepsis (72 %). En nuestro seguimiento en 40 años, fallecieron 14,5 % de los niños con diagnóstico de bronconeumonía, 6,2 % por *cor pulmonare* crónico e íleo meconial, respectivamente. Los últimos diagnósticos de íleo meconial en el recién nacido sobrevivieron.

En el Taller Nacional de Fibrosis Quística, Cuba 2017, se expuso que las tasas medias anuales ajustadas de mortalidad según año desde el 1987 descendieron desde aproximadamente 1,5 por 100 000 habitantes a 0,7 en los últimos ocho años.<sup>(2)</sup>

Al concluir el trabajo, se comprobó que en 40 años de seguimiento la mayoría de los pacientes se diagnosticaron antes del primer año de vida. Es frecuente el aislamiento de *Pseudomona aeruginosa* en etapa de lactante, casi la mitad de los pacientes no tienen complicaciones, se logró mejorar el estado nutricional y disminuir la mortalidad.

Se considera importante continuar estos estudios, para realizar un diagnóstico precoz y seguimiento adecuado de estos pacientes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Razón Behar R, Rodríguez Calá R, Rojo Concepción M, González Valdés JA, Abreu Suárez G, Pérez Rodríguez T. La fibrosis quística en Cuba. Rev Cubana Pediatr, 2009;81(supl)8:85-91. Acceso: 22/11/2015. Disponible en: <http://bus.sld.cu/revistas/ped/vol810509/ped15509.pdf>
2. Rodríguez Cala F, Venero Fernández S. Panorama Nacional de la Fibrosis Quística. Comisión Nacional de Fibrosis Quística. Taller Nacional; 24-25 de abril 2017. La Habana: Comisión Nacional de Fibrosis Quística; 2017.
3. Rojo MJ. Fibrosis quística o mucoviscidosis. En: De la Torre E, Pelayo E, editores. Pediatría. Tomo III. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2007. p. 1012-54.
4. Quintana Gallego E, Delgado Pecellín I, Calero Acuña C. CFTR Protein Repair Therapy in Cystic Fibrosis. Arch bronconeumol. 2014;50(4):146-50. Access: 017/4/23. Available at: <http://www.Archbronconeumol.org/>
5. Barrio Gómez de Agüero MI, García Hernández G; Grupo de trabajo fibrosis quística. Protocolo de diagnóstico y seguimiento de los pacientes con fibrosis quística. An Pediatr (Barc). 2009;71(3):250-64. doi: 10.1016/j.anpedi.2009.06.020.
6. Salcedo Posadas A, Gartner S, Girón Moreno RM, García Novo MD. Mutaciones en la fibrosis quística. Tratado de Fibrosis Quística. AEP España. 2013;(3):28.
7. David J Hughes DJ. The Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium. Population variation of common cystic fibrosis mutations. Human Mutat. 1994;4(3):167-177. doi: 10.1002/humu.1380040302. Access: 2019/005/01. Available at: [https://www.researchgate.net/publication/258683074\\_Population\\_variation\\_of\\_comon\\_cystic\\_fibrosis\\_mutations](https://www.researchgate.net/publication/258683074_Population_variation_of_comon_cystic_fibrosis_mutations)
8. Mata Ávalos FA. Fibrosis quística del adulto. Correlación genotipo-fenotipo pulmonar [tesis]. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; 2006. Acceso: 22/11/2017. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10803/4497>
9. Castilla Barrios G. Epidemiology of respiratory infections in Cystic Fibrosis patients at Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Rev Peruana Pediatr. 2008;61(2):82-9. Access: 2017/10/11. Available at: <https://bases.bireme.br/cgi-bin/>
10. Fernández Olmos A, Canton Moreno R, Campo Moreno R. Primocolonización por “*Pseudomonas aeruginosa*” en la colonización patogénica broncopulmonar en fibrosis quística: diagnóstico por técnicas de microbiología molecular, estudio de clonalidad y crecimiento en biofilm [tesis]. Madrid, España: Universidad Complutense de Madrid; 2015. Acceso: 17/02/2018]. Disponible en: <http://www.elsevier.com/locate/ijantimicag>

11. Cantón Moreno R, Baquero Mochales F. La colonización-infección por *pseudomona aeruginosa* en la fibrosis quística. Los tres pilares del tratamiento en fibrosis quística. Madrid, España: Organización Estudio FQ; 2008. Acceso: 24/02/2017]. Disponible en: <https://www.fibrosis.org>
12. Bautista Garcia J, Rodriguez Cutting JM, Cuellar Herrera D, Valle Rodriguez R. Registro de pacientes con fibrosis quística en 26 años de trabajo [CD-ROM] La Habana: Congreso Nacional de Pediatría; 2018.
13. Paniagua Marrero JC. Fibrosis Quística, casuística asturiana [tesis]. Asturias, España: Hospital Universitario Central de Asturias; 2011. Acceso: 30/11/2017. Disponible en: <http://www.hca.es/huca/web/main.asp?id>
14. Fuentes Fernández G, Abreu Suarez G, Pérez Brunet PA, González Valdez JA, Portuondo Leyva R. Caracterización de la fibrosis quística en el primer año de vida. Rev Cubana Pediatr. 2014;86(4):423-32. Acceso: 30/11/2017. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v86n4/ped03414.pdf>
15. Guzmán K, del Campo E, Nápoles N, Toledano G, Coello D. Principales características clínico epidemiológicas de pacientes con fibrosis quística en la provincia de Santiago de Cuba. Medisan. 2011;15(2):152-61. Acceso 24/04/2017. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/san/v15n2/san02211.pdf>
16. Bonilla Cárdenas AJ, García Quintero O. Caracterización de la Fibrosis Quística en Bogotá, Colombia y desarrollo de una propuesta de atención integral a pacientes con Fibrosis Quística [tesis]. Bogotá: Facultad de Ciencias Económicas y Administrativas; 2015. Acceso: 23/11/2018. Disponible en: <https://repository.javeriana.edu.co/handle/10554/16709>
17. Ruiz de Valbuena MM. Fibrosis Quística y sus manifestaciones respiratorias. España. Pediatr Integral. 2016;20(2):119-27. Acceso: 30/11/2017. Disponible en: <http://www.sepeag.org>
18. Martina P, Mazur F, Cazzola L, Prieto C, Quiroga M, Yantorno O, et al. Diversidad genética y resistencia antimicrobiana de *Pseudomonas aeruginosas* recuperadas de pacientes fibroquísticos adultos de argentina. Argentina. REVCyT. 2016;25(18):4-10. Acceso: 6/5/2019. Disponible en <http://hdl.handle.net/11336/45682>
19. Lutz L, Leão RS, Ferreira AG, Pereira DC, Raupp C, Pitt T, et al. Hypermutable *Pseudomonas aeruginosa* in Cystic fibrosis patients from two Brazilian cities. J Clin Microbiol. 2013(51):927-30.
20. Cantón R, Máizc L, Escribano A, Oliveira C, Oliver A, Asensio O, et al. Consenso español para la prevención y el tratamiento de la infección bronquial por *Pseudomonas aeruginosa* en el paciente con fibrosis quística. Arch Bronconeumol. 2015;51(3):140-50.
21. De Vrankrijker AM, Wolfs TF, van der Ent CK. Challenging and emerging pathogens in cystic fibrosis. Paediatr Respir Rev. 2010;11:246-54.

22. Busquets Natalia P, Baroni María R, Ochoteco María C, Zurbriggen María L, Virgolini Stella, Meneghetti Fernando G. Aislamientos bacterianos de muestras respiratorias de pacientes pediátricos con fibrosis quística y su distribución por edades. Rev Argent Microbiol. 2013; 45(1):44-9. Acceso: 19/03/ 2018. Disponible en: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0325-75412013000100008&lng=es](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-75412013000100008&lng=es)
23. Fuentes Fernández G, Portuondo Leyva R. Caracterización de pacientes fibroquísticos fallecidos en el curso de su enfermedad. Rev Cubana Pediatr. 2014;86(3):344-53. Acceso: 30/11/2017. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v86n3/ped09314.pdf>
24. Stivill X, Bancells C, Ramos C. For the BIOMED CF Mutation Analysis Consortium. Geographic distribution and regional origin of 272 cystic fibrosis mutations in European populations. Hum Mutat. 1997;10:135-54.
25. Wang X, Kim J, McWilliams R, Cutting GR. Increased prevalence of chronic rhinosinusitis in carriers of acystic fibrosis mutation. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2005;131(3):237-40.
26. García Ortiz MJ, Rodríguez Cutting JM, Hidalgo González A, Abreu Suárez G. Manifestaciones otorrinolaringológicas en pacientes con fibrosis quística. Rev Cubana Otorrinolaringol Cir Cabeza Cuello. 2013;1(1). Acceso: 11/01/2014. Disponible en: <http://www.revotorrino.sld.cu/index.php/otl/article/view/6/53>
27. Murillo C, Gutiérrez JP. Expresión fenotípica en pacientes con fibrosis quística. Acta Pediatr Costarric. 2009;21(1):26-32.
28. Jiménez S, Bousoño C, Ruiz del Árbol P. Patología pulmonar en la fibrosis quística. Bol Pediatr. 2007;47(supl. 2):7-13.

### Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses de ningún tipo.

### Declaración de responsabilidad autoral

*Concepción Sánchez Infante:* Diseño de la investigación, recolección, análisis e interpretación de los datos, revisión bibliográfica. Revisión, redacción del borrador y redacción final del trabajo.

*Roberto Razón Behar, Beatriz Barreiro Paredes, Lidia Teresita Ramos Carpenter,*

*Cristina Reyes López, Haydeé Cantillo Gámez, Miyelkis Cuello Acuña:* recolección, análisis e interpretación de los datos. Revisión, participación en la primera redacción y aprobación de la versión final del trabajo.