DIFICULTADES EN EL PROCESO DIAGNÓSTICO DE UNA COHORTE CON FIBROSIS QUISTICA EN COLOMBIA

Lina María Saza Mejía

Jenyffer Nathalie Soler Barrera

Trabajo de grado para optar al título de Especialistas en Pediatría

Asesor Temático

Dr. Catalina Vásquez

Dr. Jaime Céspedes

Asesor Metodológico

Dra. Mariana Villaveces

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

Facultad de Medicina - División de postgrados

Programa Especialización en Pediatría

Bogotá D.C. Junio de 2018

Autoras

Lina María Saza Mejía
Médico Cirujano Universidad del Rosario
Estudiante de Especialización en Pediatría
Universidad del Rosario
Email: saza.lina@urosario.edu.co

Jenyffer Nathalie Soler Barrera
Médico Cirujano Universidad del Rosario
Estudiante de Especialización en Pediatría
Universidad del Rosario
Email: jenn_1907@hotmail.com

Instituciones participantes

Fundación Cardioinfantil de Bogotá

Colegio Mayor Universidad del Rosario

Dedicatoria

Este trabajo está dedicado a mis padres y compañeros de residencia,
por estar siempre presentes, para apoyarme en este proceso
con los diferentes obstáculos que se han presentado,
por darme la fuerza de seguir adelante
y en especial lo dedico a todos los pacientes y niños que han
contribuido a mi formación durante estos años.
Lina

Este trabajo es fruto de un gran esfuerzo y va dedicado a mi madre,
quien desde la lejanía me ha dado apoyo y soporte;
a Lina, mi compañera de lucha y alegrías con la que tuve la fortuna de realizar este proyecto, a todas las personas que de una forma u otra contribuyeron para su realización;
a Mariana, nuestra epidemióloga que siempre nos dió esperanza en nuestra idea.
Al Dr. Céspedes, por acogernos y dirigirnos en este camino.
A todas gracias porque sin su contribución, no hubiera logrado esta meta.
Nathalie

Agradecimientos

Fundación Cardioinfantil
Fundación Neumológica Colombiana
Programa Fibrosis Quística Fundación Cardioinfantil
Universidad del Rosario

Dra. Catalina Vásquez -Neumóloga Pediatra
Dr. Jaime Céspedes – Pediatra
Dra Heidi Mateus – Genetista
Mariana Villaveces-Epidemióloga
Dra Jenny Jurado – Neumóloga pediatra
Dr German Briceño – Pediatra y Epidemiólogo
Dra Gloria Troncoso – Neonatóloga
Dra Viviana Fajardo – Pediatra
Jefe Diana Bonilla- Jefe programa FQ
Jhon Murcia – Ingeniero de Sistemas

Tabla de Contenido

		Pág.
1.	Introducción	11
2.	Planteamiento del problema	12
3.	Justificación	15
4.	Marco teórico	16
	4.1 Fibrosis quística	16
	4.1.1 Epidemiología	16
	4.1.2 Etiología	16
	4.1.3 Características fisiológicas de la FQ	17
	4.1.4 Diagnóstico	17
	4.2 Manifestaciones clínicas sugestivas	19
	4.3 Proceso diagnóstico	20
	4.3.1 Estudios iniciales	21
	4.3.2 Diagnóstico en Colombia	23
	4.3.3 Mutaciones genéticas – diagnóstico molecular	24
	4.3.4 Relación genotipo-fenotipo	24
	4.3.5 Otros métodos diagnósticos	25
	4.4 Algoritmo para el diagnóstico de los pacientes con FQ	26
	4.5 Panorama en Colombia	26
	4.5.1 Dificultades	27
	4.5.2 Retos de la FQ en Colombia	28
	4.5 Estado del arte	29
5.	Objetivos	31
	5.1 Objetivo general	31
	5.2 Objetivos específicos	31
6.	Metodología	32
	6.1 Tipo y diseño general del estudio	32

6.2 Planteamiento de hipótesis 32
6.3 Población y muestreo 32
6.4 Criterios de elegibilidad 33
6.5 Fuentes de información y recolección de datos 33
6.6 Variables 34
6.7 Control de sesgos y errores 43
6.8 Plan de análisis 43
6.9 Consideraciones éticas 44
6.10 Colaboradores 45
7. Aspectos administrativos 46
7.1 Cronograma 46
7.2 Recursos y presupuesto 49
7.3 Organigrama 50
8. Resultados 51
9. Discusión y análisis 48
10. Conclusiones y recomendaciones 60
11. Referencias bibliográficas 62
Anexos 62

Lista de tablas

		pág.
Tabla 1	Clasificación de mutaciones relacionadas con FQ	18
Tabla 2	Relación de niveles de iontoforesis y la presencia de FQ	21
Tabla 3.	Matriz de variables	34
Tabla 4	Características sociodemográficas de la población en estudio	51

Lista de figuras

		pág.
Figura 1	Algoritmo para el diagnóstico de los pacientes con FQ	26
Figura 2	Estado nutricional	52
Figura 3.	*Relación de manifestaciones pulmonares asociadas*	53

Lista de siglas

AMPc	Adenosín monofosfato cíclico
CFF	Fundación de Fibrosis Quística (de sus siglas en ingles *Cystic Fibrosis Foundation*
CFTR	Regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística
FQ	Fibrosis Quística
RN	Recién nacido
EPS	Entidad prestadora de salud
UCI	Unidad de cuidado intensivo

Introducción: La fibrosis quística en el país es una enfermedad rara, con un complejo proceso diagnóstico, ya que se puede confundir fácilmente o subdiagnosticar en los primeros meses de vida. El objetivo fue definir las dificultades en el proceso diagnóstico de Fibrosis quística de una cohorte de pacientes en un programa de seguimiento de pacientes, al igual que establecer una comparación con respecto al tiempo de diagnóstico comparado con estándares internacionales.

Metodología: Estudio descriptivo en el cual se presenta el análisis de casos de pacientes pediátricos incluyendo la totalidad de pacientes con diagnóstico en la Fundación Cardioinfantil entre 2010 y 2018. Se realizó un análisis de tipo cuantitativo, basado en las dificultades que presentan para confirmar el diagnóstico haciendo énfasis en la demora de la toma de los paraclínicos y su lectura por el médico tratante.

Resultados: Se encontraron 60 pacientes. El diagnóstico definitivo de Fibrosis quística es realizado en promedio a los 10-14 meses del inicio de síntomas sugestivos de la enfermedad, en edades comprendidas entre los 2 y 3 años de edad, lo cual difiere totalmente del algoritmo propuesto en los últimos consensos internacionales que debe ser máximo a 6 meses. Las dificultades más frecuentemente encontradas fueron la falta de sospecha diagnóstica temprana a partir de la presentación de los primeros síntomas y retraso en la confirmación del diagnóstico, de igual forma se describen problemas administrativos relacionados con la tardanza en la autorización para tomar exámenes confirmatorios por parte de las aseguradoras

Conclusiones: Se encontró que a pesar que los síntomas inician en su mayoría antes del primer año de vida, el diagnóstico se realiza de manera tardía, difiere en casi un año y medio comparado con los algoritmos descritos en la literatura internacional, se resalta en especial la demora en la sospecha inicial, diagnóstico tardío, dificultad en la confirmación del diagnóstico o la falta de toma de prueba confirmatoria en especial Gibson y Cooke.

Palabras clave

Fibrosis Quística, iontoforesis, Gibson y Cooke, pediatría, diagnóstico, Dificultades, electrolitos en sudor.

Introduction: Cystic fibrosis in our country is a rare disease, with a complex diagnostic process, since it can be easily confused or underdiagnosed in the first months of life. The objective was to define the difficulties in the cystic fibrosis diagnosis process of a cohort in a patient follow-up program, as well as to establish a difference between the time of diagnosis in our cohort and international standards.

Methods: A descriptive study was performed in which the analysis of cases of pediatric patients with cystic fibrosis. A quantitative analysis was carried out, based on the time that patients require to confirm the diagnosis in Fundación Cardioinfantil, emphasizing the delay in the taking of paraclinics and the interpretation of paraclinical results by physician.

Results: In the period between 2010 and 2018, 60 patients were found. The definitive diagnosis of Cystic Fibrosis is made on average 10-14 months after the onset of symptoms suggestive of the disease, in ages between 2 and 3 years of age, which differs completely from the algorithm proposed in the latest international consensus. It should be a maximum of 6 months. The most frequent difficulties encountered were the lack of early diagnostic suspicion from the presentation of the first symptoms and delay in the confirmation of the diagnosis, as well as administrative problems related to the delay in the authorization to take confirmatory examinations by insurers

Conclusions: The symptoms were found in the cohort despite initiating mostly before the first year of life, the diagnosis is made late, which differs in almost 1 year and a half compared with the diagnostic algorithms of the international literature, Particularly noteworthy is the delay in initial suspicion, late diagnosis, difficulty in confirming the diagnosis or not taking a confirmatory test especially Gibson and Cooke in a large proportion.

Keywords

Cystic Fibrosis, iontophoresis, Gibson and Cooke, pediatrics, diagnosis, Difficulties, electrolytes in sweat

1. Introducción

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética autosómica recesiva, heterogénea, y multisistémica (1), siendo una de las enfermedades genéticas más común que afecta la vida en especial en población caucásica (2). Es causada por una mutación que altera la proteína llamada CFTR (regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística) que funciona como un canal de cloro apical en las células epiteliales(3), localizado en el cromosoma 7q31.2(2).

El proceso diagnóstico de la enfermedad inicia a partir de la identificación de signos y síntomas que sugieran la presencia de la enfermedad (4), teniendo en cuenta sus características clínicas, historia familiar de FQ, o un tamizaje positivo, asociado a presencia de anormalidades en la función del CFTR, mediante la elevación de niveles de cloro en el sudor, aumento de la diferencia del potencial nasal entre otros, o mediante evidencia de dos mutaciones causante de la enfermedad. (5).

La iontoforesis es actualmente la prueba más utilizada para una aproximación funcional indirecta de la proteína CFTR. Permite identificar la concentración electrolítica en el sudor mediante la estimulación del mismo con pilocarpina, y recogiendo la muestra mediante alguno de los dos métodos validados: Gibson y Cook o Coil de Macroduct (3). Se requieren dos resultados con elevación en los niveles de cloro en sudor, para considerarse diagnóstico confirmatorio (6).

A nivel mundial se han implementado pruebas de tamizaje neonatal, la cuales se basan en la identificación de tripsinógeno inmunorreactivo. Si el mismo es elevado sugiere la posibilidad de padecer fibrosis quística. Sin embargo, es conveniente repetir la prueba a las dos semanas, y siempre realizar una prueba confirmatoria mediante la medición de iontoforesis, considerada la ¨prueba de oro¨ para el diagnóstico (26) o el diagnóstico molecular, que evidencia una mutación causante de la enfermedad.

2. Planteamiento de problema

La fibrosis quística es una enfermedad con una incidencia poblacional considerable en población caucásica, por lo que su epidemiología en estos grupos poblacionales es ampliamente conocida y estudiada(7). En Colombia, si bien ha habido estudios relacionados con la enfermedad, hay pocos datos acerca de las estadísticas de la enfermedad, en gran medida por un subregistro de pacientes con FQ, en especial en edad pediátrica, así como una creencia de baja incidencia en nuestra población, que no contribuye a la promoción de la investigación en FQ a nivel local(8); según datos del DANE se presentan 78 casos por año de fibrosis quística a nivel nacional(4,9).

El diagnóstico final de fibrosis quística es considerado un proceso, que inicia a partir de un tamizaje neonatal sugestivo, en conjunto con la sospecha por parte del clínico, resaltando que existe un espectro amplio de manifestaciones clínicas principalmente a nivel del tracto gastrointestinal y respiratorio, las cuales no son patognomónicas de esta afección. Sin embargo, para llegar a la confirmación de la enfermedad se requieren estudios adicionales en Colombia, que no siempre son conclusivos y pueden llegar a ser confusos, llevando a la demora para la confirmación de esta patología. Todos estos factores contribuyen a la demora en el inicio del tratamiento específico, teniendo un impacto en costos y complicaciones médicas a largo plazo, para el paciente y para su entorno familiar, lo que puede traducirse en una disminución en la sobrevida promedio del paciente (10).

Las dificultades diagnósticas en Colombia pueden estar descrita por varios factores, sin embargo, aún no existen estudios que lo caractericen. Entre la práctica médica cotidiana y el seguimiento de algunos pacientes con FQ, se ha visto como el proceso diagnóstico no se realiza de manera adecuada, al igual que la estandarización de pruebas en Colombia que dificulta la interpretación, por ende, un diagnóstico correcto y a tiempo de esta enfermedad para una intervención oportuna.

Por lo tanto, es de gran relevancia realizar más estudios locales acerca de las características epidemiológicas y clínicas de la enfermedad, así como las dificultades al momento del diagnóstico, para nuestra propia población, teniendo en cuenta que no existe una prueba única o patrón de oro específico para el diagnóstico final de la patología, además de las dificultades al acceso de ciertas tecnológicas en Colombia, determinado por factores sociodemográficos que son paralelos a las características clínicas y severidad de los pacientes.

Teniendo en cuenta las condiciones diarias a las que se enfrenta un clínico para el diagnóstico de fibrosis quística, resaltando que no se ha implementado la estrategia rutinaria de tamizaje neonatal a todos los recién nacidos en Colombia, el proceso diagnóstico parte principalmente desde la sospecha clínica, dado la poca accesibilidad de las pruebas de tamizaje neonatal para la mayoría de la población en condiciones socioeconómicas más bajas. Esto implica un mayor reto dado que el clínico debe conocer y sospechar la FQ en un mayor número de pacientes con manifestaciones clínicas de severidad diversa, y entre ellos aplicar pruebas de tamizaje diagnóstico que le permitan descartar esta patología o conocer los procedimientos a seguir para la confirmación de FQ. Dado gran variabilidad sintomática y clínica, así como el proceso subsecuente para determinar con veracidad el diagnóstico, el médico podrá necesitar un periodo de tiempo significativo desde la primera sospecha hasta la confirmación de FQ. Otro obstáculo al que se ve enfrentado el profesional de la salud es ratificar su duda diagnóstica con una prueba de la alteración funcional a nivel de CFTR, para lo cual se utilizan diferentes estrategias como lo es el test de sudor cuantitativo. Sin embargo, la colorimetría directa no es de fácil acceso para todos los pacientes en Colombia, y la realización estudios genéticos, en especial la secuenciación completa del gen CFTR es de ardua consecución a pesar que está recomendado en la Guía Colombiana de prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de fibrosis quística, ya que está sujeta su realización a factores externos como el tipo de aseguradora del paciente.

Al evaluar la literatura propia acerca de esta afección, se encuentran varios ensayos en Latinoamérica y algunos en Colombia, como es el caso del realizado por Restrepo y colaboradores (11), el cual tomaron 96 pacientes con diagnóstico de FQ, 24 de ellos de Colombia y realizan un cribado genético. En sus resultados describen una variedad de mutaciones genéticas con diferente frecuencia comparado con países latinoamericanos, así como con estudios en otras latitudes como Norteamérica, lo que abre la puerta a la investigación y descripción de nuevas mutaciones a nivel mundial, que deberían ser las principalmente buscadas en Colombia y no basarse en la frecuencia de mutaciones en otras poblaciones.

Finalmente, mediante este proyecto se buscó contribuir con la investigación local, al responder al interrogante: ¿Cuáles son las dificultades en el proceso diagnóstico de la fibrosis quística en Colombia en una cohorte de paciente seguidos en la Fundación Cardioinfantil.

3. Justificación

Conocer los aspectos que pueden retrasar el proceso diagnóstico en FQ, una enfermedad poco prevalente en la población mundial, que implica altos costos para su tratamiento, es de gran importancia debido a que la demora en el inicio del manejo en un paciente con FQ puede llevar a la presentación de complicaciones a más temprana edad, impactándose en la calidad de vida no solo del paciente sino de su familia, influyendo así en la sobrevida y bienestar de vida a mediano y a largo plazo.

Por lo tanto, es de gran importancia la realización de estudios propios, para no solo identificar la frecuencia de la enfermedad en Colombia, describir su epidemiología y comportamiento local. Así mismo, es relevante la descripción de nuestras propias dificultades y falencias al momento de establecer el diagnóstico de FQ, lo cual puede llevar a la implementación de estrategias que optimicen el uso de recursos al momento de apoyar el diagnóstico, conduciendo a que se inicie un tratamiento temprano que pueda impactar en la historia natural de la enfermedad, más aun teniendo en cuenta el advenimiento de nuevas tecnologías que buscan mejorar la funcionalidad del CFTR, abriendo camino así a una nueva modalidad de tratamiento en la cual es fundamental conocer el diagnóstico genético.

Con el presente trabajo se buscó describir los retos en el proceso diagnóstico partiendo desde las manifestaciones clínicas principalmente pulmonares de la enfermedad, hasta llegar a la confirmación de la FQ, para así retratar con mayor detalle el comportamiento de la afección en Colombia, y las dificultades del profesional de la salud para un rápido diagnóstico, lo cual repercutirá en las complicaciones derivadas de un inicio de tratamiento tardío con respecto a la primera sospecha clínica de esta entidad, logrando así una contribución a la promoción de estrategias encaminadas a una detección y confirmación más temprana de la enfermedad, como por ejemplo con la implementación rutinaria del tamizaje neonatal.

4. Marco teórico

4.1. Fibrosis Quística

La Fibrosis quística (FQ) es una enfermedad de herencia autosómica recesiva que se caracteriza por la función anormal del canal de cloruro, conocido como proteína reguladora de conductancia transmembrana de FQ (CFTR) (12), esto puede generar una amplia variedad de expresiones, secundarias a la alteración de las características físicas y químicas de la secreción de diversas glándulas exocrinas y células epiteliales que incluyen: bronquiales, sudoríparas, intestinales, pancreáticas, hepáticas, sistema reproductor, entre otras(4). De igual forma, siendo el sistema respiratorio y gastrointestinal los principales afectados, resultaran los rasgos clínicos sobresalientes de esta enfermedad y sus complicaciones como lo son las infecciones respiratorias frecuentes, que conduce al deterioro de la función respiratoria y muerte temprana por las mismas (13).

4.1.1 Epidemiología

La FQ es el desorden genético más común en población caucásica con una incidencia de 1 en 2000 a 4000 nacimientos (14). Tanto la incidencia como la prevalencia de la enfermedad varían según la raza, siendo las personas de origen asiático los de menor proporción de la enfermedad(15). Actualmente, se describen aproximadamente 70.000 personas con la enfermedad a nivel mundial(6,16). En cuanto a mutaciones asociadas, se ha descrito que la deleción de la fenilalanina de la posición 508 (delF508) es la más común a nivel mundial, aproximadamente se presenta en un 66% de los afectados, sin embargo esta también puede observarse en individuos sanos (portadores), aproximadamente en 1 de cada 25 personas(17). Desde la implementación del tamizaje neonatal, han aumentado el número de casos nuevos al año, así como la edad media de diagnóstico(15). En Colombia existen pocos datos acerca de su epidemiologia, sin embargo según el departamento administrativo nacional de estadística DANE, se reportó una tasa de 78 casos por año en el año 2003 (4).

4.1.2 Etiología

La causa conocida de la enfermedad se debe a la mutación en los genes que codifican a CFTR, localizados en el brazo largo del cromosoma 7. Hasta el momento se han descrito más de 2000 mutaciones relacionadas con esta afección (18). Estas mutaciones se clasifican según su alteración en estructura, función o síntesis del canal (2). Según la presencia de una misma

mutación en ambos alelos o combinaciones especificas entre ellas, se determina el fenotipo a presentar en el paciente. Sin embargo dada la heterogeneidad genética de esta enfermedad, además de la presencia de genes modificadores de la expresión y factores ambiéntales, no se ha logrado determinar con exactitud una correlación exacta con las manifestaciones clínicas(18), en especial en los hallazgos pulmonares de los pacientes**.** No obstante, con el advenimiento de nuevas terapias modificadoras de la expresión génica, recobra importancia la detección de las alteraciones genéticas no solo para el diagnóstico sino por sus posibles implicaciones en el tratamiento del paciente (13).

4.1.3 Características fisiológicas de la FQ

La FQ se caracteriza por presentar: 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. Estos defectos son mediados por la disfunción del CFTR (4).

El CFTR es un canal de cloro transmembrana, regulado por protein cinasa A, dependiente de AMPc. Este canal realiza diferentes funciones diferentes a la permeabilidad de cloro en las células como la regulación transepitelial de sodio principalmente mediante el canal de sodio epitelial. También regula canales de calcio y potasio que están relacionados con funciones de exocitosis y formación de complejos en la membrana plasmática. Así mismo se ha implicado su funcionalidad con procesos de respuesta inflamatoria, maduración y señalización intracelular, lo cual explica los diversos fenotipos y diferencias clínicas en severidad en pacientes con iguales mutaciones en el CFTR.

Las mutaciones en el gen CFTR pueden generar una proteína defectuosa, la cual puede conservar cierto grado de actividad de canal de cloro es así como según la actividad de la proteína y el mecanismo por el cual se produce la mutación estas se van a dividir en cinco niveles.

Tabla 1. *Clasificación de mutaciones*

Mutación	Características
Mutación clase I	Se produce una parada prematura por cambio del patrón de lectura, dado por la inserción de un codón de parada, es así como no hay síntesis de la proteína.
Mutación clase II	Se produce una deleción o pérdida de aminoácidos, lo cual altera el patrón de lectura y lleva al igual que la mutación de clase I a no síntesis de la proteína.
Mutación Clase III	Se produce una sustitución de aminoácidos causando un defecto en la regulación de la proteína y genera un defecto en la apertura del canal, es decir, el dominio transmembrana no funciona.
Mutación clase IV	Se genera una alteración en la conductancia del cloro, con inadecuada secreción del mismo, genera manifestaciones clínicas leves de la enfermedad.
Mutación clase V	En esta la producción de la proteína es escasa, existe déficit de la misma.
Mutación clase VI	Existe síntesis de la proteína, sin embargo, esta es deficiente, lo cual hace que sea inestable

Fuente: McKone EF, Emerson SS, Edwards KL, Aitken ML. Effect of genotype on phenotype and. 2003;361(9370):1671–6.

Recientemente se ha hecho un cambio en la clasificación de las mutaciones, facilitando el proceso diagnóstico de la enfermedad, en base a la causalidad de la misma, estas se clasifican así:(19)

a. Mutación causante de FQ:

   - Individuos con dos copias en alelos diferentes de mutaciones comprobadas como causantes de la enfermedad.

b. Mutación con consecuencia clínica variable

- Una mutación que en combinación con una mutación causante de enfermedad o con otra mutación de consecuencia clínica variable puede resultar en FQ.

c. Mutación no caracterizada

- Mutación que no ha sido evaluada y puede ser causante de enfermedad teniendo consecuencias clínicas variables o benignas.

d. Mutación no causante de FQ

- No se ha demostrado que la mutación lleve a la consecuente presentación clínica de la enfermedad.

Es así como según el tipo de mutación que se genere las manifestaciones clínicas pueden ser variadas y estas pueden ir desde leves hasta compromiso más severo, todo secundario a anormalidades en el CFTR que puede llevar a disminución de conductancia del cloro, reabsorción secundaria de sodio y aumento de la diferencia del potencial de membrana a través del epitelio (27).

4.2 Manifestaciones clínicas sugestivas

El diagnóstico en Colombia se basa en la identificación de signos y síntomas que sugieran la presencia de la enfermedad, destacando los pacientes que exhiben enfermedad sino-pulmonar crónica, así como insuficiencia pancreática exocrina, resaltando que las manifestaciones gastrointestinales son las más relacionadas con una sospecha clínica de esta entidad (4).

Sin embargo, en ocasiones las características clínicas suelen ser muy sutiles lo cual hace que se confundan con otras enfermedades y por ende se retrase el diagnóstico incluso durante varios años.

Es así como las manifestaciones clínicas se pueden dividir así (4) :

Manifestaciones sinopulmonares:

- Colonización o infecciones persistentes por gérmenes como Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae, Pseudomonas Aeruginosa, Stenotrophomonas maltophila y Burkholderia cepacia.
- Tos crónica y producción de esputo.

- Anormalidades persistentes en la radiografía de toráx (Bronquiectasia, atelectasia, infiltrados, hiperinflación).
- Obstrucción de vía aérea manifestada por sibilancias y atrapamiento aéreo.
- Pólipos nasales.
- Hipocratismo digital.

Manifestaciones gastrointestinales y nutricionales

- Intestinal: Íleo meconial, obstrucción intestinal distal, prolapso rectal.
- Pancreática: Insuficiencia pancreática exocrina, pancreatitis aguda recurrente, pancreatitis crónica.
- Hepática: Ictericia neonatal prolongada, enfermedad hepática crónica manifestada como cirrosis.
- Nutricionales: Falla de medro, hipoproteinemia y edema.
- Síndromes perdedores de sal: Depleción aguda de sal, Alcalosis metabólica crónica (4).

4.3Proceso diagnóstico

El proceso diagnóstico parte desde la sospecha clínica, dada por un paciente con características clínicas de la enfermedad de acuerdo a los síntomas más comunes según el compromiso de los diferentes tejidos, así como antecedente familiar de la patología, asociado con evidencia de disfunción del canal CFTR, que puede evaluarse mediante la elevación de niveles de cloro en sudor, más conocida como iontoforesis, o con la presencia de la mutaciones en CFTR causantes de enfermedad(5).

En muchos países existe una prueba de tamizaje inicial, la cual se realiza a todos los recién nacidos, la cual consiste en identificar valores elevados de tripsinógeno inmunoreactivo. Algunos autores recomiendan repetir la prueba a las dos semanas de vida para aumentar su sensibilidad y evitar falsos positivos de la elevación transitoria de electrolitos en el sudor del recién nacido. No obstante, el tamizaje en sí mismo no constituye un criterio diagnóstico y siempre que se encuentre alterado requiere realizar una prueba confirmatoria para FQ, que en general es la medición de electrolitos en sudor o iontoforesis(4). Las indicaciones de realizar medición de electrolitos en sudor en etapa neonatal dependen de las manifestaciones clínicas y son:

- Tamizaje neonatal positivo en RN asintomático: Se debe realizar a las 2 semanas de vida.
- Recién nacido sintomático: Realizar a las 48 horas de vida (4).

4.3 .1 Estudios iniciales

Iontoforesis

La iontoforesis es actualmente el estándar de oro para el diagnóstico de la enfermedad (15). Permite una aproximación funcional indirecta de la proteína CFTR. En las glándulas sudoríparas, la función de CFTR es la absorción de sodio y cloro a la porción ductal glandular. En la enfermedad, la proteína afectada no permite la absorción de estos electrolitos, llevando a una elevación de las concentraciones de cloro en el sudor (6). La iontoforesis identifica la concentración de electrolitos en el sudor mediante la estimulación del mismo con pilocarpina. Se puede recolectar la muestra mediante alguno de los 2 métodos validados: papel de filtro o gasa prepesado según descripción de Gibson y Cooke; también se puede usar el método de Coil de Macroduct, el cual utiliza un disco cóncavo y tubo espiral de plástico para recoger el sudor (3). Existen otros métodos usados por laboratorios, que usan la colorimetría o potenciometría indirecta, que pueden llegar a ser exactos en otras soluciones, pero que no están ampliamente validados para el análisis de muestras de sudor (10).

Tabla 1. *Relación de niveles de iontoforesis y la presencia de FQ*

Resultado	Gibson y Cooke (Medición directa del Cloro)	Medición Indirecta del Cloro
Positivo	>60 mmol/L	> 80 mmol/L
Limítrofe	40-60 mmol/L	50-80 mmol/L
Negativo	< 40 mmol/L	< 50 mmol/L

Fuente: Vasquez C, Colmenares A. Guía de Práctica Clínica Fibrosis Quística. Ministerio de Protección social; 2014. 729 p. (3)

Se requieren dos resultados anormales con elevación en los niveles de cloro en sudor, para considerarse criterio diagnóstico positivo(6). Según los resultados obtenido por cualquiera

de los dos métodos, se clasifica en positivo, limítrofe o negativo, lo que determinara conductas adicionales posteriores (3). Hay reducción en la sensibilidad de la prueba cuando se habla de formas no clásicas de la enfermedad, en cuyos casos los resultados oscilan ente limítrofe o negativo(10).

Se deberá realizar una nueva iontoforesis en los siguientes casos: Siempre que sea positiva, cuando los resultados se encuentren en el intervalo dudoso o limítrofe y cuando la evolución clínica no sea la esperada (3).

Existen enfermedades que pueden dar resultados positivos de iontoforesis sin significar que se tenga FQ, las más relevantes se enumeran a continuación(3)(6):

- Pseudohipoaldosteronismo congénito
- Insuficiencia suprarrenal no tratada
- Hipotiroidismo no tratado
- Síndrome Klinefelter
- Mucopolisacaridosis tipo I
- Glucogenosis tipo I
- Déficit glucosa 6 fosfato deshidrogenasa
- Malnutrición proteico calórica
- Síndrome nefrótico
- Dermatitis atópica

Para valorar la calidad de esta prueba es necesario que esta se realice en un laboratorio de confianza que practique un número significativo de pruebas (100-150 al año), garantizando una buena técnica en toma de muestra y estandarización de la misma. La técnica debe seguir las guías internacionales para su realización y se recomienda revisión periódica por pares que verifican control de calidad interno y externo (3).
También pueden presentarse errores en la prueba para identificación de pacientes con la enfermedad, como falsos negativos, las cuales en su mayoría provienen de equivocaciones metodológicos, ya sea en la técnica por cantidad insuficiente de sudor, mala calibración del aparato o error humano en la medición. Uno de los más comunes en especial en paciente

pediátrico es la contaminación de la muestra o recolección insuficiente de la misma. Asimismo, se pueden presentar discordancias en casos de la presencia de otras patológicas como edema o anasarca, deshidratación, desnutrición severa, tratamiento farmacológico con diuréticos, antibióticos o corticoesteroides (10) (20) .

- *Método de Gibbson y Cook*

Desde 1952 cuando se descubrió de forma incidental la relación entre la elevación de la concentración de cloro en el sudor con las manifestaciones clínicas que posteriormente se atribuyeron como FQ, se han usado diferentes métodos para su detección. Sin embargo, fue en 1959 cuando Gibson y Cook determinaron la realización de una prueba diagnóstica y segura, que a la fecha no ha sido superada y sigue considerándose como estándar de oro como único aceptable para la confirmación de FQ. Este método consta de tres momentos: estimulación del sudor con pilocarpina, recolección de la muestra y determinación de la concentración de cloro, mediante de la titulación del cloruro de plata que se realiza a partir de la exposición del electrodo de plata a una solución que contiene cloro. Se requiere una cantidad mínima de sudor a analizar de 75 mg, la cual se debe obtener media hora antes de su procesamiento. La dilatación en obtener el resultado luego de tomada la muestra puede llevar a falsos negativos (10) (20) .

4.3.2 Diagnóstico en Colombia

En Colombia no se conoce el dato exacto de los niños afectados por FQ, sin embargo es aún más preocupante ya que la FQ se diagnostica tardíamente en parte por las manifestaciones clínicas que pueden ser variables, pero también por retraso en sospecha y confirmación diagnóstica, lo cual trae consecuencia el daño pulmonar y pancreático, razón por la cual causa gran mortalidad en los afectados.(28) Actualmente en Colombia no se realiza tamizaje neonatal, este consiste en evaluar en todos los recién nacidos el valor de la tripsina inmunoreactiva, lo que permitiría saber qué bebés están en riesgo de padecer la enfermedad. El promedio de edad para el diagnóstico en Colombia comparada con la informada con la publicación de la Fundación de Fibrosis Quística CFF (de sus siglas en ingles *Cystic Fibrosis Foundation*) del 2003 es de 3,68 años vs 6 meses respectivamente, la demora en la realización del diagnóstico genera un impacto negativo considerable en el pronóstico de la enfermedad.

El tamizaje neonatal, 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 y que contribuyen al diagnóstico tardío en Colombia. (4)

4.3.3Mutaciones genéticas- diagnóstico molecular

A lo largo de la historia se han identificado varias mutaciones implicadas con la presentación clínica de la enfermedad, clasificadas según su afectación en la síntesis, estructura o función del canal de cloro(2), siendo una de las más conocidas la mutación *del*F508, por su alta frecuencia poblacional, en especial en caucásicos(21).

Para presentar la enfermedad se requiere una mutación en ambos alelos del gen, la cual puede ser igual o diferir entre alelos de un mismo paciente, teniendo una correlación directa con el polimorfismo clínico de la enfermedad(2).

Recientemente se han descrito genes modificadores genéticos de la enfermedad, que pueden estar involucrados en diferentes expresiones fenotípicas de un genotipo en particular (22). La identificación de portadores, así como el diagnóstico genético se dificultan dado que se describen casi 2000 mutaciones relacionadas con la aparición de la enfermedad(23).

A través de un análisis genético, se puede llegar a la cobertura de un 90% de pacientes con la forma clásica de la enfermedad. En las formas no clásicas de la FQ, el panorama cambia dado la heterogeneidad genética, disminuyendo la sensibilidad dado que no en todos los casos dará como consecuencia un resultado favorable correspondiente el amplio polimorfismo o la presencia de mutaciones aun sin caracterizar. Lo anterior lleva a la necesidad del análisis completo del gen CFTR, cuyos resultados no son fáciles de interpretar y diferenciar de polimorfismos o variantes de la normalidad (10).

4.3.4 Relación Genotipo Fenotipo

Se ha encontrado relación entre el genotipo y fenotipo describiéndose diferentes estudios entre los cuales se enumera uno realizado en población de la India(14) en donde se encontraron diferencias significativas, tanto en los niveles más altos de electrolitos en sudor como en la procedencia étnica de los pacientes (Pakistán), teniendo una correlación mayor con la presencia de la mutación delF508, sin embargo la enfermedad se relacionó con una

presentación clínica más severa en pacientes con mutaciones como p.G149X; de igual forma el sistema afectado con mayor prevalencia puede verse relacionado con el tipo de mutación presente, es así como las manifestaciones gastrointestinales son más frecuentes en mutaciones diferentes a F508(14). Es importante resaltar que las presencias de mutaciones homocigotas vs heterocigotos pueden influir de igual manera en el desarrollo del fenotipo de la enfermedad e incluso en la mortalidad de la misma, encontrándose así una mortalidad mayor o desenlace tórpido en personas homocigotas para la mutación F508.(24) Por lo general se han encontrado manifestaciones mucho más severas en mutaciones homocigotas que en heterocigotos, sin embargo existen diversas limitaciones en especial a la hora de los estudios genotípicos y la caracterización de la población, ya que existen diversas variaciones con respecto a la población de la cual se está evaluando y no solo tiene que ver con el genotipo, es así como se pueden encontrar manifestaciones más severas en diferentes poblaciones así se tenga el mismo genotipo, lo cual podría corresponder a variación poblacional o por factores ambientales u otros factores a determinar(25).

Existen mutaciones que se relacionan con función parcial del CFTR y por tanto función pancreática adecuada pero pueden presentar enfermedad pulmonar leve, lo anterior en relación con la gran expresividad variable de la enfermedad, asimismo asociado a la presencia de genes modificadores e influencia del ambiente, los cuales tienen un mayor influjo en las manifestaciones pulmonares de la enfermedad en comparación con las afecciones gastrointestinales de la FQ (13,26).

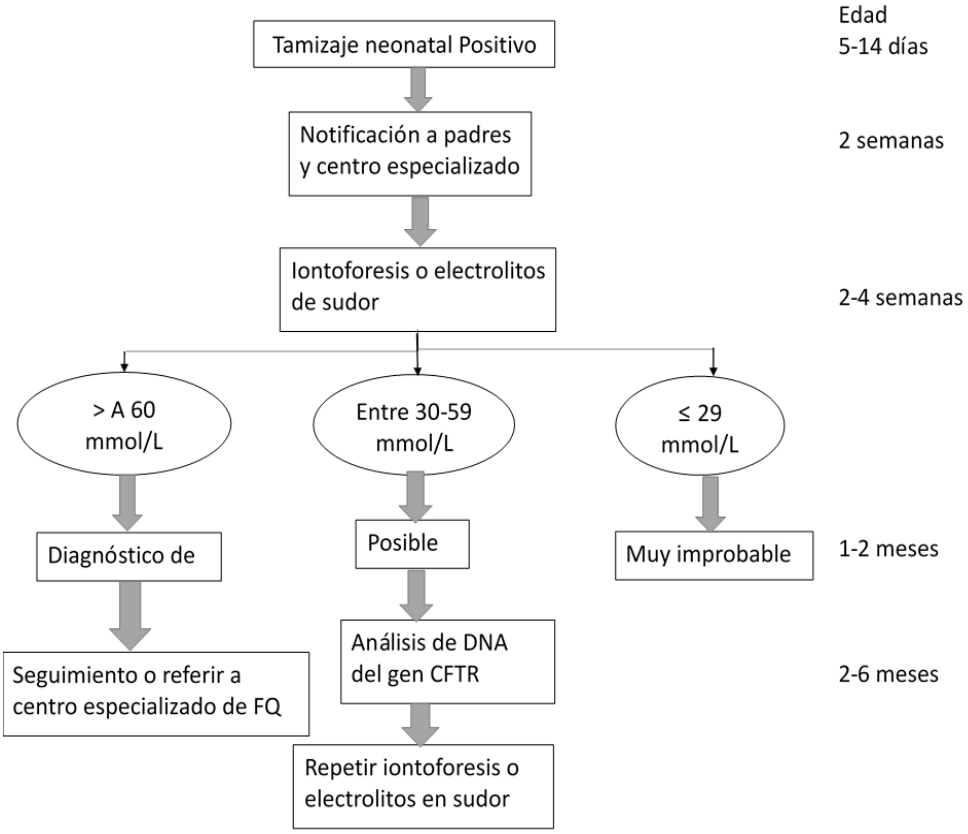
4.3.5 Otros métodos diagnósticos

Se han descritos otras opciones para el diagnóstico de FQ, las cuales no están del todo validadas para su uso de forma estandarizada. Uno de ellos es la diferencia del potencial nasal, la cual evalúa la diferencia del voltaje nasal entre la mucosa nasal y un electrodo en el antebrazo, siendo esta diferencia más negativa en pacientes con FQ con respecto a controles sanos, dado por una reabsorción aumentada de sodio. Tiene dificultades técnicas, como el requerimiento de un personal especializado y entrenado en su realización, así como la necesidad de establecer puntos de corte para cada laboratorio (20) .

4.4 Algoritmo para el diagnóstico de los pacientes con FQ

En la literatura internacional se han establecido diferentes algoritmos para llegar al diagnóstico final de FQ, es así como Farrell establece el siguiente diagnóstico:(19)

Figura 1. *Algoritmo para el diagnóstico de los pacientes con FQ*



Fuente: Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Gudelines from the Cystic Fibrosis Foundation. J Pediatr [Internet]. Febreuary 2017;pp. S4–15. (19)

4.5 Panorama en Colombia de FQ

En Colombia se desconoce con exactitud la incidencia de la enfermedad debido a la falta de estudios descriptivos del comportamiento de la enfermedad, un diagnóstico tardío y el subregistro de la misma, asociado a una ausencia de pruebas que permitan el tamizaje neonatal para FQ. De acuerdo con estimaciones estadísticas y aproximaciones tomando datos externos de otros países, se estima un total para 2003 de 3145 pacientes con la enfermedad, con una incidencia calculada de 78 casos por año (4).

Así mismo, otro estudio realizado en Bogotá basado en un estudio de tamización neonatal de FQ estima una incidencia de 1 en 8297 recién nacidos, sin embargo la tasa de portadores

de la mutación varía según la región la cual se está evaluando, por ejemplo la región centro oriente, es la que tiene la tasa más alta de la mutación del F508(3).

4.4.1 Dificultades en Colombia

En países desarrollados se ha logrado un aumento de la expectativa de vida en pacientes con FQ con un manejo integral y multidisciplinario, así como un diagnóstico temprano de la enfermedad, basado principalmente en el tamizaje neonatal, previniendo así secuelas y prolongando la calidad de vida de los pacientes afectados.

En Colombia los estudios realizados hasta el momento de FQ han sido encaminados a establecer la incidencia aproximada de la entidad; a encontrar la mutación más frecuente en la población colombiana o a describir las características de la enfermedad. No obstante, no nos hemos detenido a evaluar en proceso diagnóstico de los pacientes de FQ en nuestra población, el cual se distancia de los referentes internacionales desde la ausencia del tamizaje neonatal. Al contar con una caracterización el proceso diagnóstico de esta patología en el medio e identificar posibles barreras que están teniendo los pacientes para una confirmación clínica, podemos crear estrategias fácil implementación para mejorar en tiempo el inicio de estrategias terapéuticas para la prevención de complicaciones relacionadas con la cronicidad de la entidad. Desde la sospecha diagnóstica, dado la variabilidad de manifestaciones clínicas que pueden presentar los pacientes, hasta las diferentes técnicas y confiabilidad de los métodos diagnósticos, han llevado a dilatar el proceso diagnóstico y confirmatorio de los pacientes sospechosos de FQ, lo cual puede llegar a tener algún grado de consecuencia en la severidad o pronóstico a largo plazo de la enfermedad.

El desarrollo de técnicas moleculares permite describir grupos de pacientes con la caracterización genotípica de la enfermedad, hecho que varía según la población racial estudiada, por lo que podemos encontrar en este contexto pacientes con mutaciones no descritas que no son catalogadas como causantes de enfermedad, haciendo que el diagnóstico molecular en estos casos no aporte herramientas para la definición de la entidad.

Identificando las barreras y conociendo como se da el proceso diagnóstico de los pacientes de fibrosis quística en una muestra poblacional colombiana se podría realizar intervenciones que contribuyan a optimizar tiempos desde la sospecha clínica de la entidad hasta su confirmación paraclínica, conduciendo quizás mejorar el pronóstico de los pacientes

colombianos con fibrosis quística. Podemos identificar con ello falencias a todo nivel desde el profesional médico, laboratorio clínico, tiempos de atención, oportunidad de seguimiento y así conducir estrategias en salud para la optimización de estos tiempos, teniendo en cuenta que no se cuenta con un tamizaje neonatal extendido.

Además, se puede contribuir al diagnóstico más cómodo para futuros pacientes al describir el panel de mutaciones de una muestra poblacional colombiana, dado que estas alteraciones genéticas pueden ser únicas de nuestra población.

4.4.2 Retos de la FQ en Colombia

El problema actualmente en Colombia con pacientes de fibrosis quística inicia al no contar con pruebas para tamizaje neonatal de rutina, obligando al diagnóstico de la enfermedad en base a signos y síntomas sugestivos o recurrentes. Esta situación ha promovido que aquellos individuos con manifestaciones leves, sintomatología atípica o formas no comunes de la enfermedad no se detecten fácilmente, factor de riesgo para una subestimación de la entidad. Asimismo, cuando se detalla los pacientes catalogados con la enfermedad se observa una población en la que el proceso diagnostico generalmente ha sido más prolongado que lo descrito por estándares y guías internacionales. La investigación local se ha encaminado a establecer las características epidemiológicas y clínicas de la entidad. Pero los profesionales de salud han percibido que uno de los mayores retos de la FQ está principalmente en su proceso diagnostico desde la sospecha clínica hasta la confirmación con los criterios diagnósticos propuestos internacionalmente para ello.

Desde la detección de síntomas clásicos e inusuales de la enfermedad, hasta la confirmación de una alteración en el canal de cloro CFTQ, la FQ sigue siendo una enfermedad que propone duelos y dificultades. Cuando el médico se enfrenta a la forma clásica de la enfermedad, suele presentarse una homogeneidad de conceptos. Sin embargo, hay aprietos a la hora de evaluar resultados para demostrar una alteración funcional en CFTR. Ya sea por toma por método no confiable de la medición de electrolitos en sudor, variabilidad de resultados encontrados o por la no disponibilidad rápida y precisa del diagnóstico genético, se está retrasando la confirmación final de la FQ en relación con el inicio de los síntomas o la primera sospecha diagnostica.

Esta situación se aumenta cuando se habla de formas no clásicas de la enfermedad, ya sea

por compromiso de un solo órgano, por manifestaciones atípicas o leves, determinada por la gran heterogeneidad de la enfermedad. En ese contexto, se ve limitado, no solo con la detección o sospecha inicial por parte del clínico de pacientes probables, sino también al momento de identificar alteración funcional del canal de CFTR, ya sea por diagnóstico molecular o medición de electrolitos en sudor, que lleva a un limbo diagnóstico en el que algunos pacientes se estancan, quedando solo con una alta sospecha clínica de la enfermedad, que retrasa el inicio de estrategias terapéuticas dirigidas.

Con la descripción del proceso diagnóstico de la FQ en una cohorte colombiana se identificaron eslabones en los cuales se pueda realizar intervenciones que concluyan en una optimización en tiempos, llevando finalmente a que futuros pacientes puedan llegar a tener una confirmación acertada y con esta tratar de disminuir la morbilidad que por sí misma trae la enfermedad y que se podría mejorar con un diagnóstico oportuno.

4.5 Estado del arte

Keyeux y colaboradores en 2003 (7), realizaron un estudio con una muestra de 92 pacientes con diagnóstico de fibrosis quística y 130 controles colombianos, en quienes realizan un análisis genético para detección de la mutación F508, encontrando una baja frecuencia (41,8%) en comparación con países europeos o norteamericanos. En esta investigación se identificaron 3 mutaciones de nuevo causantes de enfermedad.

Artículos similares, que analizan el gen de CFTR en poblaciones latinoamericanas, describen como sus predecesores la frecuencia de las mutaciones encontradas en cada país, como es el caso del trabajo de Pérez y colaboradores (27).

Otros estudios, como el de Rodríguez-Acevedo y colaboradores en 2012 (28), describen una búsqueda de antecedentes de endogamia en base a localizaciones geográficas previas y lo relacionan la isonimia de pacientes con FQ y sus familias en Antioquia, sin embargo no describen características epidemiológicas de la enfermedad en esta población.

Por otro lado, en el trabajo de Vásquez y colaboradores en 2010 (4), detallan un perfil clínico de 128 pacientes con diagnóstico de FQ, y relatan la frecuencia de manifestaciones gastrointestinales y respiratorias así como estado nutricional y complicaciones, en esta muestra poblacional. Resaltando de esta descripción, que calcula una incidencia aproximada de FQ de 78 casos por año, estimando un total de pacientes con la enfermedad de 3145 ara

el año 2003. Otros datos llamativos de este estudio, es la edad de diagnóstico promedio, que fue de 3,6 años, muy por encima de la estimada en otras poblaciones, en especial si resaltamos el advenimiento del tamizaje neonatal. Así mismo, la sobrevida de la enfermedad fue de 2-25 años, mucho menor de la descrita en otros países de en Latinoamérica.

Uno de los estudios más recientes es el de Restrepo-Gualteros y colaboradores en 2016 (29), en el cual realizaron una búsqueda sistemática en la literatura para establecer las recomendaciones con mayor evidencia en cuanto al manejo de complicaciones pulmonares en pacientes con FQ.

5. Objetivos

5.1 Objetivo general

Describir las dificultades presentadas en el proceso diagnóstico de fibrosis quística de una cohorte de pacientes con fibrosis quística con seguimiento regular por consulta externa en un programa multidisciplinario.

5.2 Objetivos específicos

- Caracterizar sociodemográficamente la población de estudio.
- Describir la edad de aparición de síntomas que hicieron sospechar el diagnóstico.
- Describir la cronología de cada una de las pruebas diagnósticas desde el inicio de los síntomas y su comparación con el estándar internacional descrito en FQ.
- Describir una relación entre la edad del diagnóstico con la morbilidad presentada.

6. **Metodología**

6.1 Tipo y diseño del estudio

Se realizó un estudio descriptivo con el fin de describir las dificultades en el proceso diagnóstico de fibrosis quística, como retraso en la sospecha clinica inicial, demora en las autorizaciones de los diferentes paraclínicos entre otros.

Se revisaron historias clínicas de consulta externa de pacientes con fibrosis quística de la Fundación Cardioinfantil desde el 2010 hasta febrero del año 2018, con diagnóstico establecido de acuerdo con los criterios de la enfermedad (clínicos o de laboratorio); algunos de estos pacientes se encontraron en seguimiento por parte de programa institucional de FQ liderado por neumologia pediatrica.

Dado la baja frecuencia de la enfermedad y el desconocimiento de su epidemiología local se tomaron en cuenta por conveniencia todos los pacientes que cumplieron con los criterios de elegibilidad. Se tomaron datos de las historias clínicas, previa autorización del comité de ética e investigación de la Fundación Cardioinfantil, para uso exclusivo con fines académicos de esta investigación, tomando en cuenta resultados de paraclínicos, descripción de manifestaciones pulmonares y gastrointestinales de fibrosis quística y diagnóstico genético si lo tuvo.

6.2 Población y muestreo

Universo: Pacientes con diagnóstico de fibrosis quística atendidos en la Fundación Cardioinfantil

Población accesible: Pacientes con diagnóstico y/o sospecha de fibrosis quística atendidos en la Fundación Cardioinfantil que tuvieran seguimiento por neumología y/o pertenezcan al programa de seguimiento de esta entidad.

Población objeto: Pacientes con diagnóstico y/o sospecha de fibrosis quística atendidos en la Fundación Cardioinfantil que tuvieran seguimiento por consulta externa en el período comprendido entre 2010 hasta febrero del año 2018.

Tipo de muestreo: Consecutivo por conveniencia

Para el marco muestral se hizo una aproximación a la cantidad de pacientes atendidos en la institución (Fundación Cardioinfantil) en los últimos años, para conocer la cantidad de pacientes actualmente en seguimiento, según las estadísticas en la institución; se calculó una población elegible aproximada de 60 pacientes.

6.4 Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión

- Paciente con diagnóstico de fibrosis quística que estén en seguimiento en la Fundación Cardioinfantil

Criterios de exclusión

- Pacientes con nacionalidad diferente a la colombiana

6.5 Fuentes de información y recolección de datos

La fuente principal de los datos fue la historia clínica (junto con los reportes de paraclínicos de la institución o extrainstitucionales disponibles en las historias de cada paciente) y la valoración por neumología pediatría por consulta externa de pacientes con fibrosis quística que asistieron a la Fundación Cardioinfantil, en caso de discordancia de los datos entre estas dos fuentes secundarias, se tomó la de valoración de neumología como principal.
Se tuvieron en cuenta los pacientes que se encuentren con diagnóstico de fibrosis quística y/o se encuentren en seguimiento por neumología pediátrica.

6.6 Variables

Tabla 3. *Matriz de variables*

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo y naturaleza de variable
Edad actual en meses	Es la cantidad de tiempo de vida hasta la actualidad.	Números absolutos	Cuantitativa de razón
Fecha de nacimiento	Es el tiempo exacto definido en meses y años desde el nacimiento hasta la actualidad.	Formato fecha DD/MM/AAAA	Formato fecha DD/MM/AAAA
Fecha de inicio de síntomas sugestivos de FQ	Es el tiempo definido en meses y años aproximados desde el inicio de síntomas que haga sospechar la enfermedad. (enfermedad sino-pulmonar crónica y alteraciones nutricionales y gastrointestinales, síndrome perdedores de sal, anormalidades urogenitales masculinas resultante	Formato fecha MM/AAAA	Formato fecha MM/AAAA

	en azoospermia obstructiva)		
Fecha de toma de Iontoforesis	Es el tiempo definido en meses y años en el que se realizó la prueba de iontoforesis.	Formato fecha DD/MM/AAAA	Formato fecha DD/MM/AAAA
Fecha de diagnóstico confirmado de FQ	Es el tiempo definido en meses y años en el que se realizó el diagnóstico definitivo de FQ	Formato fecha MM/AAAA	Formato fecha MM/AAAA
Género	Conjunto de personas que tienen en común un grupo de caracteres.	Femenino Masculino	Cualitativa nominal
VEF_1	Prueba diagnóstica que tiene como fin medir el volumen espiratorio forzado en el primer segundo.	No tiene Normal LEVE >80% del predicho para edad MODERADO 50-80% del predicho para edad SEVERO <50% del predicho para edad	Cualitativa nominal

Fecha de toma de VEF1	Es el tiempo definido en meses y años en el que se realizó la prueba de VEF1	Formato fecha DD/MM/AAAA	Formato fecha DD/MM/AAAA
Resultados de iontoforesis por medición indirecta del cloro	Es el valor de electrolitos detectados en sudor.	Números absolutos	Cuantitativa de razón
Resultados de iontoforesis por método de Gibson y Cooke (medición directa de cloro)	Es el valor de electrolitos detectados en sudor.	Números absolutos	Cuantitativa de razón
Manifestaciones pulmonares sugestivas de FQ	Es la presencia de tos crónica y producción de esputo, anormalidades persistentes en la radiografía de toráx (Bonquiectasia, atelectasia, infiltrados, hiperinflación), obstrucción de vía aérea crónica manifestada por	Si No	Cualitativa nominal

	sibilancias y atrapamiento aéreo, pólipos nasales, hipocratismo digital, las cuales sugieren fibrosis quística		
Edad de inicio de manifestaciones pulmonares	Es la cantidad de tiempo transcurrido antes del inicio de síntomas pulmonares.	Números absolutos en meses	Cuantitativa de razón
Manifestaciones gastrointestinales sugestivas de FQ	Es la presencia de Íleo meconial, obstrucción intestinal distal, Prolapso rectal a repetición, insuficiencia pancreática exocrina, pancreatitis aguda recurrente, pancreatitis crónica, ictericia neonatal prolongada, cirrosis hepática, diarrea crónica, que podrían ser	Si No	Cualitativa nominal

	manifestación de FQ		
Edad de inicio de manifestaciones gastrointestinales	Tiempo transcurrido en meses o años en el que se presentaron algún síntoma gastrointestinal que sugiriera FQ.	Números absolutos	Cuantitativa de razón
Estudio molecular	Es el examen que se realiza para determinar presencia de ciertas mutaciones.	Si (tiene estudio) No (no tiene estudio)	Cualitativa nominal
Clasificación de mutación encontrada en el estudio molecular	Es la subclase o tipo de mutación asociada a diagnóstico y/o manifestación de FQ.	Mutación causante de FQ: Mutación con consecuencia clínica variable Mutación no caracterizada Mutación no causante de FQ	Cualitativa Nominal
Fecha de toma del estudio molecular	Tiempo transcurrido en meses y/o años cumplidos en la cual se realizó el	Formato fecha DD/MM/AAAA	Formato fecha DD/MM/AAAA

	estudio genético molecular para diagnóstico de FQ		
Peso	Es la medición de masa de una persona al momento de la consulta de neumología.	Números absolutos en kg	Cuantitativa de razón
Talla	Es la medición de la estatura de un individuo al momento de la consulta de neumología.	Números absolutos en centímetros	Cuantitativa de razón
Índice de masa corporal	Es la relación entre el peso y talla tomados en un mismo momento (la consulta de neumología)	Números absolutos	Cuantitativa de razón
Estado nutricional	Es la correlación entre el peso, talla e índice de masa corporal al compararlo con la media para la población, según las	Para menores de 18 años: Uso de las tablas colombianas y clasificación según desviaciones estándar en:	Cualitativa nominal

	tablas designadas según sexo y edad.	-Eutrófico -Desnutrición -Sobrepeso Para mayores de 18 años: Uso de tablas del CDC 2000 y clasificación según desviaciones estándar en: -Eutrófico - Desnutrición -Sobrepeso	
Estado Microbiológico	Es la presencia de patógenos como Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae, Pseudomonas Aeruginosa, Stenotrophomonas maltophila y Burkholderia cepacia. relacionados con FQ en diferentes cultivos, en relación con colonización o	Normal (sin colonización o infección por gérmenes ya descritos) Alterado (colonización o infección por gérmenes ya descritos)	Cualitativa nominal

	infecciones recurrentes tomados durante el curso de la enfermedad.		
Dificultades diagnósticas de FQ	Paciente en quien se presenta algún factor que pudiera retrasar el diagnóstico de FQ (Sospecha tardía, diagnóstico inicial errado, demora en autorización por parte de EPS de toma de electrolitos en sudor y/o iontoforesis o bien el estudio molecular, técnica poco confiable de realización de iontoforesis, o laboratorios disponibles para realizar pruebas diagnósticas, poca estandarización en estudio molecular que no hace posible	Si No Si la respuesta es afirmativa describir cual dificultad presenta: - Sospecha tardía - Diagnóstico inicial errado -Realización y resultado de iontoforesis (se incluye demora autorización EPS, resultado no confiable, técnica poco confiable de realización, discrepancia entre varios resultados de la misma prueba)	Cualitativo nominal

	determinar mutaciones poco comunes relacionadas con FQ por no autorización de secuenciación de CFTR por parte de la EPS.	- Realización y resultado de estudio molecular (se incluye demora autorización en EPS, resultado de dificil interpretación, técnica diferente a secuenciación CFTR, tiempo entre realización examen y resultado) - Pobre seguimiento por neumología pediátrica (citas espaciadas en tiempo, poca disponibilidad de agenda del médico en consulta externa)	
Sospecha diagnóstica FQ	Tiempo en meses desde la aparición de síntomas sugestivos de la enfermedad (ver variables previas) y sospecha por parte	Números absolutos	Cuantitativa de razón

	de médico tratante de FQ		

6.7Control de sesgos

Para control de sesgos se garantizó en primer lugar que cada paciente cumplió con los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos por las autoras antes de la recolección de los datos, además que se tuviera un diagnóstico establecido o altamente probable de fibrosis quística, con el fin de evitar incluir pacientes en el estudio con patologías diferentes que se asemejen a FQ en su fase inicial.

Se tuvo en cuenta pacientes en seguimiento en institución de cuarto nivel especializado en la atención de esta patología lo cual puede no ser el reflejo de la situación de los pacientes colombianos con la enfermedad.

Para evitar el sesgo de selección se hizo un muestreo por conveniencia, incluyendo la totalidad de pacientes en seguimiento por consulta externa el programa institucional relacionado con fibrosis quística, liderado por la neumóloga de la institución.
Con respecto a sesgo de información, se revisaron los diferentes registros de cada paciente, paraclínicos, historia clínica y formatos de seguimiento para garantizar que toda la información fuera recolectada. Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico confirmado o altamente probable según criterios del programa institucional.
No se considera que existan sesgos de confusión.

6.8 Plan de análisis

Para el análisis se tomaron los datos de las historias clínicas de los pacientes, haciendo énfasis en manifestaciones clínicas, resultados de los paraclínicos, presencia o no de genotipificación, y la edad de toma de los mismos. Se establecieron tiempos de toma, y las dificultades que presentaron antes de confirmar el diagnóstico de FQ.

Se realizó un análisis de tipo cuantitativo, basado en la cantidad de tiempo que requieren los pacientes para obtener un diagnóstico confirmado, tomando como inicio la consulta

especializada en Fundación Cardioinfantil cuando se abordó la enfermedad o su sospecha, calculando el tiempo en promedio entre ese diagnóstico presuntivo y la confirmación del mismo según los criterios de FQ con los exámenes paraclínicos ya descritos haciendo énfasis en la demora de la toma de los mismos y su lectura por el médico tratante.

Las variables cuantitativas fueron presentadas en medidas de tendencia central y dispersión, las variables cualitativas en términos de frecuencias y proporciones. Previamente se determinó la distribución paramétrica o no paramétrica de la población mediante la prueba de Kolmogorov Smirnov.

Para el objetivo inicial planteado se realizó una tabla de frecuencias en las que se incluyeron las principales variables socioeconómicas a evaluar como lo son: Edad, sexo, peso y talla e IMC, posteriormente con estos datos se hizo un análisis teniendo en cuenta medidas de tendencia central, lo que nos permitió caracterizar la población objeto de estudio.
Uno de los objetivos adicionales fue determinar la relación entre la edad de inicio de los síntomas con el tiempo trascurrido para finalmente hacer el diagnóstico definitivo, para esto se hizo una tabla comparativa en la que se tuvo en cuenta edad de aparición de cada uno de los síntomas y en lo posible en la realización de cada una de las pruebas diagnósticas haciendo énfasis en los estándares diagnósticos, de esta forma se comparó con la literatura internacional para establecer cuál es el promedio de edad de diagnóstico en nuestra población.

6.9 Consideraciones éticas

De acuerdo a la resolución 8430/93 se considera un estudio sin riesgo por ser de tipo documental, el cual no van a tener intervenciones en los pacientes diferentes a la necesaria por su condición patológica, se analizará únicamente los registros de historias clínicas y análisis de laboratorio necesarios que hagan parte de las variables a estudio de la investigación.
Se honraron los principios bioéticos de beneficencia, no maleficencia, justicia y autonomía de acuerdo con la declaración Belmont.
De acuerdo declaración de Helsinky, este proyecto de investigación se presentó para aprobación ante comité de investigación y ética de Fundación Cardioinfantil, previo a su

realización, garantizando así que no se incumpliera ningún principio ético en la realización y toma de información pertinente para este proyecto.

Se actuará según la ley de Habeas Data, declarando el uso único y exclusivo de la información obtenida de las historias clínicas y pruebas de laboratorio con fines únicamente académicos para la realización de este proyecto de investigación, no se difundirán nombres propios ni identidades de los sujetos que se enrolen en este estudio.

Se declara que no se tuvo ningún conflicto de interés con respecto a las instituciones o pacientes en las cuales se llevó a cabo el estudio, no se conocieron los pacientes, no fue necesario un examen clínico de los sujetos de investigación por parte de los investigadores, no existió ningún patrocinio de la industria farmacéutica para la realización del proyecto de investigación.

El fin único de este proyecto es contribuir con la investigación local de la FQ, en pro de la academia y manejo de esta patología, beneficiando así a la población colombiana y contribuyendo con el aprendizaje local del comportamiento de esta enfermedad en la niñez.

6.10 Colaboradores

Este estudio contara con la participación y colaboración de la Fundación Cardioinfantil, la Dra. Catalina Vásquez, Neumóloga Pediatra y el Dr. Jaime Céspedes, Director Jefe Departamento Pediatría Fundación Cardioinfantil Profesor Universidad del Rosario Investigación y epidemiología. Dra. Mariana Villaveces Epidemióloga, Universidad del Rosario.

7 Aspectos administrativos

7.5 Cronograma

Mes	Tarea a realizar	Cumplimiento
	2015	
Agosto	Idea de investigación	Si
Septiembre	Tema de investigación: Fibrosis quística Búsqueda bibliográfica inicial	Si
Octubre	Pregunta de investigación Discusión con tutor temático y asesoría Presentación de avance a epidemiologia Universidad del Rosario	Si
Noviembre	Propuesta de investigación	Si
Diciembre	Discusión de propuesta de investigación con tutor epidemiológico	Si
	2016	
Enero	Planteamiento del problema de investigación	Si
Febrero	Búsqueda bibliográfica amplia, inicio marco teórico pertinente	Si
Marzo	Discusión con tutor temático de pregunta y propuesta de investigación	Si
Abril	Discusión con tutor epidemiológico de planteamiento del problema y propuesta de investigación	Si
Mayo	Organización de avances en formato de anteproyecto y protocolo de investigación	Si
Junio	Discusión con tutor epidemiológico y tutor temático de anteproyecto de investigación Presentación de avance a epidemiologia Universidad del Rosario	Si

Julio	Realizar correcciones en anteproyecto de investigación Completar protocolo de investigación Ampliación de marco teórico	Si
Agosto	Realizar correcciones pertinentes a protocolo de investigación	Si
Septiembre	Presentación de protocolo de investigación a tutores temático y epidemiológico	Si
Octubre	Presentación de protocolo de investigación a tutores temático y epidemiológico. Realización de correcciones pertinentes al protocolo de investigación.	Si
Noviembre	Presentación de protocolo de investigación a tutores temático y epidemiológico. Realización de correcciones pertinentes al protocolo de investigación.	Si
Diciembre	Presentación de protocolo de investigación a tutores temático y epidemiológico. Realización de correcciones pertinentes al protocolo de investigación.	Si
	2017	
Enero	Presentación de protocolo de investigación a tutores temático y epidemiológico. Realización de correcciones pertinentes al protocolo de investigación.	Si
Febrero	Presentación de protocolo de investigación a tutores temático y epidemiológico. Realización de correcciones pertinentes al protocolo de investigación.	Si

Marzo	Realización de correcciones pertinentes al protocolo de investigación.	Si
Abril	Realización de correcciones pertinentes al protocolo de investigación. Discusión de avances con tutores epidemiológicos y temático Presentación de avance a epidemiologia Universidad del Rosario	Si
Mayo	Realización de correcciones pertinentes al protocolo de investigación. Discusión de avances con tutores epidemiológicos y temático Presentación de avance a epidemiologia Universidad del Rosario	Si
Junio	Realización de correcciones pertinentes al protocolo de investigación.	Si
Julio	Presentación de protocolo a comité de investigación de Fundación Cardioinfantil.	Si
Agosto	Realización de correcciones pertinentes al protocolo de investigación. Correcciones de tutores epidemiológico y temático	Si
Septiembre	Presentación de protocolo a comité de investigación Fundación Cardioinfantil con correcciones solicitadas por dicho comité. Correcciones de tutores epidemiológico y temático	Si
Octubre	Aprobación de protocolo de investigación por parte de comité de investigación de Fundación Cardioinfantil Presentación de avance a epidemiologia Universidad del Rosario	Si
Noviembre	Correcciones de tutores epidemiológico y temático	Si

	Aprobación sujeto a correcciones del protocolo de investigación por parte de comité de Ética de Fundación Cardioinfantil	
Diciembre	Correcciones de tutores epidemiológico y temático	Si
	2018	
Enero	Correcciones de tutores epidemiológico y temático Presentación con correcciones sugeridas por comité de ética de Fundación Cardioinfantil.	Si
Febrero	Aprobación del protocolo por parte de comité de Ética de Fundación Cardioinfantil	Si
Marzo	Inicio de recolección de datos	Si
Abril	Tabulación de datos e inicio de redacción final de resultados	Si
Mayo	Presentación de trabajo final de investigación a epidemiologia Universidad del Rosario. Evaluación por pares Correcciones necesarias indicadas por pares	Si
Junio	Correcciones necesarias indicadas por pares de la Universidad del Rosario	Si

7.6 Presupuesto

El presupuesto que requirió este proyecto de investigación fue el necesario para la búsqueda y recolección de datos obtenidos a partir de historias clínicas, así como para la búsqueda exhaustiva en la literatura acerca de los principales aspectos de la enfermedad que conciernen a esta investigación, los cuales se asumieron por parte de ambos autores de este proyecto
No se cuenta con financiación ni asociación con ninguna empresa farmacéutica.

7.3 Organigrama

8 Resultados

En el periodo comprendido entre 2010 y febrero de 2018 se atendieron por consulta externa y se realizó seguimiento a un total de 60 pacientes en Fundación Cardioinfantil con diagnóstico de FQ, incluyendo pacientes que pertenecieran al programa institucional. Se obtuvieron datos de características sociodemográficas y sintomatología sugestiva inicial que sugirieran como patología final Fibrosis quística, de esta forma se adquirieron datos que permitieron aproximar tiempo de demora diagnóstica y/o dificultades para las mismas, los cuales se presentan a continuación.

Tabla 4. *Características sociodemográficas de la población en estudio (n=60)*

Variable	Características	n	%
Genero	Femenino	30	50.0%
	Masculino	30	50.0%
Edad	Promedio	9.5 ±7.5 años	
	Mínimo – máximo	5 meses – 28 años	
	Mediana	9.2	

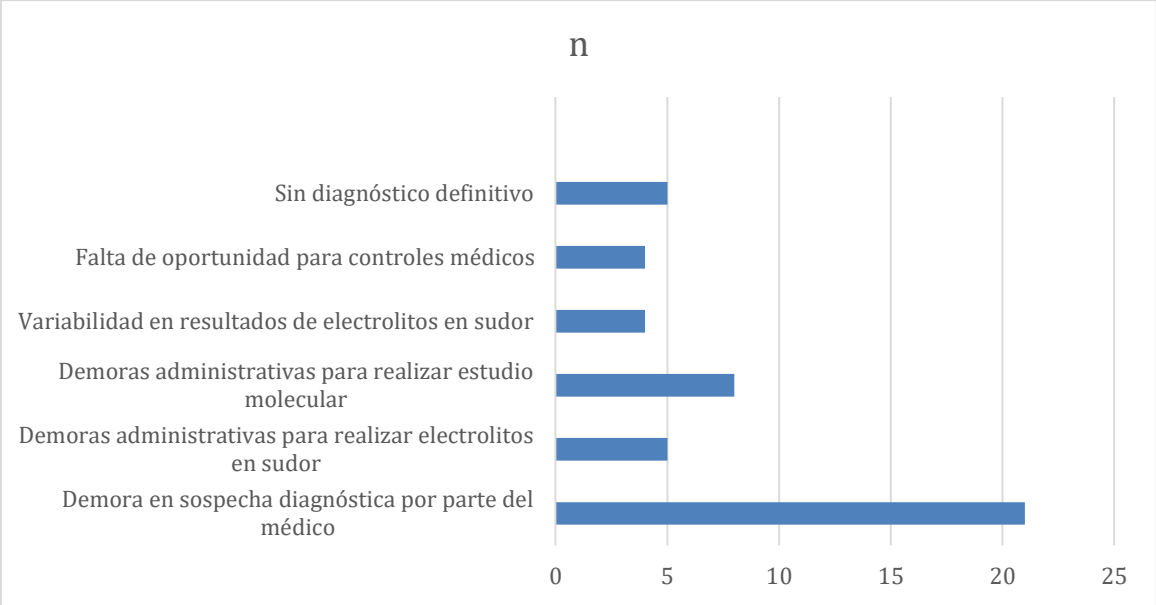
En la tabla se describen las características demográficas de la población estudiada, que evidencian una distribución de género equitativa, sin prevalencia por algún sexo determinado. Los pacientes en seguimiento pertenecían a diferentes grupos etarios con un promedio localizado en edades escolares, sin embargo, se encontró un intervalo de edad amplio incluyendo adultos que aún están en seguimiento.

Proceso diagnóstico

Se tomo como punto de partida la premisa de que todo paciente con fibrosis quística evaluado en el presente estudio tiene diagnóstico basado en la identificación de signos y síntomas sugestivos de la enfermedad, dada la ausencia de tamizaje neonatal extenso en Colombia.

Por lo tanto, la primera dificultad diagnóstica fue el tiempo entre el inicio de síntomas y signos sugestivos de la enfermedad y la consideración de FQ como una entidad causante de los mismos.

Figura 3. *Dificultades diagnósticas encontradas en la población en estudio.*



Con el fin de identificar las dificultades diagnosticas se valoraron las historias clínicas haciendo énfasis en toma de paraclínicos diagnósticos y dificultades anotadas por las especialidades tratantes. Se documentó que en 47 pacientes (78.33%) hubo algún tipo de dificultad a la hora de realizar el diagnóstico definitivo, las cuales se clasificaron en las siguientes categorías (Algunos pacientes tenían más de una dificultad diagnóstica):

- Demora en sospecha diagnóstica por parte del médico: n =21
- Sin diagnóstico definitivo: n=5
- Demoras administrativas para realizar electrolitos en sudor: n=5
- Demoras administrativas para realizar estudio molecular: n=8
- Variabilidad en resultados de electrolitos en sudor: n= 4
- Falta de oportunidad para controles médicos: n= 4

Inicio de síntomas

Se encontró como el 83% de las manifestaciones clínicas (Pulmonares, gastrointestinales y otras) iniciaron antes del año de edad y tan solo el 15% después del año de edad.

Tabla 5. *Inicio de síntomas y/o manifestaciones clínicas de FQ*

Inicio de síntomas	RN	8	13.33
	Menos de 1 mes de nacido	6	10.0
	Entre 1-6 meses de nacido	25	43.33
	Entre 7 y 12 meses	10	16.67
	Más de 1 año	9	15.0
	Sin dato	2	3.33

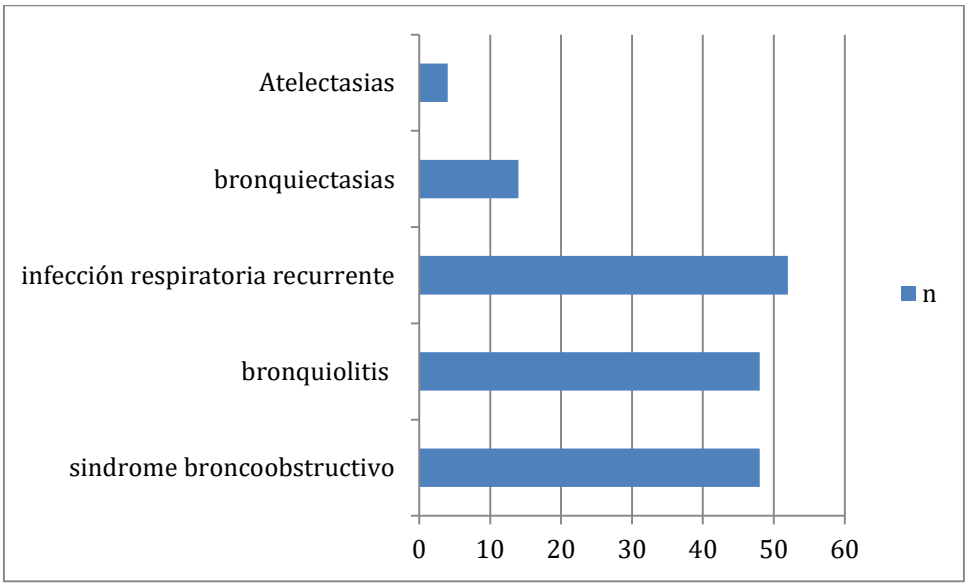
Síntomas respiratorios

Se describieron 55/60 pacientes que presentaron algún tipo de manifestación respiratoria, con un rango de edad amplio entre recién nacido y 12 años de edad.

El 83.3% de los pacientes mostraron sus primeros síntomas antes del año de edad.

La mediana de inicio de sintomatología respiratoria fue de 6 meses, desde recién nacido (7 pacientes, 11.67%) y hasta la edad de 12 años de edad (1 paciente).

Figura 4. *Relación de manifestaciones pulmonares asociadas*



Se evidencia en la gráfica una alta presentación de infecciones respiratorias recurrentes como principal manifestación de la enfermedad, seguido de síndrome broncoobstructivo y bronquiolitis.

Otras manifestaciones respiratorias altas encontradas fueron: pólipos nasales(n=1), rinitis crónica (n=1), sinusitis crónica(n=3), tos crónica(n=6), infección respiratoria aguda alta a repetición (n=3), apnea del sueño (n=1), disfonía (n=1).

Síntomas gastrointestinales

Se describieron 51 de 60 pacientes (85.0%) con alguna clase de manifestación gastrointestinal concordante con FQ. La afección principalmente encontrada fue la insuficiencia pancreática n=42. Otras manifestaciones menos frecuentes fueron obstrucción intestinal, distensión abdominal, colitis, falla de medro y reflujo gastroesofágico.

En general, las manifestaciones gastrointestinales se presentaron en una edad más temprana que las pulmonares con una media de 5 meses, con un rango a partir de recién nacido y con un máximo de 8 años de edad. En el 70,5% de los pacientes se presentaron antes del año de vida.

Sospecha diagnóstica por el médico (medida cuando se hace los primeros electrolitos en sudor)

El principal estudio diagnóstico descrito para FQ fue la iontoforesis. Esta última puede realizarse mediante varias técnicas.

La medición indirecta de cloro en el sudor fue la técnica más usada, encontrándose valores finales con mediana de 74, con un rango entre 19 y 126. En 41 pacientes (73.3%) se obtuvieron valores por encima de 80 en alguna de sus tomas.

La otra técnica es medición directa de Cloro (Gibson y Cooke), la cual solo fue realizada en a 19 pacientes que equivale tan solo al 31%. Encontrándose una mediana de 72.8, con un rango entre 42 y 188 en un paciente. El 33.27% tiene valores por encima de 60. Es importante resaltar que a un paciente (1.67%) se encuentra pendiente el reporte (no se lo han tomado, pero ya lo tiene autorizado). Asimismo, la medición directa de cloro no ha sido autorizada

por parte de la EPS en tres pacientes (5.0%), y en una gran proporción 66% no se le tomo dicha prueba, pese a que a varios pacientes de este grupo se había indicado su toma.

Estudio genético

El estudio molecular se realizó a 43 pacientes (71.6%), encontrándose que en 13 pacientes se reportó secuenciación de CTRF negativo (30.95%) sin mutaciones causantes de enfermedad.

En siete pacientes se encontró resultados de mutación DeltaF508 heterocigoto y en ocho fueron homocigotos, mientras que en dos pacientes se reportó resultado positivo para esa mutación sin confirmación de homo o heterocigosis. Los 15 pacientes restantes reportaron otros tipos de mutaciones, sin embargo, no hay una descripción del tipo de mutación encontrada según los estándares internacionales, y/o no se relataba en detalle la alteración molecular, por lo que no fue posible su clasificación, ni permite descartar de manera completa el diagnóstico de la enfermedad, dado la diversidad de mutaciones descritas en la literatura.

Edad de confirmación diagnóstica

Las primeras manifestaciones clínicas de FQ en el presente estudio son similares a las descritas en la literatura internacional, antes de los seis meses de vida; sin embargo, a pesar de su aparición temprana, en la cohorte presentada la sospecha diagnóstica se sigue realizando de manera tardía, posiblemente por la baja especificidad de la clínica inicial y la confusión con otros diagnósticos de mayor frecuencia en la población infantil.

Se describe un promedio diagnóstico realizado entre los 10-14 meses desde el inicio de síntomas sospechosos de la enfermedad, con un diagnóstico entre los dos y tres años de vida, que difiere totalmente del algoritmo propuesto en los últimos consensos internacionales en aproximadamente 18 meses.

Tabla 6. *Ingreso a un programa multidisciplinario*

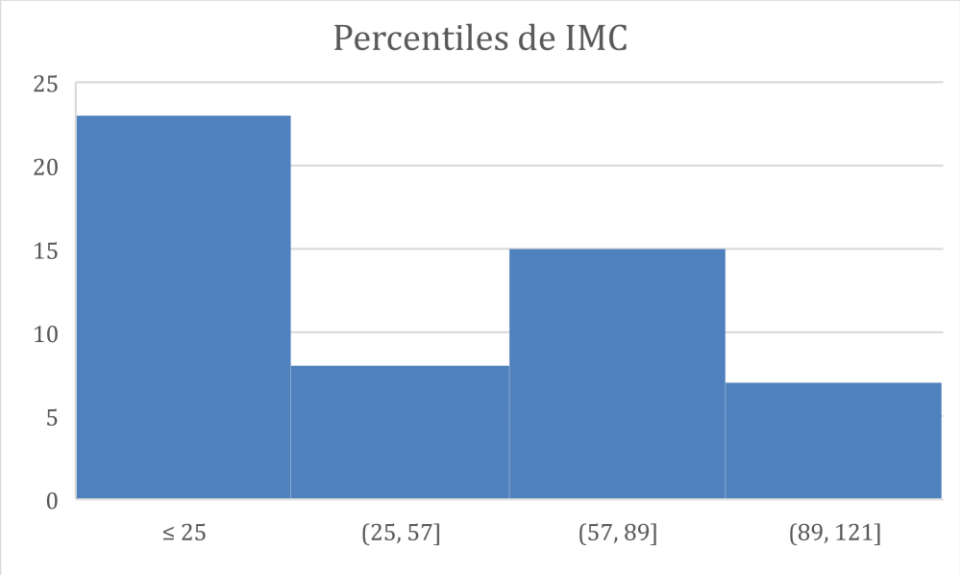
Edad llegada a programa de	Mediana	5,7 años
	Mínimo	9 meses
	Máximo	25,3 años

atención
multidisciplinario

Análisis clínico de la población estudiada

Se describe el estado nutricional de la población estudiada con respecto a datos antropométricos obtenidos en última consulta, donde se evidencia que aproximadamente un poco más de la mitad de la población se encuentra en buenas condiciones nutricionales.

Figura 5. *Estado nutricional*



Otros estudios encaminados a valorar la morbilidad propia de la enfermedad es la toma de VEF1, encontrándose en la población estudiada una mediana de 0.8, con un valor mínimo de 0.22 y un valor máximo de 101. Se reporta como “normal” en 3 pacientes (5.0%), sin embargo, estos datos son inespecíficos dado no reporte disponible cuantitativamente en la historia clínica. Se encontró que en 25 pacientes (41.67%) no se les tomó o no tiene disponible resultado de VEF1 dado que un grupo significativo de nuestra población se encuentra en edad preescolar y lactante en quienes no es posible técnicamente realizar este estudio.

Al realizar una comparación entre la presencia de complicaciones y el tiempo del retraso diagnóstico desde el inicio de los síntomas, y todos los factores relacionados con ello tanto

médicos como sociales, se estableció una relación significativa entre la tardanza en el diagnóstico y la presencia de estas complicaciones ($p< 0.00001$). Se destacan en especial que 11 pacientes han requerido UCI por infección respiratoria severas (18.33%). Dos pacientes han requerido cirugía para FQ, entre ellos lobectomía funcional (Paciente de 14 años) y otro con lobectomía y pleurodesis. (Paciente de 13 años).

10. Discusión

La FQ es una enfermedad de herencia autosómica recesiva de predominio en población caucásica, aunque en Colombia cada vez se diagnostica con mayor frecuencia; según la literatura se caracteriza por presentar una alteración en la proteína CFTR que se desempeña como un canal de cloro apical en las células epiteliales. La epidemiologia de FQ es variable a nivel mundial y depende de la raza. En Colombia se desconoce la frecuencia exacta de la entidad, describiéndose una estimación aproximada de 78 casos por año(4). En la cohorte descrita se incluyeron 60 pacientes en un periodo de seguimiento de aproximadamente 8 años incluyendo pacientes con diagnósticos tardíos y alta sobrevida a largo plazo. En la literatura internacional, Rho y Colaboradores describen una baja probabilidad de sobrevida en pacientes de origen hispano con media de muerte de 22.4 años (31). En el presente estudio se incluyeron pacientes en edades comprendidas entre recién nacido y 28 años, lo que demuestra un intervalo muy amplio en cuanto a la edad de diagnóstico en el país. Estos datos son concordantes con el estudio de Vásquez y Colaboradores (4) en el cual detallan una población de 128 pacientes a nivel nacional de los cuales 57% provenían de la ciudad de Bogotá, dato similar a la muestra del estudio. En cuanto a las características sociodemográficas definidas en 2010 (4), se encontraron resultados similares a los obtenidos en la presente investigación; sin embargo, el mínimo de edad descrito al comparar los estudios con los resultados obtenidos en el estudio actual demuestra cómo cada vez más se realiza el abordaje inicial o sospecha diagnóstica más temprana.

Un problema que se considera principal, es que en Colombia no se tiene acceso a tamizaje neonatal de FQ de manera rutinaria u obligatoria, a pesar de que a nivel mundial ya se cuenta

con métodos de tamizaje neonatal que han favorecido su detección temprana y tratamiento oportuno.

En Colombia la sospecha diagnóstica de la enfermedad se realiza principalmente basado en las manifestaciones clínicas, teniendo en cuenta los síntomas más comunes según el compromiso de los diferentes órganos, así como antecedente familiar de la patología, asociado con evidencia de disfunción del canal CFTR y compromiso multiorgánico.
Basado en el algoritmo diagnóstico incluido en el estudio de Farrell publicado en el año 2017 (19) al comparar con los resultados obtenidos, se ve como esta cohorte se encuentra bastante alejada con respecto al tiempo de diagnóstico definitivo de FQ descrito en la literatura mundial.
El estándar de oro para el diagnóstico de FQ es la medición de iontoforesis por técnica de medición directa de cloro en sudor como es el método de Gibson y Cooke. A pesar de que los métodos de medición indirecta de cloro son aceptados como tamizaje de la enfermedad, su resultado debe ser confirmado con el estándar de oro, según lo propuesto en la literatura internacional. No obstante, en la población estudiada cuando se encontró un valor positivo de medición indirecta de cloro, se evidencia que no es fácil hacer la confirmación. Este método es poco accequible en Bogotá y posiblemente en el resto del país también.
La gran variabilidad en los resultados de medición indirecta de cloro en un mismo paciente, sugieren que es un método impreciso, por falta posiblemente de control de calidad en los diferentes sitios de donde se tomó el examen. Esto hace que el diagnóstico sea en ocasiones incierto lo que impone una demora adicional hacia la confirmación definitiva de la enfermedad y el inicio de manejo e intervenciones tempranas.

Se encontró dificultades diagnosticas en más del 70% de los pacientes. Describiendo así falencias a todo nivel desde el profesional médico, laboratorio clínico, tiempos de atención, oportunidad de seguimiento, así como el contexto social de cada paciente. Se resalta la dilatación en la atención de un centro médico especializado de hasta 3 años en 43,4% de los pacientes estudiados, los cuales reportaban un inicio de síntomas desde casi el periodo neonatal. Este hecho se puede relacionar con una barrera al acceso de la consulta externa subespecializada en un centro de referencia.

Con respecto a las características nutricionales de la cohorte presentada se encontró que la mitad de los pacientes tenían buen estado nutricional al momento de la última consulta, a diferencia del estudio del 2010 (30), donde se encontró una prevalencia 29.7% de desnutrición global, hecho que se puede relacionar con los beneficios de un manejo y seguimiento multidisciplinario.

Se describe en el presente estudio un promedio diagnóstico realizado a los 10-14 meses desde el inicio de síntomas sospechosos de la enfermedad, con un promedio diagnóstico entre los dos y tres años de vida, que difiere totalmente del algoritmo propuesto en los últimos consensos internacionales. En cuanto a la edad de presentación de las primeras características clínicas de FQ en el estudio es similar a la descrita en la literatura internacional, generalmente antes de los seis meses de vida; sin embargo, a pesar de su manifestación temprana, en el país la sospecha diagnóstica se sigue realizando de manera tardía, en ocasiones por la baja especificidad de la clínica y la fácil confusión con otros diagnósticos de mayor frecuencia en la población infantil.

En cuanto a las manifestaciones clínicas y su edad de aparición se encontró una gran similitud entre los hallazgos de este estudio y los descritos en el estudio de 2010 de Vazquez y colaboradores (30) en donde se ve con frecuencia que las primeras manifestaciones generalmente son de origen gastrointestinal precediendo de esta forma a la sintomatología respiratoria y en su mayoría se presentan antes de los 12 meses de vida.

Hay que tener en cuenta que se analizó una cohorte de pacientes seguidos en un hospital de cuarto nivel en Bogotá, por lo que sus características quizás no sean extrapolables a otros contextos de la población colombiana. Asimismo, se analizó el abordaje diagnóstico realizado por profesionales con experiencia en el manejo de esta patología, que en su mayoría no fueron los primeros profesionales médicos que valoraron los pacientes, por lo que hay datos que son tomados de historias clínicas previas y descripción de cuidadores en anamnesis. No se evaluaron pacientes pertenecientes al régimen subsidiado dado que no tienen cobertura en la institución donde se realizó el estudio.

Con la implementación y resultados obtenidos en este trabajo se logra ampliar el conocimiento local del comportamiento de la FQ, resaltando los puntos más sensibles en el proceso diagnóstico de esta entidad y las dificultades encontradas que pudieran contribuir al retraso, con el fin de identificar momentos o fallas precisas que pueden ser susceptibles de intervención.

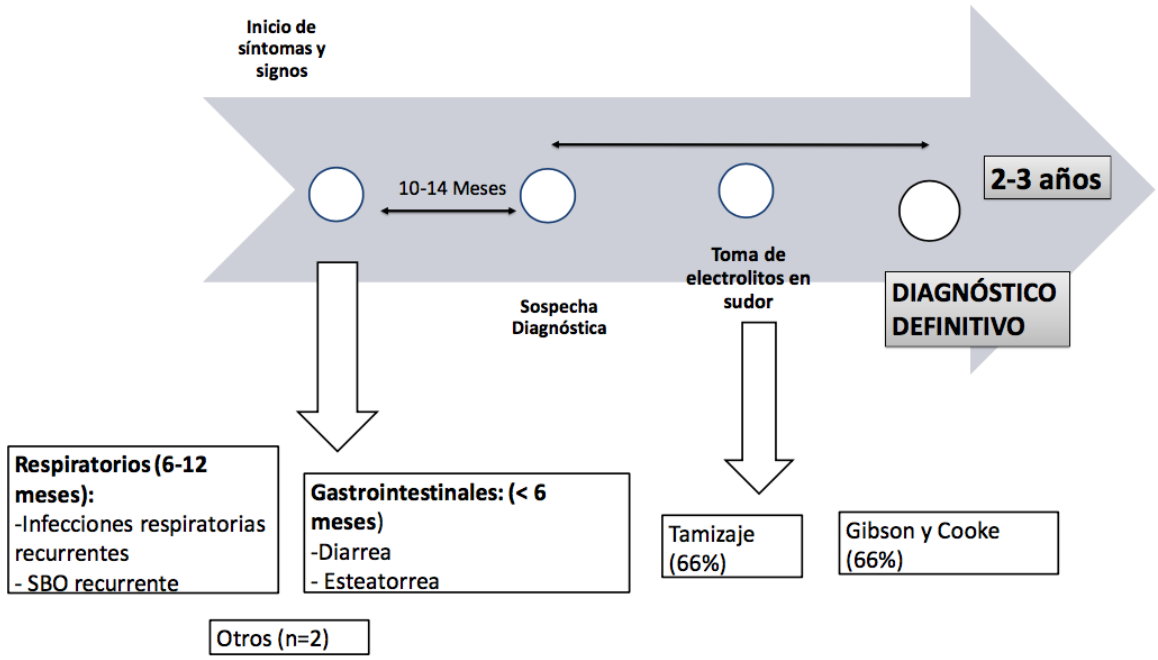
Además, los resultados de este estudio pueden impactar de forma positiva en mejorar la atención clínica de estos pacientes por parte de la comunidad médica, para el uso de estrategias que permitan facilitar el proceso diagnostico desde la sospecha clínica hasta la confirmación final de la entidad.

10. Conclusiones y recomendaciones

Se describe en la cohorte analizada que no existe diferencia de sexos en cuanto a la presentación de la enfermedad, obteniendo así en este estudio una relación hombre: mujer 1:1 así como diferentes edades de presentación con un rango diagnóstico bastante amplio que incluyen desde recién nacido hasta los 28 años, sin embargo, se encuentra un punto en común en cuanto a la edad de inicio de presentación de síntomas sugestivos de la enfermedad, en la cual su mayoría es en el primer año de vida.

En la siguiente gráfica se esquematizó a manera de línea del tiempo, los hallazgos obtenidos en el estudio.

Figura 6. Resumen del proceso diagnóstico y las manifestaciones clínicas



Comparando con algoritmos diagnósticos de los diferentes estándares internacionales, se encuentra que Colombia carece inicialmente del tamizaje neonatal para FQ; es así como a partir del momento de sospecha diagnóstica en esta cohorte se inicia con estudios de iontoforesis que en su mayoría son por medición de cloro y pocas veces se logra confirmación definitiva con Gibson y Cooke, siendo este último el Gold Estándar descrito para el diagnóstico.

Las edades de inicio de los estudios confirmatorios según sospecha clínica difieren en casi un año y medio a lo descrito en último algoritmo diagnóstico de 2017 (19), en donde la edad promedio de diagnóstico definitivo de FQ es a los seis meses, sin embargo, en el estudio el promedio de edad diagnóstica se encuentra entre los dos y tres años de edad.

En cuanto a la morbilidad y complicaciones asociadas con la enfermedad se estableció una relación significativa entre el retraso diagnóstico y factores como la demora en la sospecha inicial, diagnóstico tardío, dificultad en la confirmación del diagnóstico con complicaciones relacionadas de la enfermedad entre las que pueden resaltar estancia en UCI por infección respiratoria severa y cirugías para fibrosis quística.

Se debe resaltar como en este estudio el diagnóstico definitivo de FQ se ve enfrentado a diferentes barreras y dificultades, que en ocasiones limitan un inicio de tratamiento o

permiten la progresión de la historia natural de la enfermedad, llevando a la presencia de complicaciones médicas, morbilidad asociada y limitación en la calidad de vida de los pacientes. Se requiere un grupo multidisciplinario de profesionales con experiencia en el diagnóstico y manejo de FQ para la conducción clínica de los pacientes en todo su proceso terapéutico.

Se deberán implementar estrategias que permitan el acceso de los pacientes a un centro de referencia en el manejo de la entidad y faciliten la realización de laboratorios de alto costo como los estudios moleculares, para así optimizar la atención de paciente con fibrosis quística.

11. Referencias bibliográficas

1. Knowles mr, durie pr. What is cystic fibrosis? N Engl J Med. 2002;347(6):439–42.

2. Paranjape SM, Mogayzel Jr PJ. Cystic Fibrosis. Pediatr Rev. 2014;35(5):194–204.
3. Vasquez C, Colmenares A. Guía de Práctica Clínica Fibrosis Quística. Ministerio de Protección social; 2014. 729 p.
4. Vasquez C, Ricardo A, Daza W. Fibrosis quística en Colombia. Neum Pediat. 2010;5(1):44–50.
5. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. J Pediatr. 2008;153(2):S4–14.
6. Brewington J, Clancy JP. Diagnostic Testing in Cystic Fibrosis. Clin Chest Med. Elsevier Inc; 2016;37(1):31–46.
7. Keyeux G, Rodas C, Bienvenu T, Garavito P, Vidaud D, Sanchez D, et al. CFTR mutations in patients from Colombia: implications for local and regional molecular diagnosis programs. Hum Mutat. 2003;22(July):259.
8. Keyeux G, Sánchez D, Garavito P, Stand I, Rodas C, Bienvenu T, et al. Estudios moleculares en pacientes colombianos con fibrosis quística. 1997;22:167–73.
9. DANE. Nacimientos y Defunciones Cifras preliminares 2014 - 2015. 2015;
10. Salcedo Posadas A, García Novo MD. Tratado de Fibrosis Quística. Praxis Pharmaceutical; 2012. 1-551 p.
11. Restrepo CM, Pineda L, Rojas-Martínez A, Gutiérrez CA, Morales A, Gómez Y, et al. CFTR mutations in three Latin American countries. Am J Med Genet. 2000;91(4):277–9.
12. Longo DL, Stoltz D a, Meyerholz DK, Welsh MJ. Origins of Cystic Fibrosis Lung Disease. N Engl J Med. 2015;372(4):351–62.
13. Egan ME. Genetics of Cystic Fibrosis. Clin Chest Med. 2016;37(1):9–16.
14. Shastri SS, Kabra M, Kabra SK, Pandey RM, Menon PSN. Characterisation of mutations and genotype-phenotype correlation in cystic fibrosis: Experience from

India. J Cyst Fibros. 2008;7(2):110–5.

15. Spoonhower KA, Davis PB. Epidemiology of Cystic Fibrosis. Clin Chest Med. Elsevier Inc; 2016;37(1):1–8.
16. Cutting GR. Cystic fibrosis genetics: from molecular understanding to clinical application. Nat Rev Genet. Nature Publishing Group; 2015;16(1):45–56.
17. Jay LM, Mateus H, Fonseca D, Restrepo CM, Keyeux G. PCR-heterodúplex por agrupamiento: Implementación de un método de identificación de portadores de la mutación más común causal de fibrosis quística en Colombia. Colomb Med. 2006;37(3):176–82.
18. Lucarelli M, Bruno S, Pierandrei S, Ferraguti G. A Genotypic-Oriented View of Genetics Highlights Specific Mutational Patterns Underlying Clinical Macrocategories of Cystic Fibrosis. Mol Med. 2015;21(1):257–71.
19. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. J Pediatr. Elsevier Inc.; 2017;181:S4–S15.e1.
20. Ortigosa L. Fibrosis quistica. Aspectos diagnosticos. Colomb Med. 2007;38(SUPPL. 1):41–9.
21. Restrepo CM, Pineda L, Rojas-Martínez A, Gutiérrez CA, Morales A, Gómez Y, et al. CFTR mutations in three Latin American countries. Am J Med Genet. 2000;91(4):277–9.
22. Dorfman R, Sandford A, Taylor C, Huang B, Frangolias D, Wang Y, et al. Complex two-gene modulation of lung disease severity in children with cystic fibrosis. J Clin Invest. 2008;118(3):1040–9.
23. Davies JC, Ebdon A-M, Orchard C. Recent advances in the management of cystic fibrosis. Arch Dis Child. 2014;(Mcc):1–4.
24. McKone EF, Emerson SS, Edwards KL, Aitken ML. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study. Lancet (London, England). 2003;361(9370):1671–6.
25. Mickle JE, Cutting GR. Genotype-phenotype relationships in cystic fibrosis. Med Clin North Am. 2000;84(3):597–607.
26. Geborek A, Hjelte L. Association between genotype and pulmonary phenotype in

cystic fibrosis patients with severe mutations. J Cyst Fibros. European Cystic Fibrosis Society.; 2011;10(3):187–92.

27. P??rez MM, Luna MC, Pivetta OH, Keyeux G. CFTR gene analysis in Latin American CF patients: Heterogeneous origin and distribution of mutations across the continent. J Cyst Fibros. 2007;6(3):194–208.
28. Rodríguez-acevedo A, Morales O, Durango H, Pineda-trujillo N. Análisis de isonimia en una muestra de padres de pacientes antioqueños con fibrosis quística. Biomedica. 2012;31:139–44.
29. Restrepo-Gualteros SM, Navarro SM, Muñoz AM, Quevedo JP. Complicaciones pulmonares en fibrosis quística. Repert Med y Cirugía. 2016;25(1):22–32.
30. Catalina Vasquez, Ricardo Aristizabal WD. Fibrosis Quistica en Colombia. http://www.neumologia-pediatrica.cl.
31. Rho J., Ahn C., Gao A., el al. Disparities in Mortality of Hipsanic Cystic Fibrosis Patients in the United States: A national and regional Cohort study. Am J Respir Crit Care Med.2018 May 9.

11. Anexos

11.1 Carta Comité de Investigación Fundación Cardioinfantil

DDI-236-2017

Bogotá, 09 de octubre de 2017

Doctor
JAIME CÉSPEDES
Investigador principal
FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL – IC
Bogotá, D.C.

Estimado doctor Céspedes:

Una vez evaluadas las respuestas a las observaciones hechas por el Comité de Investigaciones de la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología para el protocolo **"Dificultades en el proceso diagnóstico de una cohorte de infantes con fibrosis quística en Colombia"** - Código FQ-1032-2017, y teniendo en cuenta que cumple con los principios corporativos institucionales de investigación, me permito informarle que ha sido **APROBADO** para su realización.

Esta aprobación es condicional a aprobación concomitante por el Comité de Ética de la Fundación Cardioinfantil – Instituto de Cardiología.

De igual forma le comunicamos, que de acuerdo con normas establecidas por el Departamento de Investigaciones se le solicitará un **informe de avance de estricto cumplimiento**. La no adherencia a esta solicitud le ocasionará inclusive la cancelación del protocolo, dicho informe deberá ser entregado cada seis meses a partir de la fecha y según el siguiente cronograma:

- Abril 02 del 2018
- Octubre 02 del 2018

Le deseamos éxitos en la investigación.

Saludo cordial,

FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL
INSTITUTO DE CARDIOLOGÍA
DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIONES

RODOLFO J. DENNIS VERANO, MD, MSc, FACP
Secretario Comité de Investigaciones

Jacqueline R.

FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL
INSTITUTO DE CARDIOLOGÍA

Calle 163A # 13B-60 Bogotá, Colombia
Teléfono (571) 667 2727 **www.cardioinfantil.org**

11.2 Carta comité de ética médica Fundación Cardioinfantil

CEIC – 3496 - 2018

Bogotá, 21 de febrero de 2018

Doctor
JAIME CESPEDES
Investigador principal
FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL – INSTITUTO DE CARDIOLOGÍA
Bogotá, D.C.

Ref.: Dificultades en el proceso diagnóstico de una cohorte de infantes con fibrosis quística en Colombia.

Estimado doctor Céspedes:

Una vez evaluado y discutido el trabajo de investigación en referencia, el cual por el diseño metodológico empleado se considera que no afecta la seguridad de los pacientes y por tanto queda **APROBADO**. Según concepto consignado en el **Acta No 04-2018** del 14 de febrero de 2018.

Esperamos de usted las comunicaciones con respecto a cambios en el proyecto, así como una copia del proyecto finalizado.

Dejamos constancia en su carácter de investigador principal de su centro. Que usted no ha participado en la decisión de aprobación.

Deseándole éxito científico, le recordamos que la función de este comité es la protección de los derechos de los sujetos enrolados y la voluntad de apoyar los investigadores.

Cordialmente,

FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL INSTITUTO DE CARDIOLOGÍA
COMITE DE ETICA EN INVESTIGACION CLINICA

J. SINAY AREVALO LEAL, MD
Presidente Comité de Ética en Investigación Clínica
Correo electrónico: eticainvestigacion@cardioinfantil.org
IRB00007736

Olga Celis

FUNDACIÓN CARDIOINFANTIL INSTITUTO DE CARDIOLOGÍA

Calle 163A # 13B-60 Bogotá, Colombia
Teléfono (571) 667 2727 www.cardioinfantil.org

11.3 Instrumento de recolección de datos

Variable	Resultado
Edad actual en meses	Números absolutos
Fecha de nacimiento	Formato fecha DD/MM/AAAA
Fecha de inicio de síntomas sugestivos de FQ	Formato fecha MM/AAAA
Fecha de toma de Iontoforesis	Formato fecha DD/MM/AAAA
Fecha de diagnóstico confirmado de FQ	Formato fecha MM/AAAA
Género	Femenino Masculino
VEF_1	Reporte numérico del valor predicho para la edad
Fecha de toma de VEF1	Formato fecha DD/MM/AAAA
Fecha de toma Iontoforesis por medición indirecta de cloro	Formato fecha DD/MM/AAAA
Resultados de iontoforesis por	Reporte dado por laboratorio

medición indirecta del cloro	
Fecha de Toma iontoforesis por método de Gibson y Cooke.	Formato fecha DD/MM/AAAA
Resultados de iontoforesis por método de Gibson y Cooke (medición directa de cloro)	Reporte dado por laboratorio
Manifestaciones pulmonares sugestivas de FQ	Si No
Edad de inicio de manifestaciones pulmonares	Números absolutos en meses
Síndrome Broncoobstructivo	Si No
Bronquiolitis	Si No
Infecciones respiratorias Recurrentes	Si No
Atelectasia	Si

	No
Bronquiectasias	Si No
Manifestaciones gastrointestinales sugestivas de FQ	Si No
Edad de inicio de manifestaciones gastrointestinales	Números absolutos
Estudio molecular	Si (tiene estudio) No (no tiene estudio)
Clasificación de mutación encontrada en el estudio molecular	Mutación causante de FQ: Mutación con consecuencia clínica variable Mutación no caracterizada Mutación no causante de FQ
Fecha de toma del estudio molecular	Formato fecha DD/MM/AAAA
Problemas con estudio molecular	Si No
Peso	Números absolutos en kg

Talla	Números absolutos en centímetros
Índice de masa corporal	Números absolutos
Estado nutricional	Para menores de 18 años: Uso de las tablas colombianas y clasificación según desviaciones estándar en: -Eutrófico -Desnutrición -Sobrepeso Para mayores de 18 años: Uso de tablas del CDC 2000 y clasificación según desviaciones estándar en: -Eutrófico - Desnutrición -Sobrepeso
Estado Microbiológico	Normal (sin colonización o infección por gérmenes ya descritos)

	Alterado (colonización o infección por gérmenes ya descritos)
Dificultades diagnósticas de FQ	Si No Si la respuesta es afirmativa describir cual dificultad presenta: - Sospecha tardía - Diagnóstico inicial errado -Realización y resultado de iontoforesis (se incluye demora autorización EPS, resultado no confiable, técnica poco confiable de realización, discrepancia entre varios resultados de la misma prueba) - Realización y resultado de estudio molecular (se incluye demora autorización en EPS, resultado de dificil interpretación, técnica diferente a secuenciación CFTR, tiempo entre

	realización examen y resultado) - Pobre seguimiento por neumología pediátrica (citas espaciadas en tiempo, poca disponibilidad de agenda del médico en consulta externa)
Sospecha diagnóstica FQ	Números absolutos
Complicaciones	Si No