Fibrosis quística del páncreas en la IX Región

Guillermo Soza C.^{1, 2}; Myriam Betancourt A.¹; Eduardo Hebel W.^{1, 2};
Marcela Alvarez M.³; Nora Tapia S.³

Cystic fibrosis in southern Chile

Sodium and chloride concentrations were determined in sweat samples obtained by pilocarpine stimulation in 200 children with recurrent or prolonged symptoms of bronchial obstruction, recurrent respiratory tract infections, steatorrhea with or without undernutrition, rectal prolapse, meconium ileus or hepatic cirrhosis of undetermined cause from May 1989 throughout December 1990 and in 25 otherwise healthy control pediatric subjects. In symptomatic patients evidence of malabsorption was looked for by blood carotene concentration, fat content (Van de Kamer) and chymotrypsin activity in the stools (colorimetric method). The diagnosis of cystic fibrosis was confirmed in 7 children whose average age at diagnosis was 4.8 years (2 m - 4 y) by sweat sodium and/or chloride concentrations higher than 60 mEq/l. The most common clinical symptoms among affected subjects were those from the respiratory system. Exocrine pancreatic insufficiency was confirmed in all them by proper laboratory workup and all had also undernutrition. A multiprofessional team was thus organized for in time diagnosis and appropriate treatment and follow-up of children with cystic fibrosis from our area and other southern regions of the country.

(Key words: cystic fibrosis, sweating, sweat test, pancreatic insufficiency, chymotrypsin, intestinal anastomosis, respiratory tract diseases.)

Se desconoce la prevalencia de la fibrosis quística en nuestro medio. Según la frecuencia estimada para la población chilena, en la región de la Araucanía, deberían esperarse 2 a 3 nuevos enfermos por año^{1, 2}. Su presentación clínica habitual es la de una enfermedad pulmonar obstructiva crónica, con infecciones recidivantes, insuficiencia pancreática exocrina y mala absorción intestinal. En la mayoría de los casos la desnutrición subsecuente es la regla y existen elevadas concentraciones de cloruros y sodio en el sudor. En los pacientes no tratados el curso es progresivo y fatal. Su diagnóstico precoz y tratamiento oportunos mejoran la calidad de vida, minimizan las complicaciones y permiten en algunos casos mayor sobrevida³⁻⁵.

En los últimos años se han logrado importantes progresos en el estudio y diagnóstico de la enfermedad, pues se han identificado el cromosoma y el gen portadores del trastorno⁶⁻⁹ y adelantado en la corrección *in vitro* del defecto, lo que señala una esperanza para el futuro de los pacientes¹⁰⁻¹³.

La medición de la concentración de electrolitos en el sudor, obtenido a través de la técnica estandarizada de estimulación con pilocarpina, continúa siendo, por el momento, un método confiable y seguro de confirmación del diagnóstico¹⁴⁻¹⁷. Hasta el inicio de nuestro estudio este examen se realizaba sólo en la Región Metropolitana, retardando el diagnóstico y dificultando el adecuado control de los pacientes que vivían fuera de ella¹⁸. Con estos antecedentes nos propusimos introducir este método de estudio de la fibrosis quística en la IX Región, para diagnosticar más precozmente la enfermedad, tratarla oportunamente, mejorar su pronóstico, aproximarnos al conocimiento de la magnitud del problema en nuestro medio y proyectar esta experiencia a regiones vecinas, en la idea de constituir un centro de referencia para la fibrosis quística en el sur del país.

Material y Método

Entre mayo de 1989 y diciembre de 1990 se estudiaron 200 pacientes hospitalizados en el servicio de pediatría del Hospital Regional de Temuco o consultantes en policlínicos de broncopulmonares o gastroenterología. Como requisitos de inclusión se exigió que cumpliera con una o más de las siguientes condiciones clínicas: síndrome bronquial obstructivo recidi-

1. Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera, Temuco.
2. Servicio de Pediatría, Hospital Regional de Temuco.
3. Tecnólogo Médico. Laboratorio Central, Hospital Regional de Temuco.

vante o de curso prolongado, infecciones respiratorias a repetición, esteatorrea asociada o no a desnutrición, prolapso rectal, íleo meconial o cirrosis hepática de origen no precisado. Con fines de comparación se estudiaron 25 niños sanos de características generales similares, previo consentimiento de sus padres. Casos y controles fueron incorporados a un protocolo donde se consignaron datos epidemiológicos, clínicos. Se efectuaron determinaciones de electrolitos en el sudor, en muestras obtenidas mediante la técnica de iontoforesis con pilocarpina según Gibson y Cooke¹⁶⁻¹⁸; determinación de Na por espectrofotometría de llama y Cl por titulación con nitrato de mercurio según Schales y Schales¹⁹. Se consideraron anormales las concentraciones de Na o Cl o ambas, mayores de 60 mEq/l repitiendo el examen en caso de resultados limítrofes o de rango intermedio (50-60 mEq/l). Tanto la recolección como el análisis de las muestras fueron hechos por personal debidamente adiestrado. El centro de referencia para la técnica fue el laboratorio de investigación del Hospital "Luis Calvo Mackenna", en Santiago.

Salvo que, por razones éticas, en los niños del grupo de controles no se efectuaron exámenes que requiriesen venopunción, se realizaron, además, estudios de la función pancreática y la absorción intestinal mediante determinaciones de caroteno en el suero sanguíneo (método espectrofotométrico)²⁰, contenido de grasas en heces (Van de Kamer)²¹, quimotripsina en deposiciones (método colorimétrico, Bohringer-Mamkeim)²², así como proteinemia total (método de Biuret), albuminemia (técnica del verde bromo-cresol)²³ y radiografía de tórax.

En la interpretación de los resultados se utilizó apoyo estadístico con la prueba t de Student y análisis de regresión.

Resultados

El promedio de la edad de los 200 niños incorporados al estudio fue de 2,8 años (45 días - 14 años) y del grupo control 2,3 años (2 meses - 12 años). En la tabla 1 se señala el motivo de ingreso de los pacientes a la investigación, que en 54,5% fue a causa de enfermedades respiratorias como bronconeumonía reiterada y síndrome bronquial obstructivo recidivante. En los demás predominaban manifestaciones del aparato digestivo con esteatorrea y desnutrición. Siete niños fueron incluidos por antecedentes de un hermano con la enfermedad comprobada.

Los resultados del examen de electrolitos en el sudor se muestran en la tabla 2. En siete ni-

Tabla 1

Motivo de ingreso al estudio n: 200		%
Bronconeumonía a repetición	68	34,0
Síndrome bronquial obstructivo	41	20,5
Diarrea crónica	18	9,0
Síndrome mala absorción	18	9,0
Desnutrición	15	7,5
Antecedentes familiares de F.Q.	7	3,5
Asociación de condiciones clínicas	33	16,5
Total	200	100,0

Tabla 2

Determinación de electrolitos en el sudor.
Resultados en los diferentes grupos de estudio

	Grupo I Enfermos F. quística n : 7	Grupo II Sintomáticos Prueba normal n : 193	Grupo III Controles sanos n : 25
Sodio (mEq/l)	$\bar{X}$: 92,22 ($\pm$ 23,92) R: 65,04 - 133,67	$\bar{X}$: 17,32 ($\pm$ 12,67) R: 5,70 - 49,62	$\bar{X}$: 14,28 ($\pm$ 5,72) R: 6,51 - 29,98
Cloro (mEq/l)	$\bar{X}$: 90,48 ($\pm$ 19,57) R: 62,03 - 127,83	$\bar{X}$: 17,08 ($\pm$ 10,57) R: 5,70 - 49,62	$\bar{X}$: 15,90 ($\pm$ 6,91) R: 6,30 - 25,39
Sodio	I-II: p < 0,005	I-III: p < 0,0005	I-III: p < 0,05
Cloro	I-II: p < 0,005	I-III: p < 0,0005	I-III: p < 0,05

ños se detectaron concentraciones de sodio y cloro mayores de 60 mEq/l, consideradas anormales según la técnica empleada. De acuerdo con ellas, los niños fueron agrupados en tres categorías: grupo I, de pacientes con fibrosis quística; grupo II, de niños sintomáticos con ensayo normal en el sudor y grupo III o controles sanos. Las diferencias en las concentraciones de sodio y cloro entre enfermos de fibrosis quística y los niños de los grupos II y III fueron estadísticamente significativas, no así las existentes entre los grupos II y III. En la tabla 3 se comparan los resultados de las concentraciones de cloro obtenidas por nuestro laboratorio y el de referencia en las mismas muestras. Considerando el referente como patrón o variable independiente, la correlación estadística es positiva ($r: 0,983$).

Tabla 3

Cloro en el sudor en 7 pacientes con fibrosis quística.
Correlación con centro de referencia

TEMUCO (Hospital Regional)		SANTIAGO (Hospital L.C. Mackenna)
n	mEq/l	mEq/l
1	62,03	71,08
2	67,25	72,50
3	85,50	91,30
4	97,82	97,68
5	96,82	90,28
6	105,40	108,40
7	127,83	130,60
r: 0,983		p < 0,05
r ² : 96,43%		
(Análisis de regresión)		

La edad promedio de los enfermos, en el momento del diagnóstico, fue 4,8 años (2 meses - 9 años), 6 de los 7 eran varones. La forma de presentación clínica fue predominantemente respiratoria, con síndrome obstructivo crónico o recidivante e infecciones respiratorias bajas. En tres pacientes hubo evidencia de mala absorción con esteatorrea. En todos los pacientes había compromiso nutricional. Un hermano había fallecido a causa de fibrosis quística en el caso de un lactante de 2 meses (tabla 4). La proteinemia, la concentración sanguínea de albúmina y las pruebas "de función hepática" estaban en límites normales. En la tabla 5 se muestran los resultados de los exámenes de función pancreática y absorción intestinal. Las concentraciones séricas de caroteno estaban bajo el mínimo normal. La actividad de quimotripsina en las deposiciones fue consistentemente baja en los pacientes afectados por fibrosis quística, contrastando con los sintomáticos sin el trastorno, cuyos valores fueron regularmente altos. El estudio de absorción y excreción grasa en las deposiciones reveló pérdidas fecales cuyo promedio fue superior a 40% en los pacientes, con-

Tabla 4

Características generales en 7 pacientes
con fibrosis quística

- Desnutrición	7/7
- Cuadro respiratorio crónico	6/7
- Compromiso digestivo	3/7
- Hermano enfermo	1/7
- Edad $\bar{X}$	4,8 años (2 m - 9 a)
- Sexo M/F	6,1

Tabla 5

Exámenes de función pancreática y absorción intestinal

	Enfermos n : 7	Controles n : 30
- Carotinemia Basal VN : 50-200 ug%	$\bar{X} : 20,5$ (15,5 - 35,0)	$\bar{X} : 150$ (75 - 180)
- Quimotripsina en deposiciones VN : ≥ 7 U/g	$\bar{X} : 4,3$ (0,0 - 7,0)	$\bar{X} : 20,2$ (7,0 - 62)
- Excreción fecal de grasas VN : $< 10\%$	$\bar{X} : 44$ (15 - 65)	$\bar{X} : 9,80$ (8 - 12,5)

trastando con la excreción normal en los controles (con estos exámenes de función pancreática se constituyó grupo control de 30 niños sintomáticos con ensayo de sudor normal, en quienes, por las razones éticas antes aludidas, no se efectuaron venopunciones). Las radiografías de tórax mostraban imágenes de bronconeumonía en 5 de los pacientes con alteración de los electrolitos y de neumonitis en otros 2. En el enfermo de mayor edad (9 años) se observaron imágenes de lesiones pulmonares avanzadas, con secuelas de atelectasias y neumonitis difusa. Uno de los pacientes, un niño de 2 años 6 meses, falleció debido a bronconeumonía extensa con insuficiencia respiratoria irreversible después de abandonar el tratamiento. Los restantes están recibiendo atención periódica por el equipo profesional, con suplemento regular de enzimas pancreáticas y su estado actual es satisfactorio.

Comentario

Es posible, con personal debidamente adiestrado y mediante una técnica estándar y confiable como la determinación de electrolitos en el sudor, diagnosticar la fibrosis quística en nuestra región, considerando esta posibilidad en pacientes con manifestaciones clínicas sospechosas. Por ahora es difícil señalar con exactitud la real incidencia y prevalencia de la enfermedad en nuestro país. Una forma de aproximarse a la dimensión del problema es el ensayo del sudor. La proporción de casos positivos en esta serie (3,5%) es más alta que en otras publicaciones nacionales, posiblemente por razones de mayor acercamiento clínico al diagnóstico, y es coincidente con otras experiencias iniciales en la aplicación de esta técnica^{1, 2, 19}.

Como en descripciones clásicas de la enfermedad, la forma de presentación clínica predominante fue de tipo respiratorio. El componente digestivo, de falla pancreática exocrina, estuvo presente en todos los pacientes, aunque en algunos sólo fue detectado por el laboratorio. La vigilancia periódica de las funciones respiratoria y absorptiva en los pacientes que reciben suplementos de enzimas pancreáticas y la evaluación permanente del estado de la nutrición son fundamentales en su manejo del paciente, ya que la normalidad de estos aspectos influye en la mecánica respiratoria, disminuyendo las complicaciones y mejorando el pronóstico²⁴⁻²⁶.

Queremos destacar la utilidad de la determinación de quimotripsina en deposiciones, método colorimétrico sencillo y rápido, que algunos autores señalan como una buena técnica de rastreo para orientar hacia el diagnóstico. Su evaluación podría constituirse en una práctica alternativa a la medición de las grasas en deposiciones por los métodos tradicionales (v.g.: Van de Kamer) difíciles de aplicar en niños pequeños y engorrosos en su realización.

En el manejo de estos pacientes es de gran importancia el trabajo en equipo, con atención al enfermo y grupo familiar. Uno de los pilares del tratamiento es el aporte regular de enzimas pancreáticas, por vía oral, en forma de microgránulos con cubierta entérica. Esta forma no es regularmente comercializada en el país y las presentaciones disponibles en el mercado nacional no son útiles. Por este motivo debe importarse, con alto coste para los pacientes, lo que hace fundamental y necesario el apoyo de la comunidad, a través de instituciones municipales, religiosas y otras, especialmente para enfermos pobres de procedencia rural, como muchos de nuestra región. En este sentido conviene destacar la labor positiva de organizaciones como la Corporación Nacional para la Fibrosis Quística²⁷.

Resumen

Entre mayo de 1989 y diciembre de 1990 se estudiaron 200 pacientes pediátricos por sospecha clínica de fibrosis quística y 25 niños sanos como grupo comparativo. En todos se determinaron electrolitos en el sudor según técnica de Gibson y Cooke y en los pacientes hospitalizados estudio de absorción intestinal por medio de carotinemia, grasas en deposiciones (Van de Kamer) y quimotripsina en heces por método colorimétrico. En 7 niños cuya edad promedio fue 4,8 años (2 m - 9 años) se confirmó el diagnóstico de fibrosis quística por valores de sodio y cloro elevados en el sudor (> 60 mEq/l). En el grupo control de estos valores fueron inferiores ($p < 0,005$). La presentación clínica común fue de tipo respiratorio y el componente de insuficiencia pancreática exocrina fue evidenciado por el laboratorio. En todos hubo compromiso nutricional. En base a esta experiencia se desarrolló un equipo profesional multidisciplinario para el diagnóstico y control de los pa-

cientes con fibrosis quística de nuestra región y zona sur del país.

(Palabras claves: Fibrosis quística, electrolitos en sudor, insuficiencia pancreática, quimotripsina, esteatorrea.)

Agradecimientos

A Isabel Largo G. y Soledad Tagle V., médicos del Hospital "Luis Calvo Mackenna", de Santiago, por su valiosa asesoría. A Luis H. Bustos M., bioestadístico de la Unidad de Epidemiología Clínica, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera, por apoyo profesional.

Referencias

1. Tagle S, Guiraldes E, Jarpa S et al.: Determinación de electrolitos del sudor en el diagnóstico de Fibrosis Quística. Experiencia de 23 años. Rev Med Chile 1985; 113: 758-762.
2. Largo I: Fibrosis Quística y pulmón. Pediatría (Santiago) 1986; 29: 123-127.
3. Guiraldes E: Fibrosis Quística. Rev Chil Pediatr 1979; 59 (Supl. 2): 26-29.
4. Vivanco G, Cuéllar A, Anleto D, Cerutti DE: Fibrosis Quística del páncreas. Rev Chil Pediatr 1979; 50: 6-16.
5. Tagle S: Panorama de la Fibrosis Quística en Chile. Pediatría (Santiago) 1986; 29: 122-123.
6. Wainwright BF, Semabier PJ, Schmidtke J et al.: Localization of cystic fibrosis locus to human chromosome 7 cenq22. Nature 1985; 318: 384-385.
7. White R, Woodward S, Leppert M et al.: A closely linked genetic marker for cystic fibrosis. Nature 1985; 318: 382-384.
8. Keren B, Rommens J, Buchmann J: Identification of the cystic Fibrosis Gene. Science 1989; 245: 1073-1080.
9. Rommens J, Iannuzzi M, Keren B: Identification of the cystic Fibrosis Gene. Chromosome walking and jumping. Science 1989; 245: 1059-65.
10. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B et al.: Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. Science 1989; 245: 1006-1073.
11. Orr H, Parker T, Wielinski C: Cystic Fibrosis Chromosome 7 DNA Genotyping. An aide in resolving ambiguous Diagnosis in Siblings of Known Patients. Clin Pediatr 1988; 27: 591-595.
12. Lenna W, Gerald M, Filman M: Mutation analysis for heterozygote detection and the prenatal diagnosis of cystic fibrosis. N Engl J Med 1990; 322: 219-226.
13. Rich D, Matthew A: Expression of Cystic Fibrosis transmembrane conductance regulation. Correct defective chloride channel regulation in FQ airway epithelial cell. Nature 1990; 347: 358-363.
14. Di Sant'Agnese PA, Darling RC, Perera GA et al.: Sweat electrolyte disturbances associated with childhood pancreatic disease. Am J Med 1953; 15: 777-784.
15. Gibson LE, Cooke RE: A test for concentration of electrolytes insweat in Cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. Pediatrics 1959; 23: 545-549.
16. Gibson LE, Di Sant'Agnese PA, Schwachman H: Procedure for the quantitative iontophoretic sweat test for cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Foundation Atlanta Georgia. USA 1966.
17. Schwachman H, Mahmoodian A: Quality of sweat Test Performance in the diagnosis of cystic fibrosis. Clin Chem 1979; 25: 158-161.
18. Largo I: Fibrosis Quística. Diagnóstico y tratamiento. Enferm respir cir torác 1990; 6: 48-52.
19. Schales O and Schales SS: A simple and accurate method for the determination of chloride in biological fluids. J Biol Chem 1941; 140: 879-881.
20. Rebolledo L: Determinación cuantitativa de caroteno en suero sanguíneo. Rev Chil Pediatr 1974; 45: 414-416.
21. Van de Kamer JM, Ten Bokket H: Rapid method for the determination of fat in feces. J Biolog Chem 1949; 177: 347.
22. Kaspar PV, Moeller G, Wahlefeld W et al.: Colorimetric method for the determination of chymotrysin in stool. Fresenius Z. Anal Chem 1982; 311: 391-392.
23. Weichselbaum TE: Biuret method. Am J Clin Path 1946; 16: 40.
24. Park RW, Grang RJ: Gastrointestinal manifestation of cystic fibrosis: a review. Gastroenterology 1981; 81: 1143-1161.
25. Guiraldes E: Alteraciones del aparato digestivo en la Fibrosis Quística. Pediatría (Santiago) 1986; 29: 127-130.
26. Reisman I, Petrou C, Corey H et al.: Hypoalbuminemia at initial examination in patients with cystic fibrosis. Pediatrics 1989; 115: 755-758.
27. Fibrosis Quística. Corporación Nacional Santiago Chile. 1988.