

Manifestaciones gastrointestinales en fibrosis quística en una población pediátrica

Gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis in children

N. Zuloaga^a, N. Vivallos^b, R. Faúndez^c, M. González^d, E. Navarro^e, E. Chávez^f, M. Araya^g

^aPrograma de Subespecialización en Gastroenterología Infantil, Universidad de Chile. Servicio Pediatría Hospital El Pino, Servicio de Gastroenterología Infantil, Hospital Dr. Exequiel González Cortés. Santiago, Chile.

^bServicio de Gastroenterología Infantil, Hospital de Carabineros. Santiago, Chile.

^cServicio de Gastroenterología Infantil, Hospital San Juan de Dios. Santiago, Chile.

^dServicio de Gastroenterología Infantil, Hospital Roberto del Río. Santiago, Chile

^eServicio de Gastroenterología Infantil, Hospital Dr. Exequiel Gonzalez Cortés. San Miguel, Chile

^fServicio de Gastroenterología Infantil, Hospital Clínico San Borja Arriarán. Santiago, Chile.

^gInstituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), Universidad de Chile. Santiago, Chile

Recibido: 22 de junio de 2020; Aceptado: 19 de diciembre de 2020

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La fibrosis quística del páncreas es una enfermedad multisistémica, de alta morbilidad, cuyo diagnóstico precoz ha mejorado considerablemente el manejo y calidad de vida a largo plazo. No existe información nacional acerca de las características hepáticas y gastrointestinales en pacientes pediátricos.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Se hace una primera descripción de la experiencia nacional recogida por 4 centros centinelas de la Región Metropolitana. Destaca que el diagnóstico demoró 4 meses y 5,8% de las mutaciones detectadas no estaban incluidas en el panel de genes utilizado en Chile.

Resumen

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad multisistémica, de alta morbilidad, cuyo diagnóstico precoz mejora los resultados. Las afecciones pulmonares son la principal causa de morbilidad y mantienen estrecha relación con el estado nutricional y la sobrevida. Existe escasa información nacional acerca de las características hepáticas y gastrointestinales en pacientes pediátricos con FQ. **Objetivo:** describir desde el punto de vista gastrointestinal, las características generales, nutricionales, genéticas y la evolución de pacientes portadores de FQ con/sin screening neonatal. **Pacientes y Método:** Estudio retrospectivo en 4 centros hospitalarios públicos de referencia de la Región Metropolitana. Como criterio de inclusión se consideró el diagnóstico de FQ confirmado con 2 test de sudor positivos (método Gibson y Cooke). Se excluyeron aquellos pacientes con test de tamizaje neonatal mediante Tripsinógeno Inmuno Reactivo no confirmado o aquellos con sólo una prueba de sudor

Palabras clave:

Fibrosis Quística;
Enfermedad Gastrointestinal;
Estado Nutricional;
Diagnóstico precoz;
Desnutrición

Correspondencia:
Magdalena Araya
maraya@inta.uchile.cl

positivo. Se registraron variables clínicas, sexo, edad, estado nutricional, fecha del diagnóstico, presentación clínica al debut, evolución y terapias recibidas, y variables de laboratorio, estudio genético mediante panel diagnóstico con 36 mutaciones. Para el análisis estadístico se utilizó el programa STATA 12. **Resultados:** Se incluyeron 127 pacientes. Las manifestaciones respiratorias (síndrome bronquial obstructivo recurrente y neumonía) estuvieron presentes en >60% y las gastrointestinales (principalmente síndrome de malabsorción y desnutrición) en >80% de los pacientes. En promedio, la confirmación diagnóstica demoró 4 meses. El diagnóstico guiado por Tripsinógeno Inmuno Reactivo (IRT) se asoció a mejor resultado nutricional en la evolución. En 81,1% de los pacientes se realizó el estudio genético. Las mutaciones más frecuentes fueron las asociadas a DF508 (delección de fenilalanina en la posición 508). El 5,8% de los pacientes presentaron mutaciones no incluidas en el panel de genes utilizado. **Conclusiones:** La FQ gastrointestinal se manifiesta con patología pancreática, intestinal y hepática a lo largo de la vida. La desnutrición es un factor presente frecuentemente, que empeora el pronóstico. El manejo de las manifestaciones gastrointestinales y la desnutrición son relevantes para mejorar la morbimortalidad de los pacientes con FQ.

Abstract

Cystic fibrosis (CF) is a multisystemic disease, with high morbidity and mortality, and its early diagnosis improves results. Lung conditions are the main cause of morbidity and mortality and are closely related to nutritional status and survival. There is little national information about the liver and gastrointestinal characteristics in pediatric patients with CF. **Objective:** to describe at a gastrointestinal level, the general, nutritional, and genetic characteristics and the evolution of CF carriers with/without neonatal screening. **Patients and Method:** Retrospective study carried out in 4 public referral hospitals in the Metropolitan Region. The diagnosis of CF confirmed with two positive sweat tests (Gibson and Cooke method) was considered as an inclusion criterion. Those patients with unconfirmed neonatal screening tests through Immunoreactive Trypsinogen (IRT) or with only one positive sweat test were excluded. Sex, age, nutritional status, date of diagnosis, clinical presentation at the onset, evolution, and therapies received were recorded as clinical variables, and as laboratory ones, genetic study by means of a diagnostic panel with 36 mutations. The STATA 12 software was used for statistical analysis. **Results:** 127 patients were included. Respiratory manifestations (recurrent obstructive bronchial syndrome and pneumonia) were present in >60% and gastrointestinal ones (mainly malabsorption and malnutrition syndrome) in >80% of patients. On average, diagnostic confirmation took 4 months. The diagnosis guided by IRT was associated with better nutritional outcomes in the evolution of the patient. In 81.1% of the patients, the genetic study was performed. The most frequent mutations were those associated with DF508 (deletion of phenylalanine 508). 5.8% of the patients presented mutations not included in the gene panel used. **Conclusions:** Gastrointestinal CF appears with pancreatic, intestinal, and hepatic pathology throughout life. Malnutrition is a frequently present factor, which worsens the prognosis. The management of gastrointestinal manifestations and malnutrition are relevant to improve the morbidity and mortality of CF patients.

Keywords:

Cystic Fibrosis;
Gastrointestinal
Diseases;
Nutritional Status;
Early Diagnosis;
Malnutrition

Introducción

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad genética letal más frecuente en la población caucásica¹, estimándose una incidencia global de 1/2.000 a 1/4.000 recién nacidos vivos (RNV)². En Chile se estima una incidencia de 1/8.000 a 1/10.000 RNV, cada año se diagnostican aproximadamente 30 nuevos casos³. Siendo una enfermedad multisistémica de alta morbimortalidad, el mejor conocimiento acerca de ella ha demostrado que su diagnóstico y manejo precoz mejoran el pronóstico^{1,4}. Si bien las afecciones pulmonares son la principal causa de morbimortalidad, las complicaciones gastrointestinales son muy frecuentes y de gran impacto

en la calidad de vida de los pacientes; se describe una estrecha relación entre el estado nutricional, función pulmonar y sobrevivencia⁵. Esto deja claro lo fundamental que es velar por que los pacientes afectados sean buscados, diagnosticados y seguidos periódicamente, manteniendo un control estricto y multidisciplinario lo largo de la vida del paciente. Sin duda el rol del gastroenterólogo infantil es relevante, ya que debe buscar y manejar sistemáticamente las manifestaciones de la esfera digestiva para asegurar el mejor estado nutricional posible. Para el manejo nutricional la colaboración del nutriólogo es altamente conveniente.

En la actualidad, no existe información nacional acerca de frecuencia, características clínicas y/o prin-

cipales problemas que presentan las manifestaciones gastrointestinales en pacientes FQ en edad pediátrica. Dado que desde 2013 se implementó un programa nacional de FQ basado en Centros centinelas, consideramos de interés analizar la experiencia reunida. El objetivo de este estudio fue describir, desde el punto de vista gastrointestinal, las características generales, nutricionales, genéticas y la evolución de pacientes con/ sin screening neonatal.

Pacientes y Método

Estudio descriptivo retrospectivo, basado en la información contenida en las bases de datos de cuatro centros hospitalarios públicos de derivación de pacientes con FQ en Santiago. Se incluyó a los 127 pacientes en control en los hospitales San Juan de Dios (HSJD), Roberto del Río (HRR), Exequiel González Cortés (HEGC) y San Borja Arriarán (HCSBA), desde su ingreso al programa hasta octubre del 2018.

Se registró sexo y edad; fecha del diagnóstico, presentación clínica al debut, estudio genético, evolución y terapias recibidas. Los datos se recopilaron en una planilla Excel y se analizaron de forma anónima. La información obtenida fue usada exclusivamente con los objetivos propuestos en esta investigación.

El protocolo fue aprobado por los comités de ética de los hospitales participantes, antes de la recolección de datos. Cuando fue necesario requerir información adicional y/o utilizar la ficha clínica, los pacientes firmaron un consentimiento informado.

Como criterio de inclusión se consideró que el paciente tuviera diagnóstico de FQ confirmado con dos tests de sudor positivos (método Gibson y Cooke)⁶. Se excluyeron aquellos pacientes con test de tamizaje neonatal mediante Tripsinógeno Inmuno Reactivo (IRT) no confirmado o aquellos con sólo una prueba de sudor positivo.

El análisis del estado nutricional en paciente menores de 6 años se hizo por Peso/Edad, Talla/Edad y Peso/Talla^{7,8}, considerando las siguientes definiciones operacionales: *eutrofia* en niños menores de 1 año como P/E entre +1 y -1 desviaciones estándar (DE), entre 1 y 6 años como P/T entre +1 y -1 DE y niños mayores de 6 años como IMC/edad entre +1 y -1 DE. El *riesgo de desnutrición* (RD) se considera P/E entre -1 y -2 DE en menores de 1 año, P/T entre -1 y -2 DE en niños entre 1 y 6 años y en niños mayores de 6 años un IMC/edad entre -1 y -2 DE. La *desnutrición* se define por P/E menor a -2 DE en menores de 1 año y P/T menor a -2 DE en niños entre 1 y 6 años y en niños mayores de 6 años un IMC menor a -2 DE. El sobrepeso se define por P/T entre +1 y +2 DE hasta los 6 años y en mayores de 6 años un IMC entre +1 y +2 DE. En cuanto a la

obesidad, se define como P/T mayor a +2 DE hasta los 6 años e IMC/E mayor a +2 DE en mayores de 6 años. El estudio genético se realizó en el Centro de Genética Humana, Facultad de Medicina Clínica Alemana-Universidad del Desarrollo (panel diagnóstico con 36 mutaciones (kit comercial INNO-LiPA CFTR19 y INNO-LiPA17+Tn Update, Fujirebio Europe). Para el análisis estadístico se utilizó el programa STATA 12.

Resultados

Características generales

Se obtuvo información acerca de 127 pacientes, 61,4% (n = 78) de ellos de sexo masculino, recogida entre 2013-2018. Los pacientes fueron identificados, diagnosticados y tratados en distintos centros asistenciales, lo que se tradujo en que los datos analizados mostraron variaciones en la expresión de ciertos resultados. Esto representa una limitación de este trabajo, que se manejó unificando los criterios hasta donde era posible, respetando siempre el dato original, sin inferir otras expresiones de resultados a partir de la información a la vista.

En 16/127 casos la sospecha diagnóstica se hizo mediante IRT positivo al nacer. La edad promedio de debut clínico fue de 1,74 años (IC 95% 1,41-2,68; rango neonato-10 años). Desde la sospecha clínica, el diagnóstico definitivo demoró en promedio 3,96 meses, con una edad promedio al diagnóstico de 2,07 años (IC 95% 1,43-2,63 años; rango neonato - 5 años).

Debut

La presentación clínica más frecuente fue con infecciones respiratorias y deterioro nutricional. El síndrome bronquial obstructivo recurrente (SBOR) (3 o más el primer año de vida) y neumonía a repetición (2 o más por año) representaron más del 60% de la sintomatología respiratoria. Entre las manifestaciones gastrointestinales, el síndrome de malabsorción (diarrea/esteatorrea) con malnutrición por déficit estuvo presente en más del 80% de los pacientes. La tabla 1 resume las manifestaciones clínicas presentes al debut.

Estado nutricional

Al momento del diagnóstico (coincide con ingreso al centro de referencia), 47% de los pacientes se encontraban desnutridos o en riesgo de desnutrición, 5% tenía sobrepeso, 3% obesidad y 45% eran eutróficos.

Estudio genético

En 103/127 pacientes (81,1%) se realizó el estudio genético. Las razones para explicar por qué no se hizo en los restantes fueron diversas, siendo la más frecuente el alto costo de este examen (18,9%). Entre los 103

Tabla 1. Manifestaciones clínicas al debut en 127 pacientes con fibrosis quística

Manifestaciones	n (%)
<i>Tracto gastrointestinal y otros</i>	
Pobre incremento ponderal	44 (34,7%)
Desnutrición	33 (26%)
Sind. de malabsorción	24 (18,9%)
Anemia	23 (18,1%)
Hipoproteinemia	17 (13,4%)
Diarrea	16 (12,6%)
Íleo meconial	12 (9,5%)
Edema	11 (8,7%)
Obstrucción Intestinal	9 (7,0%)
Ictericia Colestásica	8 (6,3%)
Deshidratación (alcalosis hiponatrémica hipoclorémica)	7 (5,5%)
Prolapso rectal	3 (2,4%)
Constipación	2 (1,6%)
Peritonitis meconial	1 (0,8%)
<i>Respiratorias</i>	
Sind bronquial obstructivo	57 (44,9%)
Neumonía a repetición	27 (21,3%)
Asma	9 (7,0%)
Atelectasia	4 (3,2%)
Sinusitis	2 (1,6%)
Pólipos nasales	1 (0,8%)

pacientes que realizaron el estudio, 5,8% no presentaron mutaciones genéticas de las incluidas en el panel de genes que se utiliza en Chile. Las mutaciones más frecuentes fueron la mutación heterocigota DF508 (deleción del aminoácido fenilalanina en la posición 508) asociada a una mutación no incluida en el panel (DF508/?), la mutación heterocigota (DF508/otra mutación) y la mutación homocigota de DF508/DF508). El detalle de las mutaciones más frecuentes encontradas se resume en la tabla 2.

Seguimiento y evolución

Al momento de este estudio, los pacientes evaluados tenían un promedio de 8,2 años (rango 3,7 meses - 19,9 años) de seguimiento y una edad promedio de 10,3 años (rango 5,5 meses - 23,5 años). Las manifestaciones gastrointestinales presentadas por los pacientes en el curso de su seguimiento fueron variadas, las más frecuentes fueron la insuficiencia pancreática (medida a través de la determinación de elastasa-1 fecal), hipertransaminasemia (definida como una o dos veces sobre el valor normal alto según el laboratorio) y constipación (tabla 3). El 15% de los pacientes requería o había requerido alimentación enteral con gastrostomía/ileostomía en algún momento de su evolución.

Tabla 2. Estudio genético en pacientes 127 pacientes con fibrosis quística

Genes	n (%)
F508/?	33 (32%)
No estudiado	24 (23,3%)
F508/Otra mutación	18 (17,5%)
F508/F508	16 (15,5%)
G542X	7 (6,7%)
3849 + 10 Kb C > T	5 (4,8%)
R553X	4 (3,8%)
R334W	4 (3,8%)
c.3120 + 1G > A	3 (2,9%)
R1162X	3 (2,9%)

Tabla 3. Hallazgos clínicos, de laboratorio y complicaciones en 127 pacientes con fibrosis quística

Clínica	n (%)
Insuficiencia Pancreática	95 (74,8%)
Hipertransaminasemia	41 (32,3%)
Constipación	35 (27,6%)
Gastrostomía/ileostomía	19 (15,0%)
Esteatosis Hepática	18 (14,2%)
Daño Hepático Crónico	11 (8,7%)
Reflujo Gastroesofágico	10 (7,9%)
Diabetes Mellitus tipo 1	9 (7,1%)
Hipertensión Portal	8 (6,3%)
Colelitiasis	6 (4,7%)
Prolapso rectal	6 (4,7%)
Gastritis	5 (3,9%)
SCB	5 (3,9%)
Pancreatitis	4 (3,1%)
Apendicitis	3 (2,4%)
Hepatitis	3 (2,4%)
DIOS	2 (1,6%)
Invaginación Intestinal	2 (1,6%)

SCB: Síndrome de sobrecrecimiento bacteriano. DIOS: Síndrome de obstrucción intestinal distal.

Rol de la ecografía

Durante el seguimiento, en la gran mayoría de los pacientes (93%) se realizó una ecografía abdominal, la que evidenció alteraciones en el 42,3% de ellas. Los hallazgos ecográficos más comunes fueron la presencia de esteatosis hepática (14,2%), signos de daño hepático

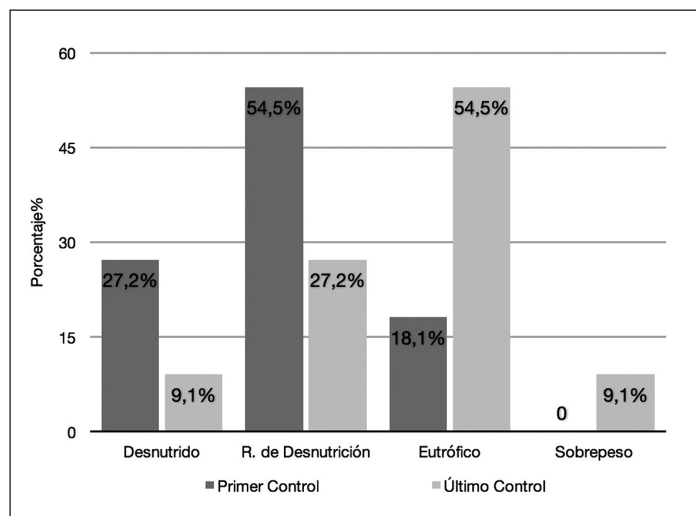


Figura 1. Evolución nutricional en 127 pacientes con fibrosis quística identificados precozmente por Tripsinógeno Inmuno Reactivo al nacer (IRT +).

crónico (8,7%) e hipertensión portal (6,3%). Los pacientes con signos de daño hepático crónico en la ecografía abdominal tenían en promedio 11,1 años (rango 6-17 años).

Efecto del tamizaje neonatal por Tripsinógeno Inmuno Reactivo (IRT)

Dado que el tamizaje neonatal por IRT se realiza desde el año 2013 en algunos centros de nuestro país, analizamos por separado los 38 pacientes con FQ nacidos desde ese año. De ellos, 16 (42,1%) fueron diagnosticados a través del tamizaje por IRT y luego confirmado, y en 22 (57,9%) el diagnóstico fue en base a la sospecha clínica. La frecuencia de complicaciones gastrointestinales no mostró diferencias significativas entre ambos grupos ($p > 0,05$). Se analizó el estado nutricional al momento del diagnóstico y el último control disponible; aunque los tiempos de seguimientos eran variables, se observó que el grupo pesquisado de forma precoz (tamizaje por IRT), logró un cambio significativo en el estado nutricional actual, los pacientes eutróficos pasaron de 18% a 55%; y los pacientes desnutridos o en riesgo de desnutrición de 82% a un 36%. Este cambio no se produjo en el grupo identificado más tardíamente, a través de sospecha clínica (figura 1).

Mortalidad

Hasta el año 2018, 4/127 pacientes fallecieron (3,14%). La edad promedio de muerte fue 14,5 años (rango 9-19 años). En cuanto a la presentación clínica terminal, 2 pacientes presentaban síndrome bronquial obstructivo crónico (SBOR) y los otros 2 anemia, edema, hipoalbuminemia y desnutrición. De estos, solo 2

de ellos tienen realizado el estudio genético (los otros 2 pacientes no lo realizaron debido a su alto costo). Uno de los pacientes fallecidos presentaba una mutación heterocigota DF508 y el otro una mutación homocigota DF508. Destaca que el paciente con instalación más precoz de gastrostomía tuvo mayor sobrevida.

Manejo farmacológico

El 44,8% de los pacientes ($n = 57$) recibieron IBP/H2, 37,7% ácido ursodeoxicólico ($n = 48$) y 28,3% polietilenglicol 3350 ($n = 36$) en algún momento de su evolución.

Discusión

Este es el primer estudio nacional descriptivo acerca de manifestaciones gastrointestinales en pacientes pediátricos con FQ. Si bien no se logró reclutar al total de los pacientes con FQ de la Región Metropolitana, se pudo analizar un alto porcentaje, ya que se incluyeron aquellos registrados en cuatro de los centros de derivación más importantes del país.

La edad promedio de debut con clínica sugerente de FQ fue en el período de lactante mayor (1,7 años), con una demora para llegar a la confirmación diagnóstica de aproximadamente 4 meses. Esto es significativamente más tardío que lo reportado en otros países. Según el último registro de pacientes de la *Cystic Fibrosis Foundation* de los Estados Unidos de Norteamérica (EEUU), desde el 2003 al 2018, la mediana de edad de diagnóstico bajó de 6 meses a 3 meses de vida⁹. Cabe mencionar que en EE. UU. se utiliza el tamizaje neonatal universal desde el año 2010¹⁰. Según datos de la *Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry Annual Data Report*, 2018, en el año 2003, solo el 11,9% de los pacientes con FQ eran detectados a través del tamizaje neonatal mientras que el 2018 esta cifra llegó al 61,5%, corroborando así la disminución de la edad de diagnóstico⁹. En nuestra serie de 127 pacientes, el tamizaje por IRT se incorporó el año 2013, y hasta ahora solo el 12,5% de los pacientes fue diagnosticado a través de esta metodología. En Chile no existe el screening universal de FQ. Desde el año 2013 existen planes piloto, con pesquisa de IRT en recién nacidos en centros centinela. El protocolo está en ejecución y se esperan sus resultados próximamente¹¹. Existe evidencia que muestra que individuos diagnosticados previo al inicio de los síntomas, tienen mejor función pulmonar y estado nutricional en etapas posteriores¹², lo que enfatiza la importancia del diagnóstico precoz y el seguimiento del paciente para su sobrevida. En este estudio el pesquisar tempranamente a los pacientes se tradujo en una mejora significativa del estado nutricional a largo plazo, que no se observó en aquellos pacientes sin diag-

nóstico precoz. Desgraciadamente, el número limitado de casos disponibles para análisis no permitió analizar la variable edad en mayor detalle.

La gran mayoría de los pacientes tuvieron una presentación clínica de debut con manifestaciones respiratorias (44,9% Síndrome bronquial obstructivo) y/o gastrointestinales (18,9% diarrea/esteatorrea y bajo incremento ponderal, pero lo más llamativo es que más de la mitad de los pacientes (60,7%) presentaba malnutrición por déficit (pobre incremento ponderal o desnutrición franca), lo que sugiere fuertemente que el diagnóstico podría ser más temprano. Es interesante comparar nuestros resultados con series de otros países. La triada clásica descrita en lactantes como anemia, hipoalbuminemia y edema la encontramos en 7,8% pacientes, cifra algo mayor que el 5% descrito por Nielsen y cols., en 1982¹³. En series internacionales ileo meconial se describe en 10-20%¹⁴ y nosotros lo encontramos en el 9,5% de los pacientes, dentro del rango bajo de lo descrito; como la edad promedio de diagnóstico en nuestros pacientes fue 1,74 años, es posible que el antecedente de ileo meconial no haya quedado registrado. No tenemos explicación para explicar el alto porcentaje de pacientes con ictericia colestásica (6,3%) en nuestra serie, en comparación con el 1-2% descrito en otros trabajos¹⁵.

Es relevante en nuestro análisis que el 81,1% de los pacientes tenían el estudio genético disponible. La mutación más frecuente fue DF508 (65%), lo que concuerda con estudios chilenos previos, que también la describen en 22%¹⁶, 30%^{17,18} y 45%¹⁹). La forma más prevalente fue heterocigota DF508, asociada a mutaciones no pesquizadas en el panel nacional. Esto también concuerda con datos internacionales que describen esta mutación en 66 a 70% de los casos, según los orígenes étnicos del grupo estudiado²⁰. En EE. UU, la Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry (2018), describió la mutación DF508, de al menos una copia, como la más frecuente (84,7% de los pacientes), mientras que la forma homocigota tiene menor frecuencia (44,2%)⁹. En nuestra serie, las formas hetero y homocigotas aparecen con frecuencias menores (65% y 15,5%, respectivamente). La segunda frecuencia de las mutaciones encontradas fue G542X (6,7%), cifra semejante a la descrita en EE.UU (4,6%)⁹. Estas semejanzas y diferencias entre estudios dejan en evidencia las diferencias étnicas de las diversas poblaciones; desgraciadamente, por trabajar con los datos anónimos del registro nacional, no tenemos disponibles otros datos de los pacientes, que permitan especular más allá. Nos parece clara la necesidad de ampliar el estudio genético en el país, que nos permita entender mejor nuestra realidad nacional y nos permita otorgar consejería genética apropiada y terapias específicas según las necesidades de cada paciente.

La complicación más frecuente encontrada fue la insuficiencia pancreática (74,8%). En estudios de animales, se ha visto que el daño puede comenzar in útero en edades tan tempranas como las 17 semanas de gestación²¹ y se describe en el 80-90% de los pacientes con FQ, el 60% lo presenta en el período neonatal, y el 90% dentro del primer año de vida²². En nuestra serie este porcentaje fue menor, no obstante, hay que considerar que sólo se consideró como insuficiencia pancreática el tener elastasa-1 fecal menor a 200 mcg. De los 95 pacientes con este diagnóstico, 15 no contaban con examen de elastasa fecal, pero sí presentaban clínica de malabsorción con esteatorrea y mal incremento ponderal. El resto (80/95 pacientes) tenían valores de elastasa fecal menores a 200 mcg. Se recomienda que los niveles de elastasa-1 fecal se controlen cada 3 meses en menores de 1 año y anualmente posterior al año de vida²³.

La prevalencia de enfermedad hepática asociada a FQ varía ampliamente según los estudios, entre 2% a 68% en niños y adolescentes, dependiendo de si el diagnóstico es a través de criterios clínicos (hepatoesplenomegalia), bioquímicos (elevación de transaminasas) o ecográficos²⁴. En estudios post mortem, el compromiso hepatobiliar se ha descrito hasta en 42% de los casos²⁵. En nuestro estudio, un 32,3% presentó elevación de transaminasas y un 14,2% esteatosis hepática en la ecografía, lo que es similar a lo reportado por otros autores²⁶⁻²⁸. La colelitiasis la encontramos en menos pacientes que lo descrito en otros estudios (4,7% versus 15%²⁹), lo que podría estar influido por la menor edad de nuestros pacientes.

Nuestros resultados muestran que 8,7% de los pacientes presentaban daño hepático crónico y 8,7% e hipertensión portal. Estos pacientes tenían en promedio 11,1 años (rango 6-17 años), lo que los hace difícil de comparar con series más grandes de pacientes con FQ, en que se describe que 90% presentaba cirrosis e hipertensión portal a los 18 años de vida, con edad media de diagnóstico a los 10 años²⁹. En todo caso, nuestros resultados apoyan lo descrito en la literatura en cuanto a la necesidad de realizar una ecografía abdominal anual en búsqueda temprana de daño hepático³⁰.

El uso de ácido ursodeoxicólico en enfermedad hepática por FQ ayudaría a reducir la viscosidad del ácido biliar, evitando taponamiento y así también inflamación, además de sus propiedades cito protectoras³¹. Aun así, su uso es controversial y a la fecha existe poca y débil evidencia de su real efectividad³². Se puede considerar su uso por 2 a 3 meses en casos de colestasis (bilirrubina conjugada mayor a 1 mg/dL), con una dosis de 10-20 mg/kg/día en dos dosis³³. En nuestro estudio, un 37,7% (n = 48) de los pacientes usó en algún momento ácido ursodeoxicólico, ya sea para colestasis, hipertransaminasemia o DHC.

Con respecto a la sobrevivida, la literatura internacional muestra claramente que ésta ha aumentado en el tiempo, con promedios de sobrevivida sobre los 47 años en EEUU³⁴ y más de 50 años en Europa³⁵. Así también se ha descrito un aumento en la sobrevivida de pacientes chilenos, de 12 años (edad promedio de fallecimiento) en 1999 hasta 18 años en 2008³⁶. En 2012, otro estudio chileno describe pacientes con FQ que han alcanzado la edad adulta, dos tercios de ellos sobre los 20 años de edad³⁷. En nuestro grupo la edad promedio de los fallecidos fue de 14,5 años. Esto muestra que FQ es una patología de difícil manejo, y que, en nuestro país, queda mucho por hacer.

En conclusión, las manifestaciones gastrointestinales en pacientes con FQ son causa importante de morbimortalidad, en nuestra serie su frecuencia fue similar a lo reportado en la literatura.

La evidencia demuestra que el diagnóstico e intervención precoz mejora el pronóstico, lo cual significa que la implementación universal tamizaje neonatal es un imperativo nacional. El estudio genético no se pudo realizar en casi el 20% de los pacientes, principalmente por razones económicas. Los resultados genéticos positivos muestran diferencias con los estudios internacionales. Se plantea la necesidad de incluir el panel genético ampliado en la canasta básica nacional que evalúa pacientes con FQ. Desde el punto de vista gastrointestinal, se debe hacer un seguimiento estricto,

clínico, de laboratorio y ecográfico de forma sistemática a los pacientes con FQ, en búsqueda temprana de complicaciones y así intentar mejorar su sobrevivida y calidad de vida.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Burgel PR, Bellis G, Olesen HV, et al. Future trends in cystic fibrosis demography in 34 European countries. *Eur Respir J*. 2015;46:133-41.
- MJ W. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. New York: McGraw-Hill 2001; 8:5121-88.
- Sánchez I PM, Boza ML, et al. Consenso Nacional de Fibrosis Quística. *Rev Chil Pediatr*. 2001;72(4):356-8.
- Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr*. 2008;153:S4-S14.
- Sathe MN, Freeman AJ. Gastrointestinal, Pancreatic, and Hepatobiliary Manifestations of Cystic Fibrosis. *Pediatr Clin North Am*. 2016;63:679-98.
- Farrell PM, White TB, Ren CL, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr*. 2017;181S:S4-S15 e1.
- https://diprece.minsal.cl/wrdprss_minsal/wp-content/uploads/2015/10/2013_Referencia-OMS-para-la-evaluaci%C3%B3n-antropom%C3%A9trica-menores-de-6-a%C3%B1os.pdf
- <http://www.bibliotecaminsal.cl/wp/wp-content/uploads/2018/03/2018.03.16-Patrones-de-crecimiento-para-la-evaluaci%C3%B3n-nutricional-de-ni%C3%B1os-ni%C3%B1as-y-adolescentes-2018.pdf>
- Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry Annual Data Report 2018.
- Farrell PM, White TB, Howenstine MS, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis in Screened Populations. *J Pediatr*. 2017;181S:S33-S44 e2.
- Boza L. Fibrosis quística y tamizaje neonatal. *Neumol Pediatr*. 2016;11(1):10-4.
- Cystic Fibrosis Foundation, Borowitz D, Robinson KA, et al. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2009;155(6):S73-S93.
- Nielsen O. The incidence of anemia, hypoproteinemia, and edema in infants as presenting symptoms of cystic fibrosis: a retrospective survey of the frequency of this symptom complex in 130 patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1982;1(3):355-9.
- Gorter RR, Karimi A, Sleeboom C, Kneepkens CM, Heij HA. Clinical and genetic characteristics of meconium ileus in newborns with and without cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010;50:569-72.
- Leung DH, Narkewicz MR. Cystic Fibrosis-related cirrhosis. *J Cyst Fibros*. 2017;16(2):S50-S61.
- Molina G GF, Cave R, Deglin M, Milinarsky A, Carvallo P. Estudio clínico-genético molecular de la fibrosis quística en la V región, Chile. *Rev Chil Pediatr*. 2000.
- Lay-Son G, Puga A, Astudillo P, Repetto GM, Collaborative Group of the Chilean National Cystic Fibrosis P. Cystic fibrosis in Chilean patients: Analysis of 36 common CFTR gene mutations. *J Cyst Fibros*. 2011;10:66-70.
- Puppo H, Von Oettinger A, Benz E, et al. Characterization of the physical capacity in children of the Chilean National Program of Cystic Fibrosis. *Rev Chil Pediatr*. 2018;89:638-43.
- Repetto G, Poggi H, Harris P, et al. Identification of mutation in the gene cystic fibrosis transmembrane regulator

- (CFTR) in Chilean patients with cystic fibrosis. *Rev Med Chil.* 2001;129:841-7.
20. Population variation of common cystic fibrosis mutations. The Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium. *Hum Mutat.* 1994;4:167-77.
21. Ferrone M, Raimondo M, Scolapio JS. Pancreatic enzyme pharmacotherapy. *Pharmacotherapy* 2007;27:910-20.
22. Walkowiak J, Sands D, Nowakowska A, et al. Early decline of pancreatic function in cystic fibrosis patients with class 1 or 2 CFTR mutations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40:199-201.
23. Orientaciones técnicas para la atención integral de Fibrosis Quística, Segunda Edición, MINSAL, 2019. Ref www.minsal.cl.
24. Lamireau T, Monnereau S, Martin S, Marcotte JE, Winnock M, Alvarez F. Epidemiology of liver disease in cystic fibrosis: a longitudinal study. *J Hepatol.* 2004;41:920-5.
25. Maurage C, Lenaerts C, Weber A, Brochu P, Yousef I, Roy CC. Meconium ileus and its equivalent as a risk factor for the development of cirrhosis: an autopsy study in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1989;9:17-20.
26. Woodruff SA, Sontag MK, Accurso FJ, Sokol RJ, Narkewicz MR. Prevalence of elevated liver enzymes in children with cystic fibrosis diagnosed by newborn screen. *J Cyst Fibros.* 2017;16:139-45.
27. Leung DH, Ye W, Molleston JP, et al. Baseline Ultrasound and Clinical Correlates in Children with Cystic Fibrosis. *J Pediatr.* 2015;167:862-8 e2.
28. Herrmann U, Dockter G, Lammert F. Cystic fibrosis-associated liver disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010;24:585-92.
29. Stonebraker JR, Ooi CY, Pace RG, et al. Features of Severe Liver Disease With Portal Hypertension in Patients With Cystic Fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016;14:1207-15 e3.
30. Debray D, Kelly D, Houwen R, Strandvik B, Colombo C. Best practice guidance for the diagnosis and management of cystic fibrosis-associated liver disease. *J Cyst Fibros* 2011;10(2):S29-36.
31. Kamal N, Surana P, Koh C. Liver disease in patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2018;34:146-51.
32. Cheng K, Ashby D, Smyth RL. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;9:CD000222.
33. Colombo C, Crosignani A, Alicandro G, et al. Long-Term Ursodeoxycholic Acid Therapy Does Not Alter Lithocholic Acid Levels in Patients with Cystic Fibrosis with Associated Liver Disease. *J Pediatr.* 2016;177:59-65 e1.
34. Knapp EA, Fink AK, Goss CH, et al. The Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. Design and Methods of a National Observational Disease Registry. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13:1173-9.
35. Keogh RH, Szczesniak R, Taylor-Robinson D, Bilton D. Up-to-date and projected estimates of survival for people with cystic fibrosis using baseline characteristics: A longitudinal study using UK patient registry data. *J Cyst Fibros* 2018;17:218-27.
36. Gutierrez HH, Sanchez I, Schidlow DV. Cystic fibrosis care in Chile. *Curr Opin Pulm Med.* 2009;15:632-7.
37. Fernández P, Labarca G. Fibrosis quística en el adulto: experiencia de un centro de referencia nacional *Rev Med Chile* 2012;140:841-6.