

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

**“SÍNDROME DE PSEUDO – BARTTER ASOCIADO A FIBROSIS
QUÍSTICA”**

Serie de casos transversal retrospectiva realizado en el Centro
de Recuperación Nutricional Liberty, Río Hondo, Zacapa, 2014-2019

Tesis

Presentada a la Honorable Junta Directiva
de la Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala

Edwin José Oliva Pérez

Médico y Cirujano

Guatemala, octubre de 2020

El infrascrito Decano y el Coordinador de la Coordinación de Trabajos de Graduación –COTRAG-, de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hacen constar que:

El estudiante:

1. EDWIN JOSÉ OLIVA PÉREZ 201403264 3479055361904

Cumplió con los requisitos solicitados por esta Facultad, previo a optar al título de Médico y Cirujano en el grado de licenciatura, y habiendo presentado el trabajo de graduación titulado:

SÍNDROME DE PSEUDO – BARTTER ASOCIADO A FIBROSIS QUÍSTICA

Serie de casos transversal retrospectiva realizado en el Centro de Recuperación Nutricional Liberty, Río Hondo, Zacapa, 2014-2019

Trabajo asesorado por el Dr. Luis Arturo Rosal Palomo y revisado por el Dr. Rony Enrique Ríos Guzmán, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firman y sellan la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala, el dieciséis de octubre del dos mil veinte



Dr. C. César Oswaldo García García
Coordinador



Vo.Bo.
Dr. Jorge Fernando Orellana Oliva
Decano

El infrascrito Coordinador de la COTRAG de la Facultad de Ciencias Médicas, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, HACE CONSTAR que el estudiante:

1. EDWIN JOSÉ OLIVA PÉREZ 201403264 3479055361904

Presentó el trabajo de graduación titulado:

SÍNDROME DE PSEUDO – BARTTER ASOCIADO A FIBROSIS QUÍSTICA

Serie de casos transversal retrospectiva realizado en el Centro de Recuperación Nutricional Liberty, Río Hondo, Zacapa, 2014-2019

El cual ha sido revisado y aprobado como profesor (a) de esta Coordinación: Dr. Rony Enrique Ríos Guzmán y, al establecer que cumple con los requisitos establecidos por esta Coordinación, se le **AUTORIZA** a continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General. Dado en la Ciudad de Guatemala, el dieciséis octubre del año dos mil veinte.



“...ND Y ENSEÑAD A TODOS”


Dr. C. César Oswaldo García García
Coordinador

Guatemala, 16 de octubre del 2020

Doctor
César Oswaldo García García
Coordinador de la COTRAG
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad de San Carlos de Guatemala
Presente

Dr. García:

Le informo que yo:

1. EDWIN JOSÉ OLIVA PÉREZ



Presenté el trabajo de graduación titulado:

SÍNDROME DE PSEUDO – BARTTER ASOCIADO A FIBROSIS QUÍSTICA

Serie de casos transversal retrospectiva realizado en el Centro
de Recuperación Nutricional Liberty, Río Hondo, Zacapa, 2014-2019

Del cual el asesor y el revisor se responsabilizan de la metodología, confiabilidad
y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de
las conclusiones y recomendaciones propuestas.

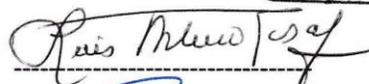
FIRMAS Y SELLOS PROFESIONALES

Asesor: Dr. Luis Arturo Rosal Palomo

Revisor: Dr. Rony Enrique Ríos Guzmán

Reg. de personal: 960540

Dr. Luis A. Rosal Palomo
Médico y Cirujano
Colegiado No 3071



MSc. Pediatría
Colegiado 6498

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad de San Carlos de Guatemala por ser mi casa de estudios y brindarme la oportunidad de formarme como profesional.

Al Centro de Recuperación Nutricional Liberty de la ONG Esperanza de Vida, por permitirme realizar esta investigación.

Al Dr. Luis Rosal por su apoyo y el conocimiento que compartió conmigo para llevar a cabo la investigación.

Al Dr. Rony Ríos por su apoyo, dedicación y paciencia. Sin su ayuda y esfuerzo no habría sido posible realizar esta tesis.

DEDICATORIA

A mis amigos, por el cariño que me han brindado todos estos años, sin duda alguna, mi viaje no habría sido lo mismo sin ustedes.

A mis hermanos, Javier y Danissa, por estar siempre para mí en los momentos más difíciles y ser ambos un ejemplo para mi vida.

A mi madre, Silvia Maribel Pérez por tu amor incondicional y tu apoyo durante todos estos años. Por todo el esfuerzo y los sacrificios que has hecho para mi bienestar, te amo mama.

A mi novia, Ana Keren Alfaro, por llenar de color los días grises y de luz donde antes había oscuridad. Por el apoyo y amor que me has dado estos años y motivarme todos los días a ser una mejor persona. Gracias por arreglar todo con tu sonrisa, te amo.

A mi padre y maestro, Edwin Manolo Oliva, fuiste el primer ejemplo de médico que tuve en mi vida y hoy seguís siendo el mejor médico que conozco. El amor y dedicación que le das a cada paciente que ves me recuerdan todos los días el por qué empecé esta carrera y me inspiran a ver que más allá de los resultados de laboratorio y las imágenes, más allá de los libros de texto y las publicaciones más actuales, hay personas que sufren y que esperan lo mejor de nosotros. Me has enseñado a dar lo mejor y llegar hasta el fondo de las cosas. Espero llegar a ser tan buen médico y ser humano como vos. Te amo papa.

A Dios, por estar siempre conmigo, aun cuando no recuerdo y en mis tiempos de duda. Por guiarme y ser la fuerza que me mueve.

De la responsabilidad del trabajo de graduación:

El autor o autores es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresadas en el contenido de trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y para la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad, de la Universidad y otras instancias competentes.

RESUMEN

OBJETIVO: Caracterizar a los pacientes con Síndrome de Pseudo-Bartter y Fibrosis Quística en el Centro de Recuperación Nutricional Liberty, en Río Hondo, Zacapa en el período de tiempo comprendido entre enero del 2014 a diciembre de 2019. **POBLACIÓN Y MÉTODOS:** Serie de casos transversal retrospectiva, en la cual se revisaron 8 expedientes de pacientes con Fibrosis Quística y síndrome de pseudo-Bartter que ingresaron al Centro de Recuperación Nutricional Liberty entre enero de 2014 y diciembre de 2019, utilizando un instrumento de recolección de datos y realizándose un análisis descriptivo univariado. **RESULTADOS:** La mediana de la edad fue de 6 meses, la mayoría pacientes masculinos siendo el 62.5% (5), todos ladino/mestizos, la mayoría originarios y residentes de Zacapa, 50% (4) de los episodios ocurrieron en abril y mayo. Todos se presentaron deshidratados, normo o hipotensos, la mayoría desnutridos, con presencia de vómitos en el 62.5% (5) de los pacientes, sospechando inicialmente síndrome de pseudo-Bartter en 50% (4), y siendo dicho síndrome la manifestación inicial de fibrosis quística en 50% (4) de ellos. Presentaron promedios de pH 7.58 ± 0.06 mEq/L, bicarbonato de 39.51 ± 8.58 mEq/L, sodio de 125.94 ± 5.86 mEq/L, potasio de 2.53 ± 0.43 mEq/L, cloruro sérico de 80.08 ± 7.19 mEq/L; con cloruro urinario bajo y en sudor elevado. **CONCLUSIONES:** La mayoría de los pacientes presentó: edad menor a 1 año, sexo masculino, vómitos, desnutrición, alcalosis metabólica, hiponatremia, hipopotasemia, hipocloremia, cloruro urinario bajo. El síndrome de pseudo-Bartter fue la manifestación inicial de Fibrosis Quística en la mitad de los casos estudiados.

Palabras clave: Mucoviscidosis, alcalosis, hipopotasemia, hiponatremia, deshidratación.

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN	1
2.	MARCO DE REFERENCIA	3
2.1	Marco de antecedentes.....	3
2.2	Marco teórico	9
2.2.1	Síndrome de Pseudo-Bartter	9
2.2.2	Fibrosis Quística.....	10
2.2.3	Síndrome de Bartter.....	18
2.2.4	Síndrome de Pseudo-Bartter en Fibrosis Quística.....	21
2.3	Marco geográfico	28
2.4	Marco institucional.....	29
3.	OBJETIVOS	31
3.1	Objetivo general	31
3.2	Objetivos específicos.....	31
5.	POBLACIÓN Y MÉTODOS	32
4.1	Enfoque y diseño de investigación	32
4.2	Unidad de análisis y de información	32
4.3	Población y muestra	32
4.4	Selección de sujetos a estudio	32
4.4.1	Definición de caso	32
4.5	Definición y operacionalización de las variables	33
4.5.1	Variables	33
4.6	Recolección de datos.....	39
4.6.1	Técnicas	39
4.6.2	Procesos.....	39
4.6.3	Instrumentos	39

4.7	Plan de procesamiento y análisis de datos	41
4.7.1	Plan de procesamiento de datos.....	41
4.7.2	Plan de análisis de datos	43
4.8	Alcances y límites de la investigación.....	44
4.8.1	Obstáculos.....	44
4.8.2	Alcances.....	44
4.9	Aspectos éticos de la investigación	44
5.	RESULTADOS.....	47
6.	DISCUSIÓN.....	50
7.	CONCLUSIONES	56
8.	RECOMENDACIONES	57
9.	APORTES.....	58
10.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	59
11.	ANEXOS.....	69

1. INTRODUCCIÓN

La Fibrosis Quística (FQ) es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva de afección multisistémica y es la condición genética mortal más frecuente en personas caucásicas. Este trastorno implica el mal funcionamiento de la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la Fibrosis Quística, lo que conlleva a múltiples y variadas manifestaciones clínicas de la enfermedad y puede constituir el diagnóstico diferencial de una gran cantidad de patologías pediátricas. La prevalencia es variable dependiendo de la población estudiada, ya que en poblaciones del norte de Europa, Norteamérica y Australia/ Nueva Zelanda la enfermedad se presenta en aproximadamente 1 de cada 3500 recién nacidos vivos en comparación con la población de origen hispana en la que se aproxima una prevalencia de 1 de cada 9200 personas y 1 de cada 15 000 afroamericanos. Sin embargo, ya que el origen étnico en Latinoamérica es variado, su prevalencia también lo es. En Cuba se calcula que es de 1 de cada 3862 nacidos vivos, en Argentina se estima de 1 en cada 6100, en México corresponde a 1 de cada 6273 y Costa Rica 1.5 de cada 10 000 nacidos vivos.¹⁻⁴

En Guatemala existen pocos estudios sobre FQ, aunque ninguno presenta una estadística clara acerca de la prevalencia o la incidencia de la enfermedad en la población. En el año 1998 un estudio realizado en el departamento de pediatría del Hospital Roosevelt reportó doce pacientes con FQ de los cuales el 58.3% provenía del departamento de Guatemala, pero también se evidenció un 8.3% proveniente de Zacapa.⁵ En el año 2016 otro estudio demostró, a través de tamizaje neonatal realizado en los departamentos de Escuintla, Jutiapa, Santa Rosa Alta Verapaz y Quetzaltenango, la presencia de diez casos de la enfermedad. El departamento con mayor incidencia de FQ fue Jutiapa, perteneciente a la región suroriental, presentando una incidencia de 5.88 por cada 100 nacidos vivos. Los departamentos estudiados presentaron una incidencia mayor a la de algunos países según la literatura, ya que se encontró que ésta fue de 175 casos por cada 7000 nacidos vivos.⁶

En el año 2018 se realizó otra investigación en la que se estudiaron 38 pacientes pediátricos en cuatro instituciones de referencia nacional, de los cuales se encontró que la región metropolitana presentaba el mayor número de casos, siendo este el 52.63% del total. La segunda región que presentó un mayor porcentaje de casos fue la región nororiental con un 21.06% y luego la región suroriental que se presentó con un 5.26%.² La tendencia en estos estudios permite especular que la región del oriente del país tiene una alta prevalencia de casos de FQ al compararla con otras regiones de Guatemala.

Siendo la FQ una enfermedad con tantas manifestaciones clínicas y complicaciones, una no muy frecuente y que ocurre especialmente en países con climas calientes durante los meses de verano es el síndrome de pseudo-Bartter (SPB). El SPB es una condición patológica que se manifiesta como consecuencia de una depleción electrolítica sin tubulopatía renal, marcada por alcalosis metabólica hipoclorémica, hipopotasémica e hiponatémica. El síndrome se asemeja a las alteraciones observadas en el Síndrome de Bartter, en el que sí existe tubulopatía renal.⁷ El SPB es causado por pérdida de sodio y cloruro en la orina, heces, sudor, vómitos e incluso por una deficiencia en el consumo de cloro.⁸ Existen estudios que indican que se puede presentar en el 12% al 16.8% de pacientes con FQ, pudiendo ser la primera manifestación clínica de la enfermedad en niños menores a dos años, incluso antes de presentar sintomatología respiratoria.^{7,9,10,11}

En Guatemala no se había reportado ningún caso de SPB asociado a FQ, pero con base en los estudios existentes que indican que la región de oriente presenta una mayor prevalencia de la enfermedad y considerando que esta es una de las regiones más áridas del país durante todo el año, siendo afectada por olas de calor de marzo a mayo todos los años, no es extraño que algunos casos de FQ se hayan manifestado como SPB.¹²

Se ha descrito que en países en los que no se realiza el tamizaje neonatal como Guatemala, el diagnóstico de FQ es retrasado, lo que causa la disminución de la esperanza de vida de los pacientes y afecta la calidad de esta, ya que el inicio del tratamiento es tardío. Este problema ocurre especialmente si los pacientes presentan manifestaciones atípicas de FQ, como SPB, que dificultan el reconocimiento temprano de la enfermedad.^{2,6,13,14} De manera que presentar casos de SPB contribuye a considerar la FQ como un diagnóstico diferencial en pacientes pediátricos con falla de medro, deshidratación, alcalosis metabólica y anormalidades electrolíticas, especialmente en la región de oriente del país.¹⁴ A su vez contribuye a reconocer de manera oportuna los casos de FQ al identificar pacientes con SPB en lactantes y niños pequeños.

Hay estudios que indican que en El Centro de Recuperación Nutricional Liberty, en el municipio de Río Hondo, Zacapa se han registrado casos de FQ, sin embargo no han sido caracterizados ni analizados en investigaciones anteriores.^{15,16} Con la información presentada surge la interrogante ¿Cuáles son las características clínicas y sociodemográficas del Síndrome de Pseudo-Bartter asociado a Fibrosis Quística en los pacientes del Centro de Recuperación Nutricional Liberty de enero del 2014 a diciembre de 2019?

2. MARCO DE REFERENCIA

2.1 Marco de antecedentes

En 1952 Kessler y Andersen publicaron un reporte de diez casos de niños afectados por golpe de calor que fueron atendidos en un hospital pediátrico durante una ola de calor que ocurrió en la ciudad de Nueva York en 1948. Cinco de los pacientes presentaron FQ y uno tenía características clínicas de la enfermedad pero el diagnóstico de este último no fue confirmado. Uno de ellos no había sido diagnosticado al momento del episodio, sino hasta una visita de seguimiento en la que se evidenció historia de afección respiratoria y gastrointestinal. Los pacientes se presentaron con deshidratación marcada, sudoración profusa, vómitos, irritabilidad, fiebre y signos de colapso circulatorio sin otros hallazgos evidentes de infección aguda. Estos cinco casos en ese momento representaban el 15% de todos los pacientes con Fibrosis Quística en Nueva York. Los casos llamaron la atención de los investigadores y en los siguientes dos veranos identificaron dos nuevos pacientes con FQ con cuadro clínico similar que también incluyeron en este estudio. En dos de los pacientes fueron realizados exámenes de laboratorio en los que se encontró hipocloremia en ambos (83 mEq/L y 59 mEq/L) y alcalosis en uno de los casos. En este último caso asimismo se encontró hiponatremia (130 mEq/L) e hipopotasemia (2.6 mEq/L). Los pacientes demostraron presentar una respuesta adecuada y rápida a la administración de líquidos intravenosos siendo egresados clínicamente estables a los pocos días del episodio, a excepción de uno de ellos, que falleció ocho horas después de ser ingresado.¹⁷

Este fue el primer estudio en el que se estableció que los pacientes con FQ son susceptibles a altas temperaturas ambientales. Los autores plantearon la hipótesis de que la causa de la susceptibilidad era la pérdida de cloruros a través del sudor debido a la posible afección de las glándulas sudoríparas, dando como resultado la hipocloremia. Sin embargo, no fue analizado a fondo su asociación con alcalosis, hiponatremia e hipopotasemia. Tampoco se realizaron estudios de orina para investigar si la causa pudiera haber sido una tubulopatía, aunque con el diagnóstico de FQ, esta posibilidad era remota. Con este estudio de base, en 1953 Di Sant'Agnese et al. publicaron un estudio de casos y controles en el que efectivamente se evidenció que la concentración de cloruros en sudor de pacientes con FQ era más alta que en los controles.¹⁸ Posteriormente se determinó a la medición de cloruros en sudor como el método diagnóstico de la enfermedad y hasta la actualidad sigue siendo el gold standard.¹⁹

Simopoulos et al. publicaron en 1972 un estudio experimental en el que analizaron a cinco pacientes con Fibrosis Quística con edades de 13 a 21 años. El objetivo del estudio era investigar el comportamiento del sistema renina-angiotensina-aldosterona en la Fibrosis Quística. Cada

paciente fue evaluado bajo tres diferentes regímenes de consumo diario de sodio (9, 109 y 249 mEq/24 h), con un consumo de potasio fijo y un consumo invariable de líquidos. Para el estudio se midieron las concentraciones de sodio y potasio en orina cada 24 horas. Los pacientes se colocaron bajo un régimen de consumo diario de sodio por períodos de 8 días, se realizaron dos mediciones de electrolitos en sudor a cada paciente, durante dos días consecutivos y en diferentes regiones anatómicas. Al finalizar los 8 días, se midió el índice de secreción de aldosterona, el índice de aclaramiento metabólico de aldosterona, la actividad plasmática de renina y electrolitos en sangre. Ninguno de los pacientes se tornó hipokalémico y todos demostraron presentar una buena respuesta renal a los diferentes regímenes de consumo de sodio. En el período de consumo de 9 mEq se demostró que, a pesar de tener un consumo bajo de sodio, los pacientes siguieron secretando cantidades anormalmente elevadas de electrolitos en sudor. La concentración plasmática de aldosterona y de renina plasmática estaba elevada en todos los pacientes. Los investigadores concluyeron que los pacientes con FQ desarrollaron hiperaldosteronismo secundario a la secreción aumentada de renina como consecuencia de una adaptación a la pérdida frecuente y excesiva de sodio a través del sudor, provocando una disminución del volumen extracelular.²⁰

En 1976 Williams et al. presentaron tres casos de deshidratación hiponatémica e hipoclorémica asociados a FQ en el Hospital de Niños Alder Hey en Liverpool, Reino Unido. Durante ese año en los meses de julio y junio se registraron temperatura 10° C por arriba de lo esperado en el país. De manera que, al igual que en los estudios anteriores, se consideró que el factor ambiental fue el causante de estas manifestaciones. No se menciona si los pacientes presentaron alcalosis o hipopotasemia, pero los autores indican la importancia de la suplementación adicional de sal en pacientes con FQ en situaciones climáticas de este tipo, pues durante esa época no estaba marcada la importancia del efecto de las altas temperaturas en los pacientes con esa patología en este país.²¹

Beckerman y Taussig publicaron en 1979 una serie de casos en la que se expusieron once pacientes menores a 12 meses diagnosticados con FQ entre junio de 1972 y junio de 1977 en Tucson, Arizona. Cinco de ellos (46%) se presentaron inicialmente con alcalosis metabólica asociada a hipocloremia, hiponatremia e hipopotasemia. Dos de los sujetos presentaron este episodio en dos ocasiones y en uno de ellos, ambos episodios ocurrieron antes de ser diagnosticado con FQ debido a síntomas respiratorios. A diferencia de estudios anteriores sólo uno de los pacientes se presentó con deshidratación de más del 5%. Los autores indican que a diferencia del síndrome de postración por calor en FQ, que es más agudo y se presenta con colapso circulatorio, estos pacientes parecían manifestarse con una depleción electrolítica

crónica debido al clima caliente, lo que provocaría un probable hiperaldosteronismo secundario, ya que no se investigaron concentraciones de la hormona. Los investigadores concluyeron que en lugares con climas calientes, la presencia de alcalosis metabólica con hipoelectrolitemia, siendo tan inusual en la infancia, debe investigarse mediante la realización en cloruros en sudor para descartar FQ.²²

El primer estudio en el que se hace referencia a estos episodios de alcalosis metabólica hipoclorémica, hiponatrémica e hipopotasémica en Fibrosis Quística como una mimetización del Síndrome de Bartter fue publicado por Davison y Snodgrass en 1983 en Londres, Inglaterra, quienes reportan el caso de una niña de 4 meses de edad, quien fue admitida en tres ocasiones en el Hospital durante una ola de calor en 1976. Como antecedente familiar, la paciente tenía un tío con FQ. En las tres ocasiones la paciente presentó fiebre, pérdida de peso, falta de apetito, apatía, somnolencia, sin vómitos ni diarrea o algún medicamento previo. En cada ingreso se evidencio la presencia de pirexia (hasta 39° C), sudoración, deshidratación, hiponatremia, hipocloremia, hipopotasemia e hiperbicarbonatemia. La presión arterial era normal, no se encontraron signos de infección, la paciente no presentaba síntomas respiratorios y las radiografías no mostraban hallazgos anormales. Las mediciones de la actividad de tripsina en heces no se mostraban alteradas, de manera que no presentaba insuficiencia pancreática y se realizaron mediciones de electrolitos en sudor, las cuales se encontraban en valores limítrofes. En las primeras dos ocasiones la paciente fue rehidratada y dada de alta clínicamente estable y con marcadores bioquímicos normales.²³

La tercera vez que la paciente fue atendida, debido al antecedente de los dos ingresos anteriores, fue estudiada más tiempo extendiendo el ingreso por dos semanas y se le aumentó la ingesta de sodio y potasio. El primer día se midieron las concentraciones de renina y aldosterona, las cuales se encontraron normales. El día 11 de ingreso, la paciente presentó nuevamente un episodio de alcalosis e hipoelectrolitemia que fue corregido con un aporte extra de cloruro de potasio. La paciente presentó una recaída el día 20, presentándose una vez más la hipoelectrolitemia aunado a hiperpirexia y somnolencia. En este momento se evidenciaron niveles elevados de renina y aldosterona en sangre, aunque con una capacidad renal conservada. Todas estas manifestaciones alzaron la sospecha de Síndrome de Bartter y también de FQ por lo que se realizaron mediciones de electrolitos en sudor, los cuales aunque no se encontraban en rangos diagnósticos de FQ, sí demostraron sobrepasar la ingesta diaria de sodio, presentándose así en un balance negativo. En el día 33 la paciente se encontraba clínicamente estable con marcadores bioquímicos normales y fue egresada. La evolución clínica fue adecuada pero la paciente se presentó a los tres años con falla para progresar. Debido a los antecedentes y la historia,

nuevamente se realizaron electrolitos en sudor, encontrándose en rangos diagnósticos de FQ, confirmando la enfermedad y descartando Síndrome de Bartter. Los autores indicaron que siendo el Síndrome de Bartter un diagnóstico de descarte es necesaria la realización de electrolitos en sudor en pacientes con alcalosis con hipoelectrolitemia, incluso si no hay afectación pulmonar o pancreática.²³

Kennedy, et al. presentaron una serie de casos como Síndrome de Pseudo-Bartter en FQ en 1989 en Reino Unido. Se evidenciaron siete casos con depleción crónica de sal y falla de medro entre 1983 y 1988, durante los meses más cálidos del año. Cinco de los pacientes habían sido diagnosticados con FQ antes de presentar este síndrome. Todos se presentaron con falla para progresar y ninguno se presentó con fiebre ni deshidratación. En dos de ellos se sospechó inicialmente en Síndrome de Bartter debido a la presencia de alcalosis metabólica e hipoelectrolitemia, pero posteriormente se evidenció FQ mediante confirmación por electrolitos en sudor, descartando así el Síndrome de Bartter, ya que en este último los electrolitos en sudor se presentan en concentraciones normales. Todos los pacientes mejoraron con suplementación adicional de sal y rápidamente comenzaron a ganar peso.²⁴

En el año 2005 Yalcin, et al. publicaron una serie de 29 casos de SPB asociado a FQ, detectados de mayo de 1992 a noviembre de 2003 en Ankara, Turquía. La mayoría de los estudios que abordaban este tema, hasta este momento eran reportes aislados de un caso o pocos casos. Esta investigación evidenció de una manera más completa la presentación clínica de los pacientes, encontrando que este síndrome se presentó en 29 (12%) de 241 pacientes con FQ, con una media de edad de 4 meses al presentar el primer ataque. Ningún paciente mayor a 4 años presentó SPB y la prevalencia del mismo en pacientes menores a 12 meses fue de 18.1% de un total de 155 pacientes. Se describe que 18 pacientes presentaron el primer episodio del síndrome antes de ser diagnosticados con FQ, el resto lo desarrolló una vez hecho el diagnóstico.

A diferencia de estudios anteriores, no se encontró que los episodios ocurrieran en algún período estacionario específico. Los autores lo atribuyen a que en el invierno las casas con calefacción y el uso de ropa abrigadora pueden causar sudoración profusa en niños con FQ. Todos se presentaron con pérdida de apetito y vómitos durante los episodios, y la mayoría desarrollo exacerbaciones pulmonares, asociándose como otro factor de riesgo para el desarrollo del síndrome. Otra diferencia en el abordaje del estudio es la relación con el alimento de los pacientes, ya que se analiza que nueve de los pacientes recibían lactancia materna y el resto recibía fórmula. Ambas contienen una concentración de sodio menor a la leche de vaca, por lo que los autores recomiendan un aporte de 2-4 mmol/Kg/día en pacientes con FQ, especialmente en lugares calientes. Aun así, seis de 11 pacientes que se encontraban con suplementación extra

de sodio, presentaron SPB. Todos los casos presentaron hiponatremia (media de 126 mEq/L), hipopotasemia (media de 3.1 mEq/L), hipocloremia (media de 79 mEq/L), alcalemia (media de 7.53) y valores elevados de bicarbonato (media de 35 mmol/L). Otro hallazgo importante en esta investigación fue el estudio genético de los pacientes, ya que se detectó que la mutación más frecuente fue F508, con una frecuencia de 22.4%.²⁵

En 2013 Scurati-Manzoni, et al. realizaron una revisión sistemática sobre la tendencia a desarrollar alcalosis metabólica hipoclorémica, hipopotasémica e hiponatrémica en FQ. Se encontraron 172 pacientes que se presentaron de manera subaguda y 90 pacientes de manera crónica. Todos fueron presentados en series de casos retrospectivas, en 101 artículos publicados entre 1951 y 2013. La mayoría de los pacientes con anomalías electrolíticas se registraron con depleción de líquidos clínicamente inaparente y eran menores a dos años y medio. En las presentaciones subagudas, asimismo se documentó historia de exposición a calor, sudoración excesiva, vómitos e infecciones pulmonares. En ambos tipos de presentaciones, subaguda y crónica, se describió la tendencia a presentar alcalosis metabólica, hipocloremia, hipopotasemia e hiponatremia. Sin embargo, se encontró que la hiponatremia fue significativamente mayor en la presentación subaguda que en la presentación crónica ($p < 0.02$). En el 38% de los casos subagudos se evidenciaron valores elevados de creatinina y nitrógeno de urea. Los valores de aldosterona y renina también se reportaron elevados, aunque estos solo fueron analizados en una minoría de los pacientes. Los casos subagudos se trataron a través de rehidratación intravenosa con líquidos ricos en sodio, cloro y potasio; los casos crónicos fueron manejados con suplementación oral de sal de 3 mmol/Kg por día como mantenimiento, mencionando que en los casos especiales de exposición a climas calientes o ejercicio la dosis debería incrementarse. El 60% de todos los casos se presentaron en pacientes que no habían sido diagnosticados con Fibrosis Quística y en 36 pacientes se sospechó inicialmente de Síndrome de Bartter.²⁶

No existen muchos estudios en Latinoamérica sobre SPB, los que existen son series de casos. En 2008 Campañá, et al. en La Habana, Cuba presentaron el reporte de un caso femenino de 2 meses en quien se sospechó inicialmente de Síndrome de Bartter, con alcalosis metabólica con hipocloremia, hiponatremia e hipopotasemia. La paciente se trató con indometacina como manejo de Síndrome de Bartter, pero reconsultó debido a un nuevo episodio de deshidratación con las mismas manifestaciones metabólicas, por lo que se realizaron electrólitos en sudor confirmando el diagnóstico de FQ. El estudio genético de la paciente indicó que presentaba la mutación F508 en un alelo y la otra fue desconocida.²⁷

Morales, et al. publicaron en 2013 en Medellín, Colombia un reporte de dos casos, un niño de 9 meses con diagnóstico de FQ y el otro de 6 meses con síndrome broncoobstructivo

recurrente, en ambos se evidenció dificultad respiratoria, deshidratación y desnutrición, alcalosis metabólica, hipopotasemia e hipocloremia graves. Ambos casos fueron manejados con cloruro de sodio y potasio. Se descartó que las pérdidas fueran renales y se encontraron electrolitos en sudor elevados, confirmando SPB asociado a FQ.²⁸

En 2016 Galaviz-Ballesteros, et al. presentaron el reporte de un caso de una paciente femenina de 5 meses de edad, vómito, rechazo al alimento, tos crónica, poliuria, desnutrición, alcalosis metabólica, hipopotasemia, hiponatremia, hipocloremia y falla renal aguda. Se midieron electrolitos urinarios en los cuales se descartó la presencia de tubulopatía, asimismo midieron niveles de actividad plasmática de renina y aldosterona encontrándose normales, por lo que diagnosticaron SPB. Al haber identificado el síndrome y considerando la tos crónica más la desnutrición se realizaron mediciones de electrolitos en sudor, encontrándose elevados y diagnosticando así FQ. Se realizó el estudio genético, detectando la mutación delta F508 sin indicar si fue homocigoto o heterocigoto para esta mutación.²⁹

En 2016 García describió en una serie de casos en el Hospital General de enfermedades del IGSS y el Hospital General San Juan de Dios, en el cual el 90% de los pacientes con FQ, de un total de 30 casos incluidos en este estudio, se presentaron con desnutrición. La mayoría se presentó con función pulmonar con patrón obstructivo, con insuficiencia pancreática exocrina y principalmente colonizados por *P. aeruginosa*. Un dato importante de analizar es que la mayoría de los pacientes presentaban edades de 6 a 10 años. El 40% de los pacientes fue diagnosticado antes de los 6 meses de edad y 37% de 7 a 12 meses de edad.³⁰

En 2018 Castillo, et al. presentaron un estudio sobre FQ en Guatemala, en el que se realizó una caracterización clínica epidemiológica y genética de pacientes pediátricos y adolescentes en los Hospitales Roosevelt, San Juan de Dios, General de enfermedades del IGSS y Liga del Pulmón de Guatemala. Se estudiaron 38 pacientes, encontrando que la media de edad era de 8.5 años, la mayoría de sexo femenino provenientes de la región metropolitana, la media de edad de diagnóstico era de 2.21 años. El 39.47% se encontró en desnutrición; se encontró que la mutación más frecuente fue F508, la segunda mutación más frecuente fue S549N y la combinación más frecuente fue F508/S549N. La región del país con más pacientes fue la central y la segunda fue la región de oriente.²

En Guatemala no se ha realizado ninguna investigación en la que se analice la asociación de SPB con FQ, ni se han tomado en cuenta los valores de pH, bicarbonato y electrolitos en sangre como variables a estudiar en los mismos. La presentación de SPB en FQ se da frecuentemente en niños menores a 2.5 años, y su prevalencia es aún mayor en niños menores

a 12 meses.²⁶ Los datos generados por investigaciones nacionales indican que el diagnóstico se realiza en forma tardía, de manera que el SPB puede ser una forma de presentación en Guatemala como en otros países en los que el diagnóstico es retrasado y no hay tamizaje neonatal rutinario.¹⁴

2.2 Marco teórico

2.2.1 Síndrome de Pseudo-Bartter

El SPB es una condición patológica caracterizada por alcalosis aunada a hiponatremia, hipopotasemia e hipocloremia, presentándose muy similar al Síndrome de Bartter, pero sin poder clasificarse en las categorías establecidas para la enfermedad, que son todas tubulopatías. El SPB se caracteriza por pérdida de cloruro y sodio a través de la orina, heces, sudor, vómitos o incluso con una dieta baja en cloro, sin tubulopatía. Se ha demostrado que una amplia gama de situaciones puede ocasionar este síndrome como el uso indiscriminado de diuréticos, abuso de laxantes, una dieta con baja ingesta de cloro crónica, diarrea congénita perdedora de cloruro, vómitos cíclicos y FQ.^{7,8}

A pesar de que el SPB es de hecho una manifestación común de FQ, en especial en países con clima caliente, frecuentemente es mal diagnosticado como una deshidratación común o como Síndrome de Bartter, presentándose como episodios recidivantes de alcalosis metabólica con las alteraciones electrolíticas descritas, en especial durante la época de verano.^{11,31}

La prueba de electrólitos en sudor que actualmente es el gold standard actual para el diagnóstico de FQ, surgió del reconocimiento de la postración por calor en los pacientes con FQ que se presentaban con alcalosis hiponatémica, hipopotasémica e hipoclorémica. Estos hallazgos han sido dejados en un segundo plano, en cuanto al estudio de la FQ se refiere, debido a la sobresaliente patología respiratoria y digestiva que se manifiesta en el diagnóstico tardío. De manera que no existen guías clínicas rigurosas que establezcan una definición exacta del SPB en FQ. Sin embargo, pueden abstraerse características individuales del síndrome asociado particularmente a la FQ a partir de la literatura existente, con función de analizar los casos que se presentan en esta tesis. Para este propósito vale la pena presentar información sobre las dos patologías importantes para entender el SPB, que son el Síndrome de Bartter y la FQ, para luego regresar enteramente al SPB y su relación con FQ.

2.2.2 Fibrosis Quística

2.2.2.1 Definición

La FQ es una patología genética autosómica recesiva, crónica y letal que afecta múltiples sistemas en el organismo. Es la condición genética letal más frecuente en personas caucásicas y asimismo su prevalencia se ha visto en aumento en todas las poblaciones del mundo. El defecto fundamental de la enfermedad es la afección del gen FQ, que codifica para la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la Fibrosis Quística (CFTR), provocando muchas y muy variadas manifestaciones clínicas iniciales y complicaciones.^{1,19}

La FQ es la principal causa de insuficiencia pancreática exocrina en las primeras etapas de la vida, asimismo la mayoría de los casos de neumopatía crónica severa en niños son ocasionados por esta enfermedad. Otras manifestaciones frecuentes son la depleción hiponatrémica de sal, poliposis nasal, pansinusitis, prolapso rectal, pancreatitis, colelitiasis e hiperglucemia insulino dependientes no autoinmunitaria. Ocasionalmente puede presentarse como retraso del crecimiento, cirrosis y otras causas de disfunción hepática. Por eso la FQ es incluida en el diagnóstico diferencial de muchos trastornos infantiles.¹

2.2.2.2 Epidemiología

La FQ es una patología en constante evolución en todos sus aspectos y su epidemiología ha cambiado a través de los años de manera rápida debido a algunas acciones que se han implementado en los países, como el uso de tamizaje neonatal para el diagnóstico temprano y el estudio genético en países no europeos que ha permitido el reconocimiento de presentaciones atípicas de la enfermedad.³²

La FQ es más frecuente en las poblaciones caucásicas del norte de Europa, Norteamérica y Australia/ Nueva Zelanda. Aunque su prevalencia es variable, se presenta en aproximadamente 1 de cada 3500 recién nacidos vivos de estas poblaciones. De acuerdo con los estudios epidemiológicos se ha determinado que en personas de origen hispano su prevalencia es de 1 de cada 9200 personas y 1 en cada 15 000 afroamericanos. En Cuba se calcula que es de 1 de cada 3862 nacidos vivos, en Argentina se estima de 1 en cada 6100, en México corresponde 1 de cada 6273 y Costa Rica 1.5 de cada 10 000 nacidos vivos.¹⁻⁴

Debido a que su prevalencia es mayor en personas de raza blanca, los datos que más se conocen son los generados a partir de países europeos, que asimismo tienen sistemas de salud mejor preparados para atender la enfermedad. Los países con sistemas menos desarrollados, con gobiernos que invierten menos en salud, generan muy poca información de la enfermedad.

De igual manera en estos lugares, debido a falta de recursos económicos y poco conocimiento de la enfermedad, el diagnóstico es tardío, o los pacientes mueren sin haber sido diagnosticados, particularmente en los países en los cuales no existen centros especializados para FQ ni tampoco tamizaje neonatal. Como consecuencia de ello la epidemiología de la enfermedad es muy variable e incierta, ya que depende no sólo de la raza predominante en el país sino también del nivel de desarrollo económico del mismo.¹³

En países europeos se ha determinado que la población infantil de FQ corresponde al 57% del total de pacientes y el resto son pacientes adultos. La mediana de supervivencia acumulada actualmente es mayor a 37 años, asimismo es mayor en el sexo masculino que en el sexo femenino, por razones desconocidas. Aunque, así como la prevalencia es variada, la sobrevida también lo es. Los niños provenientes de familias de escasos recursos tienen en promedio peor pronóstico y lo mismo sucede con los pacientes en países con en vías de desarrollo.^{1,13}

2.2.2.3 Aspectos genéticos

El gen de la FQ o gen CFTR contiene la codificación de la proteína CFTR, la cual está constituida por 1480 aminoácidos. El CFTR abarca cerca de 190 kb (kilo-bases) en el genoma humano y contiene 27 exones.³³ Actualmente existen 2085 mutaciones del gen CFTR según la base de datos de mutaciones en FQ (CFMDB, por sus siglas en inglés).³⁴ La mutación F508del es la más prevalente ya que se presenta aproximadamente en el 70% de la población con FQ y consiste en la delección de un residuo de fenilalanina en el aminoácido 508. La segunda mutación más frecuente a nivel mundial es la mutación G542X, que presenta una prevalencia de 2.4% y la tercera es la mutación G551D que representa el 1.6% de la población con FQ. Las mutaciones existentes y sus combinaciones afectan de alguna manera la expresión de la proteína CFTR que se encuentra en las células epiteliales de las vías respiratorias, el tubo digestivo, páncreas, vías biliares, glándulas sudoríparas y aparato genitourinario.^{1,2,35}

La CFTR pertenece a una superfamilia de proteínas con casete de unión a trifosfato de adenosina (ATP). La función principal de la proteína es actuar como canal del ion cloruro, aunque también tiene funciones reguladoras sobre otras proteínas celulares que permiten el tránsito de iones cloruro, sodio y otros. Estas funciones se ven alteradas por las diferentes mutaciones que se conocen del gen, sin embargo es difícil predecir con seguridad el perfil clínico completo de un paciente, únicamente basándose en la mutación sobre el gen CFTR, puesto que también influyen factores ambientales y más factores genéticos asociados a genes modificadores distintos a CFTR. Esto explica por qué la relación entre genotipo y fenotipo en la FQ puede ser tan variada

y por qué la severidad o velocidad con la que la enfermedad se desarrolla en pacientes con la misma mutación es diferente, siendo así que algunos pacientes de la misma edad con la mutación F508del, difieren sustancialmente en la gravedad de la enfermedad pulmonar.^{1,36,37}

Las mutaciones de CFTR se pueden dividir en 6 clases, dependiendo del efecto que causan en la expresión de la proteína, como la síntesis de la misma, el tráfico hasta la membrana celular, su función en la membrana o una combinación de los mecanismos. Los pacientes con las mutaciones I, II y III tienen en promedio menor supervivencia y tienden a presentar mayores valores en la prueba de electrólitos en sudor, por lo que son catalogados como genotipos graves. Las mutaciones IV, V y VI son consideradas como genotipos leves pero estas categorías funcionales no son correlacionadas uniformemente con las características clínicas manifestadas ni con la severidad. Aun así, las mutaciones que entran en la categoría de “graves” se asocian en la mayoría de las ocasiones a insuficiencia pancreática exocrina, siendo este uno de los pocos rasgos fenotípicos que sí tienden a correlacionarse específicamente a la mutación del gen CFTR.^{1,35,38}

Las mutaciones de CFTR asimismo en ocasiones provocan patologías que no cumplen todos los criterios diagnósticos de FQ y ocasionalmente no provocan ningún cuadro clínico. Estas variantes del gen no siempre provocarían FQ sino desordenes relacionados a la disfunción de CFTR. En 1990 se inició un proyecto para determinar cuáles mutaciones del gen CFTR han sido identificadas en pacientes con el diagnóstico de FQ, el cual se llamó The Clinical and Functional Translation of CFTR (CFTR2). En este proyecto se ha encontrado que cerca de 1640 variantes del gen han sido identificadas en los casi 90 000 pacientes con FQ que se han estudiado y sólo 159 mutaciones alcanzan una frecuencia mayor a 0.01% en los individuos. A través de este proyecto, se han registrado también algunas variantes de CFTR que, aunque causan un defecto funcional en la proteína, pueden ser trastornos monosintomáticos que afectan órganos específicos, por lo que son categorizadas como mutaciones que no causan FQ.^{1,35}

El fenotipo de los pacientes con FQ se ve afectado por factores genéticos como el tipo de mutación de CFTR y su asociación pangenómica con genes modificadores que pueden alterar el nivel de defensa pulmonar, la actividad neutrofílica, los mecanismos apoptóticos o la fagocitosis, que al combinarse pueden influir en la severidad del desarrollo de la neumopatía. De manera similar se han identificado genes que pueden influir en el riesgo de desarrollar hepatopatía, diabetes o íleo meconial.¹ Los factores ambientales como el clima también influyen en el fenotipo de los pacientes con FQ y asimismo los factores inherentes al contexto epidemiológico del lugar en el que el paciente se encuentra y la edad del diagnóstico, ya que el diagnóstico temprano a través de tamizaje neonatal incide en el establecimiento de tratamiento temprano previniendo

algunas manifestaciones clínicas.^{14,35} Por lo que, aunque el estudio genético es determinante para el tratamiento, es imposible deducir con certeza toda la evolución clínica de un paciente únicamente a partir de su genotipo.

2.2.2.4 Fisiopatología

La anomalía fundamental en la FQ es el defecto en el transporte de electrólitos a nivel celular y en especial el transporte del ion cloruro. De las mutaciones del gen CFTR, las de clase I provocan una falta de la síntesis de la CFTR. La Clase II corresponde a mutaciones que generan un plegamiento inadecuado de la proteína y una degradación prematura, impidiendo establecerse en la membrana celular; un ejemplo importante en esta categoría es la mutación F508del. Las mutaciones clase III se asocian a un fallo de la proteína para responder a señales intracelulares, generando defectos en la apertura del canal. La Clase IV son mutaciones que provocan una conductancia disminuida al ion cloruro, por parte de la CFTR. Las mutaciones que se incluyen en la clase V ocasionan una disminución de la síntesis de la proteína y por último las mutaciones clase VI ocasionan inestabilidad de la proteína en la membrana.^{1,38}

Entre los efectos más importantes que ocurren a causa de la función inadecuada del canal CFTR están la imposibilidad de eliminar adecuadamente las secreciones de moco, la poca cantidad de agua en estas secreciones mucosas, las concentraciones elevadas de sal en el sudor y otras secreciones serosas y la infección crónica que afecta al sistema respiratorio. Asimismo, se han encontrado mayores valores de diferencia de potencial negativa transepitelial en las vías respiratorias, en los conductos de las glándulas sudoríparas y en el recto de los pacientes con FQ.¹

La principal función de CFTR es la regulación de la conductancia al ion cloruro por parte de la proteína cinasa A (PKA) activada por el AMP cíclico. Las membranas celulares en FQ, debido a alguna de las mutaciones, son incapaces de secretar iones cloruro, en respuesta a las señales intracelulares dadas por el AMP cíclico. En estas células se reabsorben grandes cantidades de cloruro de sodio, siguiendo el gradiente eléctrico alterado.¹

Debido a su complejidad, es probable que no exista una única hipótesis que logre explicar cómo la disfunción del canal CFTR causa todas las manifestaciones que se evidencian en FQ. En el aparato respiratorio la imposibilidad del epitelio de secretar cloruro de sodio y por consiguiente de secretar agua aunado a la reabsorción aumentada de agua y sal, provoca secreciones deshidratadas más viscosas y elásticas que son más difíciles de eliminar por los mecanismos fisiológicos pulmonares. Combinado con esta situación, la disfunción proteica genera alteraciones en el entorno ya que disminuye la concentración del ion bicarbonato, lo que

altera el pH extracelular, haciéndolo más ácido, dificultando aún más la eliminación de las secreciones, las cuales se acumulan obstruyendo las vías respiratorias, especialmente las que son de menor diámetro como los bronquiolos.^{1,38}

Este mismo patrón de efectos fisiológicos ocurre en las vías pancreáticas, biliares y en el conducto deferente, conduciendo a la producción de secreciones deshidratadas y espesas que causan la obstrucción de los conductos, lo que desencadena malabsorción y anomalías digestivas. En cambio, en las glándulas sudoríparas, la función de CFTR es la reabsorción desde el sudor del ion cloruro y no su secreción por lo que las concentraciones de cloruro de sodio son elevadas.^{1,39,40}

La infección pulmonar crónica en FQ se explica como una cadena de sucesos que inicia con la dificultad de eliminar ágilmente las bacterias que se inhalan a las vías respiratorias, que con el tiempo progresa a una colonización y a la inflamación en las paredes. La función alterada de CFTR propicia un estado proinflamatorio y aumenta las reacciones inflamatorias a las infecciones bacterianas y víricas. Entre algunas causas se han encontrado diferencias en las células inflamatorias de pacientes con FQ en comparación con células de pacientes sanos. La fisiopatología sigue un proceso que comienza en las vías respiratorias menores inicialmente provocando bronquitis y bronquiolitis crónica que en meses a años evoluciona, debido a los cambios estructurales, a bronquioloectasias y bronquiectasias.¹

La lesión que ocurre en las paredes de las vías respiratorias es en parte causada por productos neutrofílicos como radicales oxidativos y proteasas. Cuando la neumopatía es avanzada incluso llega a alcanzar el parénquima pulmonar peribronquial. Los pacientes tienden tener una prevalencia aumentada de colonización por *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y el complejo de *Burkholderia cepacia*. Es posible que en el epitelio de las vías respiratorias con FQ existan anomalías en las defensas innatas contra estas bacterias, como la menor actividad antimicrobiana de las secreciones y el ambiente más ácido como consecuencia de la baja concentración de bicarbonato.¹

2.2.2.5 Manifestaciones clínicas

Debido a las diferentes mutaciones de la FQ, a los distintos genes modificadores que pueden afectar el fenotipo, a los factores ambientales y socioeconómicos, las manifestaciones pulmonares, pancreáticas y multisistémicas suelen ser muy variadas y de una evolución desigual en los pacientes.^{1,35} Las manifestaciones iniciales más frecuentes de la enfermedad son las pulmonares y las digestivas y con el cribado neonatal de FQ, cada vez se diagnostican más niños previamente a presentar los síntomas, de manera que la sintomatología clásica ha cambiado en

la mayoría de los países con este método diagnóstico. Los sistemas que más se ven perjudicados en FQ son el respiratorio, el digestivo y el reproductor.^{1,2,40}

La edad de aparición de los síntomas respiratorios varía en la población con FQ. Es más frecuente que primero se desarrollen signos o síntomas digestivos o deshidratación, especialmente en los primeros dos años de vida. La enfermedad pulmonar puede desarrollarse a cualquier edad y está muy relacionada a la mutación del gen CFTR y a los genes modificadores que se presenten en el paciente, por esta razón algunos pacientes desarrollan el cuadro clínico clásico en la etapa de lactancia y otros permanecen asintomáticos hasta la adolescencia.⁴⁰

La FQ puede provocar manifestaciones clínicas muy tempranas al nacimiento e incluso intra-útero ya que puede presentarse obstrucción intestinal o ictericia como consecuencia de íleo meconial. El Síndrome de tapón meconial es cada vez más frecuente en lactantes con FQ pero es menos específico que el íleo meconial en el diagnóstico.^{1,40}

En el sistema respiratorio la tos es el síntoma más característico, la cual inicialmente es seca y con el tiempo evoluciona hasta convertirse en tos productiva con moco habitualmente purulento, especialmente en pacientes de mayor edad en quienes la tos suele ser matutina y luego de realizar actividades. El patrón es variable ya que algunos pacientes se muestran sin síntomas durante largos períodos de tiempo o se presentan pareciendo manifestar infecciones agudas largas e intermitentes. Otros pacientes desarrollan tos crónica en las primeras semanas de nacidos o pueden presentar neumonías a repetición. Es frecuente que en los primeros años de vida los pacientes desarrollen bronquiolitis extensa asociada a sibilancias y signos de hiperinsuflación, de manera que algunos son catalogados como asmáticos de mala evolución. La enfermedad pulmonar evoluciona y aunándose a ello las colonizaciones por bacterias y microorganismos multirresistentes provocan deterioro más rápido hasta llegar a presentarse con disnea, intolerancia al esfuerzo y ganancia de peso difícil eventualmente desarrollando *Cor pulmonale*, insuficiencia respiratoria y la muerte. La velocidad con la que se desarrollan las complicaciones es variable dependiendo de las características individuales de cada paciente. En los pacientes masculinos y sin insuficiencia pancreática exocrina la evolución es más lenta.^{1,40}

Algunos de los hallazgos físicos que son comunes en estos pacientes a temprana edad es el aumento diámetro anteroposterior del tórax, hiperresonancia, crepitantes gruesos, acropaquia y sibilancias espiratorias. En etapas más avanzadas es frecuente encontrar cianosis y complicaciones como hemoptisis, atelectasias, neumotórax y *cor pulmonale*.¹

En cuanto a vías aéreas superiores es frecuente que los pacientes desarrollen obstrucción nasal y rinorrea asociada a inflamación de las mucosas nasales. En algunos casos especialmente entre los 5 y 20 años es frecuente encontrar pólipos nasales.¹

Más del 85% de los pacientes con FQ padecen de malabsorción de proteínas y grasas como consecuencia de insuficiencia pancreática exocrina (IPE). Los síntomas más frecuentes asociados a esta condición son deposiciones frecuentes, abundantes y grasosas, con frecuencia pueden observarse gotitas de grasa en las mismas, así como la dificultad para ganar peso a pesar de una ingesta de alimentos aumentada, por lo que en niños suele provocar falla de medro en el 80% de los afectados. La frecuencia de IPE disminuye cuando los pacientes son diagnosticados en la edad adulta siendo hasta de 14%. Uno de los métodos diagnósticos es través del cálculo de coeficiente de absorción de grasas en heces de 72 horas.^{1,2,30}

Otras manifestaciones que afectan al aparato digestivo en menor frecuencia son la invaginación, impactación fecal del ciego, dolor epigástrico por inflamación del duodeno, reflujo ácido o biliar, esofagitis, prolapso rectal, cirrosis biliar en el 5 al 7% de pacientes, coledocistitis y otros. Es común asimismo encontrar datos de diabetes como hiperglucemia, glucosuria, pérdida de peso y poliuria sin llegar a provocar cetoacidosis, especialmente en la segunda década de vida. Ocasionalmente puede producirse pancreatitis aguda en los pacientes con FQ, la cual se manifiesta de manera recurrente.¹

En cuanto lo referente al sistema reproductor es frecuente evidenciar un promedio de 2 años de retraso de desarrollo sexual. En el sexo masculino más del 95% de los pacientes manifiestan azoospermia debido a la falta del desarrollo de las estructuras que se derivan de los conductos de Wolff. En el sexo femenino se puede presentar amenorrea secundaria en las adolescentes, especialmente en agudizaciones de neumopatía, asimismo existe una disminución de la tasa de fertilidad.¹

2.2.2.6 Diagnóstico

La prueba de referencia para diagnosticar FQ es la medición de electrolitos en sudor, realizada en un centro especializado. Sin embargo, las pruebas que indican disfunción del canal CFTR incluyen asimismo la identificación de mutaciones del gen CFTR y la diferencia de potencial nasal. La medición de electrolitos implica la utilización de iontoforesis con pilocarpina para provocar la sudoración y posteriormente el estudio químico del líquido para cuantificar la concentración de cloruro, siendo positiva con un valor mayor o igual a 60 mEq/l. Para poder diagnosticar la enfermedad se necesita el valor positivo de la prueba en dos mediciones obtenidas en días distintos, la identificación de dos mutaciones genéticas del gen CFTR o una medición

anormal de la diferencia de potencial nasal, combinado con uno o más de los siguientes hallazgos: presencia de datos clínicos típicos pulmonares como enfermedad pulmonar obstructiva crónica típica, insuficiencia pancreática exocrina documentada, antecedentes familiares de FQ o la positividad en la prueba de cribado neonatal.¹

El estudio de electrolitos en sudor puede ser complicado en las primeras 2 semanas de vida debido a que no se produce una adecuada cantidad de sudor, pero en caso de sospecha, la prueba es recomendada realizarse después de los primeros 2 días de vida. El resultado de una prueba positiva debe confirmarse, y en casos en los que el resultado es negativo la prueba debe realizarse nuevamente si la sospecha persiste. Existen concentraciones limítrofes de 40 a 60 mEq/l en pacientes con manifestaciones atípicas de FQ, en los que es necesaria la realización de estudios adicionales como análisis genético para identificar dos mutaciones del gen o la medición de diferencia transepitelial nasal que está aumentada como reacción a la aplicación tópica de amilorida y luego no hay respuesta de voltaje cuando se aplican adrenérgicos Beta, que confirman el diagnóstico de FQ.¹

2.2.2.7 Tratamiento

El tratamiento de FQ es multidisciplinario y es imprescindible que sea un seguimiento cercano junto con acciones intensivas y tempranas. Los objetivos en el tratamiento pulmonar se enfocan en eliminar las secreciones de las vías respiratorias y en controlar las infecciones, para lo cual se utilizan antibióticos. La mayoría de ellos se utilizan de forma inhalada como colistina, tobramicina, aztreonam y levofloxacina dependiendo de la sensibilidad en los cultivos, los cuales deben ser realizados a partir del esputo o muestras de exudado faríngeo en cada visita de seguimiento cada 1 a 3 meses. Es necesaria la aerosolterapia para administrar medicamentos y como medio de hidratación de las vías respiratorias inferiores. Los broncodilatadores y corticosteroides en inhaladores de dosis fija con espaciador en niños pequeños pueden ser utilizados. Uno de los medicamentos que ha probado ser útil para disminuir las exacerbaciones pulmonares, mejorar el funcionamiento pulmonar y mejorar la sensación de bienestar en los pacientes es la ADNasa recombinante humana. Es beneficioso el empleo de N-acetilcisteína nebulizada para contribuir a la eliminación de secreciones junto con el tratamiento con fisioterapia respiratoria combinado con drenaje postural y percusión torácica.^{1,41}

El tratamiento y prevención de obstrucción intestinal en pacientes con FQ es asimismo uno de los objetivos globales del tratamiento de la enfermedad en lo concerniente al sistema gastrointestinal y algunos de los tratamientos incluyen el uso de laxantes osmóticos y enemas hiperosmolares. En los pacientes con insuficiencia pancreática exocrina es necesario el uso de

tratamiento con reemplazo de la función pancreática exocrina que consiste en suplementos con combinaciones de proteasas, lipasas y amilasas.⁴¹

Debido a que el 90% de los pacientes suele presentar insuficiencia pancreática exocrina es imprescindible un aporte extra de suplementos de vitaminas liposolubles y una dieta que supere las necesidades de ingesta calórica diaria. Los pacientes presentan aumento del esfuerzo respiratorio y de la actividad metabólica, lo cual está relacionado con el defecto básico de la enfermedad, por lo que sus requerimientos energéticos son mayores.¹

En el tratamiento de FQ ahora se incluye el uso de moduladores de CFTR, que están enfocados en corregir estructural y funcionalmente el defecto básico de la FQ, los cuales son utilizados basándose en el tipo de mutación genética que presentan los pacientes, entre estos se encuentran el ivacftor, lumacaftor, tezacaftor y sus combinaciones.^{1,2,41}

2.2.3 Síndrome de Bartter.

2.2.3.1 Definición

El Síndrome de Bartter es un conjunto de patologías que se caracterizan por alcalosis metabólica hipopotasémica, con pérdida de sal asociado a hipercalciuria. Clínicamente este síndrome puede dividirse en dos categorías esenciales: el Síndrome de Bartter prenatal o Síndrome de hiperprostaglandina E, que incluye los tipos I, II y IV; y el Síndrome de Bartter clásico (tipo III). El Síndrome prenatal se caracteriza por polihidramnios durante el tercer trimestre del embarazo de la madre, aumento de las pérdidas de cloruro de sodio neonatal y episodios recurrentes de deshidratación severa, siendo su fenotipo más grave que la variante clásica del síndrome. El Síndrome de Bartter Clásico se presenta en la infancia con episodios recurrentes de deshidratación y falla de medro. Todas las variantes presentan las anomalías electrolíticas descritas y manifiestan presión arterial normal o baja, a pesar de presentar hiperrreninemia e hiperaldosteronismo. Los niños mayores pueden manifestar signos y/o síntomas característicos de hipopotasemia crónica como estreñimiento, calambres musculares y debilidad; así como otros síntomas como apetito incrementado por sal, retraso del crecimiento, nicturia y vómitos. Puede manifestarse hipercalciuria con o sin nefrocalcinosis.^{42,43}

El diagnóstico diferencial de la alcalosis metabólica hipoclorémica e hipopotasémica, o SPB incluye: estenosis pilórica, uso de diuréticos, abuso de laxantes, diarrea congénita perdedora de cloruro y FQ. Por lo que si el uso de diuréticos no es sospechado, se puede medir el cloro urinario para determinar si las pérdidas son renales o no renales.^{8,42}

Como ya se ha mencionado, la FQ es uno de los diagnósticos diferenciales de este síndrome, particularmente del Síndrome de Bartter tipo III, es decir su variante clásica; debido a que las manifestaciones clínicas del SPB en FQ no se manifiestan prenatalmente sino hasta después del nacimiento y con severidad similar.²⁶ Por esta razón se expondrá la fisiopatología del Síndrome de Bartter tipo III para poder extrapolar su mecanismo en el SPB.

2.2.3.2 Fisiopatología del Síndrome de Bartter tipo III

Como ya se comentó las alteraciones electrolíticas y de equilibrio ácido-base son parecidas a las provocadas por el uso crónico de diuréticos de asa, representando una anomalía en el transporte de cloruro de sodio y potasio en la rama ascendente del asa de Henle. El Síndrome de Bartter está asociado a cinco anomalías genéticas de carácter autosómico recesivo, cuyos productos proteicos están relacionados a los transportadores del asa de Henle.⁴³

El Síndrome de Bartter clásico se asocia a una mutación en el gen *CLCNKB*, cuyo producto proteico final es el canal de cloruro basolateral *CLC-Kb*. Este canal se encuentra en la rama ascendente del asa de Henle, el túbulo contorneado distal y el conducto colector cortical, por lo que esta variante puede presentar síntomas que se traslapan con otras variantes incluso pudiendo provocar un síndrome similar al Síndrome de Gitelman.⁴²

Normalmente la reabsorción de sodio sucede en el asa ascendente gruesa en la membrana luminal por medio del cotransportador de 1-sodio, 2-cloro, 1-potasio; lo que sucede gracias al gradiente electroquímico del sodio generado por la bomba ATP-asa de sodio y potasio en la membrana basolateral. Una vez el sodio entra en la célula tubular a favor de su gradiente, la bomba ATP-asa transporta activamente tres moléculas de sodio hacia el intersticio renal. De esta manera se realiza la reabsorción desde la luz hacia el intersticio del sodio sin embargo, se complementa con el transporte pasivo del ion potasio y el ion cloruro en la misma dirección por canales basolaterales de estos iones. El canal *CLC-Kb* es uno de los transportadores que permite la difusión pasiva del cloruro hacia el intersticio renal. De manera que al existir la anomalía ocurre un desbalance en la reabsorción neta del ion cloruro, afectando así la reabsorción neta de cloruro de sodio.^{42,43,44}

En consecuencia de esta anomalía, se aumenta la eliminación de cloro, sodio y agua en la orina. Las pérdidas provocan de manera primaria, deshidratación y contracción del volumen extracelular en el organismo, lo que a su vez produce disminución de la presión arterial y por ende de la filtración glomerular (FG). La baja FG ocasiona una consecuente reducción de la velocidad del flujo en los túbulos renales, aumentándose la reabsorción de cloruro de sodio en el túbulo proximal y disminuyendo la cantidad de sal que llega al asa de Henle y la velocidad con la

que llega. Estos mecanismos paradójicamente disminuyen la concentración de cloruro de sodio en el filtrado glomerular que al final llega a las células de la macula densa en el túbulo distal, lo que produce un aumento de la secreción de renina en las células yuxtaglomerulares de las arteriolas aferente y eferente. La renina liberada actúa como una enzima aumentando la formación de angiotensina I, que luego se transforma en angiotensina II, lo que contrae las arteriolas eferentes aumentando la presión hidrostática glomerular para intentar normalizar la FG y aumentar la reabsorción de sodio. Asimismo, la angiotensina II promueve la secreción de aldosterona y juntas estimulan la actividad de la bomba de sodio y potasio basolateral para acrecentar la reabsorción de sodio, generándose una especie de círculo vicioso que conlleva al estado de los pacientes de hiperreninemia, hiperaldosteronismo con hipocloremia, hiponatremia y una presión arterial normal o baja.⁴²⁻⁴⁵

El aumento en la secreción de aldosterona, además de permitir la reabsorción adicional de sodio, estimula la secreción de iones hidrógeno y de iones potasio en las células principales del túbulo colector cortical a través del incremento de la actividad de la bomba de sodio-potasio. Como consecuencia la concentración intracelular de potasio sube en las células principales, ocasionando su secreción conjunta con iones hidrógeno por el cotransportador de potasio-hidrógeno, lo que causa y exacerba la alcalosis metabólica y la hipopotasemia. Otros fenómenos que empeoran la situación son el efecto directo que tiene la angiotensina II en el intercambiador de sodio-hidrógeno en la membrana luminal del túbulo proximal que reabsorbe sodio y secreta hidrógeno a la luz tubular y también la estimulación directa que tiene en el cotransportador de bicarbonato y sodio en la membrana basolateral de estas mismas células ya que acrecienta la reabsorción de sodio y bicarbonato y agrava la pérdida de iones hidrógeno.^{42,44}

La hipopotasemia que se produce estimula la síntesis de prostaglandinas que de igual manera aumentan el sistema renina-angiotensina-aldosterona. Ocurre en menor grado que en el síndrome prenatal, aunque se pueden encontrar niveles ligeramente elevados de prostaglandina E2 en la orina de los pacientes con Síndrome de Bartter Clásico.⁴²

A pesar de que esta variante es considerada como el fenotipo menos severo, las anomalías electrolíticas pueden llegar a ser muy severas. Estos pacientes a diferencia de las otras variantes por lo general no desarrollan hipercalcemia ni tampoco nefrocalcinosis. Sin embargo la combinación de mutaciones en genes modificadores provocan traslape clínico con otros síndromes como las variantes ya mencionadas y el Síndrome de Gitelman.^{8,42}

2.2.3.3 Diagnóstico

El diagnóstico de este síndrome se realiza a partir de los signos y síntomas y con las pruebas complementarias. En neonatos y lactantes, el hallazgo de hipopotasemia con niveles de potasio por lo general < 2.5 mmol/l asociados a alcalosis metabólica dan la pauta a sospechar de la enfermedad. Otro hallazgo que es sugestivo es la hipercalciuria y en una minoría de pacientes, la hipomagnesemia ya que este es un hallazgo más frecuente en Síndrome de Gitelman. Aunque como ya se había comentado, debido a la sobreposición de características fenotípicas, el diagnóstico definitivo se realiza a través de estudios genéticos.^{8,43}

Debido a que una historia de vómitos crónicos o de cualquier tipo de pérdidas no renales de cloruro de sodio provoca un cuadro clínico similar, el diagnóstico puede definirse midiendo el nivel urinario de cloro, el cual se encuentra elevado en pacientes con Síndrome de Bartter y disminuido en pacientes con pérdidas por vómitos, diarrea, sudor, e incluso diuréticos.^{8,43,46}

Los valores que se toman en diferentes literaturas son variables. Se ha encontrado que niveles de cloro urinario bajos por lo general < 20 mEq/l indican una respuesta renal apropiada a la alcalosis, sugiriendo depleción de volumen y pérdidas no renales de cloruro. Sin embargo, si la alcalosis metabólica es causada por pérdidas renales de cloro, los niveles urinarios de este electrolito serán mayores generalmente > 40 mEq/l. Por lo general las alcalosis asociadas a pérdidas no renales son conocidas como sensibles a sal, ya que una administración adecuada de cloruro de sodio logra normalizar y expandir el volumen extracelular, reponer el cloruro perdido y corregir la alcalosis. Por el contrario, una alcalosis metabólica con valores altos de cloruro urinario, como el Síndrome de Bartter, es resistente a sal, puesto que el cloruro de sodio adicional administrado sigue perdiéndose en los riñones perpetuando la alcalosis.⁴⁷

Otro método diagnóstico es el estudio anatomopatológico, en el cual se encuentran hallazgos de hiperplasia del aparato yuxtaglomerular, pero la biopsia renal casi no es utilizada para diagnosticar la enfermedad.⁴³

2.2.4 Síndrome de Pseudo-Bartter en Fibrosis Quística

2.2.4.1 Definición

El SPB puede ser una de las complicaciones de FQ o bien puede ser la primera manifestación de la enfermedad especialmente en niños, aunque también ha sido reportada como tal en adultos. El síndrome como ya se ha descrito, se presenta en FQ con alcalosis metabólica hipoclorémica, hiponatémica e hipopotasémica sin tubulopatía renal.^{46,48,49}

2.2.4.2 Epidemiología

El SPB se manifiesta más frecuentemente en pacientes menores a 2.5 años, siendo raro en pacientes mayores a cuatro años. Con base en los casos que se observan en la literatura mundial, se determina que afecta mayoritariamente a pacientes de sexo masculino en comparación con pacientes de sexo femenino.²⁶ La incidencia del SPB en pacientes con FQ es de 12% a 16.5%, y asimismo su aparición está más frecuentemente asociada a las estaciones del año con mayor temperatura.^{14,25,46,50}

Los hallazgos de deshidratación, alcalosis metabólica e hipoelectrolitemias se han visto vinculadas a varias de las mutaciones que involucran al gen CFTR, siendo la mutación F508 la variante que más frecuentemente se ha visto involucrada.^{29,46} Otra de las mutaciones que se ha encontrado en este síndrome es la mutación S549N, la cual es una variante prevalente en la población hispánica y junto con la F508, constituyen las dos mutaciones más frecuentes en la población con FQ en Guatemala.^{2,51} Asimismo se ha presentado en otras mutaciones de FQ como T338I, D579G, D110E, F311L y D110H.^{25,28,52,53}

Aunque el SPB es una manifestación muy conocida en FQ, es un fenotipo raro y considerado como atípico en la mayoría de países ya que está fuertemente asociado a la incapacidad de diagnóstico temprano en los países que no cuentan con tamizaje neonatal de FQ.¹⁴ Es frecuente diagnosticar el SPB en pacientes antes de haber sido diagnosticados con FQ y asimismo algunos de ellos son referidos a servicios de nefrología pediátrica, debido a que inicialmente se sospecha de Síndrome de Bartter.²⁶ Las estadísticas sobre este síndrome son escasas, pero se conoce que en países como Turquía, con clima caliente, es la complicación más frecuente de FQ.⁵⁴

2.2.4.3 Fisiopatología

Cualquier aumento en las pérdidas de sodio y cloro, es considerado como un factor de riesgo, como el clima cálido, sudoración profusa, pérdidas gastrointestinales, exacerbación respiratoria e incluso la lactancia materna exclusiva, puesto que presenta bajo contenido de sal.^{7,26,47} El sudor de los pacientes con FQ presenta concentraciones de sodio de aproximadamente 30 mmol/L mayores a la concentración en una persona normal, lo que provoca una mayor pérdida de líquido a través del sudor, especialmente cuando son expuestos a temperaturas elevadas por largos períodos de tiempo.^{26,46}

La causa de esta anomalía en el sudor de los pacientes con FQ, es precisamente debida a la presencia de los canales CFTR defectuosos en los epitelios de las glándulas

sudoríparas. Normalmente las estructuras proximales de las glándulas o acinos glandulares, secretan de manera activa líquido isotónico, en comparación con el líquido extracelular normal, en el lumen glandular. Conforme este líquido se acumula, la secreción primaria avanza a través del conducto hacia las partes distales de la glándula, que son impermeables al agua, donde el cloruro de sodio es selectivamente reabsorbido, mediante el canal CFTR, provocando que la composición final del sudor sea hipotónica con respecto a la secreción primaria. Esta reabsorción de cloruro está dañada y provoca una alteración en el gradiente electroquímico que impide de igual manera la reabsorción de sodio, causando una elevación de cloruro de sodio en el sudor.^{37,55}

Las pérdidas excesivas de cloro, sodio y agua a través del sudor en pacientes con FQ expuestos a climas cálidos, llevan a una contracción del volumen extracelular. Al igual que en la fisiopatología del Síndrome de Bartter, la contracción provoca una disminución de la filtración glomerular y la estimulación de la secreción de renina por las células de la macula densa, al detectar una menor cantidad de sodio en la luz de los tubulos renales.^{42,43,46} La activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, en consecuencia de la disminución del volumen extracelular provoca el estado de hiperaldosteronismo secundario característico en los pacientes con FQ.²¹ Otras respuestas del organismo a la hipovolemia son la secreción aumentada de hormona antidiurética y la activación del sistema simpático.⁴⁶

El hiperaldosteronismo secundario, similar al ocurrido en el Síndrome de Bartter, ocasiona un aumento de la reabsorción renal de sodio, cloro y agua en el túbulo colector y asimismo causa la secreción aumentada de potasio e hidrogeno, lo que contribuye a al desarrollo de alcalosis metabólica hipoclorémica, hipokalémica e hiponatrémica.^{42,45,46}

Aunque el estado hipovolémico es muy importante para la fisiopatología del síndrome, en realidad el factor más crucial para el desarrollo de estas anomalías es la alta pérdida de cloruro en el sudor. La depleción de cloruro se refleja en la disminución de la concentración urinaria del ion lo que promueve la actividad del intercambiador de cloruro/bicarbonato basolateral localizado en las células intercaladas tipo B del conducto colector cortical, el cual perpetúa la alcalosis metabólica reabsorbiendo el bicarbonato e incrementando la concentración intracelular tubular del cloro.^{26,56}

La disminución del apetito y de la ingesta de líquidos en estos pacientes conduce a una deshidratación mayor que a su vez provoca el aumento de la reabsorción secundaria de sodio, cloruro, agua y bicarbonato en el túbulo proximal renal. Esto también disminuye la liberación de sodio en las porciones distales de la nefrona, de esta manera contrarrestando la pérdida de sodio mediante su ahorro renal.²⁸

Una vez desarrollada la hipopotasemia se genera un desbalance en el gradiente electroquímico intracelular, provocando un aumento en la negatividad intracelular, lo que incrementa la reentrada de iones hidrogeno y sodio desde el medio extra al intracelular a favor del gradiente eléctrico, agravando la alcalosis. La hipopotasemia, junto con las alteraciones electrolíticas, provoca la incapacidad de concentración renal contribuyendo al trastorno metabólico.²⁸

Otro factor que puede contribuir en la fisiopatología del síndrome especialmente en los pacientes que presentan desnutrición, es la presencia de hipoalbuminemia, ya que la albúmina es un ácido débil no volátil, su disminución implicaría una contribución adicional a la alcalosis metabólica.^{57,58,59}

2.2.4.4 Manifestaciones clínicas

El SPB en FQ se puede presentar en forma aguda y crónica. Los signos clásicos de deshidratación no siempre suelen ser tan pronunciados en los pacientes con FQ en comparación con personas sin esta enfermedad. Estos signos característicos tales como palidez, retardo del llenado capilar, turgencia de la piel disminuida, falta de lágrimas, mucosas secas, ojos hundidos y taquicardia se presentan en ambos casos pero suelen ser más pronunciados en el caso del desarrollo agudo de SPB.^{26,46,59}

Tanto en su presentación aguda como crónica, el SPB se asocia a infecciones respiratorias, sudoración excesiva, hipertermia, episodios de vómitos, exposición a altas temperaturas, hipovolemia, irritabilidad, hipoactividad y falta de apetito, si bien estas condiciones se manifiestan con mayor frecuencia en la forma aguda. La tendencia a presentar recidivas de estos episodios es más prominente en la presentación aguda. En la presentación crónica a diferencia de la aguda, la historia de la manifestación de los síntomas es más sutil e inespecífica, debido a la adaptación que tienen a la condición. Otro factor que es más característico de esta presentación es el fallo de medro. En ambos casos los pacientes tienden a presentar presión arterial normal o baja.^{11,26,28,46}

En algunos estudios se describen tres patrones o formas de presentación del SPB que son: como una crisis aislada y única en la niñez, patrón recurrente episódico y patrón crónico. La crisis única y aislada se describe que puede ocurrir sin la presencia de ninguna otra manifestación de FQ, que resuelve con una hidratación adecuada. El patrón de episodios recurrentes se reporta más frecuentemente y se ha asociado a infecciones respiratorias, en algunos casos en pacientes colonizados por *Pseudomona*, así como con síntomas gastrointestinales. Los pacientes presentan hallazgos de laboratorio compatibles con deshidratación y además, se reporta que

antes de manifestar SPB padecieron exacerbaciones respiratorias. El tercer patrón se ve en pacientes que inicialmente presentan fallo de medro como hallazgo inicial y no presentan signos de deshidratación.^{11,46}

Estos patrones son compatibles con la clasificación aguda y crónica del síndrome, ya que los primeros dos patrones son episodios agudos y el tercero corresponde a un episodio crónico. Los pacientes con FQ ingieren menos líquidos y electrolitos de los que pierden, por lo que sufren de deshidratación aunada a la pérdida anormalmente mayor de electrolitos por el sudor, cuando se exponen a temperaturas calientes o realizan actividades físicas. Los niños más pequeños con FQ que no tienen la capacidad de hidratarse como la tiene un niño más grande, o que es alimentado con lactancia materna o fórmula con bajos contenidos de sal, desarrollan la condición de depleción de volumen, que cuando es persistente de manera crónica y sutil se presenta como un paciente clínicamente estable y sin signos de deshidratación.^{26,28,46}

La depleción crónica de cloruro de sodio en la FQ puede contribuir a la falla de medro constantemente observada en estos pacientes. El retraso en el crecimiento está muy fuertemente asociado a la enfermedad pulmonar y a las deficiencias pancreáticas características de FQ. Sin embargo a pesar de ser tratados con suplementos pancreáticos y dietas hipercalóricas, como es el tratamiento convencional en FQ, el fallo de medro ha sido reportado de manera frecuente en SPB.^{1,24,26,46}

Se ha especulado que debido a las anomalías electrolíticas y la contracción de volumen que presentan estos pacientes podría provocar que el moco secretado en los pulmones se espese aún más de lo que ya está en la FQ y por esta razón pueden estar más predispuestos a infecciones respiratorias.²⁶

Otras de las complicaciones que suelen ocurrir en SPB son los espasmos musculares y convulsiones debido a la disminución de la concentración de calcio ionizado por la alcalosis metabólica. También pueden desarrollar hipoventilación como consecuencia de la disminución de impulsos respiratorios, predisponiendo a los pacientes a presentar atelectasias e insuficiencia respiratoria. Cuando la alcalosis metabólica es grave el gasto cardiaco suele disminuir, las resistencias vasculares periféricas se incrementan y pueden ocasionarse arritmias cardiacas refractarias. De igual manera otra complicación es el íleo metabólico que suele empeorar el SPB.^{46,57,60}

El síndrome se ha asociado a mutaciones con función parcial, superior al 10% de actividad del canal CFTR, siendo esta la razón de que pueden ocurrir en pacientes que no presentan insuficiencia pancreática y en los que el compromiso pulmonar no es severo. Por esto no es

inusual que se pueda identificar el SPB en pacientes adultos con FQ y con pocas manifestaciones respiratorias. En los casos en los que la actividad proteica es menor al 5% es más probable encontrarse con el cuadro clínico más típico de FQ.^{28,49,59,61}

2.2.4.5 Diagnóstico y hallazgos de laboratorio

Los hallazgos de laboratorio más importantes en el síndrome son las alteraciones acido-base y de electrolitos. Uno de estos es la alcalosis metabólica, definida como un pH igual o superior a 7.45, con la presencia de exceso de álcalis en sangre, es decir, un nivel de bicarbonato superior a 24 mmol/L, sin la presencia de insuficiencia respiratoria, de manera que se excluiría una alcalosis metabólica compensatoria en respuesta al trastorno respiratorio. La hiponatremia, definida como un nivel de sodio sérico menor a 135 mmol/l y la hipocloremia con un nivel menor o igual a 99 mmol/l constituyen otras dos alteraciones importantes en el síndrome.^{25,28,29} Otra de las alteraciones electrolíticas frecuentemente manifestadas es la hipopotasemia definida con un valor menor o igual a 3.4 mmol/l.²⁶

Los valores de renina y aldosterona circulantes suelen encontrarse elevados en los pacientes tanto en su presentación aguda como crónica, pero estos exámenes sólo se han realizado en una minoría de los pacientes que se han presentado en la literatura.²⁶ Otros exámenes que se han encontrado alterados en ellos son los concernientes a la función renal, ya que han evidenciado retención de nitrógeno de urea y creatinina en los casos agudos del síndrome, es decir los que son asociados a una deshidratación más pronunciada.^{26,46}

En los casos de alcalosis metabólica, junto con estas alteraciones, especialmente en niños en quienes este trastorno es infrecuente, la búsqueda de la etiología se realiza analizando el comportamiento del cloruro urinario como se comentó anteriormente. Se han descrito diferentes formas de evaluarlo, siendo una de estas la brecha aniónica urinaria, en la cual se utiliza el cloruro que se elimina en la orina y cuando la brecha tiene un valor positivo implica que la pérdida de cloro en la orina es normal o baja.²⁸ Otro método es a través de una medición de cloruro en orina aislado, en el cual el nivel de cloruro debajo de 20 mEq/L, indica una respuesta renal adecuada a la alcalosis tal y como se describe en el diagnóstico del Síndrome de Bartter, de manera que este nivel bajo de cloro implica que las pérdidas de cloruro no son renales y que existe depleción de volumen.^{28,47,59,62,63} Por el contrario cuando se encuentra un nivel urinario de cloro por arriba de 40 mEq/l, puede determinarse que las pérdidas son renales y compatibles con Síndrome de Bartter o Gitelman.⁴⁶ Una forma que también puede ser útil para diferenciar entre el Síndrome de Bartter y SPB es mediante la fracción de excreción cloro que es $>1.5 \times 10^{-2}$ en el primer caso y es $< 0.5 \times 10^{-2}$ en FQ y otras condiciones en el que la reabsorción renal es adecuada.²⁶

En pacientes que presentan displasia broncopulmonar, que manifiestan enfermedad pulmonar crónica y alcalosis metabólica, el diagnóstico suele ser más complicado porque es común que al recibir un tratamiento con diuréticos tiazídicos o de asa, pueden perder cloro urinario, y por esta razón desarrollar SPB. En pacientes con antecedente de prematuridad, se puede dificultar la toma de muestra para realizar electrolitos en sudor debido a que no presentan una sudoración suficiente, por lo que es recomendada la realización de la prueba de tripsinógeno inmunoreactivo o de diferencia de potencial nasal.²⁸

Otro método de evaluación que se ha descrito para SPB en FQ es la diferencia de iones fuertes (DIF), en la cual se realiza una resta entre los cationes fuertes y los aniones fuertes ($[Na^+] + [K^+] - [Cl^-]$), cuyo valor normal se encuentra en un rango de 38 a 42 mEq/l. Un valor disminuido es consistente con una acidosis metabólica y un valor aumentado se corresponde a una alcalosis metabólica, en la cual juega un papel importante la elevación de los iones hidroxilo y bicarbonato y la consecuente disminución de la concentración del ion cloruro por su manejo a nivel renal. En el caso de estos pacientes la DIF se encuentra elevada debido a la pérdida de cloruro por el sudor, y puede ser utilizada como un marcador para evaluar la evolución del cuadro.^{28,47}

Es imprescindible considerar el SPB como una presentación posible de FQ por lo que es necesario realizar la prueba de electrolitos en sudor en pacientes con alcalosis metabólica con hipoelectrolitemia para descartar FQ.^{22-24,59-63} Considerando que en el Síndrome de Bartter los electrolitos en sudor son normales y la reabsorción renal es inadecuada, la alteración de los electrolitos en sudor es una prueba diagnóstica para diferenciar entre SPB por FQ y Síndrome de Bartter.²⁴

2.2.4.6 Tratamiento

El manejo de estos pacientes consiste en hidratación adecuada, la corrección del trastorno hidroelectrolítico y la supresión del agente causal. Es por esto que en los casos agudos es necesario corregir la hipovolemia, el déficit de cloruro de sodio y asimismo el potasio si este fuera necesario, por medio de soluciones parenterales ricas en sodio, cloro y potasio. Se ha descrito en estos pacientes un manejo similar al que se le da a pacientes con estenosis hipertrófica del píloro, siendo una solución con glucosa al 5%, con 80 mmol/l de cloruro de sodio y con 15 a 25 mmol/l de cloruro de potasio.^{26,64} La resucitación con fluidos es difícil de ser calculada y evaluada clínicamente en estos pacientes, por lo que se ha recomendado el cálculo mediante la severidad de la alcalosis metabólica, pues la administración de 10 ml/kg de peso corporal reduce en 3 mmol/l la concentración de bicarbonato sérico. La administración de líquidos se recomienda hasta que se normalicen los valores de electrolitos séricos o mediante la evaluación de la alcalosis

metabólica y el uso de la DIF para ver la evolución clínica.^{26,28,64} Asimismo se ha descrito la utilización de solución salina para la resucitación con líquidos en estos pacientes y cuando presentan hiponatremia severa (<120 mmol/l).^{28,56}

En los pacientes con FQ y deshidratación severa asimismo por sudoración, diarrea y/o vómitos en los cuales hay difícil acceso venoso, pueden utilizarse sales de rehidratación oral ya sea por vía oral o por sonda nasogástrica. Se han descrito dos tipos especiales de soluciones para rehidratación oral en SPB por FQ. La primera se compone de 6 g/l de NaCl, 1.5 g/l de KCl y 111 mmol/l de glucosa, siendo una solución adecuada para proveer un aporte extra de sodio sin presentar ninguna base como el citrato o bicarbonato de sodio que contienen las sales de rehidratación oral habituales, ya que estas bases contribuyen a empeorar la alcalosis metabólica. Otra solución descrita se compone a base de arroz, conteniendo 6 g/l de NaCl, 1.5 g/l de KCl y 50 g/l de arroz cocido en polvo. Ambas fórmulas son sencillas y se adaptan mejor a los pacientes con SPB y FQ que requieren ser rehidratados por vía oral.^{28,65}

Los pacientes con la presentación crónica de SPB deben ser suplementados con 3 mmol/kg de peso corporal de sal diariamente y la dosis debe ser aumentada a 5 – 6 mmol/kg diarios ante situaciones como exposición a clima caliente, calefacción de casas excesiva y actividades deportivas. Otra medida importante que es importante para el tratamiento en los pacientes crónicos es mejorar el estado nutricional, con el cual los electrolitos séricos se ven beneficiados, sin embargo en pacientes con un trastorno crónico severo un periodo extra de reposición enteral o parenteral puede ser requerido. Es asimismo imprescindible indicar a los pacientes con FQ evitar la exposición al calor como prevención de SPB debido a que puede presentarse a pesar de la suplementación extra de cloruro de sodio.^{26,28,29,46,65}

2.3 Marco geográfico

El estudio se llevó a cabo en el municipio de Río Hondo, el cual pertenece departamento de Zacapa. Se localiza al este de la cabecera departamental, a una altitud de 184 msnm en su cabecera municipal. De acuerdo con el Instituto Nacional de Estadística (INE), tiene una extensión territorial de 458.09 Km² colinda al norte con el municipio de El Estor (Izabal), al sur con los municipios de Zacapa y Estanzuela, al este con el municipio de Gualán y al oeste con el municipio de Teculután. Se localiza a 14 Km de la cabecera departamental y 142 Km de la ciudad capital. Su clima suele ser cálido en el sector del valle y templado en la región montañosa, con una temperatura anual de 27.2° C, teniendo una mínima de 20.5°C y una máxima de 33.9°C. Sin embargo, cabe mencionar que en años anteriores, la misma oscilaba entre los 18 y los 22°C.⁶⁶

En adición a ello, se ha descrito la existencia de un fenómeno de olas de calor, el cual se refiere a los episodios de temperaturas anormalmente altas. En Guatemala, estas suelen presentarse durante los meses de marzo a mayo y uno de los departamentos más afectados es Zacapa.¹²

De acuerdo con el último censo realizado en el año 2018 por el INE, la población del municipio es de 21 434 habitantes. De los cuales, el 48.14% son hombres (10 319) y el 51.86% restante mujeres (11 115). Entre ellos, 27.44% corresponde a la población entre 0 a 14 años (5881), el 64.70% entre 15 a 64 años (13 868) y el 7.86% con 65 o más años (1685).⁶⁷

2.4 Marco institucional

El presente estudio se realizó en el Centro de Recuperación Nutricional Liberty, perteneciente a la ONG de beneficio social Esperanza de Vida, localizada en el kilómetro 146.5, carretera al Atlántico, aldea Llano Verde, Río Hondo, Zacapa. La institución fue fundada en el año 1987 por Carlos Vargas, siendo su misión la unión de personas para salvar vidas en Guatemala, con la visión de rescatar a las futuras generaciones de Guatemala y el mundo mediante la práctica del Evangelio, ayudando al prójimo. Su objetivo es nunca satisfacer una necesidad física sin satisfacer una necesidad espiritual.^{15,16}

El Centro de Recuperación Nutricional Liberty es de referencia y su área de acción abarca los departamentos de Zacapa, Chiquimula, Izabal, el Progreso, Alta y Baja Verapaz, Jalapa, Jutiapa y Guatemala. Por esta razón a este centro llegan referidos pacientes de centros y puestos de salud así como del Hospital Regional de Zacapa, instituciones judiciales y de la Secretaría de Seguridad Alimentaria y Nutricional (SESAN). También se ingresan pacientes que son rescatados por la institución de situaciones que ponen en peligro su vida, mediante la búsqueda activa de casos por un promotor social quien se encarga de la identificación de niños con problemas de desnutrición en aldeas de difícil acceso. Una vez referidos los casos de este tipo, se coordina con un equipo de médicos, enfermeras, nutricionistas y trabajadoras sociales el rescate de los pacientes.^{15,16}

En el Centro se ingresan pacientes con todo tipo de desnutrición, quienes llevan un seguimiento mensual luego de ser egresados. Son ingresados pacientes con patologías como síndrome nefrótico, síndrome convulsivo, cardiopatías, FQ, artritis idiopática juvenil, síndrome de antifosfolípidos entre otros que pueden ser la causa primaria de desnutrición. Estos pacientes también llevan seguimiento, tratamiento y evaluación conjunta de enfermedades asociadas y de desnutrición. Dentro de la institución se realizan algunos estudios de laboratorio y si no se cuenta con el equipo o reactivos necesarios son financiados en centros de diagnóstico privados por

medio de la ONG. Asimismo todos los estudios de imágenes son realizados en centros privados.^{15,16}

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

Caracterizar a los pacientes con Síndrome de Pseudo-Bartter y Fibrosis Quística en el Centro de Recuperación Nutricional Liberty, en Río Hondo, Zacapa en el período de tiempo comprendido entre enero del 2014 a diciembre de 2019.

3.2 Objetivos específicos

3.2.1 Describir las características sociodemográficas de los pacientes.

3.2.2 Describir las características clínicas de los pacientes.

3.2.3 Describir los hallazgos de laboratorio de los pacientes.

4. POBLACIÓN Y MÉTODOS

4.1 Enfoque y diseño de investigación

4.1.1 Enfoque
Cuantitativo.

4.1.2 Diseño
Serie de casos transversal retrospectiva.

4.2 Unidad de análisis y de información

4.2.1 Unidad de análisis
Datos clínicos, sociodemográficos y de laboratorio registrados en los expedientes clínicos de los pacientes.

4.2.2 Unidad de información
Expedientes clínicos los pacientes con Síndrome de Pseudo-Bartter y Fibrosis Quística en el Centro de Recuperación Nutricional Liberty, en Río Hondo, Zacapa en el período de tiempo comprendido entre enero del 2014 a diciembre de 2019.

4.3 Población y muestra

4.3.1 Población
Pacientes con diagnóstico de Síndrome de Pseudo-Bartter y Fibrosis Quística en el Centro de Recuperación Nutricional Liberty, en Río Hondo, Zacapa en el período de tiempo comprendido entre enero del 2014 a diciembre de 2019.

4.3.2 Muestra
Se trabajará con el total de la población

4.4 Selección de sujetos a estudio

4.4.1 Definición de caso
Paciente ingresado con diagnóstico de Fibrosis Quística en expediente clínico, con dos pruebas de cloruros en sudor positivas que tengan valor de cloruro mayor o igual a 60 mEq/L y con diagnóstico o impresión clínica de Síndrome de Pseudo-Bartter en expediente clínico.

4.5 Definición y operacionalización de las variables

4.5.1 Variables

Macrovariable	Microvariable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Criterios de clasificación
Características sociodemográficas	Edad	Tiempo que ha vivido una persona.	Edad en años o meses registrada en el expediente clínico.	Numérica discreta	Razón	<ul style="list-style-type: none"> • Meses
	Sexo	Condición orgánica que distingue a los individuos en masculinos y femeninos.	Sexo registrado en el expediente clínico.	Categórica dicotómica	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Masculino • Femenino
	Etnia	Comunidad humana definida por afinidades raciales, lingüísticas, culturales, entre otros.	Etnia consignada en el expediente clínico.	Categórica Policotómica	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Ladino/mestizo • Xinca • Garífuna • Maya • Otros
	Lugar de origen	Lugar donde una persona nació.	Lugar de procedencia registrado en el expediente clínico.	Categórica policotómica	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Departamentos de Guatemala
	Residencia	Lugar donde una persona reside.	Dirección domiciliar registrada en el expediente clínico.	Categórica Policotómica	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Departamentos de Guatemala
	Mes de presentación	Mes en el que ocurrió el episodio de SPB	Fecha en la que ocurrió el episodio de SPB documentada en los exámenes de laboratorio, notas de evolución e ingreso en el expediente clínico.	Categórica policotómica	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Enero • Febrero • Marzo • Abril • Mayo • Junio • Julio • Agosto • Septiembre • Octubre • Noviembre • Diciembre

Características clínicas	Estado de hidratación	Estado de los fluidos corporales concernientes al líquido intracelular y extracelular.	Tomado de las impresiones clínicas consignadas en el expediente clínico considerando la presencia de uno o más de los siguientes signos como deshidratación: el tiempo de llenado capilar prolongado, ojos hundidos, resequedad de mucosas, irritabilidad y turgencia de la piel disminuida.	Categórica dicotómica	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Deshidratado ▪ Hidratado
	Temperatura de la piel	Es la temperatura medida a nivel periférico que, a diferencia de la central, aumenta y desciende con la temperatura del entorno.	Valor establecido en los signos vitales iniciales del expediente clínico durante el episodio de SPB.	Numérica continua	Intervalo	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Grados Celsius (°C)
	Exposición a temperaturas ambientales elevadas	Situación en la que el paciente haya permanecido en un lugar con clima caliente, o exceso de vestimenta, previo al episodio de SPB.	Dato referido por el paciente y documentado en el expediente clínico.	Categórica dicotómica	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sí ▪ No
	Vómitos	Expulsiones violentas por la boca del contenido del estómago.	Dato registrado en el expediente clínico previo al ingreso o durante la estadía del paciente durante el episodio de SPB.	Categórica dicotómica	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Si ▪ No
	Diarrea	Deposición, tres o más veces al día (o con una frecuencia	Dato registrado en el expediente clínico	Categórica dicotómica	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Si ▪ No

		mayor que la normal para la persona) de heces sueltas o líquidas.	previo al ingreso o durante la estadía del paciente durante el episodio de SPB			
	Presión arterial	Fuerza de la sangre al empujar contra las paredes de las arterias.	Valor consignado en los signos vitales al inicio del expediente clínico durante el episodio de SPB.	Numérica discreta	Razón	<ul style="list-style-type: none"> ▪ mm/Hg
	Colonización Bacteriana	Formación de colonias o grupos compactos del mismo tipo de bacterias.	Diagnóstico establecido en expediente clínico confirmado por cultivos de esputo positivos, previo, durante o posterior al episodio de SPB.	Categórica policotómica	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>P. aeruginosa.</i> ▪ <i>S. aureus.</i> ▪ Otros ▪ No colonizado
	Insuficiencia pancreática exocrina	Incapacidad del páncreas de producir y/o transportar enzimas digestivas.	Se obtuvo a partir del diagnóstico más reciente consignado en el expediente clínico.	Categórica dicotómica	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sí ▪ No
	Sospecha inicial de Síndrome de Bartter.	Impresión clínica de Síndrome de Bartter previo al diagnóstico de FQ.	Impresión clínica establecida en el expediente clínico.	Categórica dicotómica	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sí ▪ No
	Episodio de SPB como primera manifestación de FQ	Diagnóstico de Síndrome de Pseudo-Bartter previo al diagnóstico de FQ y en ausencia de neumonía y/o sintomatología respiratoria	Dato recabado a partir de la historia documentada en el expediente clínico.	Categórica dicotómica	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Sí ▪ No
	Talla	Estatura o altura de las personas.	Valor medido y registrado en el expediente clínico.	Numérica continua	Razón	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Metros

	Peso corporal	Medida de la fuerza con la que la tierra atrae un cuerpo.	Valor medido y registrado en el expediente clínico.	Numérica continua	Razón	▪ Kg
	Estado nutricional	Condición del organismo que resulta de la relación entre las necesidades nutritivas individuales y la ingestión, absorción y utilización de los nutrientes contenidos en los alimentos.	Estado nutricional consignado en el expediente clínico, según patrones de crecimiento infantil establecidos por la OMS.	Categoría policotómica	Ordinal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Desnutrición aguda severa ▪ Desnutrición aguda moderada ▪ Desnutrición aguda leve ▪ Normal ▪ Sobrepeso ▪ Obesidad
Hallazgos de laboratorio	pH	Es la medida de acidez o alcalinidad de la sangre, siendo el logaritmo en base 10 de la concentración de hidrogeniones en el plasma sanguíneo.	Valor de pH medido en gases sanguíneos tomados durante el episodio de SPB y consignados en el expediente clínico.	Numérica continua	Intervalo	▪ Valor numérico correspondiente al logaritmo.
	Concentración de bicarbonato en sangre (HCO_3^-)	Concentración de bicarbonato en el suero sanguíneo a partir de una gasometría.	Valor de bicarbonato medido en gases sanguíneos tomados durante el episodio de SPB y consignados en el expediente clínico.	Numérica continua	Razón	▪ mEq/L
	Presión parcial de CO_2 (pCO_2)	Es la presión que genera el CO_2 disuelto en sangre debido al movimiento aleatorio de sus moléculas, siendo determinado por su concentración y por el	Valor de pCO_2 medido en gases sanguíneos tomados durante el episodio de SPB y consignados en el expediente clínico.	Numérica discreta	Razón	▪ mmHg

		coeficiente solubilidad de dicho gas.				
	Concentración sérica de potasio (K ⁺)	Concentración de potasio en el suero sanguíneo.	Valor medido de potasio en sangre tomado durante el episodio de SPB y registrado en el expediente clínico.	Numérica continua	Razón	▪ mEq/L
	Concentración sérica de cloruro (Cl ⁻ S)	Concentración del ion cloruro en el suero sanguíneo.	Valor medido de cloruro en sangre tomado durante el episodio de SPB y registrado en el expediente clínico.	Numérica continua	Razón	▪ mEq/L
	Concentración sérica de sodio (Na ⁺)	Concentración de sodio en suero sanguíneo.	Valor medido de sodio en sangre tomado durante el episodio de SPB y registrado en el expediente clínico.	Numérica continua	Razón	▪ mEq/L
	Concentración de cloruro en orina (Cl ⁻ U)	Concentración de ion cloruro medidos en una muestra al azar en orina.	Valor medido de cloruro en orina tomado durante el episodio de SPB y registrado en el expediente clínico.	Numérica continua	Razón	▪ mEq/L
	Nitrógeno de urea en sangre (BUN)	Concentración de nitrógeno de urea en suero sanguíneo.	Valor medido de nitrógeno de urea en sangre tomado durante el episodio SPB y registrado en el expediente clínico.	Numérica continua	Razón	▪ mg/dL
	Creatinina sérica (CrS)	Concentración de creatinina en sangre.	Valor medido de creatinina sérica tomado durante el episodio de SPB y	Numérica continua	Razón	▪ mg/dL

			registrado en el expediente clínico.			
	Albúmina sérica	Concentración de albúmina en sangre.	Valor medido de albúmina sérica tomado durante el episodio de SPB y registrado en el expediente clínico.	Numérica continua	Razón	▪ g/dL
	Concentración de cloruro en sudor	Concentración de cloruro en sudor mediante la utilización de iontoforesis, siendo positiva con un valor mayor o igual a 60 mEq/l.	Valores medidos de cloruro en sudor en dos pruebas tomadas en dos días diferentes independientemente del momento del episodio de SPB y registrados en el expediente clínico.	Numérica continua	Razón	▪ mEq/L

4.6 Recolección de datos

4.6.1 Técnicas

Se realizó una revisión de los expedientes clínicos de los pacientes de los cuales se extrajeron los datos por medio de una ficha de cotejo con las variables que se estudiaron.

4.6.2 Procesos

- Etapa 1: Elaboración de anteproyecto.
- Etapa 2: Presentación y aprobación de anteproyecto a la Coordinación de Trabajos de Graduación (COTRAG) de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala.
- Etapa 3: Elaboración de protocolo de investigación.
- Etapa 4: Revisión de protocolo por parte de asesor y revisor.
- Etapa 5: Solicitud y autorización para llevar a cabo la investigación en el Centro de Recuperación Nutricional Liberty, en la ONG Esperanza de Vida, Río Hondo, Zacapa.
- Etapa 6: Presentación de protocolo de investigación a la COTRAG para revisión
- Etapa 7: Revisión y aprobación de protocolo por la COTRAG.
- Etapa 8: Presentación de protocolo de investigación a Comité de Bioética en Investigación en Salud de la Facultad de Ciencias Médicas de la USAC para revisión y aprobación de la investigación.
- Etapa 9: Aval del Comité de bioética para la realización del trabajo de campo.
- Etapa 10: Inicio de trabajo de campo en el Centro de Recuperación Nutricional Liberty, en la organización esperanza de vida, Río Hondo, Zacapa; la actividad se realizó en una oficina de la organización Esperanza de vida que se encuentra aislada del área de pacientes ingresados en el Centro de recuperación Nutricional, donde se permitió el acceso a los expedientes de pacientes con FQ. El ingreso a las instalaciones fue con el uso de mascarilla N95, procediendo a la revisión de los expedientes clínicos de los pacientes con los criterios de inclusión para la investigación, extrayendo la información por medio de la boleta de recolección de datos.
- Etapa 11: Tabulación, descripción y análisis de los datos recolectados
- Etapa 12: Elaboración de informe final.

4.6.3 Instrumentos

Boleta de Recolección de datos (Ver Anexo 1): El instrumento elaborado con el fin de recolectar los datos del estudio está conformado por un encabezado, con el responsable del

mismo, el No. De boleta y el registro clínico del paciente. El resto está estructurado en tres secciones con los siguientes ítems:

Sección I: Características sociodemográficas

- Edad
- Sexo
- Etnia
- Lugar de origen
- Residencia
- Mes de presentación

Sección II: Características clínicas

- Estado de hidratación
- Temperatura de la piel
- Exposición a temperaturas ambientales elevadas
- Vómitos
- Diarrea
- Presión arterial (PA)
- Colonización bacteriana
- Insuficiencia pancreática exocrina (IPE)
- Sospecha inicial de Síndrome de Bartter
- Episodio de SPB como primera manifestación de FQ
- Talla
- Peso corporal
- Estado nutricional

Sección III: Hallazgos de laboratorio

- pH
- Concentración de bicarbonato en sangre (HCO_3^-)
- Presión parcial de CO_2 (pCO_2)
- Concentración sérica de potasio (K^+)
- Concentración sérica de cloruro (Cl^- S)
- Concentración sérica de sodio (Na^+)
- Concentración de cloruro en orina (Cl^- U)
- Nitrógeno de urea en sangre (BUN)
- Creatinina sérica (Cr S)
- Albúmina sérica
- Concentración de cloruro en sudor

4.7 Plan de procesamiento y análisis de datos

4.7.1 Plan de procesamiento de datos

Se realizó una revisión de expediente clínico de los pacientes incluidos en el estudio, obteniendo mediante la boleta de recolección de datos las variables previamente definidas concernientes a las características sociodemográficas, clínicas y hallazgos de laboratorio. Se ordenaron manualmente las boletas de recolección y se elaboró una base de datos en el programa Microsoft Excel®, en el cual, en la primera columna se registraron los números de boleta correspondientes, las columnas siguientes correspondieron a cada variable investigada, colocando en el encabezado el nombre de cada variable y codificando las mismas para un mejor manejo de la información.

Variable	Codificación	Categoría	Código
Edad	edad		
Sexo	sexo	Femenino	1
		Masculino	2
Etnia	etnia	Ladino/Mestizo	1
		Xinca	2
		Garífuna	3
		Maya	4
		Otros _____	5
Lugar de origen	lugorig	Alta Verapaz	1
		Baja Verapaz	2
		Chimaltenango	3
		Chiquimula	4
		Guatemala	5
		El Progreso	6
		Escuintla	7
		Huehuetenango	8
		Izabal	9
		Jalapa	10
		Jutiapa	11
		Petén	12
		Quetzaltenango	13
		Quiché	14
		Retalhuleu	15
		Sacatepequez	16
		San Marcos	17
		Santa Rosa	18
		Sololá	19
		Suchitepequez	20
		Totonicapán	21
		Zacapa	22
Lugar de residencia	lugresid	Alta Verapaz	1
		Baja Verapaz	2
		Chimaltenango	3
		Chiquimula	4

		Guatemala	5
		El Progreso	6
		Escuintla	7
		Huehuetenango	8
		Izabal	9
		Jalapa	10
		Jutiapa	11
		Petén	12
		Quetzaltenango	13
		Quiché	14
		Retalhuleu	15
		Sacatepequez	16
		San Marcos	17
		Santa Rosa	18
		Sololá	19
		Suchitepequez	20
		Totonicapán	21
		Zacapa	22
Mes de presentación	mepresent	Enero	1
		Febrero	2
		Marzo	3
		Abril	4
		Mayo	5
		Junio	6
		Julio	7
		Agosto	8
		Septiembre	9
		Octubre	10
		Noviembre	11
		Diciembre	12
Estado de hidratación	esthidrat	Hidratado	1
		Deshidratado	2
Temperatura de la piel	temperatur		
Exposición a temperaturas ambientales elevadas	extempelev	Sí	1
		No	2
Vómitos	vomitos	Sí	1
		No	2
Diarrea	diarrea	Sí	1
		No	2
Presión arterial	pasist		
	padiast		
Colonización bacteriana	colonbact	<i>P. aeruginosa.</i>	1
		<i>Staphylococcus aureus.</i>	2
		Otros	3
		No colonizado	4
Insuficiencia pancreática exocrina	insufpanex	Sí	1
		No	2
Sospecha inicial de Síndrome de Bartter	inixbarr	Sí	1
		No	2
Episodio de SPB como primera manifestación de FQ	epispbxfq	Sí	1
		No	2
Talla	talla		
Peso corporal	peso		

Estado nutricional	estadnutri	Desnutrición aguda severa	1
		Desnutrición aguda moderada	2
		Desnutrición aguda leve	3
		Normal	4
		Sobrepeso	5
		Obesidad	6
pH	ph		
HCO ₃ ⁻	bicarb		
pCO ₂	ppdioxcarb		
K ⁺	potasio		
Na ⁺	sodio		
Cl ⁻ sérico	clserico		
Cl ⁻ urinario	clurina		
BUN	bun		
Creatinina sérica	creatser		
Albúmina sérica	albumser		
Concentración de cloruro en sudor	clorsuduno	Prueba No. 1	
	clorsudos	Prueba No.2	

La información recabada en las boletas de datos fue ingresada en la base de datos, posteriormente se elaboraron tres tablas para presentar los resultados en las que se incluyeron las macro variables correspondientes a las características sociodemográficas, clínicas y los hallazgos de laboratorio, respectivamente.

La primera tabla responde al primer objetivo de la investigación e incluye a las características sociodemográficas que resumen de manera general a la población y se incluyeron todas las variables que están contenidas en el cuadro de definición y operacionalización. Las variables categóricas fueron representadas con frecuencias y porcentajes, las numéricas fueron presentadas con medidas de tendencia central y dispersión.

La segunda tabla responde al segundo objetivo de la investigación y se construyó con las características clínicas. Las variables fueron presentadas de igual manera que en la primera. La tercera tabla atañe al tercer objetivo de la investigación y presenta los hallazgos de laboratorio. Todas las variables en esta tabla fueron presentadas con media y desviación estándar debido a que todas son numéricas.

4.7.2 Plan de análisis de datos

Se realizó un análisis descriptivo univariado para estudiar las variables sociodemográficas, clínicas y los hallazgos de laboratorio. Para el análisis de variables numéricas se utilizaron medidas de posición, de tendencia central y dispersión; para las variables categóricas se utilizaron frecuencias y porcentajes, empleando el programa Microsoft Excel®.

Se compararon los datos recabados con la literatura para evidenciar las diferencias y similitudes entre los mismos casos de la institución y los antecedentes que existen en las investigaciones que se han realizado sobre la presentación de Síndrome de pseudo-Barter asociado con Fibrosis Quística.

4.8 Alcances y límites de la investigación

4.8.1 Obstáculos

- Alerta epidemiológica por prevalencia de casos con Covid-19 en el periodo asignado para realizar trabajo de campo, para lo cual se cumplió con el protocolo de seguridad del Centro de Recuperación Nutricional, incluyendo el uso de equipo de protección personal y el límite de áreas físicas en los que se llevó a cabo el trabajo de campo, el cual fue indicado por la ONG.

4.8.2 Alcances

- Tamaño de la población: siendo una población tan pequeña debido a que el Síndrome de Pseudo-Bartter es poco estudiado en el país, no es posible realizar generalizaciones acerca de los casos que se presentan en el estudio. Sin embargo, la información recabada es valiosa debido a que no existen casos reportados del síndrome en el país.
- Falta de estudios previos de investigación sobre el tema: No existen muchos estudios sobre este síndrome y la mayoría de los existentes son también estudios de series casos con pocos sujetos o reportes de un solo caso.
- Siendo este el primer estudio en el que se presenta esta manifestación de Fibrosis Quística en Guatemala permite dar a conocer la presencia de este síndrome en el país y la realización de nuevos estudios de mayor evidencia científica, dado el desconocimiento del síndrome a nivel nacional y el hecho que es una presentación atípica de la enfermedad. El valor teórico del estudio es importante ya que generó nuevos conocimientos sobre la Fibrosis Quística en Guatemala.

4.9 Aspectos éticos de la investigación

4.9.1 Principios éticos generales

- Respeto por las personas: Se conservó la confidencialidad de los pacientes, absteniéndose de publicar datos personales que se encuentren en los expedientes que fueron revisados, resguardando la identidad y el anonimato de los sujetos de investigación.

- Beneficencia: No se atentó contra la integridad de los involucrados, por el contrario, se presentó la información para promover investigaciones que generen nuevo conocimiento para beneficiar a los pacientes que presentan FQ y SPB.
- Justicia: No hubo fines políticos ni de lucro en esta investigación, ni se realizaron juicios sociales de los datos obtenidos.

4.9.2 Pautas éticas internacionales CIOMS

Tomando en cuenta el diseño y la metodología del estudio, este cumple con las siguientes pautas éticas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas:

- Pauta 1. Valor social y científico y respeto de los derechos
El presente estudio cumple con esta pauta ya que la información generada es novedosa, puesto que no se han reportado casos de SPB y FQ en Guatemala hasta el momento. Esto en parte debido a la baja frecuencia con la que estos se presentan. Sin embargo las características de Guatemala y de la región de oriente del país son propicias para que la FQ se presente de esta manera. Aunque la población sea pequeña, estos casos cumplen con requisitos para ser presentados como una serie de casos y su publicación permite conocer nuevos aspectos de esta enfermedad en el país, de manera que el estudio tiene valor social debido a lo que representa para las pacientes con FQ en el oriente del país y de igual forma cuenta con valor científico debido a que el diseño de la investigación es el más adecuado para presentar este tipo de casos. Asimismo, se respetaron los derechos y bienestar de los pacientes, ya que no se realizó ningún tipo de procedimiento en ellos ni se presentaron datos de identificación, por lo que la identidad de los pacientes quedó resguardada.
- Pauta 2. Investigación en entornos de escasos recursos.
Los resultados obtenidos de la investigación se compartirán con el Centro de Recuperación Nutricional Liberty, el cual recibe pacientes referidos de distintos puestos y centros de Salud, así como del Hospital Regional de Zacapa, de manera que el conocimiento generado pueda utilizarse para diagnosticar de manera oportuna a los pacientes.
- Pauta 3. Distribución equitativa de beneficios y cargas en la selección de individuos y grupos de participantes en una investigación.
Los pacientes que se seleccionaron para ser incluidos fueron todos los pacientes que hayan presentado FQ y SPB asociado dentro de la institución, de manera que no se excluyeron a pacientes por su sexo, raza, etnia o situación económica. La distribución justa de los beneficios de la salud se cumple porque todos los pacientes que puedan

presentarse con estas condiciones patológicas pueden beneficiarse del conocimiento generado.

- Pauta 4. Posibles beneficios individuales y riesgos de participar en la investigación.

Se cumple esta pauta ya que no hubo riesgos para los sujetos que fueron incluidos en la investigación ni para el investigador y sí hay beneficios individuales y generales de la investigación, pues se tiene información nueva sobre FQ lo que permite nuevas estrategias para su diagnóstico, así como información epidemiológica nueva que permitirá la inversión por parte del Estado para la atención de los pacientes con esta enfermedad. De manera que el valor social y científico de la investigación es importante.

- Pauta 12. Recolección, almacenamiento y uso de datos en una investigación relacionada con la salud.

Los datos recolectados con fines clínicos, aunque en su momento no hayan sido obtenidos con consentimiento informado para futuras investigaciones, al igual que lo establecido en la pauta 10, puede dispensarse del consentimiento informado ya que la investigación no habría sido factible pues es inviable contactar a los sujetos de estudio, tiene un valor social importante y la investigación no supuso riesgos para los sujetos de la investigación, pues se mantuvo el anonimato de los pacientes, cumpliendo con la confidencialidad.

- Pauta 17. Investigación con niños y adolescentes.

Se cumple con esta pauta ya que el estudio implicó únicamente la revisión de registros clínicos que no representaron ningún riesgo para los sujetos de investigación, puesto que se mantuvo el anonimato de los niños incluidos en el estudio.

4.9.3 Categorías de riesgo

Esta investigación corresponde a categoría I (sin riesgo) ya que únicamente se utilizaron datos colocados en los expedientes clínicos, sin realizar ningún tipo de daño a los pacientes.

5. RESULTADOS

Se revisaron 13 expedientes de pacientes con FQ que se ingresaron en el Centro de Recuperación Nutricional Liberty en el período de tiempo comprendido entre enero de 2014 y diciembre de 2019, de los cuales ocho fueron catalogados como síndrome de pseudo-Bartter. Se realizó una revisión de los expedientes clínicos de los pacientes utilizando el instrumento de recolección de datos y los resultados obtenidos a través del análisis estadístico descriptivo son presentados en esta sección.

Tabla 5.1 Características sociodemográficas de pacientes con SPB asociado a FQ del Centro de Recuperación Nutricional Liberty, enero 2014 a diciembre 2019.

N = 8	
Características Sociodemográficas	
Edad en meses	
Mediana	6
Rango IQ*	5 –10.5
Sexo (%)	
Femenino	3 (37.50)
Masculino	5 (62.50)
Etnia (%)	
Ladino/mestizo	8 (100.00)
Lugar de origen (%)	
Chiquimula	2 (25.00)
El Progreso	1 (12.50)
Zacapa	5 (62.50)
Lugar de residencia (%)	
Chiquimula	2 (25.00)
El Progreso	1 (12.50)
Zacapa	5 (62.50)
Mes de presentación (%)	
Abril	3 (37.50)
Mayo	1 (12.50)
Julio	2 (25.00)
Septiembre	1 (12.50)
Octubre	1 (12.50)

*Rango intercuartil

Tabla 5.2 Características clínicas de pacientes con SPB asociado a FQ del Centro de Recuperación Nutricional Liberty, enero 2014 a diciembre 2019.

N = 8

Características clínicas	
Estado de hidratación (%)	
Deshidratado	8 (100.00)
Temperatura de la piel en ° C (media ± DE)	37.7 ± 0.6
Exposición a temperaturas elevadas (%)	
Sí	8 (100.00)
Vómitos (%)	
Sí	5 (62.50)
No	3 (37.50)
Diarrea (%)	
Sí	1 (12.50)
No	7 (87.50)
Presión arterial en mm Hg (media ± DE)	
Sistólica	85 ± 12
Diastólica	52 ± 8
Colonización bacteriana (%)	
P. aeruginosa	2 (25.00)
Otros	1 (12.50)
No colonizado	5 (62.50)
Insuficiencia pancreática exocrina (%)	
Sí	2 (25.00)
No	6 (75.00)
Sospecha inicial de Síndrome de Bartter (%)	
Sí	4 (50.00)
No	4 (50.00)
Episodio de SPB como primera manifestación de FQ (%)	
Sí	4 (50.00)
No	4 (50.00)
Talla en metros (media ± DE)	
	0.72 ± 0.27
Peso en Kg	
Mediana	4.98
Rango IQ	4.28 – 5.81
Estado nutricional (%)	
Desnutrición aguda severa	4 (50.00)
Desnutrición aguda moderada	2 (25.00)
Desnutrición aguda leve	1 (12.50)

Tabla 5.3 Hallazgos de laboratorio de pacientes con SPB asociado a FQ del Centro de Recuperación Nutricional Liberty, enero 2014 a diciembre 2019.

N = 8	
Hallazgos de laboratorio (media \pm DE)	
pH	7.58 \pm 0.06
HCO ₃ ⁻ en mEq/l	39.51 \pm 8.58
pCO ₂ en mm Hg	42.50 \pm 7.14
K ⁺ en mEq/l	2.53 \pm 0.43
Na ⁺ en mEq/l	125.94 \pm 5.86
Cl ⁻ S en mEq/l	80.08 \pm 7.19
Cl ⁻ U en mEq/l	12.70 \pm 2.68
BUN en mg/dl	15.22 \pm 13.07
Cr S* en mg/dl	0.54 \pm 0.28
A S** en g/dl	4.42 \pm 0.24
Concentración de cloruro en sudor en mEq/l	
Prueba No. 1	102.63 \pm 18.11
Prueba No. 2	101.83 \pm 13.21

*Creatinina sérica

**Albúmina sérica

6. DISCUSIÓN

Se revisaron 13 expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de FQ que ingresaron en el período de tiempo estipulado, de los cuales ocho cumplieron con la definición de caso para ser incluidos en el estudio. Estos ocho representan el 61.5% de todos los pacientes con FQ atendidos en la institución. Dicho porcentaje es mayor que la prevalencia de SPB presentada en la literatura previa que oscila entre 12 y 16.5%.^{25,50}

La edad de los pacientes del estudio presenta una distribución no normal. Por esta razón se utilizó mediana y cuartiles para el análisis de la variable. El dato correspondiente a la posición del cuartil 1 (Q1) es 5 meses, el cuartil 2 (Q2 y mediana) corresponde a 6 meses, el cuartil 3 (Q3) a 10.5 meses y el Q4 corresponde a 128 meses. El rango intercuartil es de 5.5 meses y se encuentra entre 5 y 10.5 meses, que representa al 50% central de esta población. Esto se explica ya que el paciente No. 6 contaba con 128 meses de edad durante el episodio de SPB y en los siete pacientes restantes (87.5%), la edad no fue mayor a 12 meses. Este hallazgo es similar a otros estudios publicados sobre SPB y FQ ya que Vilotijević-Dautović y Stojanović publicaron una serie de 5 casos en 2015 en la que cuatro de ellos se presentaron con edades entre 3 y 5 meses y medio, y un paciente tenía 17 meses.⁷

Otras investigaciones en las que se han presentado varios pacientes muestran datos similares, como el estudio publicado por Yalcin, et al. en el que la edad media del primer episodio de SPB fue de 4 meses.²⁵ Fustik et al publicaron un estudio en el que el rango de edades fue de 2 a 6 meses de edad.⁵⁰ Scurati-Manzoni, et al.²⁶ presentaron en 2013 una revisión bibliográfica sistemática en la que tres cuartas partes de los pacientes que tuvieron las manifestaciones correspondientes a SPB y FQ eran < 2.5 años. Esta es hasta el momento la investigación en la que más pacientes se han analizado (262). En esta misma investigación mencionan el caso de un adolescente que se presentó con SPB y FQ, sin embargo no es frecuente encontrarlo en pacientes mayores a 4 años.²⁶ En el presente estudio solo el paciente No. 6 presentó una edad mayor, pero su cuadro clínico fue diferente al resto.

Hubo predominio del sexo masculino con 62.5% (5) de la población estudiada en comparación con el sexo femenino, 37.5% (3). La población del estudio es pequeña, sin embargo, este dato es compatible con los datos presentados por Scurati-Manzoni, et al. en los que se presenta una razón de masculino/femenino de 1.67.²⁵ Otras investigaciones concluyeron que no había una diferencia significativa entre la afección al sexo masculino o al sexo femenino, como Yalcin, et al.²⁶ Dahabreh, et al. y Fustik et al.⁵⁰

En cuanto a la etnia de los pacientes, todos fueron identificados como ladino/mestizos. El 62.5% de los pacientes (5) fueron originarios y residentes de Zacapa, el 25% (2) de Chiquimula y el 12.5% (1) del Progreso. El SPB no ha mostrado tener una mayor prevalencia con respecto a las diferentes razas dentro de la población que padece FQ. La FQ por su parte sí ha demostrado ser más frecuente en poblaciones de raza blanca. En los últimos 500 años en Latinoamérica han ocurrido mezclas entre varias etnias y se observan descendencias de españoles y portugueses, como en Guatemala² siendo este el caso de la población ladina/mestiza del país. La población en los departamentos de Zacapa, Chiquimula y El Progreso es mayoritariamente de etnia ladina/mestiza y de ascendencia europea.¹⁶ Por esta razón no es extraño que existan casos de FQ con base en las características etnográficas de estos departamentos.

Muchos estudios han reportado que estos episodios ocurren en los meses de verano.^{7,9,11,17,21-24,59,60} Sin embargo otros han presentado resultados que indican que el SPB en FQ no tiene predilección por alguna época específica del año como Yalcin, et al. quienes presentaron 29 casos que se registraron en Turquía desde mayo de 1992 hasta noviembre de 2002.²⁵ Un factor importante en estos pacientes es el clima caliente de dicho país, ya que tal como lo presentaron Sismanlar, et al. en 2019, el SPB se encontró en el 10% de todos los pacientes en el Registro Nacional de Fibrosis Quística de Turquía.⁵⁴ Datos similares presentados por Fustik, et al. evidencian que en la población estudiada por ellos, no hubo una mayor cantidad de casos durante los meses de verano, pero en este estudio, de los pacientes que se presentaron con postración por calor, algunos sí se presentaron en verano y los que se presentaron en invierno estuvieron expuestos a altas temperaturas como cuartos con calefacción alta o exceso de ropa.⁵⁰

Todos los departamentos de los que provenían los pacientes en este estudio se ubican en la región nororiental de Guatemala. Este país se caracteriza por una temporada climática seca y una de mayor precipitación, pero los departamentos de oriente presentan una mayor aridez que los demás, con tendencia a sequías prolongadas y alzas en la temperatura. En consecuencia, presentan recurrentemente olas de calor en los meses de marzo a mayo. El 50% de los pacientes se presentaron en estos meses, siendo tres de ellos en abril (37.5%) y uno en mayo (12.5%) mientras que el otro 50% se presentó en los meses de julio a octubre.¹² De manera que, aunque no hubo una predilección clara por los meses del año, sí se puede afirmar que los episodios ocurrieron en lugares con clima caliente.

Todos los pacientes se presentaron con signos de deshidratación leve a moderada (déficit del 3 -10%) como taquicardia, irritabilidad, letargo, ojos hundidos, disminución o ausencia de lágrimas, llenado capilar prolongado y piel pálida con pérdida de turgencia. Esto es compatible

con la clasificación aguda o sub aguda de los episodios de SPB, ya que aunque ninguno tuvo deshidratación severa, sí presentaron signos visibles con normo o hipotensión, con una presión arterial sistólica media de 85 ± 12 y diastólica de 52 ± 8 , requiriendo tratamiento de reposición hídroelectrolítica.^{11,46} De igual manera habían sido expuestos a temperaturas ambientales elevadas, con una temperatura corporal media de $37.7^\circ \text{C} \pm 0.6$.

A pesar de que todos los casos presentaron deshidratación, no en todos era evidente el origen de las pérdidas de volumen. El 62.5% (5 pacientes) se presentaron con vómitos previos a la realización de exámenes o después. Sin embargo, no eran vómitos tan frecuentes que explicaran por completo la deshidratación. En el caso del paciente 7 que se presentó en el mes de abril no presentó vómitos ni diarrea, pero manifestaba signos de deshidratación con sudoración profusa. Asimismo solo un paciente presentó cuadro de diarrea no profusa asociada a vómitos. (Ver tabla 11.2.2 en el anexo 2)

Entre los factores de riesgo para SPB en pacientes con FQ, están el clima caliente causante de sudoración profusa, enfermedades respiratorias, pancreáticas y gastrointestinales que provoquen vómitos y diarrea.^{7,60} En el estudio presentado por Yalcin, et al. todos los pacientes presentaron vómitos y anorexia durante los episodios de SPB. Estos son síntomas que pueden ocurrir como causa o consecuencia del SPB. Los vómitos pueden ocasionar el SPB, o bien, el trastorno hídroelectrolítico puede ocurrir de manera primaria por pérdidas insensibles y, en ese caso ocasionar los vómitos.²⁵ Fustik, et al. también presenta datos similares en los que el 94% de los pacientes presentó vómitos que agravaron la deshidratación así como los trastornos electrolíticos y acido-base, sin ser necesariamente la causa principal de los episodios.⁵⁰ Otros estudios que se han publicado indican que los pacientes se presentan de manera similar a los sujetos incluidos en esta serie de casos, con vómitos y/o diarrea moderada que no explican del todo el cuadro de deshidratación.^{22,24,26,29,31,59,60,62}

En cuatro de los pacientes (No. 1, 3, 6 y 7) del estudio hubo tendencia a recidiva de los episodios, especialmente en los pacientes 1 y 7 ya que, estos fueron los primeros dos pacientes que se presentaron con este trastorno, previo al diagnóstico de FQ, habiendo sido ingresados en otros hospitales previamente por deshidratación, con mejoría clínica al rehidratarlos y recurrencia sin explicación razonable desde el punto de vista de pérdidas claramente identificables. El resto de los pacientes se presentaron como crisis únicas y aisladas. Ambos tipos de presentaciones son descritas en la literatura.³¹

En el 50% de los casos se sospechó inicialmente de síndrome de Bartter. Siendo así que la paciente No. 7 fue referida a una clínica de Nefrología de un Hospital de 3er nivel de referencia,

en el que estaba siendo manejada como síndrome de Bartter, hasta que desarrollo complicaciones pulmonares y fue diagnosticada con FQ por medio de una prueba de electrolitos en sudor, dos años después del episodio de SPB. Sin embargo al igual que el paciente No.8, ambos pacientes fallecieron antes de realizar la segunda prueba confirmatoria. Tal y como lo indican Scurati-Manzoni, et al. en la revisión sistemática de literatura sobre alcalosis metabólica hipoclorémica, hiponatrémica e hipopotasémica, el síndrome de Bartter ha sido frecuentemente sospechado al presentarse estos episodios en pacientes que hasta el momento no habían sido diagnosticados con FQ, ya que en su estudio encontraron que en 36 pacientes de 262, se había sospechado de síndrome de Bartter, siendo manejados por nefrólogos.²⁶

En esta misma revisión sistemática, Scurati-Manzoni, et al, indican que el 60% de los pacientes desarrollo estos episodios antes de ser diagnosticados con FQ. Lo cual es similar a los datos que se presentan en esta tesis, ya que el 50% de los pacientes desarrollaron SPB antes de ser diagnosticados con FQ. Esta es una consecuencia especialmente de la falta de tamizaje neonatal, ya que no se realiza en forma rutinaria en Guatemala.

Dahabreh, et al. en un estudio publicado en 2013, reportan que el patrón recurrente de síndrome de pseudo-Bartter está asociado con una colonización temprana de *Pseudomonas aeruginosa*, ya que más de la mitad de los pacientes presentados con este patrón tuvieron una colonización más temprana con *Pseudomonas*, en comparación con otros niños con FQ.¹¹ Asimismo Al-Mobaireek, et al. reportaron datos similares, ya que el 67% de los sujetos estudiados en su investigación, estuvieron colonizados con *P. aeruginosa*, a pesar de su corta edad.³¹ En el presente estudio, tres de los pacientes presentaron cultivos positivos en los expedientes. Dos pacientes (25%) presentaron cultivos con crecimiento de *P. aeruginosa*, uno de ellos, el paciente No. 8 lo presentó a los 4 meses de nacido, previo al episodio de SPB, el otro (No. 6) presentaba un cultivo positivo a los 9 años, un año previo al episodio de SPB. En el caso de la paciente No. 7, se encontró un cultivo de lavado bronquial con crecimiento de *Alcaligenes xylosoxidans ssp. xylosoxida* y *Burkholderia cepacia*. No se encontraron cultivos positivos para *P. aeruginosa*, sin embargo hay referencias de otros hospitales en los que se indica que la paciente sí presento colonización con esta bacteria.

La desnutrición es una complicación frecuente de FQ así como el fallo de medro. En los resultados se evidenció que el 50% (4) de los pacientes presentó desnutrición aguda severa, el 25% (2) presentó desnutrición aguda moderada, uno de los pacientes fue catalogado como desnutrición aguda leve y uno como normal. Precisamente fue la desnutrición la razón por la cual los pacientes fueron referidos al Centro de Recuperación Nutricional Liberty y es uno de los

factores importantes a tomar en cuenta. De acuerdo con la historia nutricional de los pacientes, presentaron dificultad para ganar peso en los meses anteriores al episodio, de manera que también presentaron falla de medro, tal y como es reportado en los estudios existentes al respecto.^{22,24-26,29,31,50,59,60,62}

Todos los pacientes se presentaron con alcalosis metabólica con bicarbonato elevado, hipocloremia, hipopotasemia e hiponatremia. Estos datos son compatibles con la literatura existente sobre SPB, con diferencia mínima en los valores cuantitativos, pero siempre en el rango que permite catalogarlos de esta manera.^{22,24-26,29,31,50,59,60,62} (Ver tabla 11.2.4 en el anexo 2).

La concentración de cloruro en orina al azar fue encontrada en los expedientes de cinco pacientes (No. 1, 2, 4, 7 y 8), evidenciándose una media de 12.70 ± 2.68 mEq/L, y puesto que todos se presentaron con un valor menor a 20 mEq/L, este hallazgo permite determinar que las pérdidas de cloruro no eran de origen renal.^{28,47,59,62,63} Todos los pacientes presentaron mejoría clínica con la administración de líquidos isotónicos (SSF al 0.9%) con aporte extra de potasio a 40 mEq/L. Los trastornos hidroelectrolíticos y de equilibrio ácido-base fueron corregidos, lo que implica que la alcalosis era cloruro-sensible. Este tipo de alcalosis se debe a pérdidas no renales de cloruro, ya que cuando sí lo son, las alcalosis son cloruro-resistentes y no se resuelven con la administración de líquidos y electrolitos.⁴⁷

Aunque en tres de los pacientes no se hayan realizado electrolitos en orina, estos no presentaron tubulopatía, ya que su evolución clínica y bioquímica fue adecuada, demostrando una buena respuesta a la administración de líquidos intravenosos. El hallazgo más importante que permite descartar la tubulopatía y confirmar FQ es el valor elevado de cloruro en sudor. Los valores de cloruro en sudor altos evidencian que las pérdidas de cloruro no eran debido a una tubulopatía, sino debido a la disfunción del canal CFTR en las glándulas sudoríparas, ya que los pacientes con síndrome de Bartter no presentan elevación de electrolitos en sudor.^{22-24,59-63}

Scurati-Manzoni, et al. publicaron resultados que indican que el 38% de los pacientes con presentación subaguda de los episodios, presentaron retención de creatinina y nitrógeno de urea en sangre.²⁶ En este estudio, no se evidenció una elevación marcada, pero sí pérdida de la relación. En el 50% (4) de los pacientes (No. 2, 3, 6 y 7) se evidenció un índice de BUN/creatinina elevado (>20), especialmente en el paciente No. 2 el cual presentó un índice de 74.8, indicando que estos pacientes presentaban depleción de volumen.⁶⁸ (Ver tabla 11.2.5 en el anexo 2).

Se encontró el valor de albúmina sérica en seis de los pacientes, presentando una media de 4.42 ± 0.24 g/dL, de manera que, aunque la mayoría se presentó con algún grado de

desnutrición, ninguno presentó hipoalbuminemia, lo que implica que la alcalosis metabólica se manifestó solo como consecuencia de la depleción de volumen y de cloruro, sin que la disminución de albúmina tuviera influencia en el trastorno, como ha sido indicado en otros estudios.^{57,58,59}

El caso del paciente No. 6 fue el único que no tuvo la presentación típica de SPB, comenzando con la edad del paciente de 10 años y 8 meses. Fue el único que se presentó con epigastralgia, irradiada en banda, vómitos abundantes y elevación de las enzimas pancreáticas con amilasa de 335.81 UI/L y lipasa de 367.66 UI/L, adicional al trastorno mencionado de alcalosis metabólica hipoclorémica, hiponatrémica e hipopotasémica. Se le realizó un USG abdominal en el que fue encontrado normal sin hallazgos para pancreatitis, por lo que fue catalogado como pancreatitis leve, que fue el desencadenante de los vómitos y que a su vez en este caso particular, puede considerarse como la causa principal de SPB y la razón de por qué se presentó el trastorno en un paciente con edad atípica.

Entre las fortalezas del estudio se puede mencionar que es la primera investigación en Guatemala en la que se presentan casos documentados de Síndrome de pseudo-Barter asociado a Fibrosis quística, y es la primera vez que se analizan variables como los electrolitos séricos y el pH en esta patología, ya que en ninguna investigación previa habían sido tomados en consideración. De manera que se generó información valiosa, especialmente para las instituciones de salud de la región del oriente del país, que permite considerar la FQ como diagnóstico diferencial en pacientes menores de 1 año de edad que se presenten con alcalosis metabólica hipoclorémica, hipopotasémica e hiponatrémica, con desnutrición y deshidratación clínicamente evidente sin explicación razonablemente manifiesta por pérdidas visibles y/o cuantificables, ya que en estos casos las pérdidas hidrosalinas ocurren a nivel de piel por medio del sudor.

Entre las debilidades del estudio, se puede mencionar el hecho de que son pocos pacientes, por lo que no se puede generalizar las estadísticas a toda la población con FQ de Guatemala, sin embargo, constituye una base para futuras investigaciones y principalmente para la identificación temprana de los casos de FQ sobre la base de un índice de sospecha razonablemente apoyado en datos clínicos, nutricionales y hallazgos de laboratorio asequibles. Otro factor para considerar es el hecho de que en dos pacientes no fue posible contar con una segunda prueba confirmatoria debido a su fallecimiento por complicaciones respiratorias antes de que se realizara la misma.

7. CONCLUSIONES

- 7.1. Los pacientes presentaron una mediana de edad de 6 meses al momento del episodio de SPB, la mayoría de sexo masculino, provenientes de los departamentos de Zacapa, Chiquimula y El Progreso; habiendo ocurrido el 50% de los episodios de SPB en los meses de abril y mayo, y el resto en los meses de julio, septiembre y octubre.
- 7.2. Las características clínicas en la generalidad de los pacientes fueron: deshidratación leve a moderada, con o sin hipotensión arterial, febrícula coincidente con exposición a clima caluroso, así como vómitos no asociados a diarrea. La mayoría de los pacientes no presentó colonización bacteriana ni tampoco insuficiencia pancreática exocrina. En la mitad de los pacientes el Síndrome de Bartter fue una consideración en el diagnóstico diferencial inicial, de igual forma la mitad de los episodios de síndrome de pseudo-Bartter se documentaron como manifestación inicial de Fibrosis quística. Siete pacientes presentaron algún grado de desnutrición aguda asociado al episodio de SPB.
- 7.3. Todos los pacientes presentaron alcalosis metabólica hipoclorémica, hipopotasémica, hiponatrémica y la mitad de ellos presentaron depleción de volumen con base en los índices de BUN/creatinina > 20 . La mayoría presentó concentración baja de cloruro en orina y elevada en el sudor lo cual confirmó que las pérdidas de cloruro fueron no renales, asimismo en la mayoría se encontró concentración de albúmina sérica normal por lo que no influyó en el desarrollo de alcalosis metabólica.

8. RECOMENDACIONES

8.1 Al Centro de Recuperación Nutricional Liberty

- Crear un programa de seguimiento específico para pacientes con Fibrosis quística, ya que la afluencia de pacientes a la institución con este diagnóstico es grande, con el fin de que la atención nutricional y médica sea especializada, pudiendo ser referidos a unidades de tratamiento especializados.
- Realizar la prueba de electrolitos en sudor en pacientes menores de un año de edad que se presentan con desnutrición, deshidratación sin pérdidas evidentes excepto la presencia de vómitos, con alcalosis metabólica hipoclorémica, hipopotasémica, hiponatrémica y con tendencia a presentar recurrencia de estos episodios.
- Dar suplementación extra con cloruro de sodio por vía oral a dosis de 3 a 6 mmol/ kg de peso corporal a todos los pacientes con Fibrosis quística para prevenir el desarrollo de Síndrome de pseudo-Bartter, especialmente en épocas de más calor.

8.2 Al Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social:

- Implementar el cribado neonatal de rutina en el país, ya que el síndrome de pseudo-Bartter en Fibrosis quística es un reflejo del retraso del diagnóstico temprano como en otros países sin este método diagnóstico.

9. APORTES

- Se generó información novedosa acerca de las diferentes formas de presentación de Fibrosis quística en Guatemala, por lo que su valor teórico es importante. La presentación de este estudio de serie de casos aporta una nueva perspectiva sobre la desnutrición aguda y deshidratación especialmente en la región del oriente del país, tomando en cuenta la posibilidad del diagnóstico diferencial de Fibrosis Quística, al publicar los primeros casos de Síndrome de Pseudo-Bartter asociados.
- El estudio remarca la importancia de la suplementación extra de sal que requieren los pacientes con FQ para la prevención de los episodios de síndrome de pseudo-Bartter en los lugares con clima caliente, como la región del oriente del país.
- Se realizó una investigación que abre la puerta y sirve de base para la realización de nuevos estudios de mayor evidencia científica, dado el desconocimiento del síndrome a nivel nacional y el hecho que es una presentación atípica de Fibrosis Quística.
- Aunque no puede generalizarse ni concluirse definitivamente, este estudio implica que la región del oriente de Guatemala presenta casos de FQ y podría presentar más casos de los que han sido identificados debido al subdiagnóstico de la enfermedad.
- El estudio mostró una forma de presentación de Fibrosis quística que es característica de países en los que el diagnóstico es tardío, lo que deja en evidencia la necesidad de la implementación del cribado neonatal de rutina y aporta evidencia que permite considerar la inversión por parte del sistema de salud en el cribado neonatal para detectar los casos a tiempo.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Egan ME, Green DM, Voynow JA. Fibrosis quística. En: Kliegman RM, Stanton B, StGeme III JW, Schor NF, editores. Nelson tratado de pediatría. 20 ed. Barcelona: Elsevier; 2016: Vol.2 p. 2196-2211.
2. Castillo Alfaro MF, Orellana Aragón CV, López Gramajo CJ, Ordoñez Quiroa SJG. Caracterización genética, epidemiológica y clínica de pacientes pediátricos y adolescentes con fibrosis quística [tesis Médico y Cirujano]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; 2018.
3. Bosia JD, D'Ascenzo MV, Girotti CV, Barán E, Granero NR, Hendriksen B, et al. Fibrosis quística como enfermedad en la adultez. Acta Gastroenterol Latinoam [en línea]. 2018 [citado 27 Feb 2020]; 48(1): 29-34. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=199355697021>
4. Ibarra Gonzalez I, Gutierrez Morales G, Vela Amiela M, Castillo Mogel JA, Herrera Pérez LA, Caamal Parra G, et al. Retos y oportunidades en la implementación del tamiz neonatal para fibrosis quística. Acta Pediatr Mex [en línea]. 2018 [citado 27 Feb 2020]; 39 Suppl 1: S35-S46. Disponible en: <https://ojs.actapediatrica.org.mx/index.php/APM/article/view/1720/1101>
5. López Gómez RA. Análisis del tratamiento y pronóstico de pacientes menores de 12 años con diagnóstico de fibrosis quística atendidos en el departamento de pediatría del hospital Roosevelt en el período de enero de 1987 a diciembre de 1997 [tesis Médico y Cirujano]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; 1998.
6. Leal Navas VHM, García Gramajo MS, Archila Nuñez BIP, Samayoa Galvez EA, Morales Morales MO, García Guzmán ME, et al. Cribado neonatal básico de hipotiroidismo congénito, hiperplasia adrenal congénita fenilcetonuria, fibrosis quística y galactosemia [tesis Médico y Cirujano]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de ciencias médicas; 2016.

7. Vilotijević-Dautović G, Stojanović V. Pseudo-Bartter's syndrome in patients with cystic fibrosis: A case series and review of the literature. *Srp Arh Celok Lek* [en línea]. 2015 [citado 12 Feb 2020]; 143(11-12): 748-51. doi: <https://doi.org/10.2298/SARH1512748V>
8. Matsunoshita N, Nozu K, Shono A, Nozu Y, Jun Fu X, Morisada N, et al. Differential diagnosis of Bartter syndrome, Gitelman syndrome, and pseudo-Bartter/Gitelman syndrome based on clinical characteristics. *Genet Med* [en línea]. 2016 [citado 27 Feb 2020] 18: 180–188. doi: <https://doi.org/10.1038/gim.2015.56>
9. Tanigasalam V, Naranje K, Ahuja R, Pandita A, Gupta G. Hot summer shines light on diagnosis of pseudo-Bartter syndrome. *Indian J Pediatr* [en línea]. 2019 [citado 12 Feb 2020]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12098-019-03136-7>
10. Poli P, De Rose DU, Timpano S, Savoldi G, Padoan, R. Should isolated pseudo-Bartter syndrome be considered a CFTR-related disorder of infancy? *Pediatr Pulmonol* [en línea]. 2019 [citado 27 Feb 2020]; 54: 1578- 1583. doi: <https://doi.org/10.1002/ppul.24433>
11. Dahabreh MM, Najada AS. Pseudo-Bartter syndrome, pattern and correlation with other cystic fibrosis features. *Saudi J Kidney Dis Transpl* [en línea]. 2013 [citado 27 Feb 2020]; 24: 292-296. Disponible en: <http://www.sjkdt.org/text.asp?2013/24/2/292/109579>
12. Bardales Espinoza WA, Castañón C, Herrera Herrera JL. Clima de Guatemala, tendencias observadas e índices de cambio climático. En: Castellanos EJ, Paiz-Estévez A, Escibá J, Rosales-Alconero J, Santizo A, editores. Primer reporte de evaluación del conocimiento sobre cambio climático en Guatemala [en línea]. Guatemala: Editorial Universitaria UVG. 2019 [citado 12 Feb 2020]; p. 20-39. Disponible en: <https://sgccc.org.gt/wp-content/uploads/2019/07/1RepCCGuaCap2.pdf>
13. Mehta G, Milan M, Mehta A. Cystic fibrosis across Europe: EuroCareCF analysis of demographic data from 35 countries. *J Cyst Fibros* [en línea]. 2010 [citado 29 Feb 2020]; (9): 5-21 Disponible en: <https://bit.ly/2QaeOui>

14. Yao Y, Feng XL, Xu BP, Shen KL. Pseudo-Bartter Syndrome in a chinese infant with cystic fibrosis caused by c.532G>A Mutation in CFTR. *Chin Med J* [en línea]. 2017 [citado 29 Feb 2020]; 130(22): 2771–2772. doi:10.4103/0366-6999.218015
15. Duarte Ortiz AM. Caracterización Clínica y de laboratorio de la enfermedad de Niemann-Pick [tesis Médico y Cirujano]. Chiquimula: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; 2019.
16. García Sánchez AL. Factores de riesgo asociados al reingreso al Centro de Recuperación Nutricional Liberty [tesis Médico y Cirujano]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; 2016.
17. Kessler WR, Andersen DH. Heat prostration in fibrocystic disease of the pancreas and other conditions. *Pediatrics* [en línea]. 1951 Nov [citado 2 Mar 2020]; 8(5): 648–656. Disponible en: <https://pediatrics.aappublications.org/content/8/5/648>
18. Di San't Agnese PA, Darling RC, Perera GA, Shea E. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas; clinical significance and relationship to the disease. *Pediatrics* [en línea]. 1953 [citado 2 Mar 2020]; 12(5): 549-63. Disponible en: <https://pediatrics.aappublications.org/content/12/5/549>
19. García C, Pérez J. Fibrosis Quística del ayer al hoy. En: Salcedo A, Gartner S, Girón R, García M, editores. *Tratado de fibrosis quística*. Madrid: Justim S.L.; 2012: p. 17-27.
20. Simopoulos A, Lapey A, Boat T, Di Sant' Agnese PA, Bartter FC. The renin-angiotensin-aldosterone system in patients with cystic fibrosis of the pancreas. *Pediatr Res* [en línea]. 1971 [citado 2 Mar 2020]; (5): 626–632. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/pr1971377.pdf?origin=ppub>
21. Williams AJ, McKiernan J, Harris F. Letter: Heat prostration in children with cystic fibrosis. *Br Med J* [en línea]. 1976 Jul [citado 2 Mar 2020]; 2(6030): 297. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1687938/pdf/brmedj00528-0041a.pdf>

22. Beckerman RC, Taussig LM. Hypoelectrolytemia and metabolic alkalosis in infants with cystic fibrosis. *Pediatrics* [en línea]. 1979 [citado 2 Mar 2020]; 63(4): 580-583. Disponible en: <https://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/63/4/580.full.pdf>
23. Davison AG, Snodgrass GJAI. Cystic fibrosis mimicking Bartter's syndrome. *Acta Paediatr Scand* [en línea]. 1983 [citado 3 Mar 2020]; 72(5): 781-783. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1983.tb09814.x>
24. Kennedy JD, Dinwiddie R, Daman-Willems C, Dillon MJ, Matthew DJ. Pseudo-Bartter's syndrome in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* [en línea]. 1990 [citado 3 Mar 2020]; 65(7): 786-787. doi: [10.1136/adc.65.7.786](https://doi.org/10.1136/adc.65.7.786)
25. Yalçın E, Kiper N, Doğru D, Özçelik U, Aslan TA. Clinical features and treatment approaches in cystic fibrosis with pseudo-Bartter syndrome. *Ann Trop Paediatr* [en línea]. 2005 [citado 3 Mar 2020]; (25)2: 119-124. doi: <https://doi.org/10.1179/146532805X45719>
26. Scurati-Manzoni E, Fossali EF, Agostoni C, Riva E, Simonetti GD, Zanolari-Calderari M, et al. Electrolyte abnormalities in cystic fibrosis: systematic review of the literature. *Pediatr Nephrol* [en línea]. 2013 [citado 12 Feb 2020]; 29: 1015-1023. doi: <https://doi.org/10.1007/s00467-013-2712-4>
27. Campañá Cobas NG, Razón Behar R, Duran Álvarez S, Mañalich Coma R, Valdés Mesa M, Hernández Hernández JS. Fibrosis quística que simula un síndrome de Bartter. *Rev Cubana Pediatr* [en línea]. 2008 Dic [citado 3 Mar 2020]; 80(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312008000400010
28. Morales Múnera OL, Villada Valencia JC, Flórez ID, Pineda Trujillo NG. Alcalosis metabólica hipoclorémica como presentación de la fibrosis quística. Informe de dos casos. *Iatreia* [en línea]. 2013 Jul [citado 3 Mar 2020]; 26(3): 356-65. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/1805/180528412011.pdf>
29. Galaviz Ballesteros MJ, Acosta Rodríguez-Bueno CP, Consuelo Sánchez A, Franco Álvarez I, Olalla Mora OI, Vázquez Frias R. Síndrome de pseudo-Bartter como presentación de fibrosis quística con mutación DF508. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* [en

- línea]. 2016 Oct [citado 4 Mar 2020]; 73(5): 331-334. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1665114616301034>
30. García M. Caracterización clínica y epidemiológica de los pacientes pediátricos con fibrosis quística [tesis Médico y Cirujano]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Médicas; 2016.
31. Al-Mobaireek KF, Abdullah AM. Cystic fibrosis in Saudi Arabia: common and rare presentations. *Ann Trop Paediatr* [en línea]. 1995 Dic [citado 4 Jun 2020]; 15(4): 269-72. doi: <https://doi.org/10.1080/02724936.1995.11747782>
32. Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, Macek M, Madge S, Davies JC, et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir Med* [en línea]. 2019 Sept [citado 5 Mar 2020]; 8(1): 65-124. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30337-6
33. Cuppens H. Mutaciones en la fibrosis quística. En: Salcedo A, Gartner S, Girón R, García M, editores. *Tratado de fibrosis quística*. Madrid: Justim S.L.; 2012: p. 49-61.
34. Cystic Fibrosis Mutation Database [en línea]. Canadá: Cystic Fibrosis Centre at the Hospital for Sick Children in Toronto; 1989 [actualizado Abr 2011; citado 9 Mar 2020]. Statistics [aprox. 1 pant.]. Disponible en: <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/StatisticsPage.html>
35. Sharma N, Cutting Gr. The genetics and genomics of cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* [en línea]. 2020 Mar [citado 9 Mar 2020]; 19 Suppl 1: S5-S9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569199319309658#cebibl1>
36. Molano J, Barreiro T. El canal de iones cloruro CFTR. En: Salcedo A, Gartner S, Girón R, García M, editores. *Tratado de fibrosis quística*. Madrid: Justim S.L.; 2012: p. 41-47.
37. Paranjapye A, Ruffin M, Harris A, Corvol H. Genetic variation in CFTR and modifier loci may modulate cystic fibrosis disease severity. *J Cyst Fibros* [en línea]. 2020 Mar [citado 9 Mar 2020]; 19 Suppl 1: S10-S14. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569199319309634>

38. Turcios NL. Cystic fibrosis lung disease: an overview. *Respir Care* [en línea]. 2020 Feb [citado 10 Mar 2020]; 65(2): 233-251. Doi: 10.4187/respcare.06697
39. Singh Vk, Schwarzenberg SJ. Pancreatic insufficiency in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* [en línea]. 2017 Nov [citado 10 Jun 2020]; 16 Suppl 2: S70 – S78. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569199317308135>
40. Salcedo Posadas A, Navarro Merino M. Manifestaciones clínicas. En: Salcedo A, Gartner S, Girón R, García M, editores. *Tratado de fibrosis quística*. Madrid: Justim S.L.; 2012: p. 149-158.
41. Rafeeq MM, Sayed Murad HA. Cystic fibrosis: current therapeutic targets and future approaches. *J Transl Med* [en línea]. Abr 2017 [citado 30 Jun 2020]; 15: 84. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5408469/pdf/12967_2017_Article_1193.pdf
42. Fulchiero R, Seo-Mayer P. Bartter Syndrome and Gitelman Syndrome. *Pediatr Clin North Am* [en línea]. 2019 Feb [citado 26 Mayo 2020]; 66(1): 121-134. Doi: 10.1016/j.pcl.2018.08.010
43. Sreedharan R, Avner E. Síndromes de Bartter/Gitelman y otros trastornos hereditarios del transporte tubular. En: Kliegman RM, Stanton B, St Geme III JW, Schor NF, editores. *Nelson tratado de pediatría*. 20 ed. Barcelona: Elsevier; 2016: Vol.2 p. 2643-2545.
44. Hall J. Guyton y Hall. *Tratado de fisiología médica*. 13 ed. Barcelona: Elsevier; 2016. Capítulo 28. Reabsorción y secreción tubular renal; p. 347-369.
45. Hall J. Guyton y Hall. *Tratado de fisiología médica*. 13 ed. Barcelona: Elsevier; 2016. Capítulo 27. Filtración glomerular, flujo sanguíneo renal y su control; p.335-346.
46. Madrid R, Jorquera P, Jaramillo Y. Síndrome Pseudo-Bartter en paciente pediátrico con fibrosis quística estable. *Neumol Pediatr* [en línea]. 2017 Ene [citado 28 Mayo 2020]; 12(1): 34-36. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-869154?lang=es>

47. Carmody JB, Norwood VF. A clinical approach to paediatric acid-base disorders. *Postgrad Med J* [en línea]. 2012 Mar [citado 28 Mayo 2020]; 88(1037): 143-51. Disponible en: <https://pmj.bmj.com/content/88/1037/143>
48. Priou-Guesdon M, Malinge MC, Augusto JF, Rodien P, Subra JF, Bonneau D, Rohmer V. Hypochloremia and hyponatremia as the initial presentation of cystic fibrosis in three adults. *Ann Endocrinol* [en línea]. 2010 Feb [citado 29 Mayo 2020]; 71(1): 46–50. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ando.2009.11.005>
49. Davé S, Honney S, Raymond J, Flume P. An unusual presentation of cystic fibrosis in an adult. *Am J Kidney Dis* [en línea]. 2005 Mar [citado 01 Jun 2020]; 45(3): 41-4. Disponible en: [https://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(04\)01565-3/fulltext](https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(04)01565-3/fulltext)
50. Fustik S, Pop-Jordanova N, Slaveska N, Koceva S, Efremov G. Metabolic alkalosis with hypoelectrolytemia in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Int* [en línea]. 2002 Jun [citado 01 Jun 2020]; 44(3): 289-92. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1442-200X.2002.01563.x>
51. Yarlagadda S, Zhang W, Penmatsa H, Ren A, Arora K, Naren AP. A young hispanic with c.1646G>A mutation exhibits severe cystic fibrosis lung disease: is ivacaftor an option for therapy? *Am J Respir Crit Care Med* [en línea]. 2012 Oct [citado 1 Jun 2020]; 186(7): 694–696. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3480516/>
52. Salvatore D, Tomaiuolo R, Abate R, Vanacore B, Manieri S, Mirauda MP, et al. Cystic fibrosis presenting as metabolic alkalosis in a boy with the rare D579G mutation. *J Cyst Fibros* [en línea]. 2004 Jun [citado 8 Jun 2020]; 3(2): 135–136. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2004.01.007>
53. Weller F, Wiebicke W, Tümmler B. [Turkish infant with hypoelectrolytemia and metabolic alkalosis as the sole manifestations of a mild form of cystic fibrosis (mutation D110H)]. *Klin Padiatr* [en línea]. 2000 Ene-Feb [citado 8 Jun 2020]; 212(1): 41–43. Disponible en: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-2000-9650?device=mobile&innerWidth=360&offsetWidth=360>

54. Sismanlar Eyuboglu T, Doğru Ersoz D, Cakir E, Cobanoglu N, Pekcan S, Cinel G, et al. P323 Pseudo Bartter syndrome: the most common complication in the Turkish National Cystic Fibrosis Registry. *J Cyst Fibros* [en línea]. 2019 Jun [citado 1 Jun 2020]; 18 Suppl 1: S149. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569199319306162>
55. Quinton M. Cystic fibrosis: lessons from the sweat gland. *Physiology (Bethesda)* [en línea]. 2007 Jun [citado 2 Jun 2020]; 22: 212-225. Doi: <https://journals.physiology.org/doi/full/10.1152/physiol.00041.2006>
56. Luke RG, Galla JH. It is chloride depletion alkalosis, not contraction alkalosis. *J Am Soc Nephrol* [en línea]. 2012 Feb [citado 2 Jun 2020]; 23(2): 204-207. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2011070720>
57. Holland AE, Wilson JW, Kotsimbos TC, Naughton MT. Metabolic alkalosis contributes to acute hypercapnic respiratory failure in adult cystic fibrosis. *Chest* [en línea]. 2003 Ago [citado 5 Jun 2020]; 124(2): 490-493. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369215333298>
58. Omron EM. Metabolic alkalosis and cystic fibrosis. *Chest* [en línea]. 2004 Mar [citado 5 Jun 2020]; 125(3): 1169–1170. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0012369215319693>
59. Aranzamendi RJ, Breitman F, Ascitutto C, Delgado N, Castaños C. Dehydration and metabolic alkalosis: an unusual presentation of cystic fibrosis in an infant. *Arch Argent Pediatr* [en línea]. 2008 Nov [citado 3 Jun 2020]; 106(5): 443-446. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-00752008000500012&lng=en
60. Kintu B, Brightwell A. Episodic seasonal pseudo-Bartter syndrome in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* [en línea]. 2014 Jun [citado 5 Jun 2020]; 15 Suppl 1: S19-S21. doi: <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2014.04.015>

61. Bates CM, Baum M, Quigley R. Cystic fibrosis presenting with hypokalemia and metabolic alkalosis in a previously healthy adolescent. *J Am Soc Nephrol* [en línea]. 1997 Feb [citado 8 Jun 2020]; 8(2): 352–355. Disponible en: <https://jasn.asnjournals.org/content/8/2/352.long>
62. Diaz VE, Donato MA, Dutari JE, Ortega de Brawerman C, Gonzalez L, McCarthy WA, et al. Síndrome de pseudo-Bartter como presentación inicial de fibrosis quística. *Pediatr Panamá* [en línea]. 2017 Sept [citado 7 Jun 2020]; 46(3): 21-29. Disponible en: <http://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/02/877518/2017-46-3-21-29.pdf>
63. Maia C, Garrido A, Carvalho I, Pinto H, Guedes Vaz L, Ferreira G. Pseudo-Bartter syndrome as an initial presentation of cystic fibrosis. *Port J Nephrol Hypert* [en línea]. 2014 Dic [citado 7 Jun 2020]; 28(4): 348-351. Disponible en: <http://www.scielo.mec.pt/pdf/nep/v28n4/28n4a12.pdf>
64. Miozzari HH, Tönz M, von Vigier RO, Bianchetti MG. Fluid resuscitation in infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Acta Paediatr* [en línea]. 2007 Ene [citado 9 Jun 2020]; 90(5): 511–514. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2001.tb00790.x>
65. Yalçın SS, Akça T, Genç O, Celik M, Dogru D, Özçelik U. Modified oral rehydration therapy in a case with cystic fibrosis. *Turk J Pediatr* [en línea]. 2007 Ene – Mar [citado 9 Jun 2020]; 49(1): 102–104. Disponible en: http://www.turkishjournalpediatrics.org/uploads/pdf_TJP_392.pdf
66. Consejo Municipal del Desarrollo. Secretaría de Planificación y Programación de la Presidencia. Plan de desarrollo Río Hondo, Zacapa. [en línea]. Guatemala: SEGEPLAN; 2010 [citado 1 Jul 2020]. Disponible en: <https://www.segeplan.gob.gt/nportal/index.php/departamento-de-zacapa/file/316-pdm-rio-hondo>
67. País. Instituto Nacional de Estadística. Indicadores demográficos del XII Censo Nacional de Población y VII de Vivienda. [en línea]. Guatemala: INE; 2018 [citado 1 Jul 2010]. Disponible en: <https://www.censopoblacion.gt/mapas>

68. Omokaro S. Nefrología. En: Robertson J, Shilkofski N. Manual harriet lane de pediatría. 17 ed. Madrid: Elsevier; 2006: p. 475-502.

11. ANEXOS

11.1 Anexo1: Instrumento: Boleta de recolección de datos

		Universidad de San Carlos de Guatemala Facultad de Ciencias Médicas			
Responsable		Edwin José Oliva Pérez			
No. De boleta		<input type="text"/>			
Registro clínico		<input type="text"/>			
Sección I: Características sociodemográficas					
Edad	___ años ___ meses		Sexo	Femenino <input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/>	
Etnia	Ladino/ Mestizo <input type="checkbox"/> Xinca <input type="checkbox"/> Garífuna <input type="checkbox"/> Maya <input type="checkbox"/> Otros <input type="checkbox"/>		Lugar de origen		
			Lugar de residencia		
Mes de presentación:					
Sección II: Características clínicas					
Estado de hidratación	Hidratado <input type="checkbox"/> Deshidratado <input type="checkbox"/>		Temperatura de la piel	___ . ___ °C	
Exposición a temperaturas ambientales elevadas	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		Vómitos	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
			Diarrea	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
Presión arterial	___ / ___ mm Hg		Colonización bacteriana	<i>Pseudomonas aeruginosa.</i> <input type="checkbox"/> <i>Staphylococcus aureus.</i> <input type="checkbox"/> Otros. <input type="checkbox"/> No colonizado. <input type="checkbox"/>	
Insuficiencia pancreática exocrina	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		Sospecha inicial de Síndrome de Bartter	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	
Episodio de SPB como primera manifestación de FQ	Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		Talla	___ . ___ m	
			Peso corporal	___ . ___ kg	
Estado nutricional					
Desnutrición aguda severa <input type="checkbox"/>	Desnutrición aguda moderada <input type="checkbox"/>	Desnutrición aguda leve <input type="checkbox"/>	Normal <input type="checkbox"/>	Sobrepeso <input type="checkbox"/>	Obesidad <input type="checkbox"/>
Sección III: Hallazgos de laboratorio					
pH		HCO ₃ ⁻		pCO ₂	
K ⁺		Na ⁺		Cl ⁻ sérico	

Cl ⁻ urinario		BUN		Creatinina sérica	
Albúmina sérica					
Concentración de cloruro en sudor			Prueba No. 1		
			Prueba No. 2		

11.2 Anexo 2: Tablas de datos por paciente

Tabla 11.2.1 Características sociodemográficas de pacientes con SPB asociado a FQ del Centro de Recuperación Nutricional Liberty, enero 2014 a diciembre 2019

Paciente	Edad (meses)	Sexo	Etnia	Lugar de origen	Lugar de residencia	Mes de presentación
1	5	Masculino	Ladino/mestizo	Zacapa	Zacapa	Abril
2	12	Masculino	Ladino/mestizo	Zacapa	Zacapa	Mayo
3	6	Masculino	Ladino/mestizo	Zacapa	Zacapa	Julio
4	5	Femenino	Ladino/mestizo	El Progreso	El Progreso	Octubre
5	6	Femenino	Ladino/mestizo	Chiquimula	Chiquimula	Julio
6	128	Masculino	Ladino/mestizo	Zacapa	Zacapa	Septiembre
7	4	Femenino	Ladino/mestizo	Zacapa	Zacapa	Abril
8	10	Masculino	Ladino/mestizo	Chiquimula	Chiquimula	Abril

Tabla 11.2.2 Características clínicas de los pacientes con SPB asociado a FQ del Centro de Recuperación Nutricional Liberty, enero 2014 a diciembre 2019. Primera parte

Paciente	Estado de hidratación	T° C ⁺	Exposición a temperatura ambiental elevada	Vómitos	Diarrea	Presión arterial S/D ⁺⁺	Colonización bacteriana
1	Deshidratado	38.8	Sí	Sí	No	60/40	No colonizado
2	Deshidratado	37.5	Sí	Sí	No	80/40	No colonizado
3	Deshidratado	38.2	Sí	No	No	90/60	No colonizado
4	Deshidratado	37.9	Sí	No	No	88/54	No colonizado
5	Deshidratado	36.9	Sí	Sí	No	80/50	No colonizado
6	Deshidratado	37.2	Sí	Sí	No	100/60	P. aeruginosa
7	Deshidratado	37.2	Sí	No	No	80/50	Otros*
8	Deshidratado	37.5	Sí	Sí	Sí	100/60	P. aeruginosa

⁺Temperatura de la piel

⁺⁺Sistólica/Diastólica

*Cultivo de lavado bronquial con crecimiento de *Alcaligenes xylosoxidans* ssp. *xylosoxida* y *Burkholderia cepacia*

Tabla 11.2.3 Características clínicas de los pacientes con SPB asociado a FQ del Centro de Recuperación Nutricional Liberty, enero 2014 a diciembre 2019. Segunda Parte

Paciente	IPE	Sospecha inicial de síndrome de Bartter	SPB como manifestación inicial de FQ	Talla (metros)	Peso (Kg)	Estado Nutricional
1	No	Sí	Sí	0.63	5.05	Desnutrición aguda severa
2	Sí	No	No	0.7	7.8	Desnutrición aguda leve
3	No	Sí	Sí	0.62	5.15	Desnutrición aguda moderada
4	No	No	Sí	0.6	4.2	Desnutrición aguda severa
5	No	Sí	No	0.55	3.65	Desnutrición aguda moderada
6	Sí	No	No	1.44	31.6	Normal
7	No	Sí	Sí	0.59	4.31	Desnutrición aguda severa
8	No	No	No	0.64	4.9	Desnutrición aguda severa

Tabla 11.2.4 Hallazgos de laboratorio de pacientes con SPB asociado a FQ del Centro de Recuperación Nutricional Liberty, enero 2014 a diciembre 2019.

Paciente	ph	HCO ₃ ⁻	PCO ₂	K ⁺	Na ⁺	Cl ⁻ S	Cl ⁻ U	BUN	Cr S	A S	Concentración de cloruro en sudor	
											Prueba No. 1	Prueba No. 2
1	7.53	35.6	44	3.3	126.2	88.6	13.5	6	0.59	----*	93	120
2	7.62	31.7	31	2.6	132	83	12	37.4	0.50	----*	106	108
3	7.49	34.4	46	2.7	133	81	----*	12.15	0.32	4.78	102	96
4	7.66	37.2	34	2.0	120	73	14	2.8	0.35	4.39	95	77
5	7.51	29.7	38	2.2	127	87	----*	1.402	0.33	4.59	98	107
6	7.60	48.6	50	2.37	126.3	69.1	----*	34.58	1.23	4.14	74	103
7	7.60	42.2	44	3.0	129	88.9	16	19	0.51	4.1	111	----+
8	7.65	56.7	53	2.1	114	72	8	8.41	0.52	4.50	142	----+

*Datos no encontrados en el expediente clínico.

+ Paciente falleció antes de la segunda prueba confirmatoria.

Tabla 11.2.5 Índices BUN/creatinina de pacientes con SPB asociado a FQ del Centro de Recuperación Nutricional Liberty, enero 2014 a diciembre 2019.

N = 8

Paciente	Índice BUN/creatinina
1	10.17
2	74.8
3	37.97
4	8
5	4.24
6	28.11
7	37.25
8	16.17

Fuente: Tabla 11.2.4 anexos