



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**ESCUELA NACIONAL DE ESTUDIOS  
PROFESIONALES "IZTACALA"**

**ESTUDIO DE LA GENETICA POBLACIONAL DE LA  
FIBROSIS QUISTICA EN LAS REGIONES CENTRO  
Y SUR DE MEXICO**

**TESIS PROFESIONAL**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE**

**LICENCIADA EN BIOLOGIA**

**P R E S E N T A**

**ZAIRA ORTIZ SALGADO**

**LOS REYES IZTACALA, ESTADO DE MEXICO**

**1989**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

La mirada penetra,  
extraviada, a través de la ventana.

El misterio acompaña  
su deambular ligero  
vaga

sin descifrar la magia.

ni los sueños, ni los universos  
ni nada.

Luz adentro que se escapa,  
algo queda en los cirios  
para mitigar las faltas:

la esperanza;

el alma crece

la mía

que develo

clandestina y orgullosa

en cuerpo de Mujer;

en mañana... en mar

en el siglo presente

que es decir todo,

queriendo seducir al tiempo

para que colme a los niños

de paz.

Palabra olvidada

hoy quiero que se quede

en la memoria de los

Hombres justos

que pedirán  
por la armonía de Natura.  
He de aferrarme  
al sueño de reencontrarme  
con el paraíso perdido  
con el ... Ser infinito  
para poblarnos siempre...  
Si Nocturno  
nos recorre el cuerpo  
que diga que Somos  
y depare al tiempo  
un rincón de descanso  
como polvo  
sin nostalgia;  
que nuestra huella anuncie  
que seguimos andando  
clavando la mirada  
al infinito  
descifrando otra  
magia  
otro sueño  
y otros  
universos.

Zaira y Juan Carlos

M E X I C O

Primavera del 87

## AGRADECIMIENTOS

A el interés y cuidado que el M. en C. Juan Rivera Cazares concedió a la conducción de esta trabajo, y a la Asociación Mexicana de Fibrosis Quística, especialmente al Dr. José Luis Lezana Fernández quien allanó el camino en la árdua tarea de compilar la información fundamental del mismo, a la colaboración de Corina Blazquez Graf en el diseño y elaboración del material gráfico que se presenta en esta tesis, así como a todas aquellas personas que contribuyeron y apoyaron la elaboración de la misma, extendiendo mi agradecimiento.

## INDICE

INTRODUCCION .....	1
OBJETIVOS .....	12
MARCO TEORICO .....	13
METODOLOGIA .....	21
RESULTADOS .....	25
ANALISIS .....	33
CONCLUSIONES .....	47
BIBLIOGRAFIA .....	49
APENDICE 1 .....	53
APENDICE 2 .....	56

ESTUDIO DE LA GENETICA POBLACIONAL DE LA FIBROSIS QUISTICA EN  
LAS REGIONES CENTRO Y SUR DE MEXICO.

CARACTERIZACION DE LA ENFERMEDAD.

INTRODUCCION.

La Fibrosis Quística (FQ) es reconocida como una entidad clínica específica; su estudio es relativamente reciente: se inicia con los trabajos de la Dra. Dorothy H. Andersen en 1938 (1). Sin embargo en la Alemania medieval se conocían algunas de las manifestaciones al asociar la muerte temprana con la presencia de sabor salado en la piel. En 1945, Farber propuso el nombre de mucoviscidosis para describir la obstrucción de varios conductos glandulares por la presencia de secreciones espesas (2). En 1953 Di Sant' Agnese relaciona la pérdida de cloro y sodio en el sudor de prácticamente todos los pacientes con FQ (2,3).

La Fibrosis Quística es considerada una de las enfermedades genéticas más letal y común en los niños, se presenta predominantemente en poblaciones caucásicas de los Estados Unidos y los países medios de Europa (4). Desde el punto de vista genético la presencia de este padecimiento está determinada por un alelo autosómico, recesivo (5). Fenotípicamente se expresa como la elaboración anómala de varias secreciones exógenas, incluyendo entre ellas elementos pancreáticos y duodenales, los cloruros del sudor y secreciones bronquiales, moco espeso y viscoso tiene consecuencias

particularmente graves, pues hace que los niños afectados sean muy susceptibles a la neumonía (2,5,6).

Los niños afectados nacen necesariamente de dos progenitores con fenotipo normal, pero heterocigos (portadores), y no son descubiertos. La proporción de niños afectados en familias que pueden ser investigadas supera la cuarta parte teórica (6).

Patológicamente se encuentra atrofia y fibrosis de las diversas estructuras glandulares. La deficiencia exócrina pancreática que en un 40% de los pacientes está presente da una mala absorción de grasa, proteínas y vitaminas A, B, E y K, que aunados a los cuadros respiratorios de repetición provoca retraso en el crecimiento y desarrollo (7).

#### INCIDENCIA.

La FQ se encuentra en todas las razas y grupos étnicos. Estados Unidos reporta una frecuencia de afectados de 1:1,500-2,000 recién nacidos vivos (8), se estima que en la población negra de América la incidencia de FQ es de 1:17,000, ocho veces menor que la población caucásica en la misma área (3,4,9,10). Los orientales presentan una menor incidencia de la FQ 1:90,000, al igual que africanos, habiéndose descrito casos aislados en indios americanos (11), poblaciones japonesas, indosasiáticas, malayos y europeos no caucásicos como árabes, judíos, safarditas, hindúes y libaneses (2,5,9). En un estudio hecho en Cuba se detectan de 228 pacientes registrados con FQ

hasta diciembre de 1977 una proporción del 88.58% raza blanca, el 15.35% mulatos y el 3% negros, esto acorde a lo informado en la literatura (12).

En los Sudafricanos de raza blanca se ha reportado una incidencia de 1:5,000-6,000 recién nacidos vivos (13). Una incidencia alta, es la reportada en pacientes con descendencia holandesa en Africa Suroccidental, esto debido tal vez a la alta consanguinidad presente (3). Se a reportado recientemente en U.S.A. una frecuencia para FQ de 1:3,100 para niños de la población india (14). Para Hawaii se estima una incidencia de 1:90,000 para la población oriental (2), en contraste con 1:3,800 (15) para la población de origen caucásico. Estimaciones de la incidencia de la FQ reportadas se dan en el siguiente cuadro.

Incidencia	País	Reporte
1: 8 000	Suecia	1962
1: 3 300	Alemania	1963
1: 2 400	Australia	1965
1: 3 700	E.U.A.	1960
1: 2 400	E.U.A.	1962
1: 1 900	E.U.A.	1962
1: 2 500	E.U.A.	1966
1: 3 000	Inglaterra	1966
1: 2 900	Inglaterra	1967
1: 2 400	Inglaterra	1968

Incidencia	País	Reporte
1: 3 800	Hawaii	1968
1:15 000	Italia	1970
1: 2 600	Checoslovaquia	1967
1: 3 300	Checoslovaquia	1972

Tomado de Harris y Nadler, 1983 (4).

Por extrapolación a partir de las autopsias, Sifontes y cols. (16) han calculado una incidencia de 1:8,000 recién nacidos vivos en Puerto Rico. En Guatemala, López (17) menciona una frecuencia de 0.28 % y Castillo (18) refiere una frecuencia de 1.15% en autopsias para la República Dominicana.

Trabajos en relación a la frecuencia de FQ en México han sido realizados por Corrella y cols. (19) reportando una frecuencia de 0.98%, Armendares (20) menciona otra de 0.64% y María Sestopal (21) una tercer frecuencia intermedia entre las antes mencionadas de 0.46%. Todas revisiones hechas en autopsias, realizandose en hospitales de enseñanza y por tanto de concentración por lo que Armendares menciona como uno de los problemas fundamentales para poder tener un valor de incidencia que se acerque a la realidad por ser obtenidas de muestras sobrerrepresentadas (20).

## GENETICA.

Se ha aceptado generalmente que la Fibrosis Quística es transmitida en forma autosómica recesiva aunque se ha dificultado la explicación de cómo es que se mantiene en un gen letal una frecuencia tan alta, aunque algunos investigadores consideran otras formas de herencia (2,5,22). Se sabe que en los individuos afectados por fibrosis quística los cromosomas autosómicos son morfológicamente normales, y que afecta en igual número a mujeres y hombres, no teniendo relación con el grupo sanguíneo ni con los principales locus de HLA (2). La asociación con otras enfermedades genéticas como la alfa-1-antitripsina, síndrome de Cri Du Chat, síndrome de Kartagener, síndrome de Wiskott-Aldrich y síndrome Down, puede ser atribuida a una simple coincidencia, aunque en los trabajos reportados por investigadores rusos señalan un alta frecuencia de FQ en pacientes con síndrome Down (2).

El mapeo genético por ligamientos de marcadores conocidos a sido en algunos tiempos el único camino para localizar los genes responsables de las enfermedades, en los cuales el defecto bioquímico es desconocido; la localización en particular de la región cromosómica puede ser un importante escalón hacia la clonación del gene defectuoso asignando estrategias terapéuticas.

La localización del gene causante de la FQ es un ejemplo reciente por aprovechar el potencial de los ligamientos, cuya

racionalización es que los genes son físicamente cerrados a cada uno de los otros en el genoma y son probables a ser heredados juntos, así que en los locus conocidos cerca de la enfermedad puede "marcar" a una región cromosomal donde reside el gen defectuoso (23)

A partir de las investigaciones realizadas sobre ligamientos entre marcadores polimórficos (RFLPs) de DNA y el alelo de la FQ se sabe ahora la ubicación de éste en el cromosoma 7, aunque todavía no se sabe con exactitud la banda donde esta contenido, se sugiere en un intervalo de 22-31q entre los marcadores llamados COLIA2 Y TCRB (24,25,26,27,28).

Los individuos heterócigos (portadores) son fenotípicamente normales, asintomáticos, si bien algunos autores han mencionado la alta incidencia de la enfermedad en poblaciones caucásicas, sugiere una ventaja en la reproducción conferida al estado heterócigo, al propiciar una alteración en la composición electrolítica del mucus cervical o semen propiciando un medio más favorable para la fertilización (4) por lo que hace posible la alta incidencia de la FQ.

## DIAGNOSTICO

El diagnóstico se funda en el cuadro clínico y por datos de laboratorio y gabinete exponiéndose en el siguiente cuadro:

	1. Pulmonar
	tos
	disnea
Cuadro clínico	2. Digestivo
	diarrea
	evacuaciones con grasa, abundante
	fétidas.
	3. Deficiente desarrollo somático.
RX	Enfisema
	Bronconeumonias
	Bronquioestasis
Laboratorio	Deficiencia exócrina pancreática
	Elevación de electrolitos en sudor

Aunque el cuadro clínico y radiográfico es bastante característico sigue siendo hasta la fecha el estudio de electrolitos en sudor y en las uñas, un punto clave para el diagnóstico de FQ (7).

La técnica más empleada para investigar los cloruros en el sudor es la de iontoforesis con pilocarpina (29), aunque existen otras como las utilizadas por Warren y cols. (30), en el recién nacido en la cunera. Un nuevo método es el de Gregg y Boucher (31) con inyecciones de metacolina recogiendo el sudor en un molde de plástico y se lee sobre papel impregnado con cromato de plata, un método cualitativo es el de Knights y cols. (32), que se efectúa impregnando un trozo de papel filtro con nitrato de plata y bicromato de potasio quedando listo para utilizarse como impresión digital.

#### ANTECEDENTES

Trabajos realizados sobre la genética poblacional de la FQ son reportados a partir de 1973 por Connealy (33) donde muestra las incidencias que se reportan para los diferentes países para valorar la frecuencia del padecimiento a partir de datos epidemiológicos y del método a partir de la frecuencia en el primer primo, utilizado también para conocer la incidencia del padecimiento. Mostrando las posibles explicaciones de la alta frecuencia de la FQ, explicándola a partir de la deriva génica y por la ventaja del heterócigo, así como de las incidencias reportadas y su diferencia entre poblaciones por Gilbert en 1987 (34).

Importantes avances en la comprensión de la genética de la FQ han ocurrido desde la última revisión realizada por Thompson

en 1980 en el Congreso Internacional de Fibrosis Quística en relación a las perspectivas estadísticas. En América Latina se han publicado muy pocos trabajos específicos sobre la genética de poblaciones de la FQ (19), pero es obvio que a partir de las investigaciones realizadas se trabaje este aspecto al referir frecuencias fenotípicas de aparición en la población en estudio, paso primordial para evaluar el grado de incidencia de una enfermedad. A este respecto debe mencionarse que México no cuenta en la actualidad con una evaluación de tales características que ayuden a valorar la incidencia de esta enfermedad, lo cual es importante, ya que se sabe que existe una gran variabilidad en la incidencia de FQ entre grupos étnicos.

#### IMPORTANCIA DEL ESTUDIO

La importancia de estudiar la genética de poblaciones humanas en el contexto del proceso salud-enfermedad, radica en que contribuye a valorar la magnitud de la incidencia en un padecimiento, así como las posibilidades de su pronóstico en relación al crecimiento de una población.

En México la investigación sobre la genética poblacional de la FQ no se ha desarrollado, a diferencia de otros países como los del norte de América, Inglaterra y Japón, lo cual nos coloca en desventaja, ya que si bien se conoce la magnitud aparente del problema a través del registro de individuos afectados, se desconoce por completo el tamaño del componente poblacional, que

son heterocigos (acarreadores) y por tanto multiplicadores del alelo responsable de la FQ. Razón por la cual es tan importante detectar: 1) la presencia del alelo de la FQ en los portadores; 2) tener una estima de cuántos portadores se espera que existan en la población, y 3) predecir tanto el número de afectados como de nuevos portadores en las siguientes generaciones. En este estudio particularmente atenderemos los aspectos 2 y 3 indicados.

Considerando el caso de México, a partir de los datos proporcionados por la Asociación Mexicana de Fibrosis Quística (AMFQ) se podrán calcular las frecuencias esperadas tanto de individuos afectados como de portadores y evaluar la calidad de la predicción cotejándola con los datos de campo, determinando la magnitud de la desviación de las proporciones genotípicas observadas con respecto a las esperadas según el modelo Hardy-Weinberg.

El estudio que abordamos puede enmarcarse dentro del área de la medicina pública, explícitamente en el estudio epidemiológico, entendiendo la epidemiología como: "El estudio de las determinantes sociales y los factores asociados de riesgo, que producen y distribuyen los estados de salud-enfermedad y otros riesgos sociales en las poblaciones humanas, con el objeto de poder prevenirlos o controlarlos una vez producidos" (35). Sin embargo, en nuestro país observamos la ausencia de el registro de esta información, para el caso de la FQ. El abordaje de la línea de investigación que hemos esbozado

puede avanzar sin que la ausencia de la información referida represente un obstáculo o un vacío en el fundamento de nuestras aproximaciones a este fenómeno; más bien ofrecería elementos fundamentales al estudio epidemiológico.

**OBJETIVOS:****1. PRIMARIOS**

Para los estados ubicados en las regiones centro y sur de México y bajo el modelo Hardy-Weinberg se plantean los siguientes objetivos:

- a) Se realizarán los análisis estadísticos necesarios para estimar la frecuencia del alelo para la fibrosis quística (FQ) con base en los datos proporcionados por la AMFQ.
- b) Se estimará la frecuencia de los individuos afectados (aa), portadores (Aa), y no portadores (AA) de la FQ.
- c) Se estimará el número de afectados y portadores probables para futuras generaciones con base en las estimaciones de los objetivos a y b.

**2. SECUNDARIOS.**

- a) Elaborar una metodología apropiada para la evaluación de la genética de la FQ en las zonas de estudio.
- b) Contribuir de manera decisiva en el conocimiento y comprensión de la problemática de la FQ en México.

## MARCO TEORICO

La genética de poblaciones examina las leyes estadísticas que rigen la transmisión de los genes en las poblaciones a través del tiempo y el espacio, siendo la unidad fundamental de estudio, la frecuencia de los genes, y los procesos de interés, aquellos que influyen la frecuencia de los mismos.

La genética de poblaciones determina como se mantienen constantes las frecuencias génicas e identifica las fuerzas que producen cambios en éstas. Las modificaciones genéticas son muy lentas en su distribución, interferencia y dinamica en la evolución (36), entendida como un cambio de la composición genética de las poblaciones (37).

Los desórdenes monogenéticos en genes dominantes y genes recesivos, son muy escasos. El total de incidencia de desórdenes monogenéticos es de alrededor de 10/1000 recién nacidos, comprendiendo alrededor de 7/1000 para dominantes, 2.5/1000 para recesivos, y alrededor de 0.4/1000 ligados al cromosoma X (38).

Aunque el hombre a podido seleccionar su destino evolutivo debido a su conocimiento. Puede guiar la evolución en la dirección deseada. Lo que no puede hacer es que la evolución se detenga. En poblaciones humanas al igual que cualquier especie con reproducción sexual se presenta una enorme carga de defectos genéticos. Esta carga se va haciendo más pesada al ir transcurriendo el tiempo, como se muestra a partir del estudio

sobre desordenes genéticos en niños y adultos jóvenes de una población americana, de 53/1000 individuos recién nacidos se pronostica que, antes de que cumplan 25 años tengan enfermedades con un importante componente génico. De este total de desordenes el 3.6/1000 son desordenes monogénéticos, los cuales el 1.4/1000 son autosómicos dominantes, y el 1.7/1000 autosómicos recesivos, donde la Fibrosis Quística ocupa el primer lugar de aparición para este tipo de desorden (39). Así la acumulación o disminución en las poblaciones humanas de genes favorables o desfavorables ha de presentar inevitablemente ciertas consecuencias en lo que se refiere a la salud pública y al bienestar general de una sociedad humana.

Una población en el sentido genético, no es sólo un grupo de individuos, sino un grupo reproductivo, y la genética de una población está interesada no sólo en la constitución genética de los individuos, sino también en la transmisión de los genes de una generación a otra, estudiando entonces el comportamiento de la frecuencia de los alelos en tiempo y espacio.

La constitución genética de una población, refiriéndose a los genes que ella lleva, se describe por medio del manejo de frecuencias génicas es decir, por la especificación de los alelos presentes en cada locus o por proporciones de los diferentes alelos en cada locus. La distribución de un grupo estaría totalmente descrita por la proporción o porcentaje de los individuos que pertenecen a cada genotipo, en otras palabras por las frecuencias de los genotipos presentes llamada

frecuencia genotípica. La frecuencia génica de un locus en particular dentro de un grupo de individuos puede ser determinada por conocimiento de frecuencias genotípicas (40).

Dada la relación alélica de recesividad ( $A > a$ ) (donde la expresión de un alelo queda encubierta por otro en un locus determinado) que se presenta en los alelos de la FQ y basándose en la ley de Hardy-Weinberg, que considera una población grande con apareamiento aleatorio, las frecuencias génicas y genotípicas permanecen constantes de generación en generación en ausencia de migración, mutación y selección.

La distribución genotípica para un locus con 2 alelos en una población en equilibrio, estaría dada por:

$$(p+q)^2 = p^2 + 2pq + q^2$$

en donde  $p$  es la frecuencia del alelo normal y  $q$  la frecuencia del alelo recesivo, responsable de la FQ, por tanto utilizando la notación genotípica de recesividad quedaría representada como:

AA, individuos sanos

Aa, individuos portadores no afectados

aa, individuos afectados

donde el problema surge cuando los individuos sanos AA e individuos portadores Aa (no afectados) son indistinguibles en la población y su detección aún no puede evaluarse.

Con base en esto si se conoce la frecuencia de homócigos  $aa$ , es decir número de afectados, la frecuencia del alelo  $a$  se puede estimar como sigue:

$$f(a) = q = \frac{n(aa)}{N}$$

donde  $N$  es el tamaño de la muestra tomada de la población bajo estudio.

Una vez calculada  $q$ , que es la frecuencia de  $a$ ,  $p$  se puede calcular como  $p = 1 - q$ . Con ambas frecuencias se calcula la frecuencia de portadores como  $2pq$ . Todo esto para una población que se encuentre en equilibrio Hardy-Weingber (H-W).

Por lo regular las poblaciones no se encuentran en equilibrio H-W por lo que se tiene que encontrar las razones para ello. Poblaciones en las que se ha evaluado la frecuencia de la F $\theta$  están fuera del equilibrio y esto se puede deber a varias causas entre ellas a que exista cierta heterosis (ventaja del heterócigo). El heterócigo tiene, por término medio, ventajas sobre los homócigos refiriéndose como sobredominancia (con respecto a la dominancia biológica) (41) ya que una tasa de mutación no podría explicar la relativa elevada frecuencia de individuos afectados en ciertas poblaciones de Sudáfrica (42) y Francia (43) incluso se propone que la deriva génica entendida como un proceso de cambio aleatorio, que puede expresarse independientemente del efecto de la selección, ya sea como diferencia en las generaciones sucesivas de una población en un tiempo o como una diferencia

entre grupos contemporáneos de poblaciones emparentadas observadas en un tiempo dado (44), es una fuerza que está directamente involucrada.

#### UBICACION Y CARACTERIZACION DEL AREA DE ESTUDIO.

La República Mexicana se encuentra entre las latitudes  $14^{\circ} 32' 45''$  Sur,  $32^{\circ} 43' 5''$  Norte y entre las longitudes  $86^{\circ} 46'$  Este y  $117^{\circ} 08'$  Oeste, comprendiendo una superficie de 2,022,080 Km . Para el estudio de la Fibrosis Quística, el territorio fue dividido en tres zonas: norte, sur y centro el presente estudio comprenderá los estados contenidos en la zona sur (Campeche, Chiapas, Guerrero, Michoacán, Oaxaca, Quintana Roo, Tabasco, Tlaxcala, Veracruz y Yucatán) y parte de la zona centro (Distrito Federal, México, Morelos, Puebla y Tlaxcala) (ver figura 1).

#### POBLACION

La aceleración del ritmo de crecimiento de la población ha tenido importantes consecuencias demográficas así como fuertes implicaciones económicas y sociales. La estructura de la población del país, que ha sido siempre joven, se ha rejuvenecido en el reciente proceso demográfico: la población menor de quince años representa en la actualidad el 46 % de los habitantes del país. El crecimiento rápido de la población ha propiciado cuantiosos desplazamientos de la misma que afectan la

ZONA DE ESTUDIO.

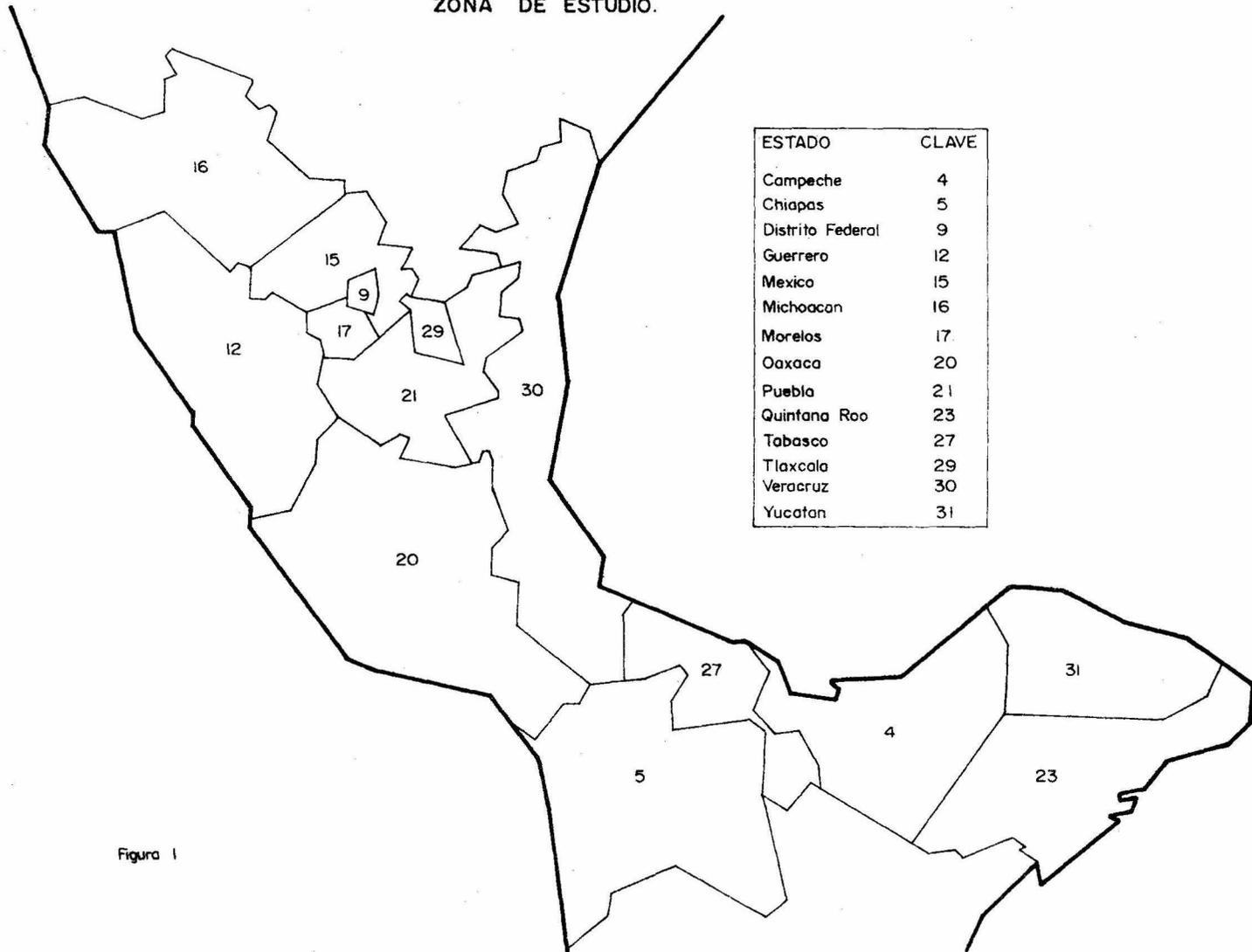


Figura 1

forma en que se distribuyen en el territorio. Se advierte sin embargo, que las desigualdades regionales, en el orden económico, social, político y de recursos se encuentran en la base de este movimiento poblacional.

El análisis de las variables demográficas muestra los innegables avances habidos en el control de su comportamiento. Sin embargo, los niveles de mortalidad aún son elevados, máxime en las edades infantiles, prevaleciendo aún las causas tradicionales de muerte, que son de origen infeccioso y parasitario; además los niveles de fecundidad no indican un significativo control sobre la misma. La desigualdad y/o bajo nivel de los niveles de ingreso, alimentación, ocupación, vivienda, acceso y uso de información y tecnología son factores que están generando la persistencia de un comportamiento demográfico cuya resultante es un crecimiento rápido de la población. El cambio y comportamiento demográficos inciden, además, en el proceso mismo del desarrollo del país, en sus estructuras productivas y de consumo, en el uso y distribución de los recursos y en la organización y conformación de sus instituciones sociales (45).

El siguiente cuadro ilustra aspectos del crecimiento demográfico de los Estados de interés para el presente estudio en el año de 1980 y 1988. A partir de estos datos, se ubica el número poblacional en los estados localizados en la zona de estudio que dan cuenta de su crecimiento y distribución.

ESTADO	1980			1988			H/M	INC %	
	POBLACION	HOMBRES	MUJERES	POBLACION	HOMBRES	MUJERES			
CAMPECHE	420553	209823	210730	1.00	593496	300492	293204	1.02	41
CHIAPAS	2084717	1053577	1031140	1.02	2514556	1264673	1229883	1.04	21
DISTRITO FEDERAL	8831079	4234602	4596477	.92	10314423	5047621	5215650	.97	17
GUERRERO	2109513	1050308	1059205	.99	2551877	1288922	1262955	1.02	21
MEXICO	7564335	3755869	3808466	.99	11625746	5805701	5830045	1.00	54
MICHOACAN	2868824	1413567	1455257	.97	3367270	1685721	1680549	1.00	17
MORELOS	947089	468285	478804	.98	1259293	631402	627891	1.01	33
OAXACA	2369076	1176713	1192343	.99	2643114	1336589	1306525	1.02	12
PUERLA	3347685	1647616	1700069	.97	4057078	2032685	2024993	1.00	21
QUINTANA ROO	225985	116360	109625	1.06	394786	205007	189779	1.08	75
TABASCO	1062961	534793	528168	1.01	1297968	660104	637864	1.03	22
TLAXCALA	556597	277476	279121	.99	664158	336517	327641	1.03	19
VERACRUZ	5386780	2679432	2708249	.99	6665017	3359906	3305111	1.02	24
YUCATAN	1063733	529716	534017	.99	1304855	660349	644506	1.02	23
REPUBLICA	69655114	35096981	34558133	1.02	82838594	41547602	41290992	1.00	19

Tomado de Estadísticas Históricas de México Tomo I y Proyecciones de la Población de México (45,46).

Una parte fundamental en la comprensión de resultados de cualquier investigación lo constituye la estadística, mediante el análisis gráfico de los datos.

Wainer, (1984) ha explicado que el objeto de un buen análisis gráfico consiste en mostrar dichos datos en forma clara y precisa, basándonos en esta definición, la utilización de un método gráfico utilizando el novedoso método de Tukey (1977),

donde expone una filosofía práctica para el análisis de datos desarrollado a partir del diagrama de tallo y hoja (stem-and-leaf), teniendo como objetivos:

- 1) Mostrar el rango de valores que lo cubren.
- 2) Determinar dónde se concentran la mayoría de los datos.
- 3) Describir la asimetría del conjunto de datos.
- 4) Identificar si existen "huecos" en la distribución de los datos.
- 5) Señalar aquellos que claramente se desvían del conjunto de datos (47).

En el presente trabajo se aprovechan estas ventajas del diagrama de tallo y hoja para llevar a cabo un análisis adecuado de los datos que aquí se manejen, extrayéndoles la mayor información posible.

## METODOLOGIA.

Para la realización del estudio se procedió en dos partes:

## 1) Gabinete.

Apartir de los datos proporcionados por la Asociación Mexicana de Fibrosis Quística (AMFQ), se capturaron los valores de las siguientes variables de interés: sexo, edad, lugar de residencia, tamaño de la familia (F1), edad al diagnóstico, afectados en la familia (F1) y condición actual conformando así un archivo para su fácil manejo. (ver apéndice 1)

## 2) Procesamiento de datos.

## I. EVALUACION.

Una vez archivados los datos se procedió a observar el comportamiento de los mismos sometiendo los al análisis gráfico de los datos mediante la técnica del diagrama de Tallo y Hoja.

a) con los datos de "edad al diagnóstico", se contruyó un diagrama de tallo y hoja, que mostrará el comportamiento de los diagnósticos realizados durante el intervalo de 1982-1988, que son los años en los que la AMFQ tiene registrados, afectados de Fibrosis Quística. Teniendo así la edad a la que más comunmente se detecta la FQ.

b) con los datos de residencia se contruyeron dos digramas de tallo y hoja, indicando como se distribuye el padecimiento en la Actualidad y en el intervalo señalado, para lo cual se asignó una clave para cada estado según orden alfabetico (ver apéndice 2).

asignó una clave para cada estado según orden alfabético (ver apéndice 2).

c) con los datos de tamaño de F1 se determinó el tamaño de familia modal, encontrándose posteriormente para ese grupo, el número de afectados más común, para lo cual se utilizaron los diagramas de tallo y hoja correspondientes.

d) elaboración de una tabla de contingencia  $N \times K$ , donde N es el tamaño de F1 y K el número de afectados, determinándose la relación entre el tamaño de familia F1 y el número de afectados.

e) elaboración de una tabla de contingencia  $N \times K$ , donde N corresponde al sexo y K el número de afectados para cada sexo, determinándose la relación que existe entre el sexo con respecto al número de afectados.

## II ESTIMACIONES.

Habiéndose hecho una caracterización de los datos proporcionados por la AMFQ se decidió no ocupar estos para el cálculo de la estimación de la incidencia ya que :

1) la AMFQ recibe pacientes con sospecha de Fibrosis Quística, para lo cual a pasado por un proceso de selección diagnóstica ya que este tipo de padecimientos son complicados para su diagnóstico, representando que una gran parte de la muestra este muy enriquecida.

ii) Una parte de los pacientes acude a la AMFQ sólo para corroborar un diagnóstico previamente hecho.

iii) La muestra es pequeña y no es aleatoria, sino que es un conjunto de datos que han sido canalizados para su registro en la AMFQ.

a) A partir de los valores del tamaño de la población por estado para el año 1988 reportado por el Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática (INEGI) se calculó :

a.1) Frecuencia de individuos afectados, portadores y sanos, con base en los resultados obtenidos por López-Corella y cols. (19), constituyendo la base de los cálculos que aquí se desarrolla. Se decidió a utilizar los datos de estos autores por las siguientes razones:

- Representan tanto la población urbana como la rural.
- Es una muestra confiable desde el punto de vista del diagnóstico de la enfermedad.
- La muestra fue tomada en un intervalo de tiempo definido (una década).
- El número de individuos evaluados es relativamente grande.

La metodología utilizada está basada en la teoría de las frecuencias alélicas y fenotípicas para un locus autosómico con dos alelos y relación alélica de dominancia ( $A > a$ ) (40,47). Asimismo se determinó el porcentaje detectado por la AMFQ en relación al esperado por estado y para la zona de estudio de acuerdo con el valor de incidencia previamente estimado.

a.2) predicciones, de las frecuencias de individuos afectados, portadores y sanos para los años 1990, 2000 y 2010, por estado utilizando los valores reportados por el INEGI para el tamaño de la población y los de incidencia y frecuencia de portadores mencionados en i)

b) Se elaboró un mapa de distribución de incidencia por estado según número de afectados reportado por la AMFQ,

c) Se elaboró un mapa de distribución de incidencia por estado según las estimaciones hechas en i), ii).

d) Se elaboró un mapa de distribución de frecuencia de portadores en la zona de estudio.

## RESULTADOS.

Se caracterizaron un total de 132 casos con diagnóstico de Fibrosis Quística registrados por la Asociación Mexicana de Fibrosis Quística (AMFQ), durante el intervalo de 1982-1988, en los cuales se trabajó con 6 variables mostrando el siguiente comportamiento:

VARIABLE	TOTAL DE CASOS QUE LO CONTIENEN	PORCENTAJE QUE REPRESENTA
SEXO	132	100
FECHA DE NACIMIENTO	83	63
RESIDENCIA	132	100
EDAD AL DIAGNOSTICO	87	62
TAMAÑO DE FAMILIA (F1)	62	47
AFECTADOS EN F1	76	58

## Distribución del número de afectados según la AMFQ.

Estado	Intervalo 1982-1988	Actual (vivos)
CAMPECHE	0	0
CHIAPAS	3	2
DISTRITO FEDERAL	72	41
GUERRERO	3	2
MEXICO	29	18
MICHUACAN	8	4
MORELOS	2	1
OAXACA	3	2
PUEBLA	6	3
QUINTANA ROO	0	0
TABASCO	1	0
TLAXCALA	0	0
VERACRUZ	4	2
YUCATAN	1	0
TOTAL	132	75

DIAGRAMA TALLO Y HOJA · COMPORTAMIENTO DEL REGISTRO "EDAD AL DIAGNOSTICO".

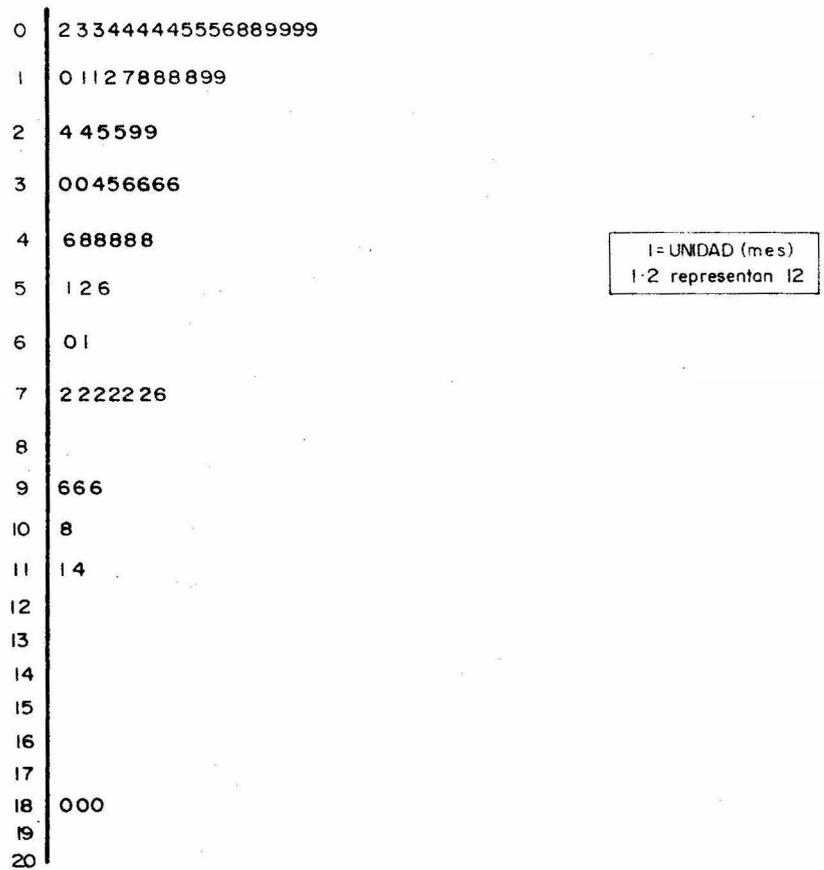


Figura 2



## EVALUACION DE LOS DATOS PROPORCIONADOS POR LA AMFQ.

El comportamiento de los registros "edad al diagnóstico", fueron sometidos a la técnica de diagrama de tallo y hoja, presentándose 7 valores extremos, que no fueron incluidos, por tal razón los datos representan el 61% del total de casos (ver figura 2).

Observándose que la edad a la que es más frecuente detectar la FQ es de 2 a 36 meses, decreciendo gradualmente, teniendo que de 72-76 meses se presenta una mayor frecuencia con respecto a la decreciente de 48-61 meses, mostrando que hay un mayor número de diagnósticos entre estos meses para la muestra estudiada, observándose "huecos" a los 80, 120-170 meses, que representan una ausencia en la detección del padecimiento, presentándose nuevamente a los 180 meses de vida, mostrándose este último como un diagnóstico tardío.

Los diagramas de tallo y hoja para datos de residencia, indican como se distribuyen los casos detectados en la actualidad y en el intervalo según la clave asignada para cada estado, (ver figura 3, 3a). Donde se muestra claramente que en el D.F. y el Estado de México se concentra la mayor frecuencia en la distribución actual, presentándose este mismo comportamiento durante el intervalo y mostrando al estado de Michoacán con un tercer lugar de importancia en la distribución del padecimiento según la AMFQ.

A partir de la siguiente tabla se determinó el tamaño de familia modal.

TAMAÑO F1	FRECUENCIA
1	16
2	18
3	19
4	4
5	4
6	0
7	3

El tamaño de familia modal sens stricto resultó ser de 3 con una frecuencia de 19, aunque con una mínima diferencia con respecto al tamaño de familia de 2, con frecuencia de 18.

El diagrama de tallo y hoja para el dato de número de afectado más frecuente en la familia modal, muestra que para ese grupo el número de afectados más común fue de 1 (ver figura 4). Presentándose el mismo número de afectados para el tamaño de familia de 2 (ver figura 4a).

Para probar la hipótesis de independencia entre el tamaño de F1 y número de afectados. Se elaboró y analizó la siguiente tabla de contingencia siguiendo los criterios de Wayne (48).

	K					
N	1	2	3	4	5	7
1	13	12	12	4	0	0
2	0	6	6	0	4	0
3	0	0	0	0	0	3

DIAGRAMA TALLO Y HOJA PARA FAMILIA MODAL - NUMERO DE AFECTADOS.

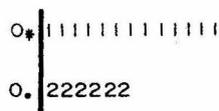
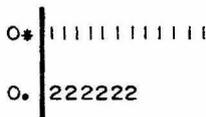


Figura 4

\* 0 a 1  
• 2 a 3

DIAGRAMA TALLO Y HOJA PARA FAMILIA TAMAÑO 2.



| = Afectados  
| representa |

Figura 4-A

Estableciendo las siguientes hipótesis:

Ho: El tamaño de F1 y el número de afectados son criterios independientes.

Ha: El Tamaño de F1 y número de afectados no son criterios independientes.

la tabla mostró:

$\chi^2_c = 79.33$  coeficiente de contingencia = 0.75

$\alpha = 0.05$  (10):  $\chi^2_t = 18.307$

Por lo tanto se rechaza la hipótesis nula y se acepta la hipótesis alternativa concluyendo que el tamaño de F1 y el número de afectados son criterios no independientes.

Para observar el comportamiento entre las variables "sexo y número de afectados". Se elaboró y analizó la siguiente tabla de contingencia.

	K		
N	1	2	3
M	26	7	4
F	16	13	8

Estableciendo las siguientes hipótesis:

Ho: El sexo y el número de afectados son criterios independientes.

Ha: El sexo y número de afectados no son criterios independientes.

la tabla mostró que:

$$\chi^2_c = 0.09$$

$$\alpha = 0.05 (2) : \chi^2_t = 5.991$$

Por lo tanto se acepta la hipótesis nula y se rechaza la alternativa, concluyendo que el sexo y el número de afectados son criterios independientes.

#### ESTIMACIONES

Según López-Corella y cols. (19), el Instituto Nacional de Pediatría tuvo durante la época de 1970-1980, una tasa de atención anual de 25,000 pacientes, una tasa de admisión anual de 7,600 y una tasa de mortalidad de cerca de 580. Durante este lapso se hicieron autopsias a aproximadamente el 60% de los fallecidos, sin que éstas hayan sido seleccionadas por algún interés clínico particular. Del total de fallecidos durante la década 1970-1980, se hicieron 3,260 autopsias consecutivas, encontrándose entre ellas una frecuencia de 32 casos de Fibrosis Quística.

Partiendo de la información arriba mencionada, puede estimarse la incidencia de la FQ en México, con base en el siguiente razonamiento: Se evaluaron por consulta externa aproximadamente 250,000 pacientes, a lo largo de todo el estudio en el Instituto (en este punto se supone que la totalidad de las admisiones al hospital provienen de la consulta externa y no se

toma en cuenta el aporte correspondiente a urgencias) de estos murieron aproximadamente 5,800, de los cuales se hizo autopsia a 3,260 encontrándose entre ellos, 32 casos de FQ.

Sobre la suposición ya mencionada de que todas las admisiones provienen de consulta externa y de que la población en estudio se comporta de acuerdo al modelo Hardy-Weingberg, para un locus autosómico con dos alelos (40,47) se pueden realizar los siguientes cálculos:

a) incidencia de la FQ en México.

La frecuencia de homocigos recesivos para la muestra analizada es:

$$q^2 = \frac{32}{250,000} \quad q^2 = 0.000128$$

Lo cual implica una incidencia de FQ para México de aproximadamente 1:8000.

b) frecuencia del alelo de la FQ y de portadores en la población Mexicana:

$$q^2 = 0.000128 \quad q = 0.0113$$

$$p = 0.9887$$

$$2pq = 0.0223$$

Por lo tanto la frecuencia de portadores para la población es de aproximadamente 1:45.

En la tabla I y Ia se muestran los Estados comprendidos en la zona de estudio, y se presentan las estimaciones hechas a partir de los valores de 1:8000 para incidencia y 1:45 para portadores, y el porcentaje que representan los casos detectados por la AMFQ en relación al número de afectados, así como el número estimado de individuos sanos para el año de 1988 y durante el intervalo.

Las tablas II, III y IV muestran las proyecciones para los años 1990, 2000 y 2010 según lo antes mencionado, a partir del tamaño poblacional proyectado para estos años, utilizando la hipótesis de fecundidad alternativa reportada por el INEGI (45).

Los mapas mostrados en la figura 5 y 5a muestran la distribución de la incidencia por estado según el número de afectados en la actualidad e intervalo que reporta la AMFQ. donde se puede observar que no ha sido detectado ningún afectado en los Estados de Campeche, Quintana Roo y Tlaxcala y mostrando al Distrito Federal y Edo. de México donde la frecuencia es alta.

En la figura 6 que muestra el comportamiento de la distribución de la incidencia por estado según las estimaciones de 1:8000 teniendo la incidencia más baja en Quintana Roo y la más alta en el Edo. de México (véase tabla 1).

La figura 7 muestra el comportamiento de la distribución por Estado según las estimaciones para portadores de 1:45.

TABLA I.

ESTIMACION POBLACIONAL PARA LA FIBROSIS QUISTICA EN EL  
INTERVALO 1982-1988

ESTADO	POBLACION 1982-1988	AFECTADOS EST. 1:8000	PORTADORES EST. 1:45	SANOS
CAMPECHE	2113530	264	46967	2066298
CHIAPAS	2762358	345	61386	2700627
DISTRITO FEDERAL	11124227	1391	247205	10875631
GUERRERO	2810873	351	62464	2748058
MEXICO	14524840	1816	322774	14200250
MICHOACAN	3641357	455	80919	3559983
MORELOS	1461238	183	32472	1428583
OAXACA	2643114	330	58736	2584048
PUEBLA	4473576	559	99413	4373604
QUINTANA ROO	518635	65	11525	507045
TABASCO	1437331	180	31941	1405211
TLAXCALA	725976	91	16133	709752
VERACRUZ	7450389	931	165564	7283894
YUCATAN	1451048	181	32246	1418621
ZONA DE ESTUDIO	57138492	7142	1269744	55861605
REP. MEXICANA	92957668	11620	2065726	90880322

TABLA Ia.

## ESTIMACION POBLACIONAL PARA LA FIBROSIS QUISTICA (1988)

ESTADO	POBLACION 1988	AFECT AMFQ	AFECT.EST 1:8000	%DETEC. AMFQ	PORTADORES ESTIM. 1:45	SANOS
CAMPECHE	593696	0	74	0.0000	13193	580429
CHIAPAS	2514556	3	314	.9544	55879	2458363
DISTRITO FEDERAL	10314423	72	1289	5.5844	229209	10083924
GUERRERO	2551877	3	319	.9405	56708	2494850
MEXICO	11635746	29	1454	1.9939	258572	11375719
MICHOACAN	3367270	8	421	1.9006	74828	3292021
MORELOS	1259293	2	157	1.2706	27984	1231151
OAXACA	2643114	3	330	.9080	58736	2584048
PUEBLA	4057078	6	507	1.1831	90157	3966414
QUINTANA ROO	394786	0	49	0.0000	8773	385964
TABASCO	1297968	1	162	.6163	28844	1268962
TLAXCALA	664158	0	83	0.0000	14759	649316
VERACRUZ	6665017	4	833	.4801	148111	6516072
YUCATAN	1304855	1	163	.6131	28997	1275695
ZONA ESTUDIO	49263837	132	6158	2.1436	1094752	48162927
REP. MEXICANA	82838592		10355	0.0000	1840858	80987380

TABLA II.

PROYECCION POBLACIONAL PARA LA FIBROSIS QUISTICA (1990)

ESTADO	POBLACION 1990	AFECTADOS ESTIM. 1:8000	PORTADORES ESTIM. 1:45	SANOS
CAMPECHE	636434	80	14143	622211
CHIAPAS	2597938	325	57732	2539881
DISTRITO FEDERAL	10546190	1318	234360	10310512
GUERRERO	2639440	330	58654	2580456
MEXICO	12586774	1573	279706	12305495
MICHOACAN	3458237	432	76850	3380955
MORELOS	1322521	165	29389	1292966
OAXACA	2679809	335	59551	2619923
PUEBLA	4199826	525	93329	4105972
QUINTANA ROO	438790	55	9751	428934
TABASCO	1345735	168	29905	1315662
TLAXCALA	686180	86	15248	670846
VERACRUZ	6967322	871	154829	6811622
YUCATAN	1359348	170	30208	1328970
ZONA ESTUDIO	51464544	6433	1143657	50314454
REP. MEXICANA	86154184	10769	1914537	84228877

TABLA III.

PROYECCION POBLACIONAL PARA LA FIBROSIS QUISTICA (2000)

ESTADO	POBLACION 2000	AFECTADOS ESTIM. 1:8000	PORTADORES ESTIM. 1:45	SANOS
CAMPECHE	892042	112	19823	872107
CHIAPAS	3045950	381	67688	2977881
DISTRITO FEDERAL	11513576	1439	255857	11256280
GUERRERO	3093736	387	68750	3024600
MEXICO	17644000	2206	392089	17249706
MICHOACAN	3911306	489	86918	3823899
MORELOS	1637244	205	36383	1600656
OAXACA	2861815	358	63596	2797861
PUEBLA	4974731	622	110550	4863560
QUINTANA ROO	704502	88	15656	688758
TABASCO	1606200	201	35693	1570306
TLAXCALA	808913	101	17976	790836
VERACRUZ	8804065	1101	195646	8607319
YUCATAN	1683148	210	37403	1645534
ZONA ESTUDIO	63181228	7898	1404027	61769303
REP. MEXICANA	103996040	13000	2311023	101672017

TABLA IV.

PROYECCION POBLACIONAL PARA LA FIBROSIS QUISTICA (2010)

ESTADO	POBLACION 2010	AFECTADOS ESTIM. 1:8000	PORTADORES ESTIM. 1:45	SANOS
CAMPECHE	1219717	152	27105	1192460
CHIAPAS	3494701	437	77660	3416604
DISTRITO FEDERAL	12190466	1524	270899	11918043
GUERRERO	3538465	442	78633	3459390
MEXICO	23881570	2985	530702	23347883
MICHOACAN	4316560	540	95924	4220097
MORELOS	1977922	247	43954	1933721
OAXACA	2996058	375	66579	2929104
PUEBLA	5783547	723	128523	5654301
QUINTANA ROO	1107661	138	24615	1082908
TABASCO	1870412	234	41565	1828613
TLAXCALA	932376	117	20719	911540
VERACRUZ	10850443	1356	241121	10607966
YUCATAN	2039233	255	45316	1993662
ZONA ESTUDIO	76199131	9525	1693314	74496292
REP. MEXICANA	123158112	15395	2736847	120405870

FRECUENCIA DE AFECTADOS SEGUN LA ASOCIACION MEXICANA DE FIBROSIS QUISTICA EN EL INTERVALO 1982-1988.

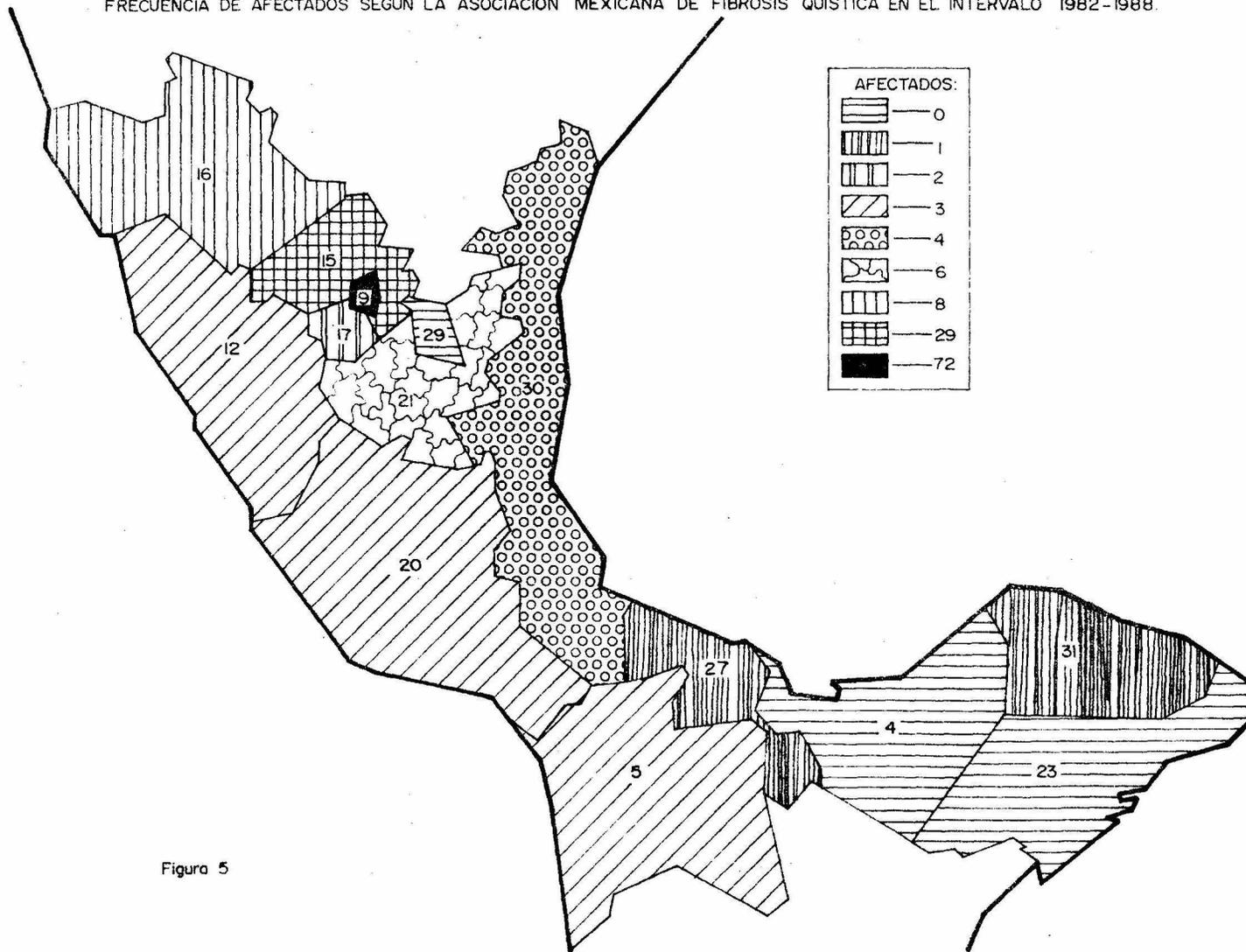


Figura 5

FRECUENCIA DE AFECTADOS SEGUN LA ASOCIACION MEXICANA DE FIBROSIS QUISTICA EN LA ACTUALIDAD.

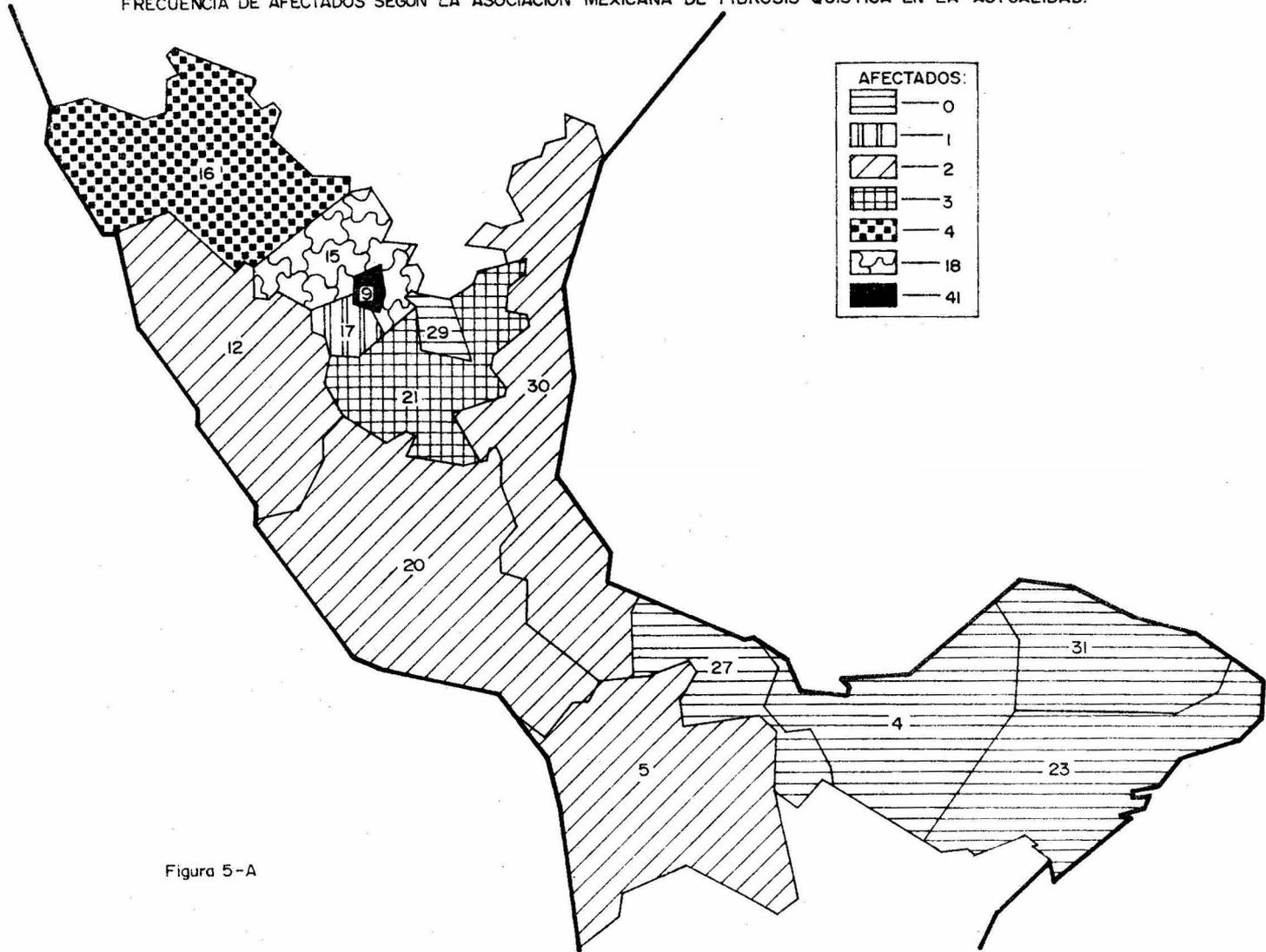


Figura 5-A

INCIDENCIA DE AFECTADOS SEGUN I:8000 PARA LA REPUBLICA MEXICANA (1988).

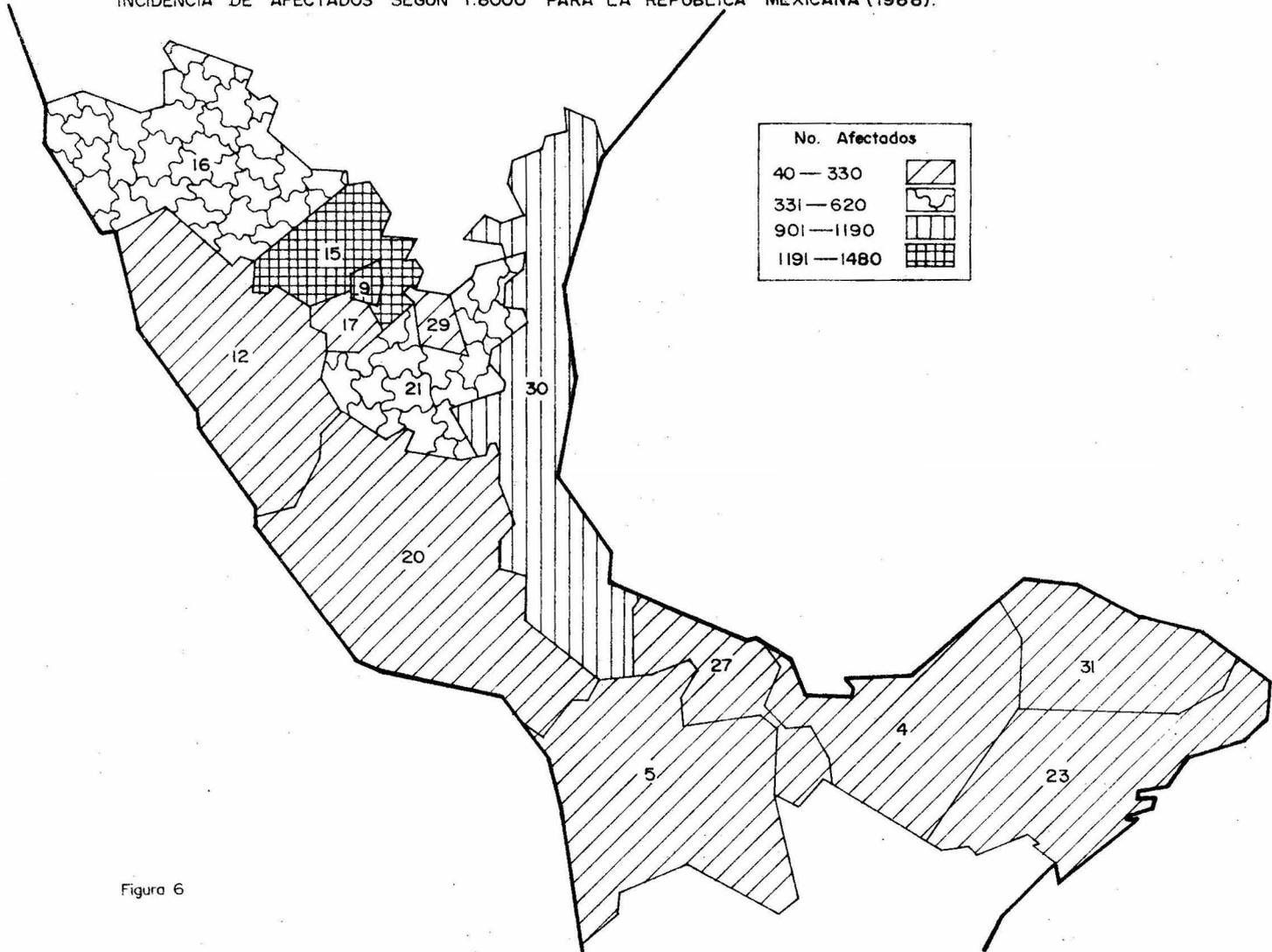


Figura 6

FRECUENCIA DE PORTADORES SEGUN 1:45 PARA LA REPUBLICA MEXICANA (1988).

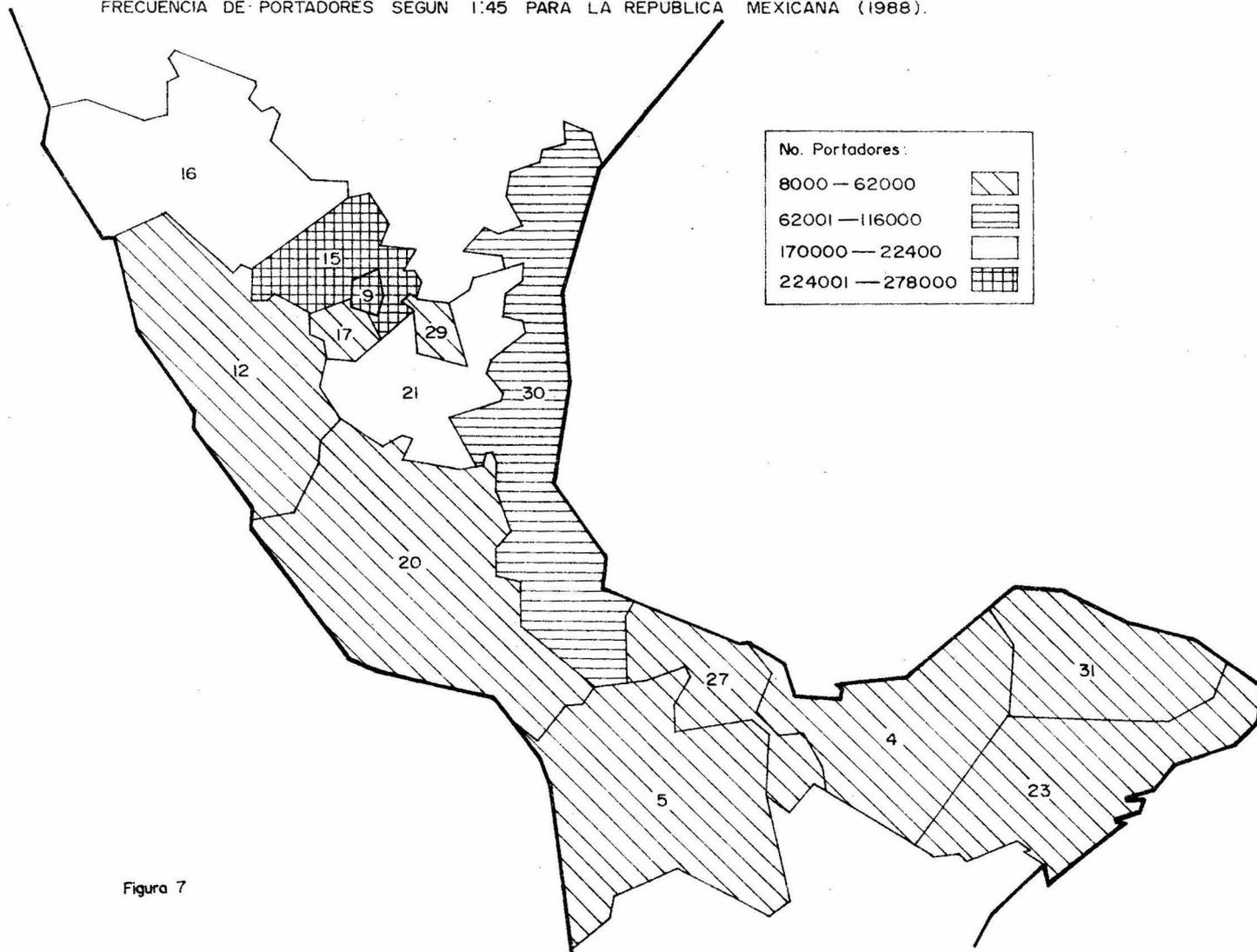


Figura 7

mencionados (ver figura 8), se observan valores muy altos en comparación con los reportados por la AMFQ para el intervalo 1982-1988 (ver figura 5).

ESTIMACION POBLACIONAL PARA INCIDENCIA DE FIBROSIS QUISTICA EN EL INTERVALO 1982-1988.

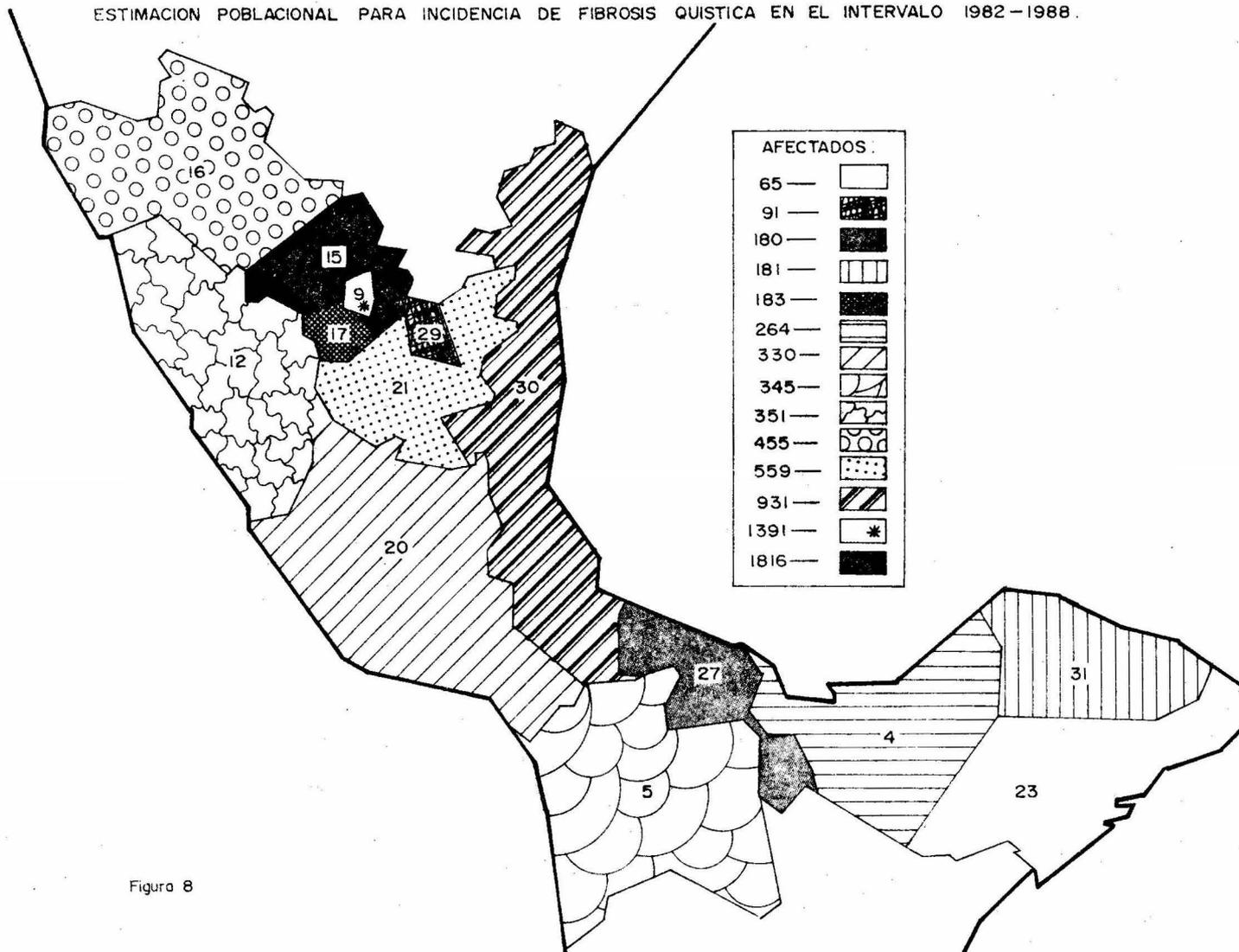


Figura 8

## ANALISIS DE RESULTADOS.

### I. CARACTERIZACION DE LA MUESTRA.

La AMFQ ha registrado 132 casos de FQ, número importante, aunque reducido en relación a las estimaciones calculadas en este estudio. Es posible que los registros capturados por la AMFQ tienda a cumplir con el acuerdo tomado por la Asociación Internacional de Fibrosis Quística de uniformizar el número de registros en cada país (12), que permita valorar la cantidad hasta ahora registrada y conocer la proporción faltante a detectar.

Se recomienda que cada uno de sus expedientes debe contener un seguimiento familiar detallado, así como del origen étnico al cual pertenecen, que junto con otras variables como edad, tamaño de F1, número de afectados y sexo, ayuden a establecer la relación de estas variables respecto a la FQ, como la ya reportado por Danks (50) y Martel (51) en relación al sexo.

### II. EVALUACION DE LA MUESTRA

#### Edad al diagnóstico.

La mayor detección de FQ se registró entre 2-36 meses de edad. La concepción del padecimiento como un síndrome (52) ha permitido a algunos médicos detectarla tempranamente, a reserva de tratarse de enfermedades endémicas, en países como el nuestro, como la tuberculosis, la desnutrición y las

parasitosis. Esto sugiere que mientras sea más familiar el diagnóstico entre los médicos, se podría hacer un número mayor de detecciones en los primeros meses ampliando así las expectativas de vida. Las características de la detección a juzgar por la variable edad, se perciben en datos sobre el número de defunciones en niños menores de 1 año. En 1984, de un total de 73,230 niños, 21,282 presentaron manifestaciones comunes a la FQ (53), debido a afecciones respiratorias y gastrointestinales, en ese orden de importancia (54).

#### Dificultad diagnóstica.

La presencia de niños con desnutrición y neumopatía a repetición (patologías tan comunes en México) encubren la frecuencia de la FQ (19). Ello puede estar en relación a que la primer causa de muerte en los primeros meses de vida sean las enfermedades infecciosas.

Se ha mencionado que en México no hay datos de la magnitud de la incidencia (7), por tal razón no existe un patrón de referencia frente al gran número de pacientes que consulta por infección respiratoria, gastrointestinal y desnutrición. La obtención de la incidencia real del padecimiento se dificulta por la falla clínica; Gonzalez (55) expresa que "(...) en clínica, en lo que no se piensa, no se busca y lo que no se busca no se encuentra".

Es un hecho ampliamente documentado la existencia de diferencias de clase en la mortalidad infantil, neonatal, postnatal, perinatal y general al igual que entre la clase social y la esperanza de vida. Hay una mayor incidencia de debilidad mental y de mortalidad y morbilidad por enfermedades infecciosas entre las clases sociales bajas, la prevalencia de desnutrición, tuberculosis y enfermedades parasitarias es también mayor en las clases explotadas (56). Siendo la mortalidad infantil uno de los indicadores más reveladores de nuestro atraso sanitario.

#### Residencia.

La frecuencia de afectados se ve favorecida en aquellos lugares donde se encuentra el mayor número de Hospitales de especialización y concentración, ubicados dentro de la zona metropolitana siendo más accesible su ubicación para la población del Distrito Federal y Edo. de México, lo que coloca en desventaja a las poblaciones de los demás estados.

#### Familia modal.

Se observa que prevalecen los tamaños de familia modal de 3 y 2 hijos, sin poder decidir a favor de cualquiera de ellos como familia modal, observándose un valor bajo en relación al promedio de 6 hijos sobrevivientes por familia (56), lo que hace pensar que al tener un hijo afectado, se requieren tanto de recursos económicos y humanos para el bienestar de este ya que

implica tiempo y cuidados especiales, para llevar su vida más placentera.

Relación entre el tamaño de familia y número de afectados.

Los resultados obtenidos a través de la tabla de contingencia indican que hay una relación entre el tamaño de familia y el número de afectados para este grupo estudiado. Comprobándose según las leyes estadísticas, que en cada nacimiento habrá la probabilidad de 0.25 de tener un hijo con FQ en cada embarazo, por tanto entre más grande sea el tamaño de F1 habrá mayores probabilidades de tener hijos afectados, al ser cada embarazo un evento independiente del otro.

Relación sexo y número de afectados.

A partir de los resultados se observa la independencia entre estas dos variables para el grupo estudiado, con lo que se puede verificar las leyes mendelianas, al tratarse de una enfermedad genética gobernada por un alelo autosómico recesivo, en donde no hay interferencia con los genes ligados al sexo y por tanto a los cromosomas sexuales.

### III. ESTIMACION DE LA INCIDENCIA PARA LA FQ EN MEXICO.

El cálculo de la incidencia de afectados y frecuencia de portadores de un padecimiento, evidentemente presentan limitaciones como cualquier valor estadístico. Aún más estos

valores deben tomarse con precaución, ya que el análisis detallado de la muestra con base en la cual fueron calculados, permite suponer que si los 250,000 pacientes sólo se hospitalizaron 76,000, es probable que entre los no hospitalizados hubiera afectados de FQ que no fueron registrados. De los hospitales se toman en cuenta sólo los que murieron, existiendo la posibilidad de que entre los no muertos hubiera otros casos de esta enfermedad aunque tampoco fueron registrados. Además entre los fallecidos pudieron estar algunos que fueron admitidos por urgencia. Finalmente, entre los individuos a los que no se les hizo autopsia, pudieron escapar al registro otros afectados.

A pesar de todo lo anterior los datos aquí manejados son, hasta hoy, los únicos disponibles para realizar inferencias acerca del estado de la FQ en México. Un hecho que debe tomarse en cuenta es que todos los pacientes evaluados son niños, (el Instituto Nacional de Pediatría atiende pacientes hasta de 18 años), y que entre los afectados detectados, 27 eran menores de 1 año.

Con base en lo antes expuesto, y haciendo hincapié en que el presente trabajo es una aproximación para conocer la situación de la FQ en México, se puede aceptar como un valor relativamente confiable la incidencia de este padecimiento aquí estimada para nuestro país de 1:8000.

Esta generalización puede plantearse como una hipótesis a comprobarse con base en un muestreo adecuado, estadísticamente

diseñado. En sentido estricto, el valor de la incidencia calculada se debe aplicar a los individuos comprendidos entre las edades de 0 a 18 años, durante la década de 1970-1980. Lo mismo debe hacerse para la frecuencia de heterocigotos portadores. Esto último permite hacer predicciones de la frecuencia de afectados esperada para años venideros, con base a la suposición de que la población sigue cumpliendo con las premisas del modelo Hardy-Weinberg.

Marco de referencia entre los 3 grupos étnicos mayores.

Tomando la población caucásica como la de Estados Unidos, en las cuales la incidencia estimada es de 1:2000 (4) representando una de las más alta, y la población negra de América con una incidencia media de 1:17000, así como en el otro extremo, poblaciones orientales en donde la frecuencia de afectados de F $\beta$  es apenas de 1:90000 (4), México quedaría entre los valores alto y medio con una incidencia semejante a la de Puerto Rico (16) y Suecia (4). Puede decirse entonces, que la F $\beta$  no es tan infrecuente como tradicionalmente se ha pensado, dado que posee un valor de incidencia muy cercano al de una población caucásica como la sueca. De esto se desprende que lo que ha sucedido en México y otros países latinoamericanos es que no se ha valorado apropiadamente la gravedad del problema de esta enfermedad debido a una inadecuada detección de los individuos afectados, dadas las razones anteriormente expuestas.

Frecuencia de portadores estimada para México.

Los heterócigos (portadores) para la población mexicana se estima en 1:45, y representa aproximadamente la mitad de la esperada para poblaciones caucásicas con incidencia de 1:2000, la cual es de 1:23. Dicho valor es de suma importancia cuando se proyectan actividades de atención médica a los afectados, dado que con base en él y el número de individuos reproductivos, se puede estimar el número de afectados para las siguientes generaciones.

Ubicación actual de la frecuencia de afectados y portadores en México según la AMFQ.

Las estimaciones del número de afectados hechas a partir del valor de 1:8000 para la incidencia y de 1:45 para portadores muestran valores por arriba de los detectados por la AMFQ, por lo que una cantidad importante de afectados no han sido detectados o mueren antes de que sean detectados, por lo que es importante implementar campañas y cursos para actualización en relación a un diagnóstico precoz ya que el valor más alto de número de afectados reportado por la AMFQ lo representa el Distrito Federal, sin embargo este valor representa solo el 5.58% respecto al total estimado para esta entidad.

#### Estimaciones futuras.

Las estimaciones para los años 1990, 2000 y 2010 representan un aumento en el número de afectados, lo cual se halla en relación al crecimiento de la población, ya que la detección de portadores aún no es posible. En este estudio sólo se trabaja en relación a una sola variable: el tamaño poblacional, quedando el consejo genético como una alternativa para evitar un aumento en las siguientes generaciones.

#### IV. MARCO EPIDEMIOLOGICO.

Stephan (citado en 21) ha mencionado que el estudio epidemiológico retrospectivo y el de detección después del periodo neonatal no es lo más adecuado, ya que la falla reside en el porcentaje de niños que mueren sin ser diagnosticados en los primeros meses de vida y no son incluidos en los cálculos de incidencia. Sin embargo da un panorama de los afectados posibles existentes. Si se toma en cuenta que uno de los principales aspectos por resolver lo constituyen los factores asociados de riesgo que producen y distribuyen los estados de salud-enfermedad, parte fundamental para el bienestar de la población, donde éstos involucran una gran cantidad de variables que hacen posible que este proceso pueda darse, así mismo el estudio epidemiológico representa un aproximación fundamental e el estudio de una población. En donde la expresión colectiva de la salud-enfermedad no constituye un simple reflejo mecánico de

los hechos estructurales. Estos se suman a las características de la naturaleza, intocada y transformada, que están presentes en un ámbito específico así como la dinámica social y a los patrones culturales de él surgidos por ello, es importante revisar algunos aspectos ambientales que se derivan de la estructura económico-social y que sin lugar a dudas, ejercen también influencia en los niveles de vida y salud de la población (55). Por tanto si definimos que la salud-enfermedad es un fenómeno de origen social, tal como la muerte, la Epidemiología debe identificar los orígenes sociales de la salud, de la enfermedad, de la muerte, debe hacerlo de una manera científica precisa. Hablaríamos de una Epidemiología biológico-social que nos permita identificar las diferencias cualitativas que experimenta la salud-enfermedad de una estructura social a otra (35). Representando un punto significativo de la salud el incremento demográfico.

Contextualización de la Fibrosis Quística en el estudio epidemiológico.

En el proceso de salud enfermedad se tendría que: las enfermedades pueden tener dos causas iniciales: genéticas y ambientales. La frecuencia de enfermedades de origen genético como lo es la Fibrosis Quística, varía bastante según determinadas variables: región, demografía, grupos étnicos, grupos aislados de entrecruzamiento, grupos urbanos, grupos

rurales, cultura economía. Los métodos activos de prevención de este tipo de enfermedades se presentan en el cuadro siguiente:

- A) **PREVENCIÓN DE LAS ENFERMEDADES GENÉTICAS.**  
Genética de poblaciones y de grupos: búsqueda de casos clínicos y de riesgos genéticos; \* registro de casos. Consultación prospectiva: identificación de las familias con riesgo elevado de tener hijos anormales: identificación de los heterocigotos portadores de genes mutantes; reducción de las uniones entre heterocigotos.  
 Consultación retrospectiva: identificación de familias con algún hijo anormal; en el futuro aconsejar contracepción, aborto médico, esterilización.

En grupos o poblaciones con riesgo elevado.

- B) **DIAGNOSTICO TEMPRANO DEL TRASTORNO GENETICO.**

**PRENATAL:** 1. Amniocentesis transabdominal ( 14a a 16a semana del embarazo)

- examen del líquido amniótico
  - Examen de células fetales (cariotipos)
2. Diagnóstico bioquímico - líquido amniótico
3. Diagnóstico inmunológico - células fetales
4. Diagnóstico histoquímico - células en cultivo
5. Examen del feto
- radiografía por contraste
  - ultrasonidos
  - visualización por fibroscopio
  - pruebas fisiológicas fetales

**POSTNATAL:** Examen inmediatamente después del nacimiento

\* La mayor parte de los individuos sufren un trastorno genético son descubiertos directamente por el médico en su consulta o en el hospital, o a través de campañas de exámenes médicos genéticos. Tomado de H. San Martín (35).

Mecanismos que favorecen la alta incidencia de la FQ.

En vista de la diseminación y distribución similar de esta enfermedad en individuos con descendencia caucásica a través del mundo, se ha sugerido que la mutación tuvo lugar en Asia Central hace más de 4,000 años, desde que los Indoeuropeos migraran a Europa e India, y que fueron preservando una alta frecuencia a causa de la heterosis. La diferencia en prevalencia racial de la Fibrosis Quística puede ser debido a tipos genéticos diferentes, semejantes a los cambios que ocurren en algunos grupos humanos con talasemia en la hemoglobulina (5), aunque se sabe que la diferencia entre los tres grupos mayores étnicos humanos (caucásicos, negroides y mongoloides) son remarcablemente similares. Si bien las diferencias fenotípicas características tales como: pigmentación y estructura facial, son notables.

Sin embargo una explicación posible de la alta frecuencia de la Fibrosis Quística se da en dos sentidos:

La teoría de la Deriva Génica, referida como cambios en la frecuencia génica que resulta de errores en el muestreo en poblaciones pequeñas, en donde el valor de la frecuencia génica no puede cambiar más allá de 0-1, así, cuando se alcanzan valores de 0 ó 1 se dice que éstos se "fijan" produciendo una línea con genotipos idénticos, respecto al locus fijado llegando a formar estirpes altamente endogámicas. No obstante, parece improbable que tal mecanismo pueda explicar la diferencia en frecuencia de un gen encontrado en poblaciones caucásicas y no

caucásicas dentro de algunas áreas. Normalmente, el fenómeno de deriva génica es conferido a poblaciones pequeñas, en donde el cambio de fluctuaciones son apreciables en frecuencia del gen, explicándose sólo en pequeñas poblaciones. En una población grande en extremadamente pequeña la ocurrencia. (33).

La hipótesis más común para explicar el mantenimiento de un desorden recesivo que pueda tener una frecuencia superior de la esperada por mutación, es la sugerida por Wright y Morton (33) quienes explican que la posibilidad de tal ventaja pueda ser limitada a un alelo caucásico que halla surgido inesperadamente por mutación, y por lo tanto la progenie muestra un incremento en aquellos caracteres que previamente sufrieron reducción por endogamia.

Considerando las enfermedades relacionadas al pool genético caucásico, la FQ no es motivo de sorpresa encontrarla en la población mexicana (19), ya que la presencia significativa de la cantidad de marcadores genéticos caucásicos en poblaciones no caucásicas ha sido documentada (56, 57).

#### Distribución geográfica del padecimiento.

Se sugiere que la razón por la que la enfermedad es escasamente observada en áreas tropicales y subtropicales se deba a la tendencia de éstos pacientes a perder gran cantidad de electrolitos por sudor lo que los hace más susceptibles a padecimientos como la gastroenteritis la que tiene una alta mortalidad en zonas donde la atención médica y los recursos

técnicos son menos favorables falleciendo los pacientes antes de ser diagnosticados (2).

Así como también esta baja frecuencia pueda ser en aquellos Estados donde el tamaño poblacional es pequeño, pasando desapercibida frente a la gran cantidad de enfermedades en la que las manifestaciones de la FQ se encubre, así como la falta de familiaridad con el padecimiento y su diagnóstico.

Perspectivas para el estudio de la genética poblacional de la Fibrosis Quística.

Hasta aquí el presente estudio pretende dar una visión de la situación de la Fibrosis Quística bajo el modelo Hardy-Weinberg, por lo que habría que explicar los factores que son inherentes a las poblaciones, y que a su vez tomen sentido frente a las fuerzas evolutivas que sobre de ella actúan. Los resultados obtenidos constituyen solo el primer paso hacia un conocimiento más amplio sobre la genética poblacional de la FQ en México, donde puedan involucrarse aspectos tan importantes como los factores étnicos, así como la evolución que ha tenido la población mexicana al enfrentarse a un proceso de mestizaje, conquista, invasión, migración, uniones preferenciales. Ya que es bien sabido que los seres humanos de todas las razas pertenecen a una especie única, el Homo sapiens. Sin embargo los cruzamientos entre los seres humanos están limitados es la práctica por barreras, geográficas, sociales, religiosas, psicológicas, económicas, como resultado de estas restricciones

han evolucionado una gran variedad de grupos locales parcialmente diferenciados. Representando una parte primordial para el estudio en poblaciones humanas que ayuden a una comprensión integral del problema.

## CONCLUSIONES

- Para un mayor conocimiento de la genética poblacional de la FQ debe incluirse en todo expediente clínico el grupo étnico al cual pertenecen, así como de un seguimiento familiar detallado (pedigri), cuidando que los expedientes contengan la mayor cantidad de información posible para evitar trabajar con muestras en donde los datos estén incompletos.
  
- Implementación de cursos de actualización para que el diagnóstico de la FQ sea más familiar entre los médicos mexicanos, y pueda ser identificada con mayor facilidad frente a las enfermedades endémicas del país como son las infecciosas, la desnutrición y la tuberculosis, aumentando así las expectativas de vida al ser diagnosticada en los primeros meses de vida.
  
- Todo paciente que fallece presentando manifestaciones sugestivas de FQ amerita un seguimiento familiar así como de la realización de autopsia para comprobar la presencia de FQ, ya que el problema no termina con la muerte, quedando el consejo genético como una alternativa para el control de la incidencia de FQ.

- La incidencia de la FQ obtenida a partir de este estudio, representa un punto de partida para el estudio de la genética poblacional de la FQ, ya que constituye una hipótesis a comprobar mediante un estudio estadísticamente diseñado.
  
- La metodología utilizada para el cálculo de la incidencia de la FQ, puede servir como guía para estudios posteriores de genética poblacional para desordenes monogénicos recesivos.

## BIBLIOGRAFIA CITADA.

1. Andersen, D.H.: Cystic fibrosis of the pancreas on its relation to celiac disease. *Am J Dis Child* 56: 344, 1938
2. Frydman, M.I.: Epidemiology of cystic fibrosis. A review. *J Chronic Dis* 32:211-219, 1979
3. Nelson, W.E., Behrman, R.E., Vagham III V.C.: textbook of pediatrics. 12th ed. Philadelphia: W.B. Saunders company, 1983, pp 1086-1099.
4. Harris, J.C., Nadler, H.L.: Incidence, genetics, heterozygote, and antenatal detection of cystic fibrosis, en Lloyd-Still, John D. *textbook of cystic fibrosis*. John Wright. PSG Inc., 1983, pp 1-7.
5. Di Sant' Agnese, P.A., Davis, P.B.: Reserch in cystic fibrosis (first of three parts). *The N Engl J Med* vol.295 9:481-485, 1976
6. Thompson, J. S. and Thompson, M. W.: *Genética médica*. 2a ed., Salvat, Barcelona, 1977, pp. 59-61, 301-307, 346
7. Perez, M.J.: Mucovicidosis y su interés para el peditra y el alergista.(presentación de un caso). *Bol Med Hosp Inf Méx* 25: 673-685, 1968
8. Kuhn, Robert J. and Nahata, Milap C.: Therapeutic management of cistic fibrosis. *Clinical Pharmacy* 4:555-565, 1985.
9. Davis, P.B., Di Sant' Agnese, P.A.: Diagnosis and treatmet of cystic fibrosis. *An Up dates Chest* vol.85 6:802-809, 1981
10. Honeyman, M.S., Siker E.: Cystic fibrosis of the pancreas: An estimate of the incidence. *Am J Hum Genet* 17:461-465, 1965
11. Harris, R.L., Riley, H.D.: Cystic fibrosis in the American Indian. *Pediatrics* vol.41 4:733-738, 1968
12. Rojo, M.C., Quintero, E.I., Delgado, L.H., y cols.: Comisión Cubana de fibrosis quística. Registro de pacientes hasta 1977. *Bol Med Hosp Inf Méx*. vol.37 4:803-810, 1980
13. Lewis, M.I., Zaltzman M., Dettifar, J.M., y cols.: Experience of on adolescent and adult cystic fibrosis clinic. An analysis and overview. *J Af Med J* vol.65 16:641-648, 1984
14. Gerdes, J.J., Murphy, S.: Cystic fibrosis en pueblo Indian children. *Clin Pediatrics* vol.24 2:104-106, 1985

15. Wright, J.W., Morton, N.E.: Genetic studies on cystic fibrosis in Hawaii. *Am J Hum Genet* 20:157-169, 1963
16. Sifontes, J.E., Rodriguez, F., Mayol, B.: Fibrosis quística en Puerto Rico. *Bol Asoc Med P. Rico* 69:251, 1977
17. López-Vidaurre, M.: Enfermedad fibroquística del pancreas. Comunicación de 19 casos del hospital Roosevelt. Tesis Médico cirujano, Universidad de San Carlos de Guatemala, Guatemala, 1970.
18. Castillo de Ariza, M., Ravelo-Marchema, M.E., Vargas M.A. y cols.: Enfermedad fibroquística del pancreas. Revisión de 13 casos *Arch Dom Ped* 15:175, 1979
19. López Corella E., Ridaura-Sanz C., López, C. G.: Cystic fibrosis in Mexican children: A report of 32 cases in 3260 consecutive pediatric autopsies. *Patología vol.18* 2:167-181,1980
20. Armendaras, S., Cortés, R., De la Rosa, L.: El componente genético de la mortalidad infantil. *Rev Invest Clin Méx.* 26:3-18, 1974
21. Maria-Sestopal, G.R.: Fibrosis quística revisión de los casos del hospital infantil de México aspectos genéticos, clínicos y patológicos. Tesis profesional Pediatra UNAM, 1986, 55p.
22. Matthew, L.W., Droter, D.: Cystic fibrosis: A challenging longterm chronic disease. *Pediatr Clin North Am* vol.31 1:1333-152, 1984
23. Lathrop, G.M., Farral, M., O'Connell, P., Wainwright, B., y cols.: Refined linkage map of chromosome 7 in the region of the cystic fibrosis gene. *Am J Hum Genet* 42:38-44, 1988
24. Buchwall, M., Tsui, L. C., Riordan, J.R.: The genetic of cystic fibrosis-mid 1987, en Décimo International Cystic fibrosis Congress. Sydney, Australia, 1987.
25. Wainwright, Brandon J., Scambler, Peter J., Schmidtke, J., y cols.: Localization of cystic fibrosis locus to human chromosome 7cen-q22. *Nature* 318:384-385, 1985
26. Baudet, A., Bowcock, A., Buchwall, M., y cols.: Linkage of cystic fibrosis to two tightly linked DNA markers: joint report from A collaborative study. *Am J Hum Genet* 39:681-693,1986
27. Naylor, S.L., Barnett, D. R., Buchanan, J.M., y cols.: Linkege of cystic fibrosis locus and polimorphic DNA markers in 14 families .*Am J Hum Gent* 39:707-712, 1986
28. Tsuiu, L.C., Romers, J.M., Zegerling, J.G. y cols.: Physical mapping of the cromosoma 7 regions spanning.The cystic fibrosis locus, en North American cystic fibrosis conference. Presented by the Canadian

- cystic fibrosis foundation and the cystic fibrosis foundation (United States) Canada, october, 1987.
29. Gibson, L.E. and Cook, R.E.: Test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of pancreas utilizing iontophoresis. *Pediatrics* 23: 545, 1959
  30. Warren, J., Warwick and Bernard B.: Prueba cuantitativa de cloruros en el recién nacido en la cunera. Univ. of Minnesota Sch. of Med. Minneapolis. Tomado del programa abstractos de la sociedad de investigación pediátrica celebrado en Philadelphia, Mayo, 1965.
  31. Gregg, y Boucher: A new screening test, for cystic fibrosis. *Pediatrics* vol.36 5:700, 1965
  32. Knights, Burush, S.J., Shoroder, F.J.: Simplified screening test for cystic fibrosis of pancreas. *JAMA* 164:1279, 1959
  33. Connealy, P.M., Merritt, A.D., Pao-lo Yu.: Cystic fibrosis: population genetics. *Tex Rep Biol Med* 31:639-650, 1973
  34. Gilbert, F., and Falk, C.: Population genetics of cystic fibrosis, en North American cystic fibrosis conference presented by the Canadian cystic fibrosis foundation and the cystic fibrosis foundation (United States) Canada, october, 1987.
  35. San Martín, H., Martín, A.C., Carrasco, J.L.: Epidemiología teoría investigación práctica. Díaz Santos, Madrid, 1986.
  36. Crow, J. F. Population genetics studies.
  37. Rothhammer, Francisco: Genética de poblaciones humanas. Secretaría General de la Organización de los Estados Americanos Washington, D.C., 1977, Monografía No. 15.
  38. Ash, Patricia, Vennart, and Carter, C. D.: The incidence of hereditary disease in man. *The Lancet* 16:849-851, 1987
  39. Baird, A.P., Anderson, W.T., Newcombe, H.B., Lowry, B.R.: Genetic disorders in children and young adults: A population study. *Am J Hum Genet* 42:677-693, 1988
  40. Falconer, D. S.: Introducción a la genética cuantitativa. CECSA, México, 1970, pp 19-23, 65-104
  41. Cavali-Sforza, L.L. y Bodmer, W. F.: Genética de las poblaciones humanas. Omega, Barcelona, 1981.
  42. Super, M.: Cystic fibrosis in Southern Africa. *J Afr Med S* 52:18-21

43. Bois, E., Ferngold, J., Demenais, F., y cols.: Clusters of cystic fibrosis cases in limited area of Brittany ( Francia). Clin Genet--:73-76, 1978
44. León de Garay, A.: Genética de la evolución: aspectos cuantitativos. UNAM, México, 1978. pp 23-48, 62-88.
45. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática: Estadísticas Históricas de México, Tomo I México 1985. pp 1-6.
46. Instituto Nacional de Geografía e Informática : Proyecciones de la población de México y de las entidades federativas: 1980-2010. México. 1988. 134p.
47. Curtis, G.J.: El diagrama de tallo y hoja. Revista Biología vol.15 1-4:7-12, 1985/1986
48. Mettler, L.E., Gregg, T.: Genética de las poblaciones y evolución. UTHEA, México, 1979, 33-67, 76-119
49. Wayne, W. Daniel: Bioestadística. Base para el análisis de las ciencias de la salud. Limusa, México, 1980.
50. Danks, D. M., Allan J., Anderson, C.M.: Genetic study of fibrocystic disease of the pancreas. Ann Human Genet 28:323-356, 1965
51. Martel, L., Robert, J.N.: Remarques concernate le taux de masculinités dans le fratriers atteintes de mucoviscidose. Pédiatrie 17:419, 1962
52. Lezana, J.L., Rivera, C.J.: La fibrosis quística en México. ICYT (en prensa)
53. De La Madrid-Hurtado, M.: Sexto informe de gobierno (Anexo estadístico), Presidencia de la República, México 1988
54. Ramirez, M.J.A., Pedroza, A., López, C. E., y cols.: Manifestaciones gastrointestinales de la fibrosis quística del pancreas en niños. Acta Pediatr Méx vol 3 1:24-32, 1982
55. Sesión clinicopatológica: Enteritis necrosante y mucoviscidosis. Bol Med Hosp Infant Méx. vol 39 3:221-231, 1982
56. López Acuña Dañiel: La salud desigual en México. 6a Ed. Siglo XXI Méx. 1986. 247p.
57. Reed, T.E.: Caucasian genes in American Negroes. Science 165:762-768, 1969
58. Nei M., Roychoudhury.: Gene differences between caucasien, negro, and japanese populations. Science vol.177:434-436, 1972

APENDICE 1  
 ARCHIVO GENERAL DE LOS EXPEDIENTES REVISADOS CONTENIENDO LAS VARIABLES DE INTERES.

SEXO	EDAD años	RESID. clave	EDAD DIAG. meses	TAMAÑO F1	AFEC. F1	CONDICION ACTUAL
Mas.	6	5	60	1	1	vivo
Mas.	5	5	17	3	2	vivo
Fem.	8	5	72	3	2	muerta
Mas.	3	9	36	3	1	vivo
Mas.	15	9	25	2	2	vivo
Mas.	13	9	9	2	2	vivo
Fem.	15	9	4	2	2	viva
Fem.	6	9	-	2	2	viva
Fem.	-	9	-	-	-	viva
Fem.	5	9	51	1	1	viva
Mas.	23	9	180	1	1	vivo
Mas.	3	9	18	-	-	vivo
Fem.	30	9	312	3	1	viva
Fem.	4	9	8	1	1	viva
Fem.	25	9	-	-	3	viva
Fem.	22	9	240	7	3	viva
Fem.	17	9	180	7	3	viva
Fem.	19	9	216	7	3	viva
Fem.	21	9	240	3	1	viva
Mas.	5	9	25	3	1	vivo
Mas.	10	9	56	2	1	vivo
Mas.	9	9	18	-	-	vivo
Mas.	20	9	132	4	1	vivo
Fem.	8	9	96	3	1	viva
Fem.	15	9	180	-	-	viva
Fem.	6	9	19	2	1	viva
Mas.	40	9	72	4	1	vivo
Mas.	7	9	30	3	1	vivo
Mas.	16	9	48	4	1	vivo
Mas.	6	9	46	2	1	vivo
Mas.	.6	9	76	2	1	vivo
Mas.	1	9	9	2	1	vivo
Mas.	7	9	60	2	1	vivo
Fem.	8	9	61	3	1	viva
Fem.	17	9	192	-	-	viva
Fem.	10	9	4	-	-	viva
Fem.	7	9	36	-	-	viva
Mas.	6	9	5	-	-	vivo
Mas.	8	9	4	1	1	vivo
Mas.	.5	9	5	1	1	vivo
Mas.	17	9	132	-	2	vivo
Fem.	13	9	120	-	2	viva
Fem.	3	9	10	-	-	viva

SEXO	EDAD años	RESID. clave	EDAD DIAG. meses	TAMAÑO F1	AFEC. F1	CONDICION ACTUAL
Fem.	6	9	-	-	-	viva
Mas.	-	9	-	-	-	muerto
Mas.	-	9	-	-	-	muerto
Mas.	-	9	-	-	-	muerto
Fem.	-	9	72	-	3	muerta
Fem.	-	9	-	-	3	muerta
Fem.	-	9	-	-	-	muerta
Fem.	15	9	-	-	-	muerta
Fem.	-	9	-	-	-	muerta
Mas.	-	9	96	-	-	muerto
Mas.	-	9	24	-	-	muerto
Mas.	5	9	132	-	-	muerto
Mas.	2	9	-	-	-	muerto
Fem.	23	9	-	-	2	muerta
Fem.	-	9	-	-	2	muerta
Fem.	-	9	3	-	-	muerta
Fem.	20	9	11	-	-	muerta
Fem.	-	9	.03	-	-	muerta
Mas.	-	9	-	-	-	muerto
Mas.	9	9	-	-	-	muerto
Mas.	-	9	11	-	-	muerto
Fem.	-	9	-	-	-	muerta
Mas.	-	9	-	-	-	muerto
Mas.	-	9	11	-	-	muerto
Fem.	-	9	-	-	-	muerta
Mas.	-	9	-	-	-	muerto
Mas.	-	9	-	-	-	muerto
Fem.	-	9	-	-	-	muerta
Fem.	-	9	-	-	-	muerta
Fem.	-	9	-	-	-	muerta
Fem.	-	9	-	-	-	muerta
Mas.	-	9	-	-	-	muerto
Mas.	20	9	24	-	-	muerto
Fem.	2	12	18	4	1	viva
Fem.	-	12	124	5	2	muerta
Fem.	6	12	48	5	2	viva
Fem.	-	15	-	3	2	viva
Mas.	-	15	-	3	2	vivo
Mas.	13	15	9	3	1	vivo
Fem.	9	15	72	2	2	viva
Mas.	.6	15	4	2	2	vivo
Mas.	13	15	108	3	1	vivo
Fem.	2	15	5	2	1	viva
Fem.	15	15	48	2	1	viva
Fem.	4	15	35	1	1	viva
Fem.	12	15	18	3	2	viva
Fem.	3	15	-	3	2	viva

SEXO	EDAD años	RESID. clave	EDAD DIAG. meses	TAMARO F1	AFEC. F1	CONDICION ACTUAL
Mas.	8	15	48	5	2	vivo
Fem.	2	15	29	5	2	viva
Fem.	10	15	30	3	1	viva
Mas.	3	15	18	1	1	vivo
Mas.	-	15	-	-	-	vivo
Mas.	-	15	-	-	-	vivo
Fem.	-	15	-	-	-	viva
Mas.	-	15	2	-	-	muerto
Fem.	-	15	-	-	-	muerta
Fem.	9	15	36	-	-	muerta
Mas.	-	15	-	-	-	muerto
Mas.	-	15	-	-	-	muerto
Mas.	-	15	34	-	-	muerto
Mas.	9	15	36	-	-	muerto
Mas.	-	15	-	-	-	muerto
Mas.	15	15	.66	-	-	muerto
mas.	15	15	4	-	-	muerto
Mas.	-	15	-	-	-	muerto
Mas.	20	14	4	3	1	vivo
Mas.	6	16	52	2	1	vivo
Mas.	3	16	29	2	1	vivo
Mas.	3	16	3	-	3	vivo
Mas.	-	16	-	-	-	muerto
Fem	8	16	.16	-	3	muerta
Fem.	5	16	-	-	3	muerta
Fem.	-	16	6	-	1	muerta
Fem.	3	19	19	2	1	viva
Mas.	-	19	-	-	-	muerto
Mas.	11	20	-	-	3	vivo
Mas.	-	20	-	-	3	vivo
Mas.	-	20	-	-	3	muerto
Mas.	3	21	8	2	1	vivo
Mas.	18	21	48	3	1	vivo
Mas.	-	21	-	1	1	vivo
Fem.	-	21	96	1	1	muerta
Fem.	10	21	-	2	1	muerta
Fem.	-	21	-	1	1	muerta
Mas.	4	27	9	3	1	muerto
Mas.	8	30	-	1	1	vivo
Mas.	9	30	12	1	1	vivo
Fem.	-	30	-	-	-	muerta
Mas.	-	30	5	-	-	muerto
Mas.	-	31	72	-	-	muerto

- Dato no proporcionado

APENDICE 2.  
CLAVE DESIGNADA PARA CADA ESTADO SEGUN EL ORDEN ALFABETICO  
CORRESPONDIENTE.

ESTADO	CLAVE
CAMPECHE	4
CHIAPAS	5
DISTRITO FEDERAL	9
GUERRERO	12
MEXICO	15
MICHOACAN	16
MORELOS	17
OAXACA	20
PUEBLA	21
QUINTANA ROO	23
TABASCO	27
TLAXCALA	29
VERACRUZ	30
YUCATAN	31