



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

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

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

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
LICENCIADO EN BIOLOGIA**

P R E S E N T A :

CLAUDIA VERONICA GOMEZ RODRIGUEZ

MEXICO, D F.

1990



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.

DEDICATORIA

A mis Padres:

Por su apoyo brindado, porque
son la fuente de aliento y
superación, por su cariño
demostrado en cada uno de los
pasos de mi vida. A ustedes,
por quien soy y a quien
debo todo lo que soy.

A mis Hermanos:

Raúl, Alfredo, Gabriel, Angel
y Fernando que me mostraron
su apoyo y confianza durante
toda mi carrera.

A mi Esposo:

Por su gran amor
apoyo y comprensión
que gracias a eso
he podido concluir
este trabajo.

A mis Padres:

Agradeciéndoles todo su apoyo moral y económico que siempre me han dado y sobre todo por haberme brindado la oportunidad de alcanzar una de las metas más importantes de mi vida.

A mis Amigas:

Romina, Esther, Patricia y Norma por compartir su cariño y alegría; brindándome apoyo y amistad sincera a lo largo de toda mi carrera.

A G R A D E C I M I E N T O S

Al M. en C. Juan Rivera Cázares por su interes y paciencia en la dirección de esta tesis

A la Asociación Mexicana de Fibrosis Quística (AMFQ) especialmente al Dr. José Luis Lezana F. por su ayuda en cuanto a la información fundamental de este trabajo.

A cada uno de los Sinodales que con sus valiosas opiniones y criticas contribuyeron a mejorar este trabajo.

A todas aquellas personas que de una y otra forma contribuyeron a la elaboración de esta investigación.

A todos ellos mis más sinceros agradecimientos.

I N D I C E

| | |
|----------------------------------|----|
| 1. INTRODUCCION | 1 |
| CARACTERIZACION DE LA ENFERMEDAD | 1 |
| INCIDENCIA | 7 |
| GENETICA | 9 |
| ANTECEDENTES | 10 |
| 2. IMPORTANCIA DEL ESTUDIO | 12 |
| 3. MARCO TEORICO | 13 |
| 4. UBICACION DEL AREA DE ESTUDIO | 17 |
| 5. OBJETIVOS | 21 |
| 6. METODOLOGIA | 22 |
| 7. RESULTADOS | 25 |
| 8. DISCUSION | 45 |
| 9. CONCLUSIONES | 55 |
| 10. APENDICE 1 | 56 |
| 11. APENDICE 2 | 59 |
| 12. APENDICE 3 | 62 |
| 13. BIBLIOGRAFIA | 63 |

R E S U M E N

La FQ es el padecimiento fatal más común en niños es una enfermedad autosómica recesiva presentándose predominantemente en poblaciones caucásicas. La incidencia para la población caucásica de E.U. esta reportada de 1 en 2000 nacidos vivos, pero se sabe que existe una gran variabilidad de la incidencia en grupos raciales. Hasta la fecha para México se ha propuesto una hipótesis de incidencia de 1 en 8000 la cual es semejante a la de Puerto Rico y Suecia.

Es importante estudiar genética de poblaciones humanas ya que contribuye a valorar la importancia relativa de ciertos padecimientos hereditarios, la posibilidad de su pronóstico en las siguientes generaciones y eventualmente la posibilidad de desterrarlos.

Este estudio pretende estimar la frecuencia de los individuos afectados, portadores y sanos de FQ en la población actual, la proporción de individuos afectados que son atendidos en la AMFQ, así como estimar el número de afectados probables para futuras generaciones en los estados bajo estudio de acuerdo al modelo Hardy-Weinberg.

A pesar de todas las limitaciones los datos aquí manejados son, hasta hoy, los más adecuados para realizar inferencias acerca del estado de la FQ en México.

El número de individuos afectados por estado registrados por la AMFQ hasta 1988, presentan porcentajes bajos a los esperados por zona de estudio de acuerdo al modelo H-W.

El número de afectados y portadores para futuras generaciones en el área de estudio aumentará ya que existe un incremento lineal en el tamaño poblacional.

INTRODUCCION.

CARACTERIZACION DE LA ENFERMEDAD

La Fibrosis Quística (FQ), es una enfermedad hereditaria caracterizada por una alteración de las glándulas exocrinas que se manifiestan clínicamente por trastornos gastrointestinales y respiratorios. Su expresión fisiopatológica más aparente es la viscosidad de las secreciones respiratorias debido, al parecer, a una hipersecreción de moco y también, posiblemente, a una alteración en su composición glicoproteica (19).

GENERALIDADES Y FORMAS DE PRESENTACION. Aunque la FQ es una enfermedad multisistémica, la afección de los diversos órganos y sistemas involucrados se manifiestan clínicamente en formas, gravedad y estadios diversos, según el individuo (19). En el 10 - 15 % de los enfermos, aproximadamente, la FQ se manifiesta en el periodo neonatal por íleo meconial (1, 19, 25, 49, 52). En el 85 - 90 % restante los síntomas respiratorios o de insuficiencia pancreática exocrina suelen evidenciarse durante la infancia, aunque no necesariamente al unísono (14, 19). Raramente (menos del 5% de los casos), la enfermedad se expresa primordialmente - por síntomas de disfunción hepática e hipertensión portal - (19).

APARATO DIGESTIVO. El íleo meconial del recién nacido, puede ser la primera expresión clínica de la enfermedad. Se atribuye el espesamiento del contenido intestinal, a la viscosidad de las secreciones y al déficit de enzimas pancreáticas, que en condiciones normales se encargaría de digerirlo y fluidificarlo y suele manifestarse en los primeros días de vida por signos de obstrucción intestinal con distensión abdominal, vómitos y falta de deposiciones meconiales. La radiografía simple de abdomen suelen demostrar ausencia de

aire en el colon y dilatación a nivel de asas intestinales proximas a la zona de obstrucción.

AFECCION PANCREATICA. Las alteraciones anatomopatológicas comienzan por una dilatación focal de los acini y conductos de pequeño calibre, llegando a veces a formar quistes visibles macroscópicamente, que dan nombre a la enfermedad. Paulatinamente el tejido glandular se atrofia y es reemplazado por fibrosis y degeneración grasa. En la fase tardia, los islotes de Langerhans se ven afectados por lo que puede producir deabetes. Este proceso destructivo es indoloro y, por lo tanto, clínicamente silencioso hasta que el déficit funcional exócrino supera el 80 %, en cuyo momento se manifiesta por mala absorción con diarreas y esteatorreas. En este estadio, el paciente aqueja deposiciones frecuentes, voluminosas y fetidas. A pesar de un apetito voraz, el desarrollo físico del niño es lento, pudiendo aparecer signos de mal nutrición o edemas hipoproteínicos, diátesis hemorrágica debido al déficit de vitamina K, A, D, E, agravadas a veces por la coexistencia de una insuficiencia hepática (19).

APARATO RESPIRATORIO. La mucosa del tracto respiratorio superior suele estar hipertrofiado, y por la poca resistencia a la infección da lugar frecuentemente a sinusitis crónica. La poliposis de la mucosa nasal, que puede llegar a producir síntomas de obstrucción, afecta al rededor del 10 % de los pacientes a la edad de 2 años.

La sobre infección de las lesiones pulmonares (primordialmente por Estafilococo aureus, hemofilus, klebsiella o Pseudomona aeruginosa) da lugar a una bronquitis purulenta que puede ocasionar un cuadro de bronquiectasia supurativa crónica con exacerbaciones recurrentes en forma de bronco-

neumonía, abscesos pulmonares, etc. Estas lesiones producen una destrucción progresiva del tejido pulmonar, desembocando en la insuficiencia cardiaca del tipo del cor pulmonale. De hecho, los trastornos pulmonares son la causa más frecuente de fallecimiento en pacientes con FQ (19).

GLANDULAS SUDORIPARAS. La concentración de cloro y sodio en el sudor anormalmente elevado no suele tener expresión clínica, aunque constituye la base de una prueba diagnóstica útil. Sin embargo, en pacientes expuestos al calor, las cuantiosas pérdidas electrolíticas por diaforesis pueden precipitar un cuadro grave de hiponatremia, hipovolemia y shock (19).

El diagnóstico de Fibrosis Quística del páncreas se confirma mediante medición de electrólitos en el sudor. Esta prueba es altamente sensible y específica, ya que más del 98 % de los pacientes con FQ tienen concentraciones de cloro entre 60 y 130 mEq/L (38, 42). Debido a la importancia de esta medición, ella debe realizarse en laboratorios especializados (42).

APARATO REPRODUCTOR. En lo que respecta a la afección del aparato reproductor, en 1966 por primera vez se habló de la esterilidad masculina asociada a Fibrosis Quística y en 1968 fue confirmado con bases anatómicas demostrando ausencia o atrofia bilateral del cuerpo del epidídimo, vasos deferentes y vesículas seminales y también se planteó la posibilidad de una falla en el desarrollo temprano de las estructuras derivadas de los conductos de Wolff, todo lo cual conduce a presentar azoospermia. La incidencia de esterilidad asociada a FQ es del 95 % (38,58).

En contraste con los hombres, las mujeres no desarro-

llan mayores anormalidades reproductivas, a pesar que la incidencia de infertilidad es superior a la población en general (38, 58). No existe predominio de uno u otro sexo por esta enfermedad (45, 46).

DIAGNOSTICO. El diagnóstico precoz de la FQ es esencial para prevenir la infección respiratoria y asegurar una supervivencia prolongada del enfermo. Con este propósito, moderadamente suele analizarse el meconio de todos los recién nacidos con un papel indicador especial que cambia de color cuando la concentración de albúmina en las heces excede los 20 mg por gramo de meconio defecado. La alta concentración fecal de albúmina en los pacientes con FQ se atribuye a la ausencia de hidrólisis por las enzimas pancreáticas. Por lo tanto, no es sorprendente que en recién nacidos con insuficiencia pancreática leve, esta prueba adolezca de un cierto número de falsos resultados negativos. Asimismo es importante verificar todos los resultados positivos con una prueba del sudor. Esta más compleja y costosa, no es conveniente para los programas de detección en masa, pero es la prueba más fidedigna que se posee. Se basa en la detección de una concentración elevada de electrólitos en el sudor. La técnica más utilizada para investigar los cloruros en el sudor es la de iontoforesis con pilocarpina (23). Otro método es el de Gregg y Boucher (13), con inyecciones de metacolina, recogiendo el sudor en un molde de plástico, se lee sobre papel impregnado con cromato de plata. Un método cualitativo es el de Knights y cols (59) que se efectúa impregnando un trozo de papel filtro con nitrato de plata y bicarbonato de potasio quedando listo para utilizarse como impresión digital.

Un problema diagnóstico de gran trascendencia es la detección de individuos genéticamente heterocigos y que,

por lo tanto, no padecen la enfermedad pero pueden transmitir-la. Se ha conseguido detectar en el suero de portadores un factor inhibidor de la motilidad ciliar, así como ciertas fracciones protéicas anómalas que pueden servir de base a las futuras pruebas para prevención, o al menos para diagnóstico prenatal de la Fibrosis Quística (19, 26).

TRATAMIENTO. La FQ es una enfermedad multisistémica que requiere de un tratamiento específico para sus diversas manifestaciones clínicas (19) (ver apéndice 1, fig. 1 y 2).

No existe tratamiento etiopatogénico específico de la enfermedad por lo que el tratamiento se limita a efectuar la cura sintomática de las alteraciones pancreáticas y broncopulmonares, así como las complicaciones graves (19).

La Fibrosis Quística fue reconocida como entidad clínica diferente en 1936 por Guido Fanconi, pero se estableció como entidad separada en 1938 con la Dra. Doroty H, Andersen; sin embargo, ya en la literatura alemana medieval se había notado una relación entre muerte temprana y presencia de un sabor salado en la piel de estos pacientes. En 1944 Ferber, notó la presencia de secreciones espesas - en conductos glandulares y de varios órganos incluyendo páncreas, intestino, sistemas biliares, vías aéreas, glándulas salivales, por lo que en 1945 propone el nombre de Mucoviscidosis para describir esta obstrucción generalizada. En 1953 di Sant'Agnese, documenta elevadas pérdidas de cloro y sodio en el sudor de prácticamente todos los pacientes con FQ (39).

La FQ es el padecimiento genético fatal más común en niños, es una enfermedad autosómica recesiva, presentándose

se predominantemente en poblaciones caucásicas. afecta a las glándulas exócrinas y presenta complicaciones en el tracto respiratorio, intestinal e hígado. Los heterócigos (portadores), son comunes en la población caucásica, con una frecuencia de 1 en 20 y con una incidencia de la FQ de 1 en 1500 a 2000 nacidos vivos en E.U. (26, 30).

Los niños afectados, de caracter recesivo, suelen nacer comunmente de dos progenitores con fenotipo normal pero heterócigos, por tanto, sólo pueden ser identificadas -aquéllas familias que por lo menos poseen un hijo afectado. Las familias en las cuales no existe un hijo con FQ se confunden con la población en general y no son descubiertas, -el sesgo que toma entonces la averiguación crea un problema estadístico, pues la proporción de niños afectados en familias que pueden ser investigadas supera la cuarta parte teórica (26, 53).

En cada embarazo el riesgo de presentarse el caracter recesivo cuando ambos padres son portadores es de 1 en 4, -la posibilidad de 2 en 4 para que un niño sea portador y -por lo tanto multiplicador del gen y sólo una probabilidad en 4 de que el niño no reciba el gen afectado (53).

Cuando ambos padres son portadores aparentemente normales, son individuos que pueden transmitir una enfermedad hereditaria a su progenie sin que ellos muestren los sintomas y signos de la enfermedad. En la herencia autosómica recesiva ambos padres llevan el gen cuyo efecto es enmascarado por el alelo normal, por lo tanto, en la progenie cuando aparece el homocigo recesivo, se presenta la enfermedad (24).

Cavalli-Sforza (8) menciona que enfermedades de tipo -

mendeliano se ven influenciadas por la edad de los padres, por lo que a edad avanzada, existe alta probabilidad de presentarse la enfermedad.

En cuanto a la supervivencia de individuos con Fibrosis Quística, en 1930 antes de que se entendiera bien esta enfermedad, la sobrevida esperada para los pacientes era de un año. Actualmente el 97.4 % de los pacientes llegan a la edad adulta (49,20), alcanzando el tercer y cuarto decenio de la vida, y que fueron diagnosticados en la etapa infantil (20), aunque la mayoría muere antes de los 40 años por los problemas que se presentan (49).

INCIDENCIA.

La FQ se encuentra en todas las razas y grupos étnicos. En la población caucásica de E.U. se presenta una incidencia de FQ de 1 en 2000 nacidos vivos, en Puerto Rico se menciona una incidencia de 1 en 8000 nacidos vivos (50) en la población negra americana la incidencia esta estimada en 1 en 17,000. Los orientales presentan una mucho menor incidencia de 1 en 90,000 (26, 36).

Colon Rivera y Blasini (10) en Puerto Rico mencionan un valor de 0.32 %, López Vidaurra (37) en Guatemala de 0.28 % y Castillo de Ariza y cols. (9) en la República Dominicana mencionan una frecuencia de 1.15 % en una serie de autopsias pediátricas.

En relación a la frecuencia de la FQ en México autores como López Corella y cols. (36) reportan que la mucoviscidosis representa un 0.98 % de 3260 autopsias pediátricas, por lo que se menciona que la incidencia de individuos con FQ es casi del 1%, Armendares y cols (2) reportan una inci

dencia de 0.64 % de 3421 autopsias, García Medrano y Velásco Cándano (22) de 1.03 % de 573 autopsias y María Sestopal (39) menciona una frecuencia de 0.46 % de 5884 autopsias. Todas revisiones realizadas en hospitales de enseñanza y - por lo 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 (2). Ortiz Salgado (43) propone una hipótesis de incidencia de 1:8000 en nacidos vivos para México.

En un estudio hecho en Cuba (46), se encontró que de 228 pacientes con FQ, el 81.58 % fueron reportados como raza blanca, el 15.35 % mulatos y el 3 % de raza negra, lo que está de acuerdo con la literatura revisada (29,46,53).

En los Sudafricanos de raza blanca se ha informado - una incidencia de 1:5.000 a 6,000 recién nacidos vivos - (32). Una alta incidencia 1:620 en pacientes de descendencia Holandesa en Africa Sudoccidental también ha sido informada y probablemente esta alta incidencia se debe a endogamia (41). Se ha reportado la incidencia en América, - Africa, Medio Oriente, Malasia e Israel.

Algunas estimaciones de la incidencia de la FQ son:

| INCIDENCIA | PAIS | AÑO |
|------------|----------------|------|
| 1: 8,000 | Suecia | 1962 |
| 1: 3,300 | Alemania | 1963 |
| 1: 2,400 | Australia | 1965 |
| 1: 2,500 | USA | 1966 |
| 1: 2,400 | Inglaterra | 1968 |
| 1: 3,800 | Hawaii | 1968 |
| 1:15,000 | Italia | 1970 |
| 1: 3,300 | Checoslovaquia | 1972 |

Tomado de Harris y Kadler, 1983 (26).

GENÉTICA.

Actualmente se considera que la FQ es transmitida en forma autosómica recesiva. La asociación con otras enfermedades genéticas como deficiencia del alfa-1-antitripsina (48), Síndrome de Cri Du Chat (34), Síndrome de Kartagener, Síndrome de Wiskott-Aldrich (34) y Síndrome de Down (34), se debe atribuir a coincidencia, aunque investigadores rusos (6) han señalado la alta frecuencia de FQ en pacientes con Síndrome de Down.

Varios autores han mencionado la alta incidencia de FQ en individuos de origen caucásico, sugiriendo una ventaja en la reproducción conferida por el estado heterocigoto no explicable por simple mutación espontánea (16). Se ha sugerido que esta mutación genética tomó lugar hace más de 4000 años (16).

Se sabe que los cromosomas son morfológicamente normales, que el gen es autosómico y afecta a hombres y mujeres por igual y no hay relación con el grupo sanguíneo (16).

El análisis genético de ligamiento con marcadores de DNA polimórficos (RFLPs) ha permitido asignar el locus de la FQ al brazo largo del cromosoma 7, dentro de la región proximal de la banda q31. Dos de estos marcadores, MET y D7S8, están fuertemente ligados al locus de la FQ y separados uno del otro por 5 centimorgans (cM) (55).

Se reportó una relación estrecha entre el locus de la FQ y un determinante genético para la actividad de la Paraoxonasa (POL) del suero (17), desconociéndose su localización cromosómica. Tsui y cols. (55), reportaron un marcador del DNA polimórfico, DOCK1-917, y PON se estima que -

sea de 5 cM. Poco después de estos reportes, la localización cromosómica de la secuencia DCCR1-917 y por lo tanto de FQ y F6N, fue mapeada en el cromosoma humano 7 por análisis de células somáticas en híbridos. Wainwright y cols. (57), reportaron el ligamiento del locus FQ y un polimorfismo detectado por un marcador anónimo, pJ3.11. La distancia estimada entre pJ3.11 mapeado en 7 cen- q 22, y el locus FQ fue reportado como de 0-13 cM sin recombinación en las familias estudiadas. Los mismos autores reportan una distancia de 10 cM entre el locus de FQ y el locus del receptor de la célula t de la cadena que se mapea en el cromosoma humano 7q31 (40).

ANTECEDENTES.

Trabajos realizados sobre la genética poblacional de la FQ son reportados por Connealy (11) en 1973 donde se muestra la incidencia reportada para varias poblaciones caucásicas para valorar la frecuencia del padecimiento, a partir de datos epidemiológicos y utilizando el método a partir de las frecuencias del primer primo, utilizado también para conocer la incidencia del padecimiento. Explicando la alta incidencia de la FQ a partir de la deriva genética y por la ventaja de heterocigoto.

Importantes avances en nuestro entendimiento de la genética de la FQ han ocurrido desde la última revisión realizada por Thompson en 1980 (54), en el Congreso Internacional de Fibrosis Quística en relación a perspectivas estadísticas. Si bien no se han publicado trabajos específicos sobre la genética poblacional de la FQ es obvio que a partir de las investigaciones realizadas se trabaje éste 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 cuenta en la actualidad con una evaluación de la incidencia de la FQ, aunque este trabajo es aún una hipótesis a comprobar, pero es importante dado que se sabe que existe una gran variabilidad en la incidencia de FQ en grupos raciales.

La Asociación Mexicana de Fibrosis Quística (AMFQ), - desde su fundación en 1982, han registrado pacientes con FQ, ésta supone que la República Mexicana tiene entre 750 y 1000 casos nuevos anuales, tomando en cuenta, la presencia de 1 caso por cada 1200 ó 2000 nacimientos, pero estas cifras fueron tomadas de un grupo de población mestiza mexicano-norteamericano, lo que de ninguna manera representa a México. Lo anterior demuestra que no existe conocimiento confiable de la FQ en nuestro País.

IMPORTANCIA DEL ESTUDIO.

La importancia de estudiar genética de poblaciones humanas, reside en que contribuye a valorar la importancia relativa de ciertos padecimientos hereditarios, la posibilidad de su pronóstico en las siguientes generaciones y eventualmente la posibilidad de desterrarlos.

A diferencia de otros países como los del Norte de América, Inglaterra y Japón, en México la investigación sobre la genética poblacional de la FQ no se ha desarrollado, lo cual naturalmente nos coloca en una situación desventajosa puesto 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 en México, que representan los heterócigos y por lo tanto portadores y multiplicadores del alelo responsable de la FQ. Entonces tan importante es detectar la presencia del alelo de FQ en un portador, como tener una estimación de cuantos portadores se espera que existan en la población, esto a su vez nos permite predecir el número de nuevos portadores en la siguiente generación, así como de los que presentan el padecimiento.

Hasta hoy en día la terapia específica para la FQ se limita sólo a aliviar los síntomas o tratar sus complicaciones, incluyendo infecciones (30), por lo tanto es de gran relevancia conocer la incidencia de personas con este padecimiento, así como la de los portadores, en nuestro país, con la finalidad de introducir un consejo genético que oriente a las parejas en cuanto a la probabilidad de tener hijos con esta enfermedad, por todos los problemas que puede acarrear, principalmente económicos y de cuidados adicionales que requiere un niño con Fibrosis Quística.

La Genética de Poblaciones estudia el comportamiento de las frecuencias alélicas en el tiempo y en el espacio en una población determinada.

Una de las finalidades más importantes de la genética de poblaciones consiste en predecir los cambios que pueden tener lugar en las frecuencias relativas de los distintos tipos presentes en una población y, determinar las condiciones bajo las que puede obtenerse un equilibrio entre las fuerzas que afectan a dichas frecuencias. La genética de poblaciones determina cómo se mantienen constantes las frecuencias génicas e identifica las fuerzas que producen cambios en estas, siendo los cambios en las frecuencias génicas muy lentos en su distribución, interferencia y dinámica de la evolución (12), entendida como un cambio en la composición genética de las poblaciones (47).

Como no es posible llevar a cabo cruzamientos experimentales controlados con los seres humanos, el estudio de la herencia del hombre depende de las observaciones de aquellos cruzamientos que tienen lugar en las poblaciones. La genética de poblaciones humanas necesita, por tanto, predecir las frecuencias con las que se observarán los diferentes tipos posibles de cruzamiento (8).

Los desórdenes monogénicos en genes dominantes y gener recesivos son muy escasos. El total de la incidencia de los desórdenes monogénicos es aproximadamente de 10/1000 recién nacidos, comprendiendo alrededor de 7/1000 para genes dominantes y para recesivos de 2.5/1000 y alrededor de 0.4/1000 para ligados al cromosoma X (3).

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

La constitución genética de una población, refiriéndose a los genes que ella lleva, se describe por medio del arreglo de las frecuencias génicas; esto es, por la especificación de los alelos presentes en cada locus. Las frecuencias génicas en un sólo locus en particular dentro de un grupo de individuos, pueden ser determinadas por el conocimiento de las frecuencias genotípicas (18).

Dada la relación alélica de dominancia ($A > a$) que presentan los alelos del locus de la FQ y basándose en la ley de Hardy-Weinberg, la distribución genotípica, para 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 es la frecuencia del alelo recesivo, responsable de la FQ, por lo tanto tendremos individuos sanos con genotipo AA, individuos portadores (no afectados) Aa e individuos afectados aa. Con base en esto, si se conoce la frecuencia de homocigos aa, es decir el número de individuos afectados, la frecuencia del alelo se puede calcular como sigue:

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

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 calcula como $p = 1 - q$. Con ambas frecuencias se calcula la frecuencia de portadores como $2pq$. Todo esto para una población que se encuentra en equilibrio 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, selección y deriva génica.

Ciertas poblaciones que se han estudiado para FQ están fuera de equilibrio y esto se debe, entre otros aspectos, a que existe cierta heterósis, ya que una tasa de mutación no podría explicar la relativamente elevada frecuencia de individuos afectados en ciertas poblaciones de Sudáfrica (51) y Francia (5), incluso se propone que la deriva génica es una fuerza que está directamente involucrada. Entendiendo que la deriva génica es un proceso de cambio aleatorio que puede expresarse independientemente del efecto de la selección, ya sea como diferencias en las generaciones sucesivas de una sola población en el tiempo o como diferencias entre grupos contemporáneos de poblaciones emparentadas observadas en un tiempo dado (31).

La genética de poblaciones se basa en el análisis de las frecuencias de genes y sus alelos en la población para ello requiere del uso de herramientas desarrolladas en otras áreas como es la Estadística, tal es el caso del uso que aquí se hará del llamado Diagrama de Tallo y Hoja.

El diagrama de Tallo y Hoja (T-H) puede definirse como un híbrido que combina los aspectos visuales del híj

tograma con la información numérica que proporciona una -
tabla de distribución de frecuencias.

El diagrama de T-H es una forma efectiva y flexible para observar la estructura general de un lote o muestra de datos. La apariencia general del diagrama se asemeja a la de un histograma; con la salvedad que las hojas preservan toda la información numérica del lote de datos. - En términos generales un diagrama de esta naturaleza hace visible las siguientes características:

- a) Muestra el rango de valores que los datos cubren.
- b) Determina donde se concentra la mayoría de los -
datos.
- c) Identifica si existe huecos en la distribución -
de los datos.
- d) Describe la simetría del conjunto de datos.
- e) Señala aquellos valores que claramente se desvían del conjunto de datos.

La meta de un buen análisis gráfico es mostrar los datos generados por una investigación de manera clara y precisa, lo que el diagrama de T-H expresa (15).

En virtud de las características del diagrama de T-H, es conveniente aplicarlo a este tipo de estudio de genética de poblaciones, ya que se aprovechan las ventajas - que esto implica, para llevar a cabo un análisis adecuado de los datos que aquí se manejan, absorbiendo la mayor información posible.

Otra herramienta de la estadística es el Histograma el cual proporciona una ilustración sencilla y rápida de datos que pueden dividirse en unas cuantas categorías (56).

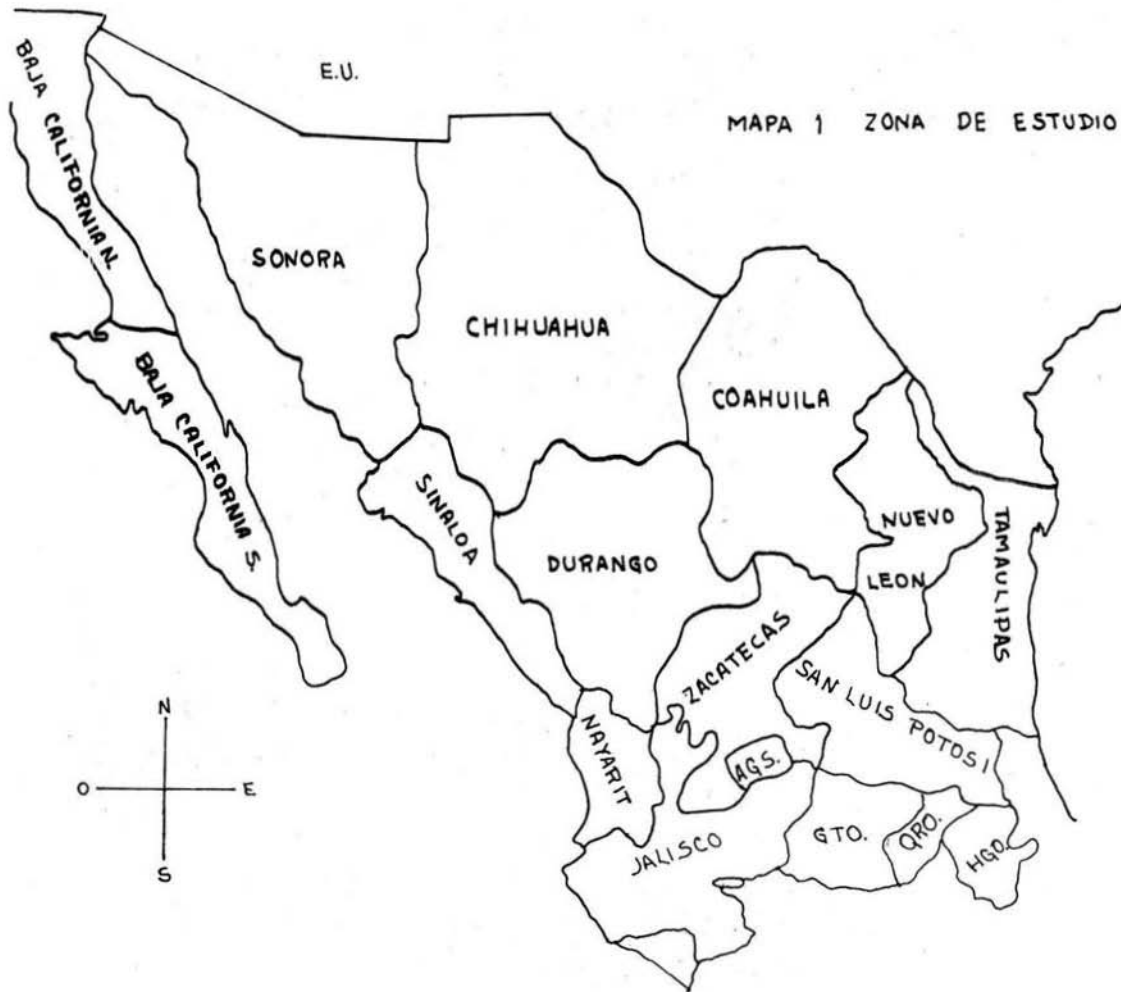
UBICACION DEL AREA DE ESTUDIO.

La República Mexicana esta situada en el extremo meridional de América del Norte, entre las latitudes $12^{\circ} 32' - 45''$ Sur, $32^{\circ} 43' 5''$ Norte y entre las longitudes $86^{\circ} 46'$ Este y $117^{\circ} 08'$ Oeste. El presente trabajo comprenderá - los Estados contenidos en la zona Norte: Baja California - Norte, Baja California Sur, Aguascalientes, Coahuila, Chihuahua, Durango, Nayarit, Nuevo León, San Luis Potosi, Sinaloa, Sonora, Tamaulipas y Zacatecas y parte de la zona - Centro: Colima, Guanajuato, Hidalgo, Jalisco y Queretaro - (Mapa 1).

POBLACION.

La aceleración del ritmo de crecimiento de la población ha tenido por una parte, importantes consecuencias demográficas, y por otra parte, importantes 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 15 años representa en la actualidad el 46% del total de habitantes del país. El crecimiento muy rapido de la población ha proporcionado cuantiosos desplazamientos de la misma que afecta la forma en que se distribuye en el territorio; con la migración interna se está produciendo un proceso de concentración de la población en núcleos urbanos cada vez mayores, y éstos cada día más numerosos. 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 (27).

Los niveles de mortalidad aún son elevados, maxime - en las edades infantiles, prevaleciendo las causas tradi-



MAPA 1 ZONA DE ESTUDIO

cional de muerte, que son de origen infeccioso y parasitario; además los niveles de fecundidad no indican un significativo control sobre la misma (27).

El siguiente cuadro ilustra aspectos demográficos de los Estados de interés para el presente estudio en el año de - 1988.

| POBLACION | TOTAL | HOMBRES | MUJERES | H/M |
|--------------------|----------|----------|----------|------|
| AGUASCALIENTES | 684249 | 340296 | 343944 | 0.99 |
| BAJA CALIFORNIA N. | 1394402 | 698468 | 695934 | 1.00 |
| BAJA CALIFORNIA S. | 315515 | 162144 | 153371 | 1.06 |
| COAHUILA | 1908157 | 960184 | 947973 | 1.01 |
| COLIMA | 420320 | 212299 | 208021 | 1.02 |
| CHIHUAHUA | 2245508 | 1127049 | 1118459 | 1.01 |
| DURANGO | 1381203 | 697469 | 683734 | 1.02 |
| GUANAJUATO | 3540911 | 1774472 | 1766439 | 1.00 |
| HIDALGO | 1818093 | 928794 | 889298 | 1.04 |
| JALISCO | 5201325 | 2582618 | 2618707 | 0.99 |
| NAYARIT | 846517 | 430461 | 416056 | 1.03 |
| NUEVO LEON | 3160201 | 1594213 | 1565988 | 1.02 |
| QUERETARO | 951374 | 479765 | 471609 | 1.02 |
| SAN LUIS POTOSI | 2015202 | 1017465 | 997737 | 1.02 |
| SINALOA | 2365435 | 1203592 | 1161843 | 1.04 |
| SONORA | 1804751 | 915882 | 888869 | 1.03 |
| TAMAULIPAS | 2271757 | 1135141 | 1136616 | 1.00 |
| ZACATECAS | 1249850 | 624658 | 625192 | 1.00 |
| ZONA DE ESTUDIO | 33574761 | 16884970 | 16689781 | 1.01 |

Tomado de las Proyecciones de la Población de México, 1988 (28).

OBJETIVOS.

Para los Estados ubicados en la región norte y parte de la zona centro de México se plantean los siguientes objetivos:

1. PRIMARIOS

- a) Se estimará la frecuencia de los individuos afectados (aa), portadores (Aa) y no portadores (AA) de la Fibrosis Quística para la población actual.
- b) Estimar la proporción de individuos afectados que son atendidos actualmente en la AMFQ.
- c) Se estimará el número de afectados y de portadores probables para futuras generaciones en los Estados bajo estudio de acuerdo al Modelo Hardy-Weinberg - (H-W).

2. SECUNDARIOS.

- a) Determinar si existe correlación entre la edad de los padres y el número de afectados por familia.
- b) Determinar para el tamaño modal de familia (F_1), cuál es la distribución del número de afectados.
- c) Desarrollar una metodología apropiada para la evaluación de la genética de la Fibrosis Quística en la población actual.

METODOLOGIA.

Para llevar a cabo el presente estudio se procedió en dos etapas:

1) GABINETE.

De cada uno de los casos registrados por la AMFQ se tomaron en cuenta las siguientes variables.

- a) Sexo
- b) Edad de Padres
- c) Tamaño de la Familia (F_1)
- d) Número de afectados en la Familia
- e) Edad al diagnóstico
- f) Lugar de residencia
- g) Condición actual

Formandose así un archivo para su fácil manejo (ver apéndice 2).

2) PROCESAMIENTO DE DATOS.

DIAGRAMAS.

A) Con los datos de edad al diagnóstico de los individuos se construyó un diagrama de T-H, este mostrará a que edad se detectaron más casos con FQ.

B) Utilizando los datos de residencia de afectados - se construyó un Histograma, el cuál nos indicará como se distribuyen los individuos afectados en el intervalo considerado, según la AMFQ.

C) Con los datos de tamaño de F_1 se construyó un dia

grama de T-H, para determinar cuál es el tamaño modal de F_1 y de éste, realizar otro diagrama para conocer el número de afectados para el tamaño modal de F_1 .

D) Se realizó una tabla donde N es el número de afectados y K el tamaño de F_1 , ésto para conocer si existe una relación entre estas dos variables.

E) Se realizó una tabla de contingencia de N X K, donde N es el sexo y K el número de afectados en F_1 , para probar la hipótesis de independencia entre estas dos variables.

F) Basandose en lo propuesto por Cavalli-Sforza (8), se construyeron dos gráficas con la edad de los padres vs. número de afectados, en la primera gráfica se tomo en cuenta la edad de los padres al nacer su hijo afectado y en la segunda gráfica, de igual manera pero para la edad de las madres, ambas contra el número de afectados en F_1 y total de hijos, con el fin de detectar si existe alguna relación entre las variables.

ESTIMACIONES.

a) Tomando el tamaño poblacional por Estado de la zona de estudio para 1988 reportadas por el Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI) - (28), se calculó el número de afectados esperados por Estado en la actualidad, con base en el valor de incidencia para México recientemente reportada que es de 1:8000 (43) y determinar qué porcentaje ha detectado la AMFQ.

Se calculó la frecuencia de portadores por Estado para 1988 con base en la hipótesis de frecuencia de portadores de 1:45 (43), y se determino la frecuencia de individuos sanos en la actualidad 1988.

b) Se hizo lo mismo que en el inciso anterior, pero tomando en cuenta el tamaño poblacional por Estado en el intervalo 1982-1988 (Este es el intervalo manejado en este estudio).

c) Se realizarón proyecciones para determinar frecuencias de individuos afectados, portadores y sanos para los años 1990, 2000 y 2010, tomando el tamaño poblacional por Estado para esos años, reportados por el INEGI (28).

MAPAS.

a) Basándose en el dato sobre incidencia de 1:8000 - se realizó un mapa del número de afectados observados por Estado en la actualidad y en el intervalo 1982-1988 según la AMFQ.

b) Mapa del número de afectados esperados en la actualidad y en el intervalo, según la hipótesis de incidencia de 1:8000 (43).

c) Mapa de portadores esperados para el año de 1988 para la zona de estudio.

RESULTADOS.

Los datos de los casos registrados por la AMFQ en la zona de estudio fueron en total 96 (ver apéndice 2).

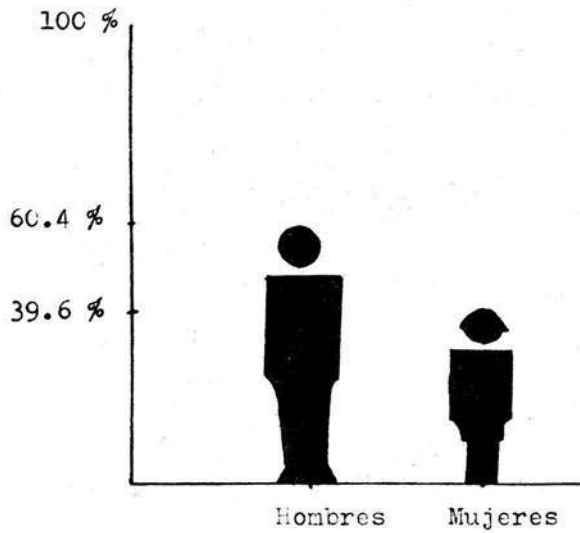
Porcentaje de individuos cuyo registro proporcionado por la AMFQ presentan valores para las siguientes variables.

| VARIABLE | TOTAL DE CASOS QUE LO CONTIENEN | PORCENTAJE QUE REPRESENTA |
|--------------------------------------|------------------------------------|------------------------------|
| a) Sexo | 96 | 100 |
| b) Edad de Padres | 40 | 42 |
| c) Tamaño de la Familia (F_1). | 66 | 69 |
| d) Número de afectados en F_1 . | 65 | 68 |
| e) Edad al diagnóstico. | 79 | 82 |
| f) Lugar de residencia de afectados. | 96 | 100 |
| g) Condición actual | 96 | 100 |

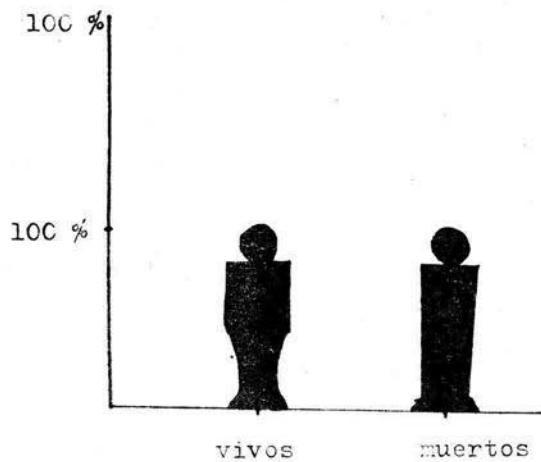
En lo que respecta a sexo se observó que la AMFQ ha registrado un 60.4 % de individuos de sexo masculino y un 39.6 % de sexo femenino, para la zona de estudio (gráfica 1).

En cuanto a la evolución de los pacientes en todo el intervalo, se observó que el 50 % se encuentra en condición viva, mientras que el 50 % restante fallecieron esto hasta 1988 (gráfica 2).

Gráfica 1. Sexo de 96 pacientes con FQ.



Gráfica 2. Evolución de 96 pacientes con FQ.



Distribución de afectados según la AMFQ.

| ESTADO | INTERVALO | ACTUAL |
|--------------------|--------------------------------|-----------------|
| | 1982-1988 (vivos y muertos) | 1988 (vivos) |
| AGUASCALIENTES | 1 | 1 |
| BAJA CALIFORNIA N. | 2 | 1 |
| BAJA CALIFORNIA S. | 1 | 1 |
| COAHUILA | 2 | 2 |
| COLIMA | 2 | 2 |
| CHIHUAHUA | 13 | 9 |
| DURANGO | 2 | 1 |
| GUANAJUATO | 12 | 7 |
| HIDALGO | 2 | 2 |
| JALISCO | 13 | 5 |
| NAYARIT | 0 | 0 |
| NUEVO LEON | 11 | 3 |
| QUERETARO | 2 | 1 |
| SAN LUIS POTOSI | 6 | 2 |
| SINALOA | 2 | 1 |
| SONORA | 14 | 3 |
| TAMAULIPAS | 10 | 6 |
| ZACATECAS | 1 | 1 |

2) PROCESAMIENTO DE DATOS.

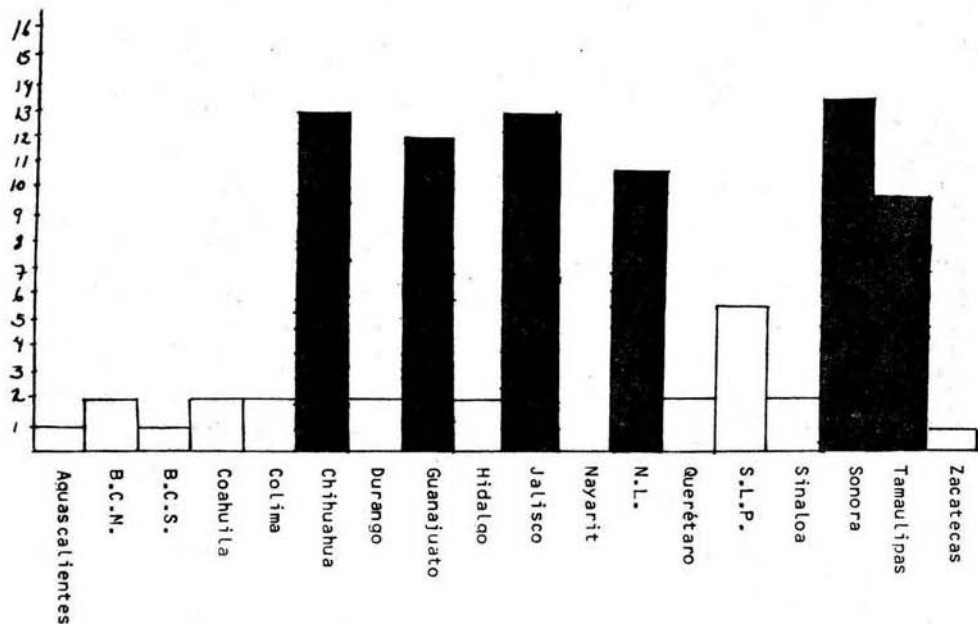
1. DIAGRAMAS

A) Diagrama de T-H para edad al diagnóstico en meses

| UNIDAD | 1 | 2 | REPRESENTA | 12 |
|--------|---------------------------|---|------------|----|
| 0 | 1111233444444566677889999 | | | |
| 1 | 011223467888 | | | |
| 2 | 004467 | | | |
| 3 | 0024566669 | | | |
| 4 | 289 | | | |
| 5 | 4 | | | |
| 6 | 03 | | | |
| 7 | 22268 | | | |
| 8 | 24449 | | | |
| 9 | 66 | | | |
| 10 | 8 | | | |
| 11 | | | | |
| 12 | | | | |
| 13 | 0 | | | |
| 14 | | | | |
| 15 | 6 | | | |
| 16 | | | | |
| 17 | | | | |
| 18 | | | | |
| 19 | 2 | | | |
| 20 | | | | |
| 21 | | | | |
| 22 | | | | |
| 23 | | | | |
| 24 | | | | |
| 25 | | | | |
| 26 | | | | |
| 27 | | | | |
| 28 | | | | |
| 29 | | | | |
| 30 | 0 | | | |
| 31 | | | | |
| 32 | | | | |
| 33 | | | | |
| 34 | | | | |
| 35 | | | | |
| 36 | 0 | | | |
| 37 | | | | |
| 38 | 4 | | | |

En este diagrama se observa que la edad en meses en la cuál se detectaron más casos con FQ fue de 1 mes a 96 meses y escasamente se detecta la enfermedad en individuos de 108 a 384 - meses.

B) Histograma por residencia de afectados.



Este histograma nos permite observar la distribución de los individuos afectados por lugar de residencia, marcándose que hay mayor número de casos registrados en: Chihuahua, Guanajuato, Jalisco, Nuevo León, Sonora y Tamaulipas, ya que la suma de los casos registrados en estos Estados - representa el 79 % del total para el área de estudio.

Diagrama de T-H para la distribución del número de -
afectados según el tamaño de F_1 modal = 2.

UNIDAD 1 1 2 REPRESENTA 12

| | | |
|----|--|--------------|
| C | | 111111111 |
| Ot | | 222222222222 |

Por tanto, el diagrama de T-H, mues-
tra que el número modal de afectados
sensu stricto, en familias de tamaño
modal $F_1 = 2$, es 2.

D) Relación entre el tamaño de la Familia (F_1) y el número de afectados.

Tabla 1

| N. de afectados | Tamaño de la F_1 | | | | | | | |
|-----------------|--------------------|----|---|---|---|---|---|----|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 11 |
| 1 | 10 | 9 | 3 | 3 | | | | |
| 2 | | 12 | 7 | 3 | 2 | 6 | 2 | 2 |
| 3 | | | 3 | | | | | |
| 6 | | | | | | | | 2 |

Esto nos permite observar que al aumentar el tamaño de Familia existe más probabilidad de que se presenten individuos afectados, - por lo tanto, el número de afectados depende del tamaño de la familia (F_1).

E) Tabla de contingencia de $N \times K$, para probar la hipótesis de independencia entre las variables: sexo y número de afectados en F_1 .

| <u>N</u> | Número de afec. en F_1 | | | | |
|-----------|--------------------------|----|---|---|----|
| | <u>k</u> | | | | |
| Sexo | 1 | 2 | 3 | 6 | |
| Femenino | 10 | 14 | 0 | 2 | 26 |
| Masculino | 15 | 22 | 3 | 0 | 40 |
| | 25 | 46 | 3 | 2 | 66 |

H_0 = El número de afectados es independiente del sexo

H_a = El número de afectados depende del sexo.

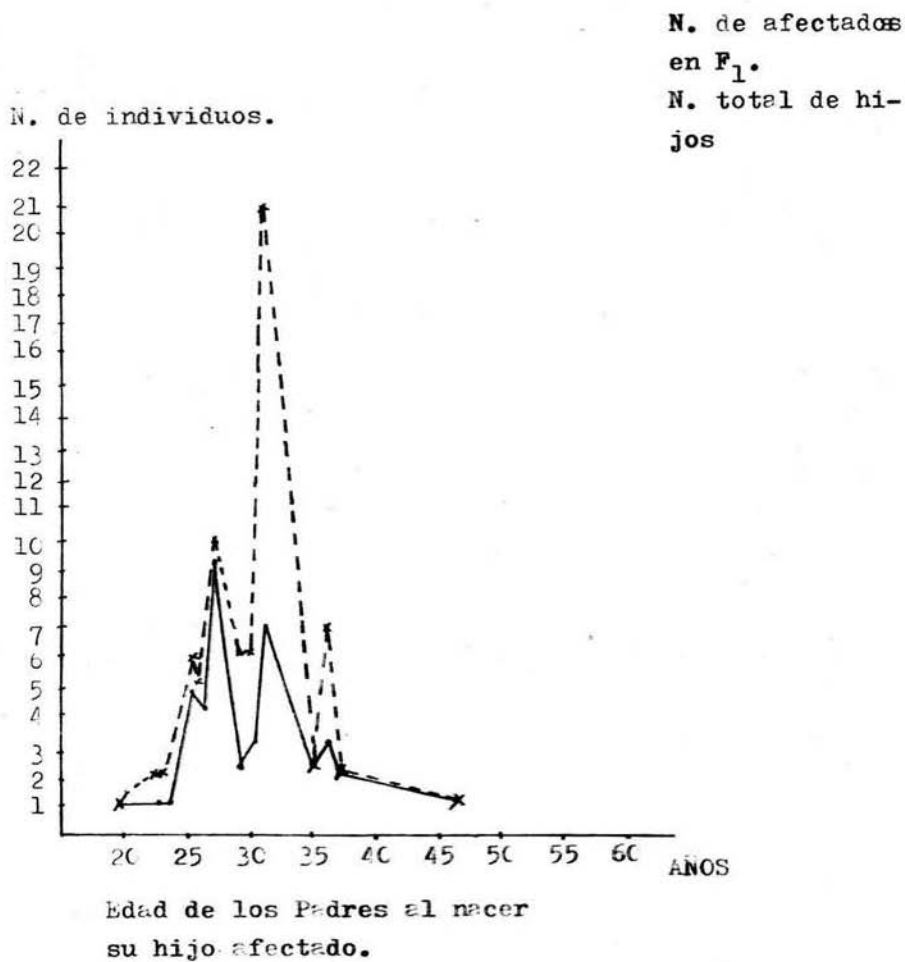
G.L. = 3

$$\chi^2_{3, .05} = 7.815$$

$$\chi^2 \text{ calculada} = 5.0797$$

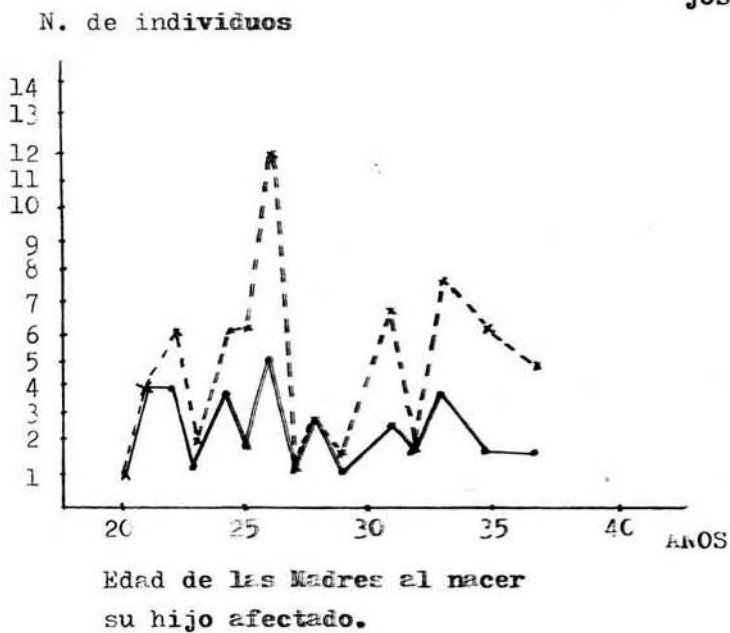
Como χ^2 calculada es menor que χ^2 de tablas se acepta H_0 , por lo tanto el número de afectados es independiente del sexo.

F) Gráfica 3 Relación entre edad de Padres al nacer su hijo afectado y el número de afectados en F₁.



F) Gráfica 4 Relación entre edad de Madres al nacer su hijo afectado y el número de afectados en F_1 .

N. de afectados en F_1 .
N. total de hijos.



11) ESTIMACIONES.

A) Estimacion Poblacional de Afectados para el AÑO 1988.

| ESTADO | Poblacion 1988 | Afect AMFA | Afec. Est. 1:8000 | % Detec AMFA | Portadores Est. 1:45 | Sanos |
|--------------------|-------------------|---------------|----------------------|-----------------|-------------------------|----------|
| AGUASCALIENTES | 684240 | 1 | 86 | 1.16 | 15205 | 668949 |
| BAJA CALIFORNIA N. | 1394402 | 1 | 174 | 0.57 | 30987 | 1363241 |
| BAJA CALIFORNIA S. | 315515 | 1 | 39 | 2.56 | 7011 | 308464 |
| COAHUILA | 1908157 | 2 | 239 | 0.87 | 42403 | 1865515 |
| COLIMA | 420320 | 2 | 53 | 3.77 | 9340 | 410927 |
| CHIHUAHUA | 2245508 | 9 | 281 | 3.20 | 49900 | 2195327 |
| DURANGO | 1381203 | 1 | 173 | 0.57 | 30693 | 1350337 |
| GUANAJUATO | 3540911 | 7 | 443 | 1.58 | 78687 | 3461781 |
| HIDALGO | 1818093 | 2 | 227 | 0.88 | 40402 | 1777464 |
| JALISCO | 5201325 | 5 | 650 | 0.77 | 115585 | 5085090 |
| NAYARIT | 846517 | 0 | 106 | 0.00 | 18811 | 827600 |
| NUEVO LEON | 3160201 | 3 | 395 | 0.76 | 70227 | 3089579 |
| QUERETARO | 951374 | 1 | 119 | 0.84 | 21142 | 930113 |
| SAN LUIS POTOSI | 2015202 | 2 | 252 | 0.79 | 44782 | 1970168 |
| SINALOA | 2365435 | 1 | 296 | 0.34 | 52565 | 2312574 |
| SONORA | 1804751 | 3 | 226 | 1.33 | 40106 | 1764420 |
| TAMAULIPAS | 2271757 | 6 | 284 | 2.11 | 50483 | 2220990 |
| ZACATECAS | 1249850 | 1 | 156 | 0.64 | 27774 | 1221919 |
| ZONA DE ESTUDIO | 33574761 | 48 | 4197 | 1.14 | 746106 | 32824458 |

B) Estimaciones por Estado durante el intervalo 1982-1988

| ESTADO | Poblacion 82-88 | Afect. AMFQ | Afect. Est. 1:3000 | % Detec. AMFQ | Portadores Est. 1:45 | Sanos |
|--------------------|--------------------|----------------|-----------------------|------------------|-------------------------|----------|
| AGUASCALIENTES | 791717 | 1 | 99 | 1.01 | 17594 | 774024 |
| BAJA CALIFORNIA N. | 1520704 | 2 | 190 | 1.05 | 33793 | 1486720 |
| BAJA CALIFORNIA S. | 385335 | 1 | 48 | 2.08 | 8563 | 376724 |
| COAHUILA | 2116177 | 2 | 256 | 0.75 | 47026 | 2068886 |
| COLIMA | 464380 | 2 | 58 | 3.45 | 10320 | 454002 |
| CHIHUAHUA | 2358980 | 13 | 295 | 4.41 | 52422 | 2306263 |
| DURANGO | 1489026 | 2 | 186 | 1.08 | 33089 | 1455750 |
| GUANAJUATO | 3840491 | 12 | 480 | 2.50 | 85344 | 3754667 |
| HIDALGO | 1966298 | 2 | 246 | 0.81 | 43696 | 1922357 |
| JALISCO | 5669819 | 13 | 709 | 1.83 | 125996 | 5543114 |
| NAYARIT | 912413 | 0 | 114 | 0.00 | 20276 | 892023 |
| NUEVO LEON | 3557610 | 11 | 445 | 2.47 | 79058 | 3478107 |
| QUERETARO | 1086483 | 2 | 136 | 1.47 | 24144 | 1062203 |
| SAN LUIS POTOSI | 2213756 | 6 | 277 | 2.17 | 49195 | 2164285 |
| SINALOA | 2692066 | 2 | 337 | 0.59 | 59824 | 2631906 |
| SONORA | 1974910 | 14 | 247 | 5.67 | 43887 | 1930776 |
| TAMAULIPAS | 2465568 | 10 | 308 | 3.25 | 54790 | 2410469 |
| ZACATECAS | 1296138 | 1 | 162 | 0.62 | 28803 | 1267173 |
| ZONA DE ESTUDIO | 36801871 | 96 | 4600 | 2.09 | 817819 | 35979451 |

PROYECCION POBLACIONAL PARA EL AÑO 1990

| ESTADO | POBLACION 1990 | AFECTADOS ESTIM. 1:8000 | PORTADORES ESTIM. 1:45 | SANOS |
|--------------------|-------------------|----------------------------|---------------------------|----------|
| AGUASCALIENTES | 722776 | 90 | 16062 | 706824 |
| BAJA CALIFORNIA N. | 1442800 | 180 | 32060 | 1410840 |
| BAJA CALIFORNIA S | 241471 | 43 | 7580 | 233891 |
| COAHUILA | 1975352 | 247 | 43097 | 1932255 |
| COLIMA | 435402 | 54 | 9676 | 425726 |
| CHIHUAHUA | 2285827 | 286 | 50796 | 2235031 |
| DURANGO | 1417921 | 177 | 31509 | 1386414 |
| GUANAJUATO | 2450716 | 456 | 81127 | 2369589 |
| HIDALGO | 1268322 | 234 | 41518 | 1226804 |
| JALISCO | 5256490 | 670 | 119030 | 5137460 |
| NAYARIT | 870847 | 109 | 19352 | 851495 |
| NUEVO LEON | 3278709 | 110 | 70860 | 3207849 |
| QUERETARO | 999944 | 125 | 20221 | 979723 |
| SAN LUIS POTOSI | 2084430 | 261 | 46021 | 2038409 |
| SINALOA | 2485002 | 311 | 55222 | 2429780 |
| SONORA | 1871007 | 234 | 41578 | 1829429 |
| TAMAULIPAS | 2335711 | 292 | 51905 | 2283806 |
| ZACATECAS | 1266911 | 158 | 29154 | 1237757 |
| ZONA DE ESTUDIO | 34689638 | 4326 | 770381 | 33919257 |

PROYECCION POBLACIONAL PARA EL AÑO 2000

| ESTADO | POBLACION 2000 | AFECTADOS ESTIM. 1:8000 | PORTADORES ESTIM. 1:45 | SANOS |
|--------------------|-------------------|----------------------------|---------------------------|----------|
| AGUASCALIENTES | 947541 | 118 | 21056 | 926485 |
| BAJA CALIFORNIA N. | 1717711 | 215 | 39171 | 1678540 |
| BAJA CALIFORNIA S | 500694 | 63 | 11127 | 489567 |
| COAHUILA | 2327577 | 291 | 51724 | 2275853 |
| COLIMA | 516764 | 65 | 11484 | 505280 |
| CHIHUAHUA | 2499056 | 312 | 55535 | 2443521 |
| DURANGO | 1611132 | 201 | 35300 | 1575832 |
| GUANAJUATO | 4233005 | 536 | 75287 | 4157718 |
| HIDALGO | 2140152 | 232 | 47557 | 2092595 |
| JALISCO | 6182990 | 773 | 137400 | 6045590 |
| NAYARIT | 1011822 | 126 | 22485 | 989337 |
| NUEVO LEON | 3936654 | 480 | 85059 | 3851595 |
| QUERETARO | 1281992 | 160 | 29409 | 1252583 |
| SAN LUIS POTOSI | 2465571 | 308 | 54720 | 2410851 |
| SINALOA | 3183021 | 398 | 70731 | 3112290 |
| SONORA | 2270651 | 284 | 50459 | 2220192 |
| TAMAULIPAS | 2670980 | 334 | 59355 | 2611625 |
| ZACATECAS | 1362504 | 170 | 30373 | 1332131 |
| ZONA DE ESTUDIO | 40814023 | 5107 | 904376 | 39909647 |

- C) Proyección Poblacional para el Año 2010.

| ESTADO | Población 2010 | Afectados Est. 1:8000 | Portadores Est. 1:45 | SANOS |
|--------------------|-------------------|--------------------------|-------------------------|----------|
| AGUASCALIENTES | 1218987 | 152 | 27089 | 1191746 |
| BAJA CALIFORNIA N. | 1972217 | 247 | 43827 | 1928143 |
| BAJA CALIFORNIA S. | 721617 | 90 | 16036 | 705491 |
| COAHUILA | 2681027 | 335 | 59578 | 2621113 |
| COLIMA | 595906 | 74 | 13242 | 582589 |
| CHIHUAHUA | 2645889 | 331 | 58798 | 2586761 |
| DURANGO | 1785248 | 223 | 39672 | 1745353 |
| GUANAJUATO | 4917057 | 615 | 109268 | 4807174 |
| HIDALGO | 2401190 | 300 | 53360 | 2347530 |
| JALISCO | 6975536 | 872 | 155012 | 6819652 |
| NAYARIT | 1144133 | 143 | 25425 | 1118565 |
| NUEVO LEON | 4364015 | 546 | 96978 | 4266491 |
| QUERETARO | 1609394 | 201 | 35764 | 1573429 |
| SAN LUIS POTOSI | 2861488 | 358 | 63589 | 2797542 |
| SINALOA | 3985930 | 498 | 88576 | 3896856 |
| SONORA | 2677006 | 335 | 59489 | 2617182 |
| TAMAULIPAS | 2975746 | 372 | 66128 | 2909246 |
| ZACATECAS | 1426605 | 178 | 31702 | 1394724 |
| ZONA DE ESTUDIO | 46958991 | 5870 | 1043533 | 45909588 |

111) MAPAS.

En el mapa 2 se muestra el número de afectados observados por Estado en el intervalo 1982-1988 según la AMFQ, en el cuál Sonora Presenta el mayor número de afectados.

En el mapa 3 se presenta el número de afectados observados en la actualidad 1988, según la AMFQ en el cuál Chihuahua muestra el mayor índice.

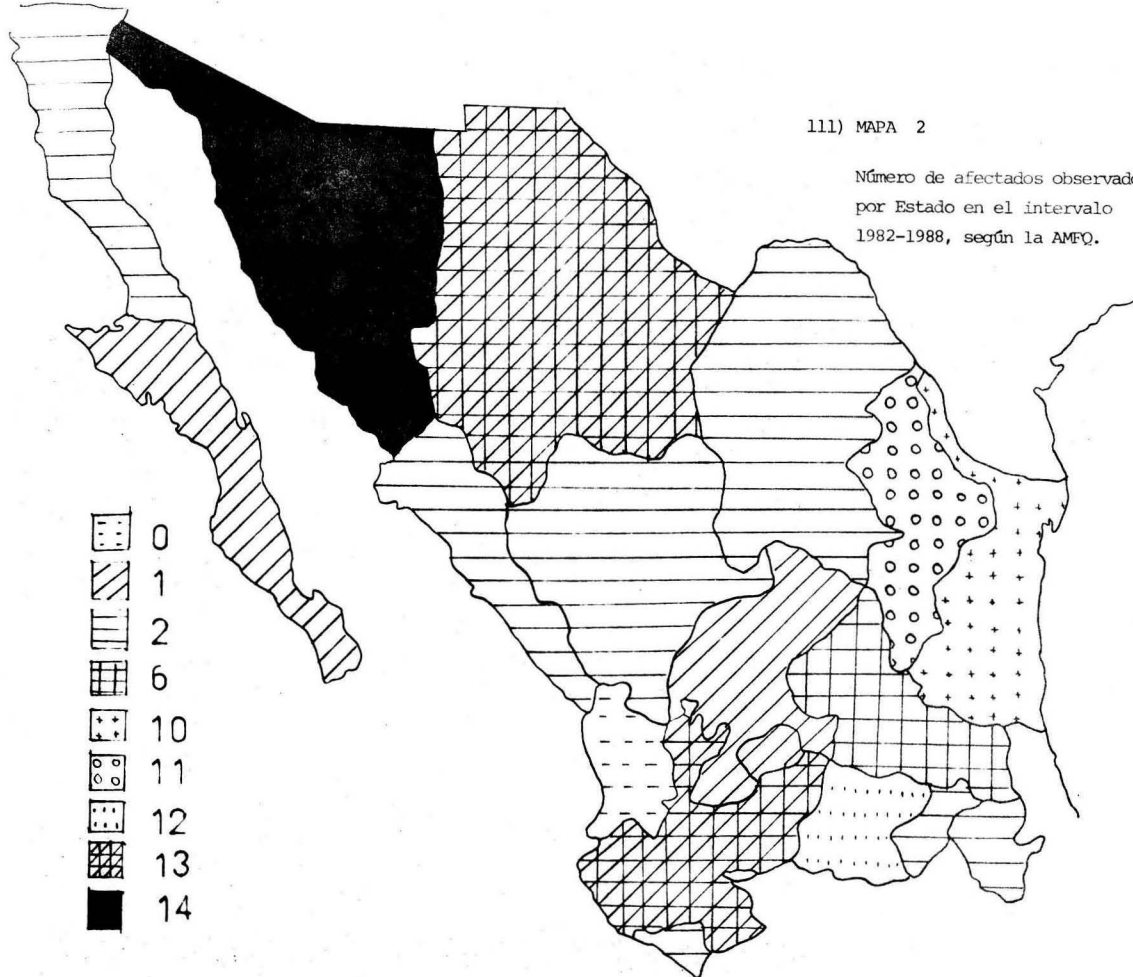
En cuanto a las estimaciones realizadas, basandose en la hipótesis de incidencia de 1:8000, se puede observar que Jalisco es el Estado que registra el mayor número de afectados esperados en el intervalo (82-88), pudiendose observar en el mapa 4.

En el mapa 5 se observa que Jalisco es el Estado que presenta el mayor número de afectados esperados en la actualidad (1988).

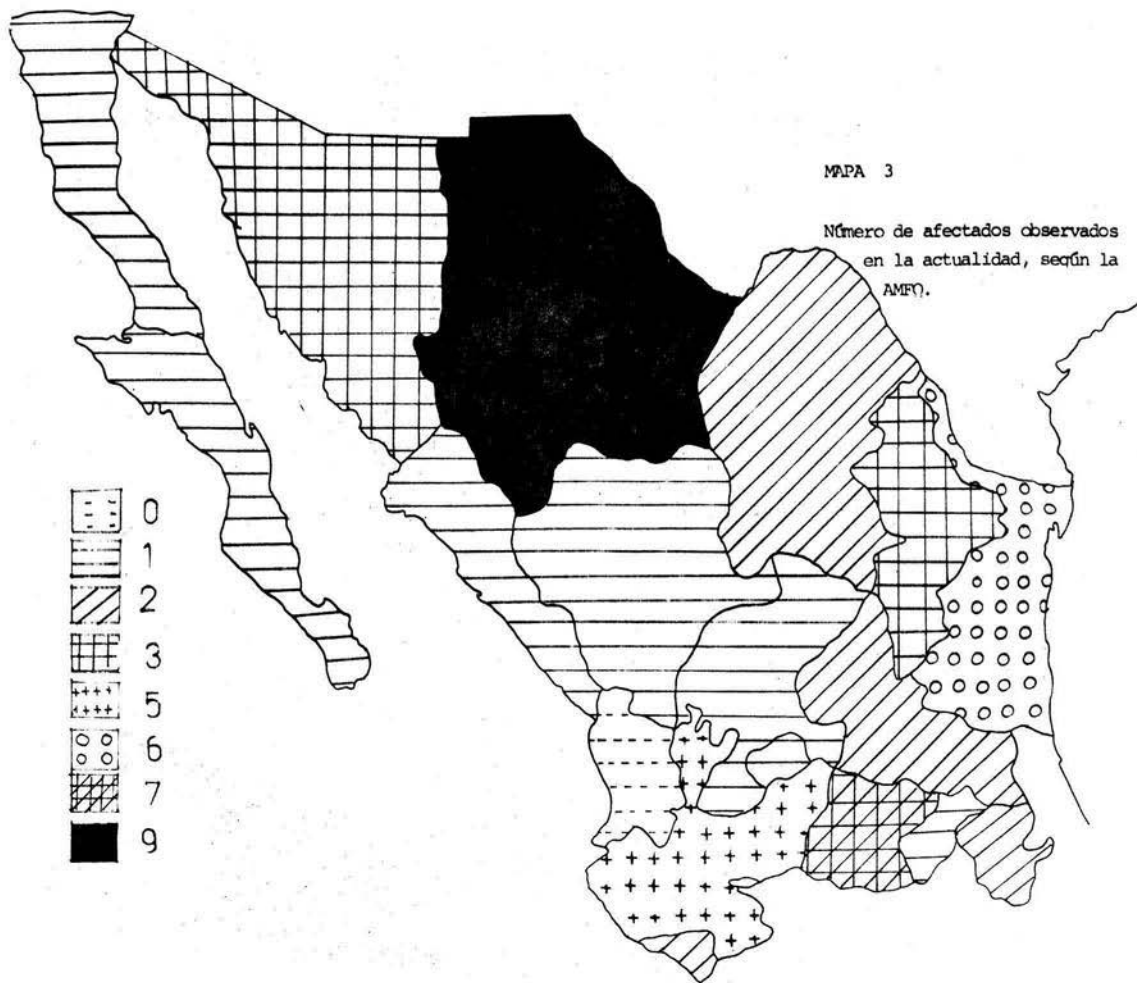
Basandose en la Hipotesis de frecuencia de portadores de 1:45, Jalisco es el Estado que presenta el mayor número de portadores, pudiendose observar en el mapa 6.

111) MAPA 2

Número de afectados observados
por Estado en el intervalo
1982-1988, según la AMFQ.

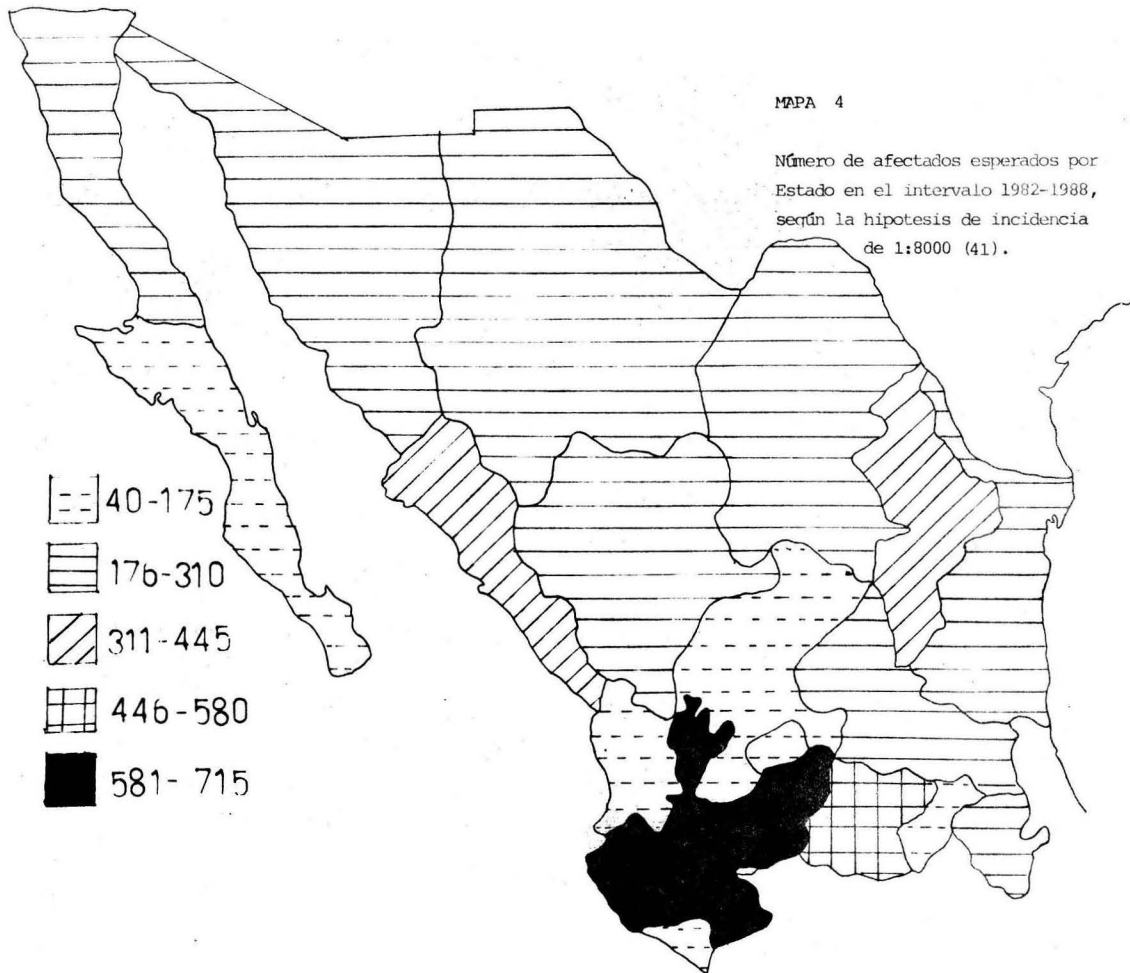


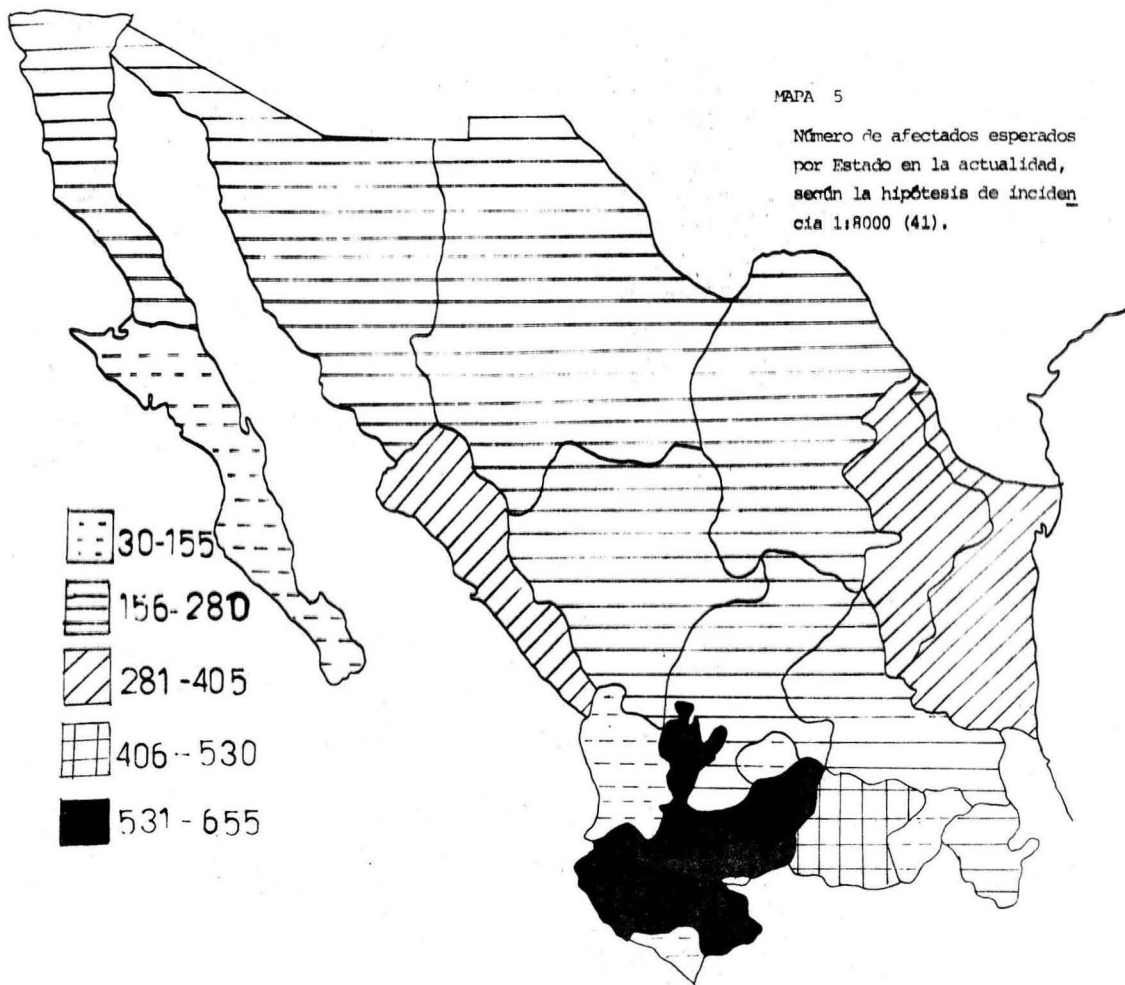
- 0
- 1
- 2
- 6
- 10
- 11
- 12
- 13
- 14

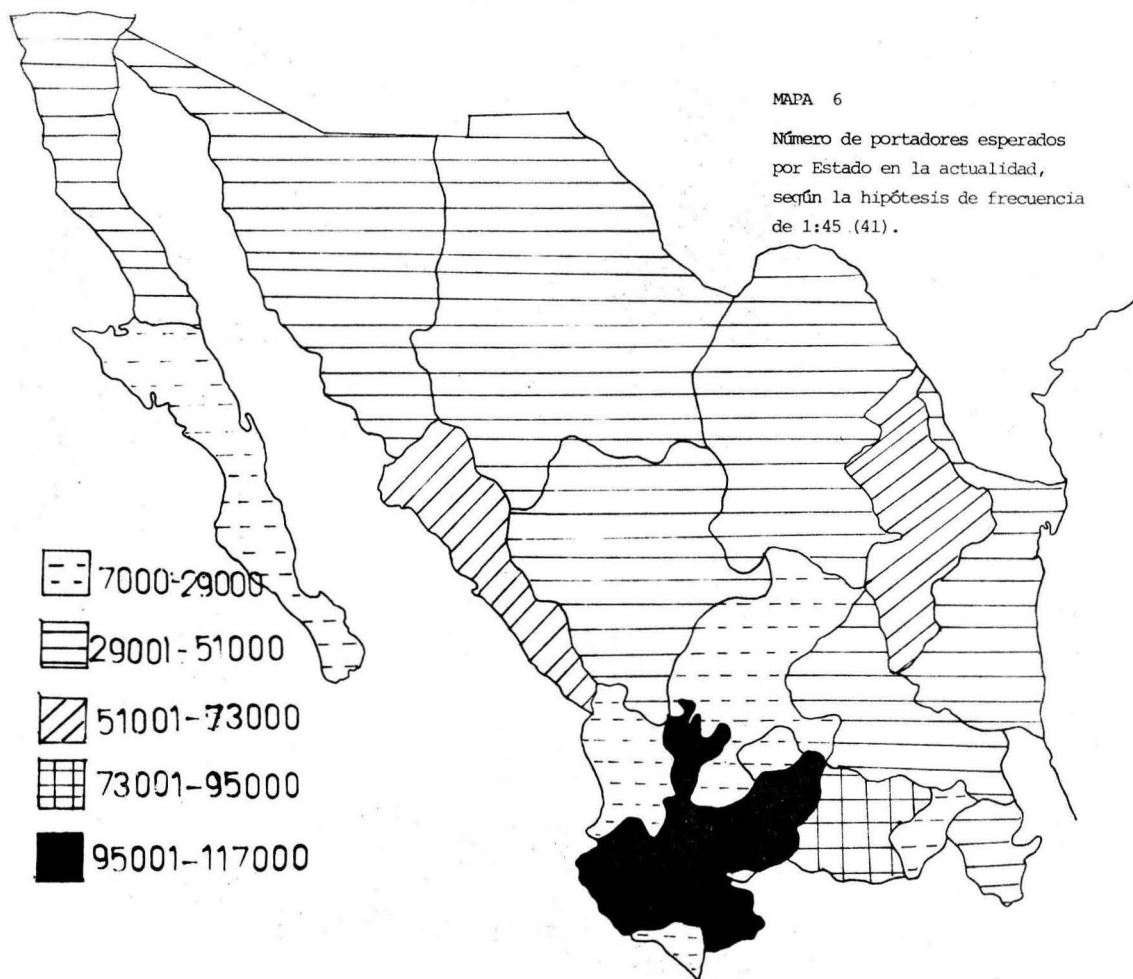


MAPA 4

Número de afectados esperados por Estado en el intervalo 1982-1988, según la hipótesis de incidencia de 1:8000 (41).







DISCUSION

1. DIAGRAMAS

- Edad al Diagnostico.

Los resultados obtenidos en éste estudio constituyen el primer paso para el conocimiento más amplio sobre la genética de la Fibrosis Quística en México, donde posteriormente se podrán tomar en cuenta aspectos importantes como, factores étnicos, socioeconómicos, migración, uniones preferenciales, etc., 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 estan limitados por barreras geográficas, sociales, religiosas, psicológicas y económicas, como resultado de estas restricciones han evolucionado una gran variedad de grupos locales.

En el presente trabajo se encontro que la mayoría de los pacientes registrados por la AMFQ en el área de estudio fueron diagnosticados en los primeros meses de vida (de 1 mes a 96 meses), presentandose un porcentaje de 91.1 (Diagrama 1 A), siendo en este período difícil la detección, ya que esta enfermedad presenta 29 variadas formas clínicas (ver apéndice 3) (49), y por lo tanto poder ser enmascarada por otro tipo de enfermedades como: neuropatías a repetición y desnutrición, patologías tan comunes en México, encubriendose la frecuencia de la FQ (17), lo que hace más difícil el diagnóstico de la enfermedad. El encubrimiento de la frecuencia puede estar en relación a que las primeras causas de muerte en los primeros meses de vida sean las enfermedades infecciosas.

Las manifestaciones clínicas pueden presentarse en cualquier momento de la vida, desde el nacimiento hasta mucho más tarde, durante la infancia e incluso en la adolescencia, por lo que hasta ese momento se consulta al médico (52). El 8.8 % de los pacientes registrados por la AMFQ en el área de estudio fueron diagnosticados pasando los 96 meses de vida (8 años) (Diagrama 1A), ello puede deberse a que han recibido tratamiento empírico o a las manifestaciones clínicas tardías.

- Dificultad Diagnóstica.

En nuestro medio al parecer por las mínimas publicaciones sobre la FQ, se puede pensar que es poco frecuente o se ha estudiado deficientemente o simplemente no se ha pensado en ella (44). La obtención de la incidencia real del padecimiento se dificulta por la falla clínica; Gonzalez (45) expresa que, en clínica en lo que no se piensa no se busca y lo que no se busca no se encuentra.

La dificultad para diagnosticar esta enfermedad probablemente esta relacionada con el hecho de que sólo se estudian aquellos pacientes con problemas respiratorios y gastrointestinales, patología común en México y en ese orden de importancia (45), olvidandose de las múltiples formas de presentación de la FQ, que la transforma en una gran simuladora y por lo tanto el medico debe tenerlo presente.

Lo anterior sugiere que mediante más familiar sea la enfermedad entre los médicos se podrá hacer una mayor detección en los primeros meses, ampliandose así, las expectativas de vida.

- Residencia

La frecuencia de afectados se presenta en mayor número en los Estados de Chihuahua, Guanajuato, Nuevo León, Jalisco, Sonora y Tamaulipas.

No puede asegurarse el flujo de los individuos a la población donde se presenta una alta incidencia, sin embargo, es una alta probabilidad ya que no se conoce otra causa por la cual se de este comportamiento geográfico.

Se sugiere que la razón por la que la enfermedad no se observa en áreas tropicales y subtropicales se debe a la tendencia de estos individuos a perder gran cantidad de electrolitos por el sudor, lo que los hace más susceptibles a padecimientos como la gastroenteritis u otras enfermedades que enmascaran a la FQ, y que tienen una alta mortalidad en áreas donde la atención médica no se ve favorecida, falleciendo los pacientes antes de ser diagnosticados (20).

- Familia Modal

A pesar de que se trabajó una zona amplia que comprende 18 Estados, se observa que prevalece el tamaño de familia modal de 2 hijos, observándose que es el valor promedio de hijos sobrevivientes por familia para el año de 1980 (35), lo que hace pensar que un hijo con FQ requiere tanto de recursos económicos, así como de cuidados adicionales para proporcionarles una vida más placentera.

Dentro del tamaño modal de hijos igual a 2 para las familias estudiadas, se observó que el tamaño modal de afectados es de 2, siguiéndole aunque en menor frecuencia de 1 afectado, esto puede deberse a que los padres tienden

a sustituir a su hijo enfermo, sin saber que la probabilidad de que se presente el padecimiento en cada embarazo - cuando ambos padres son portadores es de 25 % (45, 49).

- Relación entre el tamaño de la Familia y el número de afectados.

Los resultados obtenidos a través de la tabla (tabla 1) indican que hay una relación entre el tamaño de la familia y el número de afectados en este grupo estudiado.

Comprobándose según la estadística lo anteriormente mencionado que en cada nacimiento existe la posibilidad de 1/4 de tener un hijo con FQ cuando ambos padres son portadores, por lo tanto entre más grande sea el tamaño de la F_1 , habrá mayor probabilidad de tener hijos afectados, ya que cada embarazo es un evento independiente.

- Relación entre sexo y el número de afectados.

Respecto al sexo de los individuos registrados por la AMPQ, se observó un predominio masculino lo que está de acuerdo a lo informado por Danks (60) y Martel (61), aunque en este estudio, realizando la prueba estadística se concluye que, no hay diferencia significativa en cuanto al sexo entre los afectados, lo cual es concordante con el modo de herencia autosómica recesiva de este padecimiento.

- Relación entre la edad de los Padres y el Número de afectados.

Se sabe que la Fibrosis Quística es una enfermedad hereditaria, autosómica recesiva por lo tanto no se espera que dependa de la edad de los padres como es el caso del -

Síndrome de Down. Sin embargo, Cavalli-Sforza (8) menciona enfermedades de tipo mendeliano y que se ven influenciadas por la edad de los padres, por lo que a edad avanzada, existe alta probabilidad de presentarse la enfermedad.

En las gráficas 3 y 4 donde se observa la edad de los padres vs. número de afectados, se percibe que en el caso de los padres (gráfica 3), no existe efecto de la edad sobre la presencia de la enfermedad, a diferencia de la Condrodistrofia, en donde se presenta un elevado incremento, casi lineal, de la tasa de mutación con respecto a la edad del Padre. En cuanto a la edad de las madres (gráfica 4), tampoco influye la edad de estas para que se presente un afectado con FQ lo que no ocurre en el Síndrome de Down, donde las mujeres próximas a la menopausia tienen cada vez mayor probabilidad de tener hijos afectados con dicha enfermedad.

Las gráficas 3 y 4 pueden ser de gran utilidad para consejo genético ya que la edad tanto de padres como de madres no influye para que se presente la Fibrosis Quística en la descendencia, apareciendo este sin tener predominio en relación a la edad de los Padres.

ESTIMACION DE LA INCIDENCIA PARA LA FQ EN MEXICO

Se decidió utilizar el dato de incidencia de afectados de 1:8000 y frecuencia de portadores de 1:45 reportada por Ortiz (43), ya que esta muestra toma en cuenta tanto la población urbana como 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.

A pesar de todas las limitaciones los datos aquí manejados son, hasta hoy, los mas adecuados para realizar inferencias acerca del estado de la Fibrosis Quística en México.

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

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

Tomando como marco de referencia poblaciones blancas caucásicas como la de Estados Unidos, en las cuales la incidencia estimada es de 1:2,000 (26) y en el otro extremo poblaciones orientales en donde la frecuencia de afectados es apenas de 1:90,000 (61), México quedaría ubicado entre ambos extremos con una incidencia semejante a la de Puerto Rico (50) y Suecia (26). Puede decirse, entonces, que la fibrosis quística no es tan infrecuente como tradicionalmente se ha pensado, dado que posee un valor de inci-

dencia muy cercano al de una población caucásica como la sueca. De esto se desprende que lo que ha sucedido en México -y en 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. Esto último se debe en parte, como señala López Corella et al (36), a la dificultad que representa para el pediatra latinoamericano discernir entre la fibrosis quística y un gran número de enfermedades propias de la región con las cuales se confunden.

La frecuencia estimada de portadores heterocigos para la población mexicana es de 1:45, ésta representa aproximadamente la mitad de la esperada para poblaciones caucásicas como lo es Estados Unidos con una incidencia de 1:2,000 y la frecuencia de portadores de 1:23.

11) ESTIMACIONES

- Frecuencia de Afectados y Portadores

El valor de las estimaciones para la actualidad 1988, del número de afectados calculados a partir del valor de incidencia de 1:8000 y de 1:45 para portadores (43), está por arriba de los detectados por la AMFQ, ya que el valor más alto del número de afectados reportados por dicha Asociación, lo presenta Chihuahua, sin embargo, es sólo el 3.2 % respecto al total estimado para esa entidad. En dichas estimaciones se espera que Jalisco tenga mayor problemas en cuanto a afectados y portadores, y la AMFQ sólo a detectado un 0.77% de afectados respecto al total estimado para ese estado.

Las estimaciones del número de afectados en el intervalo 82-88 (manejado por la AMFQ) hechas a partir del valor de incidencia de FQ y de portadores arriba mencionadas, también están por arriba de lo detectado por la AMFQ, teniendo que el valor más alto registrado por ésta, lo presenta Sonora mostrando el 5.67 % respecto al total estimado para esa área.

De las estimaciones anteriores se observa que el número de afectados detectados por la AMFQ en el intervalo 82-88, Sonora presenta un mayor número, sin embargo, Chihuahua el mayor número de registro para la actualidad 1988, en condición viva, esto puede deberse a que en este último estado hubo mayor control de la enfermedad, o bien, un mayor conocimiento de la misma.

- Proyecciones

Las estimaciones para los años 1990, 2000 y 2010 (tablas 11 C) presentan un aumento en el número de afectados.

Las expectativas calculadas son una función lineal del tamaño poblacional y no se toma en cuenta aspectos de la dinámica demográfica por lo que las estimaciones para los años ya mencionados, presentan un aumento en el número de afectados lo cual se halla en relación al crecimiento poblacional.

Las estimaciones del número de portadores de FQ del presente trabajo, es importante en consejo genético ya que es una alternativa para evitar un aumento en futuras generaciones tanto de afectados como de portadores.

El estado que se espera que tenga mayor frecuencia de FQ tanto en la actualidad como en los años siguientes, es Jalisco y por lo tanto un mayor número de portadores, sin embargo, las estimaciones del presente estudio son una primera aproximación a la situación real, ya que este estudio no toma en cuenta aspectos demográficos, deriva genica, consanguinidad, etc.

- Distribución de la FQ

El número de afectados registrados por la AMFQ que se encuentran en condición viva en el año de 1988 (Mapa 3), representa sólo el 50 % del total de afectados registrados en el intervalo 82-88 (Mapa 2).

La distribución de la FQ y de portadores esperados en la zona de estudio en 1988 (Mapa 5 y 6) no cambiará significativamente en el futuro siempre y cuando el comporta-

miento lineal del crecimiento poblacional para los estados considerados no cambie significativamente en relación a lo que hoy se observa.

No existe una relación estrecha entre los datos observados por la AMFQ y las estimaciones realizadas en este estudio dentro del intervalo (Mapa 2 y 4) y en la actualidad (Mapa 3y5) ya que la AMFQ ha detectado porcentajes bajos - de sólo un 2.09 % para el intervalo y de 1.14 % para la actualidad respecto al total estimado para la zona de estudio.

El presente estudio pretende dar una visión de la situación de la FQ en la Población Mexicana, bajo el modelo Hardy-Weinberg. Es importante que en estudios futuros se planteen muestreos adecuados, estadísticamente diseñados - para tener una visión más amplia y formal de la Genética Poblacional de la Fibrosis Quística.

CONCLUSIONES

- El número de individuos afectados por estado registrados por la AMFQ hasta 1988, presentan porcentajes bajos respecto a los esperados por zona de estudio de acuerdo al modelo H-W.
- El número de afectados y portadores para futuras generaciones en el área de estudio aumenta ya que existe un incremento en el tamaño poblacional.
- No existe relación entre la edad de los padres y el número de afectados por familia, por lo que, la enfermedad no se ve influenciada por la edad de los padres como en otras enfermedades de carácter mendeliano.
- La metodología utilizada para este estudio puede servir de guía para estudios posteriores de genética poblacional para desordenes monogénicos recesivos.
- Es importante implementar cursos de actualización para que el diagnóstico de la FQ sea más familiar entre los médicos Mexicanos y les permita identificarla con mayor facilidad frente a las enfermedades del país, por lo tanto, poder ser identificados a temprana edad proporcionándoles tratamiento adecuado, al igual que una vigilancia estrecha que les permita aumentar las expectativas de vida.
- Para un mayor conocimiento de la genética poblacional de la FQ, se propone que todo expediente clínico contenga la mayor información posible para evitar trabajar con muestras donde los datos son incompletos.

A P E N D I C E 1

Tomado del Folleto: Lo que
todo mundo debe saber acerca
ca de la FQ patrocinado -
por la AMFQ.

Fig. 1

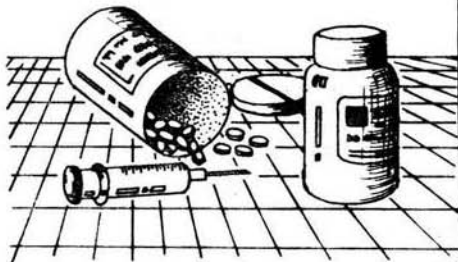
DRENAJE POSTURAL

Son masajes a base de golpecitos en la espalda y pecho en diferentes posiciones, que facilita el drenado del moco atrapado en los bronquios.



ANTIBIOTICOS

Usados para prevenir y controlar infecciones respiratorias. Son indispensables ya que en los pacientes con F.Q. el moco no cumple con su función de limpiar los gérmenes.



EJERCICIOS

Del tipo del drenaje postural y otros que faciliten el provocar la tos, el destapamiento del moco atrapado.

¡JAMÁS EVITE LA TOS!



INHALACIONES CON AEROSOL

Estas ayudan a desprender al moco atrapado para que el paciente pueda tener libres sus vías respiratorias.

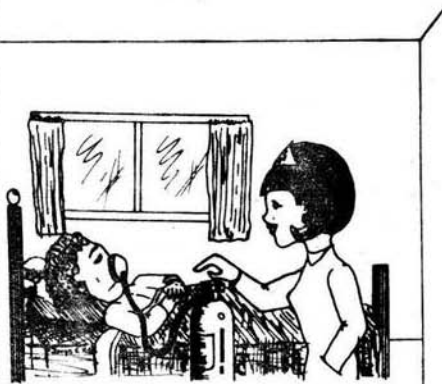
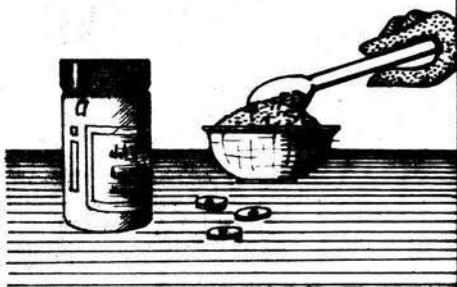


Fig. 2

ENZIMAS

Para compensar las que el páncreas no le envía al intestino para hacer la digestión, debido al taponamiento de sus conductos por el moco espeso.



VITAMINAS

OPCIONALES

Para suplir la pérdida de ellas por la deficiente digestión y absorción.



DIETA ADECUADA

Que normalmente deberá ser baja en grasas.



LA PERDIDA EXCESIVA DE SAL

En el cuerpo puede ser a veces, también un problema, especialmente en climas cálidos o cuando los niños hacen demasiado ejercicio. Para corregirlo será necesario darles sal adicional en la comida o en tabletas.



A P E N D I C E 2

| SEXO | EDAD AL DIAGNOS | LUG DE RESID. | TAMANO DE F ₁ . | AFEC. EN F ₁ | EDAD P. DRES | EDAD MADRES | CONDI. ACTUAL |
|------|--------------------|------------------|-------------------------------|----------------------------|-----------------|----------------|------------------|
| M | 10 10/12 | 1 | 2 | 1 | 43 | 42 | vivo |
| F | 2 6/12 | 2 | 2 | 1 | 39 | 32 | vivo |
| M | 1 6/12 | 3 | 3 | 1 | 46 | 35 | vivo |
| M | 2 2/12 | 8 | 1 | 1 | 25 | 29 | vivo |
| M | 6/12 | 8 | 2 | 1 | 30 | 29 | vivo |
| F | 1 6/12 | 8 | 5 | 2 | 47 | 36 | vivo |
| F | 1 6/12 | 8 | 2 | 1 | 36 | 30 | vivo |
| M | 2/12 | 8 | 2 | 2 | | | vivo |
| M | 2 A | 8 | 2 | 2 | | | vivo |
| M | 8/12 | 8 | 4 | 1 | 42 | 42 | vivo |
| M | | 8 | 3 | | | | vivo |
| M | 1 2/12 | 8 | 4 | 1 | | | vivo |
| F | 3 6/12 | 5 | 1 | 1 | | | vivo |
| F | 3 A | 5 | 1 | 1 | 33 | 32 | vivo |
| F | 30 A | 6 | 11 | 6 | | | vivo |
| F | 25 A | 6 | 11 | 6 | | | vivo |
| M | 17/12 | 10 | 3 | 2 | 41 | 40 | vivo |
| M | 8 A | 11 | 6 | 2 | 42 | 37 | vivo |
| M | 4/12 | 11 | 2 | 1 | | | vivo |
| M | 5 A | 11 | 2 | 2 | 32 | 29 | vivo |
| F | 4 1/12 | 11 | 3 | 1 | | | vivo |
| M | 3 A | 11 | 2 | 2 | 33 | 29 | vivo |
| F | 6 10/12 | 11 | 4 | 1 | | | vivo |
| F | 6 A | 13 | | | 36 | 32 | vivo |
| M | 3 3/12 | 11 | 2 | 2 | | | vivo |
| M | 9/12 | 13 | 2 | 2 | 31 | 31 | vivo |
| M | 7 A | 14 | 7 | 2 | 48 | 42 | vivo |
| F | 6 6/12 | 14 | 4 | 2 | | | vivo |
| F | 2 6/12 | 14 | 3 | 2 | | | vivo |
| F | 4 A | 14 | 2 | 1 | 36 | 37 | vivo |

| SEXO | EDAD AL DIAGNOS | LUG DE RESID. | T. MANO DE F ₁ . | AFEC. EN F ₁ | EDAD PADRES | EDAD MADRES | CONDI. ACTUAL |
|------|--------------------|------------------|--------------------------------|----------------------------|----------------|----------------|------------------|
| F | 5/12 | 14 | 6 | 2 | 44 | 39 | vivo |
| M | | 19 | | | | | vivo |
| M | 4/12 | 19 | 2 | 2 | 29 | 23 | vivo |
| M | 13 A | 19 | 2 | 2 | 43 | 47 | vivo |
| F | 9/12 | 22 | 1 | 1 | 28 | 25 | vivo |
| M | 1/12 | 24 | 3 | 3 | | | vivo |
| M | 9 A | 24 | 11 | 2 | 50 | 47 | vivo |
| M | 7 A | 25 | 2 | 2 | | | vivo |
| M | 4/12 | 26 | 1 | 1 | 30 | 30 | vivo |
| M | | 26 | 1 | 1 | | 35 | vivo |
| M | 10/12 | 26 | 1 | 1 | | | vivo |
| M | 2 11/12 | 28 | 4 | | 54 | 40 | vivo |
| M | 3 A | 28 | 2 | 1 | 39 | 36 | vivo |
| M | 16 A | 28 | 3 | 1 | 53 | 45 | vivo |
| F | 2 A | 28 | 1 | 1 | 66 | 38 | vivo |
| M | 6 A | 28 | 2 | 1 | 32 | 30 | vivo |
| M | 6/12 | 28 | 6 | 2 | 59 | 57 | vivo |
| M | | 32 | 1 | 1 | | | vivo |
| F | 7/12 | 2 | | | | | muerta |
| F | 4/12 | 8 | 5 | 2 | 47 | 36 | muerta |
| M | 1 4/12 | 8 | | | | | muerto |
| F | 5 3/12 | 8 | | | | | muerta |
| F | 1 8/12 | 8 | | | | | muerta |
| F | 6 4/12 | 10 | 3 | 2 | 41 | 40 | muerta |
| M | 6 A | 11 | | | 27 | 27 | muerto |
| F | 1/12 | 11 | 2 | 1 | | | muerta |
| M | | 11 | | | | | muerto |
| F | 1 A | 11 | 2 | 2 | | | muerta |
| M | 11/12 | 11 | 1 | 1 | 28 | 24 | muerto |
| F | 7 A | 14 | | | | | muerta |
| F | | 14 | | | | | muerta |
| F | 8/12 | 14 | 6 | 2 | | | muerta |

| SEXO | EDAD AL DIAGNOS. | LUG DE RESID. | TAMANO DE F ₁ | A FEC. EN F ₁ | EDAD PADRES | EDAD MADRES | CONDI. ACTUAL |
|------|---------------------|------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------|----------------|------------------|
| F | 8A | 14 | 6 | 2 | | | muerta |
| M | | 14 | | | | | muerto |
| M | | 14 | 7 | 2 | 48 | 42 | muerto |
| F | 9/12 | 14 | 3 | 2 | | | muerta |
| M | | 14 | 4 | 2 | | | muerto |
| M | 1/12 | 19 | 3 | 2 | 50 | 43 | muerto |
| F | 6/12 | 19 | 3 | 2 | | | muerta |
| F | | 19 | | | | | muerta |
| F | 4 6/12 | 19 | | | | | muerta |
| M | | 19 | | | | | muerto |
| M | | 19 | | 2 | | | muerto |
| F | | 19 | | 2 | | | muerta |
| M | 11/12 | 19 | | | | | muerto |
| M | | 22 | | | | | muerto |
| M | 2 A | 24 | 3 | 3 | | | muerto |
| F | 9/12 | 24 | 3 | 2 | | | muerta |
| M | 29/30 | 24 | 11 | 2 | 50 | 47 | muerto |
| M | 4/12 | 24 | 3 | 3 | | | muerto |
| M | | 25 | 2 | 2 | | | muerto |
| F | 7 5/12 | 26 | | | | | muerto |
| M | 1 1/12 | 26 | | | | | muerto |
| M | 4/12 | 26 | | | | | muerto |
| F | 1/30 | 26 | | | | | muerta |
| M | 2 8/12 | 26 | | | | | muerto |
| F | 2 10/12 | 26 | | | | | muerto |
| M | 3/12 | 26 | | | | | muerto |
| M | 7/12 | 26 | | | | | muerto |
| F | 3/12 | 26 | | | | | muerta |
| F | 10/12 | 26 | | | | | muerta |
| M | 2 7/12 | 26 | | | | | muerto |
| F | 1 8/12 | 28 | 4 | 2 | 54 | 40 | muerta |
| M | 1 A | 28 | 6 | 2 | 59 | 57 | muerto |
| A | | 28 | | | | | muerto |
| M | 15/30 | 28 | 2 | 2 | 32 | 32 | muerto |

A P E N D I C E 3

LAS 29 CARAS DE LA FIBROSIS QUÍSTICA

- Ileo meconial y peritonitis meconial
- Insuficiencia pancreática y detención del crecimiento
- Infecciones pulmonares recurrentes
- Obstrucción intestinal
- Prolapso rectal
- Hiperbilirrubinemia neonatal prolongada
- Cirrosis hepática
- Hipertensión portal
- Intolerancia a la glucosa
- Diabetes
- Pnecreatitis aguda y recurrente
- Deficiencia de vitamina K y sangrado
- Deficiencia de vitamina A
- Deficiencia de vitamina E, debilidad muscular y creatinuria
- Calambres nocturnos
- Hipoproteinemia en la lactancia con edema y anemia
- Deficiencia de lactasa
- Úlcera duodenal
- Colestiasis y colestitis
- Enfermedad obstructiva crónica de las vías aéreas
- Cor pulmonale
- Episodios recurrentes de asma
- Osteoartropatía hipertrófica pulmonar
- Pólipos nasales
- Neuritis óptica
- Sabor salado del bebé (notado por su madre)
- Deshidratación hiponatremia en clima caliente
- Colenso con temperaturas calientes
- Infertilidad en varones

- 1.- Ariztizábal, D.G., Leal, Q.F.J., Ruiz, V.E. y Franco, R.G.: Actualización sobre mucoviscidosis. Presentación de 2 casos. Bol. Med. Hosp. Infant. 35 (1): 65-76, - - 1978.
- 2.- Armendares, S., Cortés, R. y De la Rosa: El componente genético en la mortalidad infantil. Rev. Invest. Clín. Méx. 29: 3-18, 1974.
- 3.- Ash, Patricia, Vannert and Carter, D.C.: The incidence of hereditary disease in man. The Lancet. Núm. 16: 849-851, 1987.
- 4.- Baird, P.A., et. al. : Genetic disorders in children and young adults: A population study. Am. J. Hum. Genet. 42: 677-693, 1988.
- 5.- Bois, E., Ferngold, J., Demenais, F., et al : Clusters of CF cases in limited area of Brittany (Francia). en Loyd-Still JD. Textbook of Cystic Fibrosis, editado por John Wright. USA. 1983.
- 6.- Bochova DN: On the possibility of localizing the mucoviscidosis gene in the 21th chromosome. Genetics 11: - - 154-156, 1975.
- 7.- Buchwald, M., Tsui, L.C., Riordan, J.R.: The genetic of cystic fibrosis-mid 1987, in loth. International Cystic Fibrosis Congress. Sidney, Australia, 1987
- 8.- Cavalli-Sforza, L.L. y Bodmer, W.F. Genética de las Poblaciones Humanas. Omega, Barcelona, 1981. p.p 923
- 9.- Castillo de Ariza, M., et al : Enfermedad fibroquística del páncreas. Revisión de 13 casos. Arch. Dom. Ped. 15: 175, 1979.
- 10.- Colon-Rivera, E.S. y Blasini, R. : Mucoviscidosis. Bol. Asoc. Med. P. Rico. 47: 487-492, 1955.
- 11.- Conneally, P.M., Merrit, A.D. and Paol-lo Yu: Cystic - Fibrosis: Population genetics. Tex. Rep. Biol. Med. - 31(4): 639-650, 1973.

- 12.- Crow, J.F.: Population genetics studies.
- 13.- Gregg y Boucher.: A new screenin test, for Cistic Fibrosis. Pediatrics, 35 (5): 700, 1965.
- 14.- Crozier, D.N.: Fibrosis Quística, una enfermedad no -
tan mortal. Pediat. Clín. N. Amer. 22: 95, 1974.
- 15.- Curts, G.J.: El Diagrama de tallo y hoja. Revista Biología. 1985-1986 publicación anual, organo del Consejo Nacional para la Enseñanza de la Biología, 15 (1-4): 7-12.
- 16.- Di Sant'agnese, P.A., Davis P.B.: Reserch in Cystic -
Fibrosis (First of three parts). The N. Engl. J. Med. 295 (9):481-485, 1976.
- 17.- Eiberg, H., et al : Linkage relationships of paraoxo-
nase (PON) with other markers, indication of PON-Cys-
tic Fibrosis synteny. Clín Genet. 28: 265-271, 1985.
- 18.- Falconer, D.S. Introducción a la genética cuantitati-
va. CECSA, México, 1970, pp.383.
- 19.- Farreras, V.P., Rozman, C. Medicina Interna. Editorial
Marín. México, D.F. p. 191-194, 1978.
- 20.- Frydman, M.I.: Epidemiology of cystic fibrosis: A re-
view. J. Chron. Dis. 32: 211-219, 1979.
- 21.- García, H.N., Espinoza, S.L., Haug, K.J. y López, A.Y.
Fibrosis Quística en el adulto. Estudio de un caso y
revisión de la literatura. Prensa Méd. Méx. 43 (7-9):
239-241, 1978.
- 22.- García-Medrano, P., Velasco-Córdamp. L.: Fibrosis Quís-
tica del pancreas en el recién nacido. Ginecol y obstet.
de Méx. 20: 811, 1965.
- 23.- Gibson, L.E. an Cooke, R.M.: A test for concentration
of electrolytes sin sweat in cystic fibrosis of the -
pancreas utilizing pilocarpine by iontoforesis. Pedia-
trics 23: 545-549, 1959.
- 24.- González, R.M.: El diagnóstico prenatal en la practi-
ca clínica. Bol.Med.Hosp.Infant. 31(4):653-663, 1974.

- 25.- Guiraldes, C.E.: Fibrosis Quística. Rev. Chil. Pediat. 59 (supl.2):26-29, 1988.
- 26.- Harris, C.J. Nadler, H.L.: Incidence, genetics, heterozygote and antenatal detección of cystic fibrosis, en: Lloyd-Still, J.D. Texbook of cystic fibrosis. Editado por John Weight. PSG. Inc. USA. 1983.
- 27.- Estadísticas Historicas de México tomo 1, Instituto - Nacional de Estadística Geografía e Informática, México p. 1-6 1985.
- 28.- Proyecciones de la Población de México y de las Entidades Federativas: 1980-2010. Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática, México 134 pp. 1988.
- 29.- Knudson Jr. A.G. Genética y Enfermedad. Editorial Omega. Barcelona, España. 291 pp. 1969.
- 30.- Kuhn, R.J. and Nahatan, M.C.: Therapeutic management of cystic fibrosis. Clinical Pharmacy. 4: 555-556, - 1985.
- 31.- León de Garay, A. Genética de la Evolución. Aspectos cuantitativos. UNAM. México. pp247, 1978.
- 32.- Lewis, M.I., Zaltzam, M., Pettifor, J.M. et al.: Experience at an adolescent and adult cystic fibrosis - clinic. An analysis and overview. S. AF. Med. J. 65 (16): 641-648, 1984.
- 33.- Lloyd-Still, John, D. Texbook of Cystic Fibrosis. John Wright, PGS. Inc. Cap. 1,2,7,25,26,28. USA, 1983.
- 34.- Lobeck, C.C.: Cystic fibrosis. The metabolic basic of inherited disease. Third edition. Edited. J.B. Stanburg. J.B. Brygarden. DS Fredickson. New York. McGraw Hill book Company p. 1605-1626, 1972.
- 35.- X Censo general de población y vivienda 1980, resumen general abreviado. Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática, 1984.
- 36.- López-Corella, E., Ridaure, Z.C., López, C. G.: Cystic fibrosis in mexican children. A report of 32 cases in

- 3260 consecutive pediatric autopsies. Patología. 18 - (2): 167-181, 1980.
- 37.- López, V.M.: Enfermedades fibroquísticas crónicas del páncreas. Comunicación de 19 casos del hospital Roosevelt. Tesis Médico Cirujano, Universidad de San Carlos Guatemala, 1970.
- 38.- Mattheus, L.W., Drotar, D.: Cystic Fibrosis. A challenging longterm chronic disease. Pediatr. Clín. North-Am. 31 (1): 133-152, 1984.
- 39.- Morán, S.G.R. Fibrosis quística revisión de los casos del hospital infantil de México aspectos genéticos, - clínicos y patológicos, Tesis profesional Pediatra - UNAM, México. pp 55, 1986.
- 40.- Naylor, S.L., Barnett, D.R., Buchanan, J.M., et al.: Linkage of cystic fibrosis locus and polymorphic DNA markers in 14 families. Am. J. Hum. Genet. 39: 707-712, 1986.
- 41.- Nelson, W.E., Behrman, R.E., Vaughan III V.C.: Textbook of pediatrics. 12th. Ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, p. 1086-1099, 1983.
- 42.- Orestein, D.: Diagnosis of cystic fibrosis. Seminars in Respiratory Medicine 6: 252-260, 1985.
- 43.- Ortiz, S.Z. Estudio de la Genética Poblacional de la Fibrosis Quística en las regiones Centro y Sur de México. Tesis Profesional, ENEP-Iztacala, UNAM, México, 1989.
- 44.- Pérez, M.J.: Mucoviscidosis y su interés para el pediatra y el alergista (presentación de un caso). Bol. -- Med. Hosp. Infant. 25: 673-683, 1968.
- 45.- Ramírez. M.J.A., Pedroza, A., López, C.E. et al.: Manifestaciones gastrointestinales de fibrosis quística del páncreas en niños. Ecta Pediat. Méx. 3 (1): 24-32, 1982.
- 46.- Rojo, C.M., Quitero, E.I., Delgado, L.H., et al.: Comisión Cubana de fibrosis quística. Registro de pacientes

- hata 1977. Bol. Méd. Hosp. Infant. Méx. 37 (4): 803-809, 1980.
- 47.- Rothhammer, F. Genética de poblaciones humanas. Secretaría General de la Organización de los Estados Americanos Washington, D.C. 1977. Monografía N. 15.
- 48.- Schwartz R.H., Van Ness J.D., Roghmann, K., et al: Screening for alpha-1-antitrypsin deficiency. Pediatr. Res. 9: 299, 1975.
- 49.- Sesión Clinicopatológica. Enteritis Necrosante y Mucoviscidosis. Bol. Méd. Hosp. Infant. Méx. 39 (3): 221-231, 1982.
- 50.- Sifontes, J.E., Rodríguez, F., Mayor, B., et al: Fibrosis quística en Puerto Rico. Bol. Asoc. Méd. P. Rico 69: 251, 1977.
- 51.- Super, M.: Cystic fibrosis en Southern Africa. J. Afri. Méd. 52: 18-21, 1978.
- 52.- Stanley, L.K. Y Rawzi, S.C.: Patología estructural y funcional. 2a Ed. Interamericana México, D.F. p 541-544, 1984.
- 53.- Thompson, J.S., Thompson, M.W. Genética Médica. 2a Ed. Salvat, Barcelona, 1979.
- 54.- Thompson, M.W. Genetics of fibrosis en: Perspectives in cystic fibrosis. pp. 281-291. Editor JM. Sturges - Canadian Cystic Foundation. Toronto.
- 55.- Tsui, L.C., Rommens, J.M., Zengerling, S. et al. : Physical of the chromosome 7 región spanning the cystic fibrosis locus, en: Pediatric Pulmonology, North American Cystic Fibrosis Conference, Toronto, Ontario, - Canada, 1987.
- 56.- Wayne, W. Daniel. Bioestadística, Bases para el análisis de las ciencias de la salud. Limusa, México, 1980.
- 57.- Wainwright, B.S., et al : Localization of cystic fibrosis locus to human chromosome 7 cen-q22. Nature 318 : 384-385, 1985.

- 58.- Wood, R.E., Baat, T.F., et al: Cystic Fibrosis. Am. Rev. Respir. Dis. 113: 833-878, 1976.
- 59.- Knights, Burush, S.J., Shoroder, F.J.: Simplified - screenin test for cystic fibrosis of pancreas. J.A. M.A. No. 164 p 1279, 1959.
- 60.- Danks, D.M., Allan, J., Anderson , C.M.: A genetic - study of fibrocystic disease of the pancreas. Ann. - Hum. Genet. 28: 323-340, 1965.
- 61.- Wright S.W., Morton, N.B.: Genetic studies on CF in Hawaii. Am. J. Hum. Genet. 20: 157-169, 1968.