



11237  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO <sup>53</sup>  
FACULTAD DE MEDICINA <sub>250</sub>

División de Estudios de Postgrado  
Instituto Mexicano del Seguro Social  
Hospital General Regional No. 36  
Centro Médico Nacional " Manuel Avila Camacho "

HIPERINMUNOGLOBULINEMIA COMO FACTOR  
PRONOSTICO EN PACIENTES CON  
FIBROSIS QUISTICA.

TESIS

Especialidad:

PEDIATRIA MEDICA

Presenta:

Dra. Mercedes María Teresa Gómez Mondragón

Asesor:

Dr. Mario Villarreal Plata



IMSS

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN  
Puebla, Pue.

Febrero 1993



## **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 está 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.

## INDICE

### PAGINA

INTRODUCCION .....	1
ANTECEDENTES CIENTIFICOS .....	2
JUSTIFICACIONES .....	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	9
OBJETIVOS .....	10
HIPOTESIS .....	11
PROGRAMA DE TRABAJO .....	12
MATERIAL Y METODO .....	13
RESULTADOS .....	14
DISCUSION .....	17
GRAFICAS .....	19
CUADROS .....	26
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS .....	34
BIBLIOGRAFIA .....	35

## INTRODUCCION

La fibrosis quística es una enfermedad hereditaria transmitida en forma autosómica recesiva, en la cual esta alterada la función de las glándulas exocrinas. La mayoría de los pacientes desarrolla daño pulmonar crónico con falla respiratoria secundaria y muerte en etapas tempranas de la vida.

La infección endobronquial crónica es la principal determinante de la morbimortalidad, se ha demostrado que el 90% de estos pacientes adquieren pseudomona aeruginosa durante los primeros años de vida y una vez colonizado el tracto respiratorio es imposible erradicarla a pesar de una terapéutica antibiótica exhaustiva.

El papel que juega el sistema inmunológico del huésped permite el establecimiento de la infección, mediante el estímulo antigénico bacteriano asociado a una respuesta inmune vigorosa ocasionando daño pulmonar. Diversos estudios han demostrado incremento en los niveles de inmunoglobulina G durante la exacerbación de infección endobronquial. Niveles persistentemente elevados se correlacionan con mayor deterioro pulmonar y mal pronóstico.

## ANTECEDENTES CIENTIFICOS.

La fibrosis quística es la enfermedad hereditaria letal más común, se transmite con carácter autosómico recesivo, en la cual hay una alteración de la función de las glándulas exocrinas. Afecta fundamentalmente aparato respiratorio y digestivo, acompañándose de una elevación anormal de electrolitos en sudor. (1)

La incidencia de la enfermedad entre caucásicos es de 1 por 2000 nacidos vivos, considerándose que aproximadamente el 5% de la población es portadora del gen. (1) En México la frecuencia en mestizos es similar, de acuerdo a lo reportado por la Asociación Mexicana de Fibrosis Quística, hasta 1991 se tienen captados un total de 354 pacientes; 166 vivos, 165 fallecidos y 23 extraviados, con una edad de diagnóstico en mujeres de 5.7 años y en hombres de 3.9 años, calculándose que anualmente se presentan de 750 a 1000 nuevos casos. (2)

Estudios, mediante técnicas de DNA recombinante han localizado el gen de la fibrosis quística en el brazo largo del cromosoma 7. Este gen codifica una proteína llamada regulador transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) implicada en el transporte de cloro a través de la membrana celular. (3-5) La variabilidad en la presentación clínica de la enfermedad se relaciona con la diversidad de mutaciones del gen, se han descrito más de 80, la  $\Delta F508$  se presenta hasta en un 68% (3,5-7).

La aparición de la enfermedad sólo se observa en individuos que han recibido dos copias mutadas del gen, (cada uno de sus padres, portador sano, posee una copia normal y una mutada) de tal forma que el riesgo de procrear un hijo con el padecimiento es del 25%, portadores 50% y sanos 25%, estas posibilidades se repiten por cada embarazo. (2,3,8)

En su patogenia se han implicado diferentes alteraciones: a) anomalías en la concentración de iones en las secreciones glandulares, con elevación característica de sodio y cloro; b) aumento de la viscosidad en las secreciones asociadas a obstrucción y disminución de su función y c) susceptibilidad a la colonización endobronquial crónica por un grupo de bacterias específicas. (3,8,9)

El cuadro clínico es variable dependiendo del tiempo de evolución; las manifestaciones respiratorias están presentes en el curso de la enfermedad, estas pueden aparecer a edades tempranas o tardías y su progresión determina la muerte entre la primera y cuarta década de la vida. La evolución clásica del padecimiento es un lactante o preescolar con tos crónica, disnea, infecciones respiratorias de repetición (neumonías) que conducen a enfermedad pulmonar crónica, atelectasias y bronquiectasias. El comportamiento digestivo puede estar presente desde el nacimiento en forma de íleo meconial o ictericia obstructiva, en etapas posteriores apetito voraz, diarrea crónica con heces abundantes y mal olientes, dolor abdominal, obstrucción intestinal

intermitente, prolapso rectal y en estadios avanzados hepatomegalia, cirrosis biliar e hipertensión porta. Entre las alteraciones electrolíticas se incluyen, diaforesis profusa, escarcha salina, postración, deshidratación, hiponatremia e hipocloremia. (1,8,10,11)

El pronóstico de la enfermedad en estos pacientes ha mejorado notablemente debido a los avances en su diagnóstico y tratamiento con un promedio de vida de 28 años. En nuestro medio se ha observado que la sobrevida no es mayor a los seis años de edad en la mayoría de los casos, siendo la causa de muerte la infección broncopulmonar. (2)

La infección endobronquial crónica es la causa principal de morbimortalidad en los pacientes con fibrosis quística, la colonización ocurre entre el primero y segundo año de vida, ocasionando inflamación, con el resultado de daño progresivo a la vía aérea (bronquiectasias, microabscesos y neumonía focal).(1)

Actualmente la *pseudomonas aeruginosa* es considerada el principal patógeno, esta presente en el 85% de los cultivos de pacientes con enfermedad avanzada, la colonización inicial es por cepas no productoras de moco que se adhieren al epitelio dañado mediante fimbrias, produce una gran variedad de factores de virulencia (proteasas, exotoxina A, fosfolipasa y plicianina) que contribuyen a causar infección de la vía aérea y destrucción epitelial progresiva. Las cepas productoras de moco secretan un

mucoexopolisacarido (alginate) que le proporciona ventajas sobre los mecanismos de defensa del huésped incluyendo inhibición de la fagocitosis, su persistencia depende de alteraciones en la respuesta inmune. (9,11,13)

Recientemente se ha reportado que el daño pulmonar es mediado por alteraciones en la respuesta inmune local y humoral, sugiriendo un estado de hiperinmunidad que incluye complejos inmunes circulantes e hiperinmunoglobulinemia. Los complejos inmunes circulantes contribuyen a la progresión del daño pulmonar con elevación subsecuente de peptidos inflamatorios y generación de macromoleculas capaces de lesionar la membrana celular. (14-17) La presencia de infección crónica y un estado de hiperinmunoglobulinemia con elevación de IgM, IgA y de las cuatro subclases de IgG, especialmente IgG2 hasta en un 48% muestran una clara correlación. (19,20)

En un estudio longitudinal (20) a cinco años, realizado en 70 niños con fibrosis quística, evaluaron la progresión de la enfermedad pulmonar en función de los niveles de inmunoglobulina G, presentandose un porcentaje elevado de muertes (63%) en pacientes con hiperinmunoglobulinemia y deterioro importante de la función pulmonar, en relación con los niños que cursaron con hipoinmunoglobulinemia o normoinmunoglobulinemia.

La evaluación diagnóstica requiere datos clinicos sugestivos y la demostración de niveles elevados de cloro

en sudor, mediante su determinación cuantitativa por iontoforesis con pilocarpina. Dos pruebas positivas confirman el diagnóstico y una negativa puede ser repetida si clínicamente está indicado. (1,8) En la etapa prenatal hay dos métodos diferentes, durante el primer trimestre mediante el uso de detectores específicos de DNA en el cromosoma 7, otro en el segundo trimestre es la determinación de actividad enzimática de las microvellosidades obteniendo muestras mediante amnioscintesis. (21,22)

Debido a la variabilidad en la severidad de las manifestaciones clínicas de la fibrosis quística se han elaborado diferentes sistemas de valoración que permiten comparar su evolución; clínicamente y por pruebas de función respiratoria (Shwachman-Kulczycki) y radiológicamente (Brasfield). (fig. 1) (23). Sin embargo se hace necesario contar con parámetros objetivos que determinen el pronóstico de los pacientes en relación con la progresión de la infección broncopulmonar mediante pruebas inmunológicas que incluyan niveles séricos de inmunoglobulinas, actividad del complemento y complejos inmunes circulantes. (14-20)

FIGURA No. 1  
 SISTEMA DE VALORACION RADIOLOGICA EN PACIENTES CON FIBROSIS QUISTICA  
 BRASFIELD-HICKS

CATEGORIA	DEFINICION	PUNTAJE
ATRAPAMIENTO DE AIRE	SOBREDISTENCION PULMONAR GENERALIZADA - PRESENTADA COMO DEPRESION DE DIAFRAGMAS Y/O XIFOSIS TORACICA.	1
		2 = SEVERIDAD
		3 INCREMENTADA
		4
MARCADO LINEAL	DENSIDAD LINEAL DEBIDO A BRONQUIOS PRO- MINENTES, PUEDEN SER VISTOS COMO DENSI- DADES LINEALES PARALELAS, ALCUNAS VECES RAMIFICACIONES O COMO DENSIDADES CIRCU- LARES CON ENGROSAMIENTO DE LA PARED - BRONQUIAL.	0 = AUSENTE
		1
		2 = SEVERIDAD
		3 INCREMENTADA
LESIONES NODULO-QUISTICAS	MULTIPLES DENSIDADES REDONDEADAS DE 0.5 CM. DE DIAMETRO O MAYOR, CON CENTROS - RADIOLUCIDOS O RADIOPAÇOS (NO SE REFIE- RE A MARCADO LINEAL IRREGULAR) NODULOS- CONFLUENTES NO CLASIFICADOS COMO GRAN- DES LESIONES.	0 = AUSENTE
		1
		2 = SEVERIDAD
		3 INCREMENTADA †
GRANDES LESIONES	ATELECTASIA SEGMENTARIA O LOBAR, CONSO- LIDACION, INCLUYE NEUMONIA AGUDA.	0 = AUSENTE
		3 = ATELECTASIA SEGMENTA- TARIA O LOBAR,
		5 = MULTIPLES ATELECTASIA
		4
SEVERIDAD IMPORTANTE	CAMBIOS RADIOLOGICOS SEVEROS.	0 = AUSENTE
		1
		2 = SEVERIDAD INCREMENTADA
		4
† PUNTAJE TOTAL = 25 - TOTAL DE PUNTOS PUNTAJE DE 4 ES MAS SEVERO.		5 = COMPLICACIONES (VG. - CARDIOMEGLALIA, NEUMOTO- RAX.

#### JUSTIFICACIONES

La valoración clínica ha sido usada para establecer el pronóstico e identificar a los pacientes con fibrosis quística que requieren terapia intensiva, sin embargo esta resulta subjetiva.

Diversos estudios han demostrado que la presencia de hiperinmunoglobulinemia, C3,C4, y complejos inmunes circulantes se correlacionan con la severidad de la enfermedad, de tal forma que se requieren de estudios de laboratorio que demuestren estas alteraciones para una evaluación más objetiva del pronóstico en este tipo de pacientes.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el servicio de Neumología Pediátrica, en los dos últimos años se ha integrado el diagnóstico de fibrosis quística en nueve pacientes . La demanda hospitalaria se ha presentado por paciente, en promedio de nueve ocasiones por año, con tiempo de estancia aproximada de diecisiete días, por exacerbación de la infección broncopulmonar.

El tratamiento de estos pacientes es intensivo para el control de la infección , ya que el daño pulmonar que presentan y el que con lleva una nueva infección, ensombrece su pronóstico.

Por tal motivo se hace hincapié en la utilidad de conocer marcadores objetivos de laboratorio que nos permitan conocer el pronóstico en evolución en los pacientes con fibrosis quística, como son la determinación de inmunoglobulinas y fracciones de complemento.

## OBJETIVOS

### INMEDIATOS:

Valoración en forma integral del paciente con fibrosis quística.

Correlacionar la evolución clínica e inmunológica de estos pacientes para determinar en forma más objetiva su pronóstico.

### MEDIATOS:

Dejar bases bien documentadas con los resultados obtenidos para estudios futuros y de seguimiento.

## HIPOTESIS

Ho.

La hiperinmunoglobulinemia tiene la misma sensibilidad que la valoración clínica en la evaluación del pronóstico en las infecciones broncopulmonares en pacientes con fibrosis quística.

H1.

La hiperinmunoglobulinemia tiene una sensibilidad mayor que la valoración clínica en la evaluación del pronóstico en las infecciones broncopulmonares en pacientes con fibrosis quística.

## PROGRAMA DE TRABAJO

El estudio se llevará a cabo en el servicio de Neumología Pediátrica del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional "Manuel Avila Camacho" del Instituto Mexicano del Seguro Social, Puebla, Puebla.

### Criterios de inclusión:

Se incluirán en el presente estudio todos los pacientes con diagnóstico de fibrosis quística, corroborado mediante la determinación de electrolitos en sudor.

### Criterios de no inclusión:

No hay.

### Criterios de exclusión:

Se excluirán todos los pacientes que solo tengan sospecha clínica de fibrosis quística en los que no se corroboró el diagnóstico mediante la determinación de electrolitos en sudor.

## MATERIAL Y METODOS

Se estudiarán todos los pacientes con fibrosis quística atendidos en el Servicio de Neumología Pediátrica durante el año de 1992.

Se les realizará historia clínica completa, determinación de gases sanguíneos, cultivo de exudado traqueal y evaluación radiológica.

Determinación de inmunoglobulinas séricas, durante las exacerbaciones de la infección broncopulmonar, así como durante los periodos de aparente estabilidad clínica (sin datos de infección broncopulmonar)

Se llenará un formato específico para la recolección de datos.

Los resultados se analizarán con estadística analítica.

El presente trabajo de investigación es prospectivo, con un periodo longitudinal, la interferencia del investigador es observacional con un razonamiento descriptivo con el conocimiento de estudio de tipo abierto.

## RESULTADOS

El estudio comprendió 9 pacientes, 5 del sexo masculino y 4 del sexo femenino (gráfica 1): de 4 meses a 6 años de edad, con un promedio de 2 años 6 meses (gráfica 2). El diagnóstico se estableció durante los años de 1990 a 1992, con 2 o más determinaciones de electrolitos en sudor, con un resultado mayor de 60 mEq /l de cloro en todos los casos.

Durante los periodos clínicos de infección, en todos los casos se documentó hiperinmunoglobulinemia G, en 4 pacientes con  $>2$  DS (desviación estandar); en 2 de estos con cultivos positivos a pseudomona y una calificación radiológica de 5 puntos, según Bransfield (cuadro 1).

De los 9 pacientes inicialmente estudiados, en 5 se determinó IgG en periodos sin infección clínica; 3 persistieron con hiperinmunoglobulinemia G (gráfica 3) y en uno de estos con  $>2$ DS, con cultivo positivo a pseudomona y daño pulmonar severo (Bransfield de 5 puntos).

La mortalidad se presentó en el 44% (4 de 9 pacientes); en todos los casos durante un episodio de infección broncopulmonar, con un incremento de IgG  $>2$ DS, dos pacientes con cultivos positivos a pseudomona y daño pulmonar severo (cuadro 1). En los 4 pacientes el análisis gasométrico muestra hipoxemia persistente

con hipercapnia durante toda la evolución del proceso infeccioso, y en 2 durante los periodos sin infección (gráfica 4 y 5).

El diagnóstico de fibrosis quística se estableció a una edad promedio de un año; para el sexo masculino a los 18.2 meses y para el femenino 6.25 meses. El promedio de internamientos al hospital previo al diagnóstico fue de 9 meses por año y 17 días de estancia, En todos los casos el motivo de internamiento fue un proceso infeccioso broncopulmonar. Las manifestaciones clinica del aparato respiratorio que predominaron fueron la tos recurrente y las neumonias. (cuadro 2, gráfica 6). El comportamiento digestivo con evacuaciones malolientes, abundantes con esteatorrea y apetito voraz (cuadro 3). La diaforesis profusa, postración, residuo salino en piel de intensidad y frecuencia variable; (cuadro 4) y en todos los casos desnutrición crónica (cuadro 5).

Se realizaron 2 determinaciones de electrolitos en sudor como mínimo, de las cuales, en 6 pacientes se reportó mas de 100 mEq/l (cuadro 6). En los cultivos de expectoración y lavado bronquial se encontro estafilococo (87.5%), enterobacterias (E.Coli, enterobacter) (75%) y pseudomona (62.5%) (gráfica 7, cuadro 7). La cuantificación de enzimas pancreaticas en liquido duodenal se reportaron positivas, así como la observación de grasas en heces.

El analisis radiológico se evaluó en 168 radiografias de

torax con un promedio por paciente de 18.6. Se analizaron de acuerdo con la valoración de Brasfield-Hicks (25-x) (figura 1). Se observó que el daño pulmonar es severo cuando la calificación es de 10 o menos y el paciente clínicamente presenta insuficiencia respiratoria y aparece la expectoración mucosa abundante recurrente (cuadro 8).

## DISCUSION

Los resultados corroboran nuestra impresión inicial, ya que los pacientes con incremento en los niveles de inmunoglobulina G tienen una enfermedad más severa (4 de 9 pacientes).

En este estudio el incremento de inmunoglobulina G se demostró en todos los pacientes, la correlación con el grado de enfermedad se observa en 4 pacientes con manifestaciones clínicas más severas. El comportamiento durante los procesos infecciosos es de inmunoglobulina G alta, y sin infección se demuestra un incremento persistente en 3 pacientes. Se observa que los 4 pacientes que fallecen presentaron 2 o más desviaciones estandar por arriba de los valores normales de inmunoglobulina G durante el proceso infeccioso lo que hace pensar en una correlación de alteración inmunológica y mayor severidad de la enfermedad. Estudios reportados corroboran este hecho, con una mortalidad hasta del 63% y en este estudio del 44%.

En el estudio clínico no se identificó ningún factor pronóstico que nos haga pensar en un mayor riesgo de muerte, sin embargo, en el estudio radiológico se observa que cuando la calificación es menor de 10 la demanda de atención por infección broncopulmonar es más frecuente.

No fue posible realizar pruebas funcionales respiratorias debido a la edad de los pacientes (lactantes) y el único estudio

realizado fué la gasometría reportando hipoxemia persistente con hipercapnia, propio de estos pacientes con enfermedad obstructiva crónica.

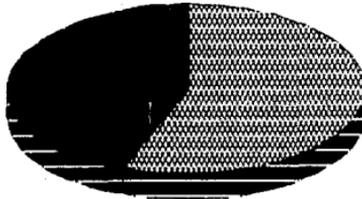
En suma nosotros demostramos que la utilidad de evaluar los niveles de inmunoglobulina G en pacientes con fibrosis quística durante los procesos infecciosos y sin estos puede permitir predecir un estado clínico de mayor daño pulmonar, sin poder afirmarlo, debido a que la muestra estudiada es pequeña y no se logró establecer una correlación clínica, radiológica con el comportamiento inmunológico.

GRAFICA 1

PACIENTES CON FIBROSIS QUISTICA DE ACUERDO A SEXO

MASCULINO

56%

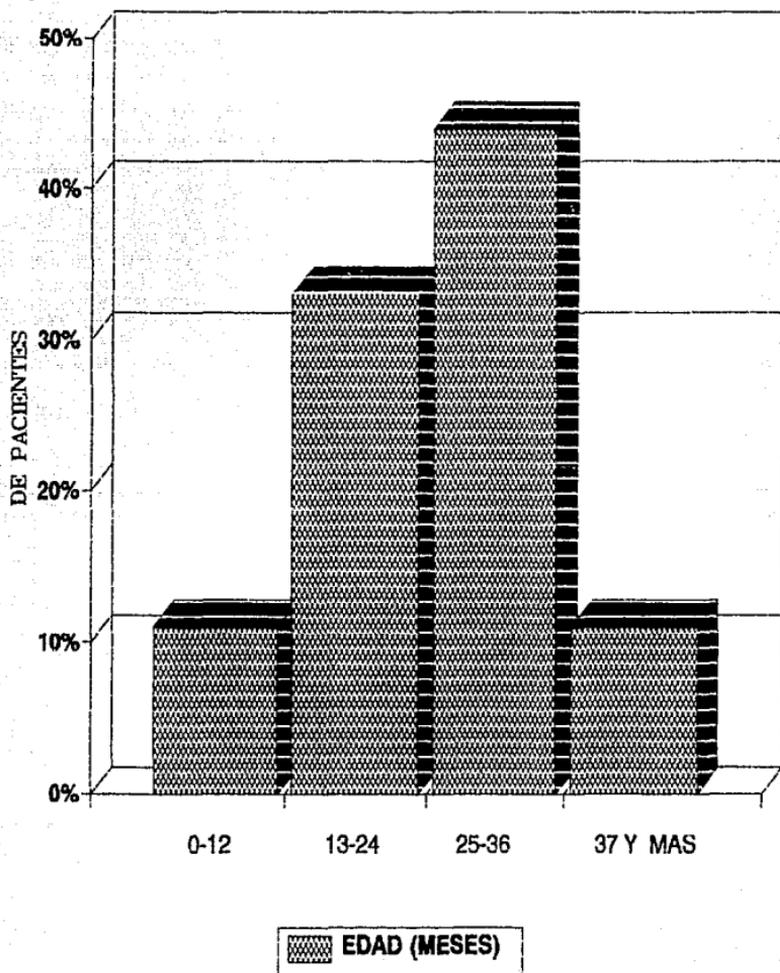


FEMENINO

44%

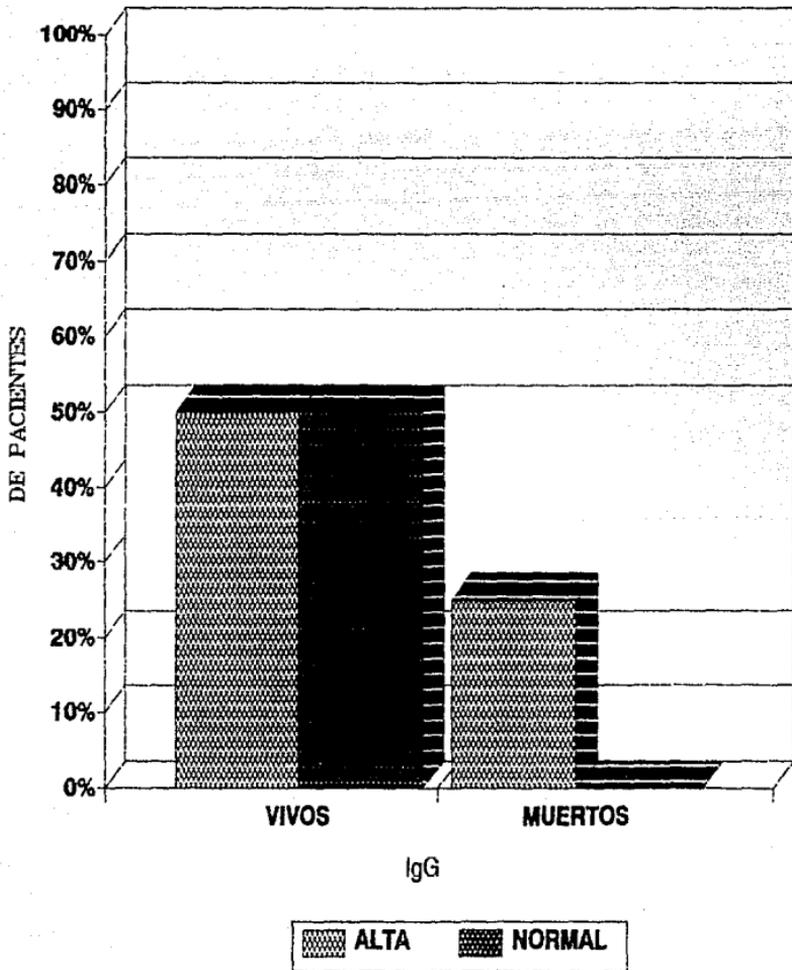
## GRAFICA 2

### PACIENTES CON FIBROSIS QUISTICA POR GRUPO DE EDAD



GRAFICA 3

DETERMINACION DE INMUNOGLOBULINA G EN PACIENTES CON FIBROSIS QUISTICA  
SIN INFECCION BRONCOPULMONAR

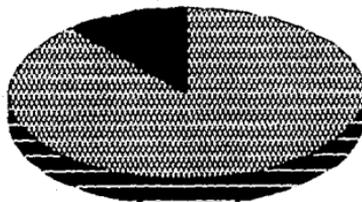


GRAFICA 4

INTERPRETACION GASOMETRICA DE PACIENTES CON FIBROSIS QUISTICA

OXEMIA NORMAL

11%

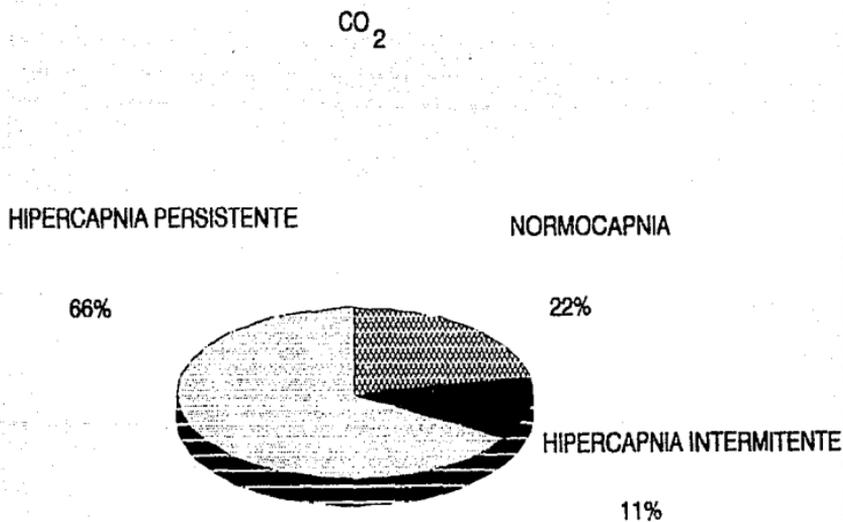


HIPOXEMIA PERSISTENTE

89%

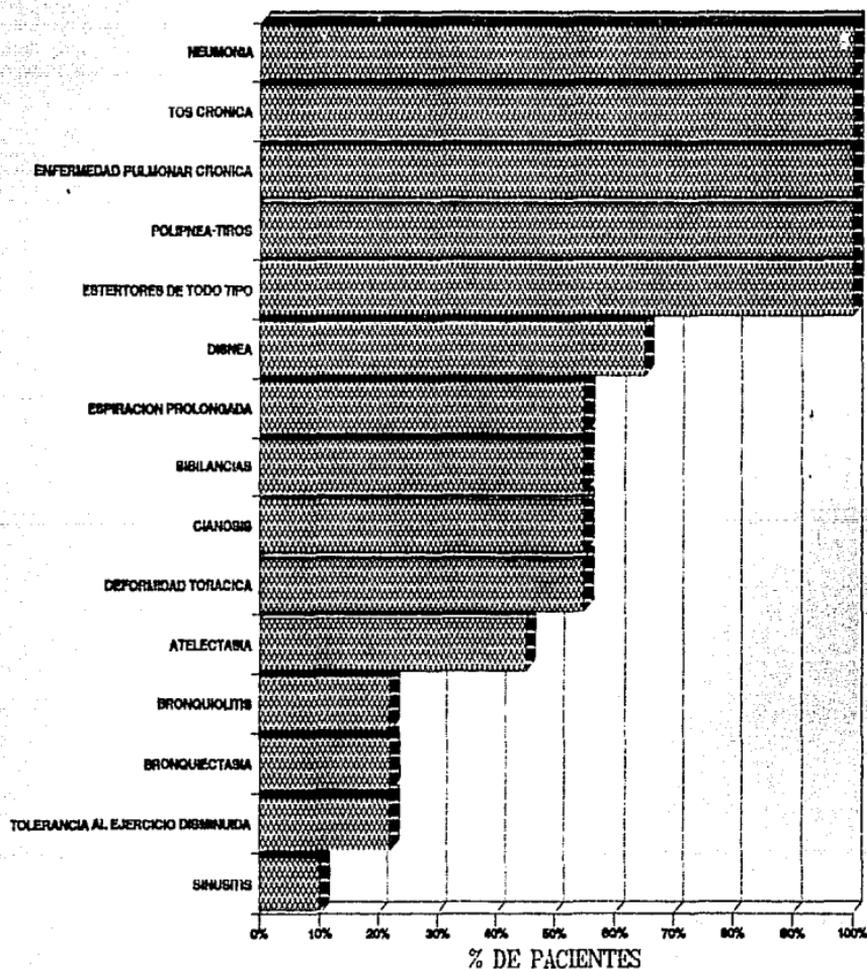
GRAFICA 5

INTERPRETACION GASOMETRICA DE PACIENTES CON FIBROSIS QUISTICA



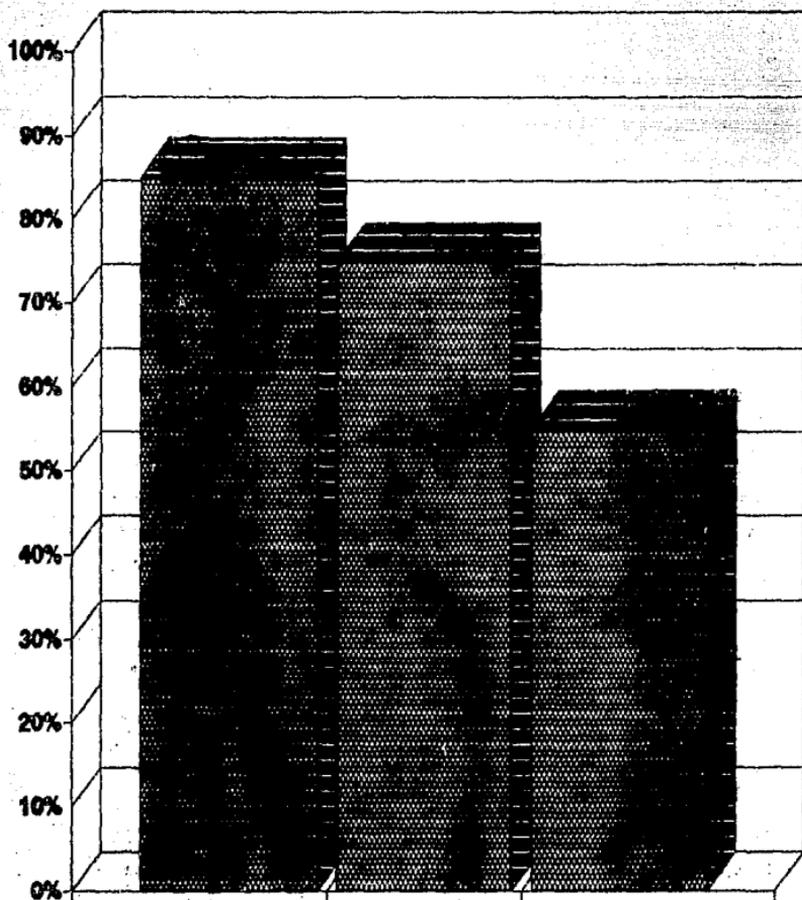
GRAFICA 6

MANIFESTACIONES RESPIRATORIAS DE PACIENTES  
CON FIBROSIS QUISTICA



GRAFICA 7

CULTIVO DE SECRECIONES DE PACIENTES CON FIBRISIS QUISTICA



ESTAFILOCOCCOS ENTEROBACTERIA PSEUDOMONA  
GERMEN AISLADO

VALORACION INTEGRAL DE PACIENTES  
CON FIBROSIS QUISTICA

P A C I E N T E	S E X O	EDAD (MESES)	EDAD BX (MESES)	n E <sub>1</sub> /L CL EN SARRB		WSP. /Ag PROMEDIO	DIAS ESTANC. PROMEDIO	CULTIVO DE SECRETIONES	INURACLOROLINA & C		INTERPRETACION GASOMETRICA	ULTIMA CALIFICACION RADIOLÓGICA BASFIELD (25-X)	DEFINICIONES	RESERVAION STANDARD	
				1a.	2a.				CON INFECC. BARRIOCAL.	SIN INFECC. BARRIOCAL.				CON INFECC.	SIN INFECC.
1	F	25	1	100	100	5	13	PSEUDOMONAS ESTAFILOCOCCO ENTEROBACTERIA	1933	2067	HIPOXEMIA PERSISTENTE CON HIPERCAPNIA	7	-	1	1
2	F	13	1.5	90	75	5	18	ESTAFILOCOCCO ENTEROBACTERIA	1987	2003	HIPOXEMIA PERSISTENTE CON HIPERCAPNIA	13	-	1	1
3	M	72	18	85	80	1	10	PSEUDOMONAS ESTAFILOCOCCO ENTEROBACTERIA	1830	1991	HIPOXEMIA PERSISTENTE CON HIPERCAPNIA INTERMITENTE	5	-	1	SIN OS
4	M	26	7	100	85	2	10	ESTAFILOCOCCO ENTEROBACTERIA	1988	1288	NORMAL	16	-	1	SIN OS
5	F	26	5	100	100	3	12	PSEUDOMONAS ESTAFILOCOCCO ENTEROBACTERIA	1968	-	HIPOXEMIA PERSISTENTE CON HIPERCAPNIA	8	-	1	-
6	M	36	13	100	100	1	23	PSEUDOMONAS ENTEROBACTERIA	2150	-	HIPOXEMIA PERSISTENTE CON HIPERCAPNIA	5	DEF.	2	-
7	M	1	1	62	100	3	13	ESTAFILOCOCCO	2638	-	HIPOXEMIA PERSISTENTE CON HIPERCAPNIA	10	DEF.	2	-
8	M	28	20	57	100	5	15	ESTAFILOCOCCO ENTEROBACTERIA	2132	2500	HIPOXEMIA PERSISTENTE CON HIPERCAPNIA	11	DEF.	2	-
9	F	11	2	100	100	5	25	PSEUDOMONAS ESTAFILOCOCCO ENTEROBACTERIA	2860	-	HIPOXEMIA PERSISTENTE CON HIPERCAPNIA	5	DEF.	3	2

**CUADRO 2**  
**MANIFESTACIONES RESPIRATORIAS EN PACIENTES**  
**CON FIBROSIS QUISTICA**

MANIFESTACIONES CLINICAS	PACIENTES	%
NEUMONIA	9	100
TOS CRONICA	9	100
ESTERTORES DE TODO TIPO	9	100
ENFERMEDAD PULMONAR CRONICA	9	100
POLIPNEA-TIROS	9	100
DISNEA (TAQUI-POLIPNEA)	9	100
CIANOSIS	6	67
ESPIRACION PROLONGADA	5	56
SIBILANCIAS	5	56
DEFORMIDAD TORACICA	5	56
ATELECTASIA	4	44
TOLERANCIA AL EJERCICIO DISMINUIDA	2	22
BRONQUIOLITIS	2	22
BROQUIECTASIA	2	22
SINUSITIS	1	11

**CUADRO 3**  
**MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES EN PACIENTES**  
**CON FIBROSIS QUISTICA**

MANIFESTACIONES CLINICAS	PACIENTES	%
DIARREA CRONICA	9	100
ESTEATORREA	9	100
MALABSORCION	9	100
EVACUACIONES ABUNDANTES MALOLIENTES	9	100
APETITO VORAZ	9	100
HEPATOMEGALIA	9	100
REFLUJO GASTROESOFAGICO	6	67
ILEO MECONIAL	5	56
TOLERANCIA ANORMAL A LA GLUCOSA	4	44
FECALITOS	4	44
HIPERTENSION PORTA	4	44
OBSTRUCCION INTESTINAL INTERMITENTE	3	33
CIRROSIS BILIAR	3	33
ICTERICIA OBSTRUCTIVA	2	22
ESPLENOMEGALIA	1	11

**CUADRO 4****ALTERACIONES ELECTROLITICAS EN PACIENTES  
CON FIBROSIS QUISTICA**

MANIFESTACIONES CLINICAS	PACIENTES	%
DIAPHORESIS PROFUSA	9	100
POSTRACION	9	100
ESCARCHA SALINA	9	100
DESIDRATACION	3	33
HIPONATREMIA	2	22
HIFOCLOREMIA	2	22

**CUADRO 5****ALTERACIONES NUTRICIONALES EN PACIENTES  
CON FIBROSIS QUÍSTICA**

MANIFESTACIONES CLINICAS	PACIENTES	%
DIFIC. CRECIMIENTO Y DESARROLLO	9	100
HIPOTROFIA MUSCULAR	9	100
DESNUTRICION	9	100
RAQUITISMO	9	100
ANEMIA	7	78
HIPOPROTEINEMIA	5	56

CUADRO 6

ELECTROLITOS EN SUDOR DE PACIENTES  
CON FIBROSIS QUÍSTICA

PACIENTE	m Eq/L 1a.	m Eq/L 2a.
1	100	100
2	100	85
3	100	100
4	100	100
5	100	100
6	90	75
7	85	80
8	62	100
9	57	100

CUADRO 7

CULTIVO DE SECRECIONES DE PACIENTES  
CON FIBROSIS QUISTICA

GERMEN AISLADO	TOTAL DE PACIENTES	PACIENTES CON CULTIVO POSITIVO	%
ESTAFILOCOCO	9	8	88
ENTEROACTER	9	7	77
PSEUDOMONA	9	5	55

**CUADRO 8**  
**CALIFICACION RADIOLOGICA EN PACIENTES**  
**CON FIBROSIS QUISTICA**  
**BRASFIELD-HICKS**

PACIENTE	EDAD (Años)	CALIFICACION RADIOLOGICA (25-X)
1	2.08	18
2	1.08	12
3	6.00	20
4	2.17	9
5	2.17	17
6	3.00	20
7	0.30	15
8	1.67	14
9	1.17	20

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MEDICO NACIONAL "MANUEL AVILA CAMACHO"  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
PUEBLA  
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

NO. PROGRESIVO

NOMBRE  
NO DE FILIACION  
FECHA DE DIAGNOSTICO

EDAD  
DOMICILIO

SEXO

ELECTROLITOS EN SUDOR  
ELECTROLITOS EN SUDOR

FECHA  
FECHA

EDAD DE DIAGNOSTICO  
MANIFESTACIONES CLINICAS

NO. DE HOSPITALIZACIONES/AÑO

NO. DIAS ESTANCIA HOSPITALARIA

RESULTADO DE CULTIVO DE SECRECIONES BRONQUIALES -----  
-----  
-----

RESULTADO DE ESTUDIOS DE GASES EN SANGRE ARTERIAL  
-----  
-----  
-----

RESULTADO DE RADIOGRAFIAS DE TORAX  
-----  
-----  
-----

RESULTADO DE INMUNOGLOBULINAS DURANTE LA INFECCION  
BRONCOPULMONAR CLINICA.  
-----  
-----  
-----

RESULTADO DE INMUNOGLOBULINAS DURANTE APARENTE ESTABILIDAD  
CLINICA (SIN INFECCION BRONCOPULMONAR)  
-----  
-----  
-----

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- Davis P B, Di Sant'Agnese P A. Diagnosis and treatment of cystic fibrosis. Chest 1984;85:802-808.
- 2.- Asociación Mexicana de Fibrosis Quística.
- 3.- Kitzis A, Chomel J C. La identificación del gen de la mucoviscidosis. Mundo Científico 1990;10:688-692.
- 4.- Fernández M, Hernández D, Menendez E, Calva E. Detección molecular de la fibrosis quística en una familia mexicana. De la biología molecular a la medicina. Gac Med Mex 1989;125:45-49.
- 5.- Rojas M A, Vázquez A R, et al. Genética molecular de la fibrosis quística ; el alelo  $\Delta$ F508 en familias mexicanas. Bol Med Hosp Infant Mex 1992;49: 335-341.
- 6.- Campbell W P, Phillips J A, et al. Cystic fibrosis: Relationship between clinical status and F508 deletion. J Pediatric 1991;118:239-241.
- 7.- Karem E, Corey M, et al. The relation between genotype and phenotype in cystic fibrosis, analysis of the most common mutation ( $\Delta$ F508). N Engl J Med 1990;29:1517-1522.
- 8.- Luengas B J. Avances en el diagnóstico de la fibrosis quística. Actualización Pediatría 1987;3:87-89.

- 9.- Fick R B. Pathogenesis of the pseudomonas lung lesion in cystic fibrosis. Chest 1989;95:1319-1325.
- 10.- Frible C G, Black P G, Bosso J A. clinical manifestation of exacerbations of cystic fibrosis associated with nonbacterial infections. J Pediatr 1990;117:200-204.
- 11.- Hata J S, Fick R B. Pseudomona aeruginosa and airway disease of cystic fibrosis. Clinics Chest Medicine 1988;9:679-689.
- 12.- Karem E, Corey M, Gold R, Levison H. Pulmonary function course in patients with cystic fibrosis after pulmonary colonization with pseudomona aeruginosa. J Pediatr; 1990;116:714-719.
- 13.- Tablan O C, William J M, et al. Colonization of the respiratory tract with pseudomonas cepacia in cystic fibrosis. Chest 1987;91:527-532.
- 14.- Disis M L, Mc Donald T L, Colombo J l, et al. Circulating immune complexes in cystic fibrosis and their correlation to clinical parameters. Pediatric Res 1986;20:385-390.
- 15.- Jones M M, Seilheimer D K, Pollack M S, et al. Relationship of hypergammaglobulinemia, circulating immune complexes, and histocompatibility antigen profiles in patients with cystic fibrosis. Am Rev Respir Dis 1989;140:1636-1639.
- 16.- Moss R B, Hsu Y, Lewiston N J, et al. Association of systemic immune complexes, complement activation, and

- antibodies to pseudomona aeruginosa lipopolisacharide and exotoxina A with mortality in cystic fibrosis. Am Rev Respir Dis 1986;113:648-652.
- 17.- Winiesky J J, Todd E N, Fuller R K, et al. Immune complexes and complemenent abnormalities in patients with cystic fibrosis. Am Rev Respir Dis 1985;20:385-390.
- 18.- Fick R B, Olchowski J, Squier S U, et al. Immunoglobulin G subclasses in cystic fibrosis. IgG2 response to pseudomonas aeruginosa lipopolysacharide. Am Rev Respir Dis 1986;133:418-422.
- 19.- Mos R B. Hypergammaglobulinemia in cystic fibrosis. Chest 1987;91:522-526.
- 20.- Wheeler W B, Williams m, Matthews W, Colten H R. Progression of cystic fibrosis lung disease as a function of serum immunoglobulin G levels. A 5-year longitudinal study. J Pediatr 1984;104:695-699.
- 21.- Broc D J. Prenatal diagnosis of cystic fibrosis. Arch Dis Child 1988; 63:701-704.
- 22.- Gilbert F, Tsao K, Mendoza A, et al. Prenatal disgnostic options in cystic fibrosis. Am J Obstet Gynecol 1988;158:947-951.
- 23.- Brasfield D, Hicks G, et al. The chest roentgenogram in cystic fibrosis: a new scoring system. Pediatrics 1979;63:24-29.

## ANOTACIONES



Instituto Mexicano del Seguro Social  
Subdirección General Médica  
Jefatura de los Servicios de  
Enseñanza e Investigación  
Jefatura de Investigación

RECEPCION	FECHAS DE REVISIÓN		
	1er	2a	3a
050892			
DICTAMEN			

### SOLICITUD PARA AUTORIZACION DE PROYECTO DE INVESTIGACION

PROYECTO

No. de Solicitud 3/82/92

TITULO DEL PROYECTO "HIPERINMUNOGLOBULINEMIA COMO FACTOR PRONOSTICO EN PACIENTES CON VIRUS DE QUÍSCA"

#### INVESTIGADORES

INVESTIGADOR RESPONSABLE MERCEDES MA. TERESA GOMEZ MOREDRAGON

PROFESION MEDICO RESIDENTE TERCER AÑO PED. MATRICULA 90242613

DIRECCION 13 PONIENTE 1924 PUEBLA, PUE. TELEFONO \_\_\_\_\_

ADSCRIPCION HOSP. GRAL. RES. 36

CARGO \_\_\_\_\_

#### COLABORADORES

NOMBRE	PROFESION	MATRICULA
<u>DR. MARIO VILLARREAL PLATA</u>	<u>PEDIATRA NEUMOLOGO</u>	<u>3477029</u>

#### UNIDADES Y SERVICIOS

UNIDADES Y SERVICIOS DEL IMSS DONDE SE REALIZARA EL PROYECTO: SERVICIO DE NEUMOLOGIA PEDIATRICA HOSP. ESP.

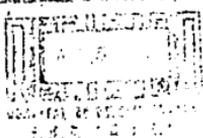
1. \_\_\_\_\_
2. \_\_\_\_\_
3. \_\_\_\_\_

OTRAS INSTITUCIONES QUE PARTICIPARAN EN EL PROYECTO: NINGUNA

1. \_\_\_\_\_
2. \_\_\_\_\_

DCF-1

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
SUBDIRECCION GENERAL DE INVESTIGACION



DRA. MERCEDES MA. TERESA GOMEZ M.

Firma del Investigador responsable

**TESIS CON FALLA DE ORIGEN**

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACION ESTADAL EN PUEBLA  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES.  
CENTRO MEDICO NACIONAL  
GRAL. DE DIV. MANUEL AVILA CAMACHO  
COMITE LOCAL DE INVESTIGACION

18 de agosto, 1992

OP. NO. 6060/418/92

DR. MARIO VILLARREAL PLATA  
PEDIATRA NEUMCOLOGO M.B.

AT'N: DRA. MERCEDES MA. TERESA GOMEZ M.  
R3 DE PEDIATRIA

Por este conducto comunico a usted el Dictamen emitido por este Comité, en relación al protocolo de investigación número I/82/92 intitulado

HIPERINMUNOGLUBULINEMIA COMO FACTOR PRONOSTICO EN PACIENTES CON FIBROSIS QUISTICA

Dicho protocolo se discutió en la Sesión Ordinaria el día 14 agosto del año en curso, y el dictamen es el siguiente:

Se revisa por primera ocasión este protocolo observando que prácticamente todas las recomendaciones señaladas por este Comité han sido atendidas, llenando los requisitos metodológicos para ser aprobado. Por lo cual: SE AUTORIZA.

A T E N T A M E N T E  
"SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL"

DR. JUAN LARRAURI RODRIGUEZ  
SECRETARIO DEL COMITE

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
C.M.N. "M.C." PUEBLA



SECRETARIA DE ENSEÑANZA  
E INVESTIGACION

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN