

U237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

377

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
"FEDERICO GOMEZ"

DEPARTAMENTO DE NEUMOLOGIA

TESIS DE PEDIATRIA

ETERIORO DE LA FUNCION PULMONAR, EN PACIENTES
PEDIATRICOS CON FIBROSIS QUISTICA, ANALISIS
DE FACTORES DE RIESGO

DR. JOSE LUIS LEZANA FERNANDEZ

Coordinador de la Clínica de Fibrosis quística

Dr. Cristian Rubén Zalles Vidal

Residente de Pediatría



MEXICO, D. F. FEBRERO DEL 2003

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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.

**HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
FEDERICO GOMEZ**

DEPARTAMENTO DE NEUMOLOGIA

TESIS DE PEDIATRIA

Deterioro de la función pulmonar, en pacientes pediátricos con fibrosis quística, análisis de factores de riesgo.

Dr. Jose Luis Lezana Fernandez.
Coordinador de la Clínica de Fibrosis quística

Dr. Cristian Rubén Zalles Vidal.
Residente de Pediatría.



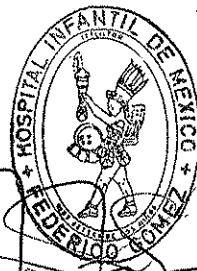
SUBDIRECCION DE ESPECIALIZACION
 DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
 FACULTAD DE MEDICINA
 U. N. A. M.

DR. ROMEO S. RODRIGUEZ SUAREZ
 DIRECTOR GENERAL DEL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO FEDERICO GOMEZ
 TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRIA

TUTOR DE TESIS

DR. JOSE LUIS LEZANA FERNANDEZ
 JEFE DE LA CLINICA DE FIBROSIS QUISTICA DEL HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
 "FEDERICO GOMEZ"

DR. ZALLES VIDAL CRISTIAN RUBEN
 RESIDENTE DE PEDIATRIA



SUBDIRECCION DE
 ENSEÑANZA

2002

Agradecimiento a mis padres,
Alejandra, Leonardo,
Karina y Rodrigo.

INDICE

Portada.....	1
Hoja de firmas	2
Dedicatoria	3
Indice	4
Antecedentes	5
Definición y justificación del Problema	7
Objetivo	8
Hipotesis	8
Hipotesis alterna	9
Variables	9
Metodología	11
Resultados	12
Tabla 1	16
Analisis	17
Graficas	19
Agradecimientos	26
Bibliografía	27

Deterioro de la función pulmonar, en pacientes pediátricos con fibrosis quística, análisis de factores de riesgo.

ANTECEDENTES

La Fibrosis Quística (FQ), es un padecimiento hereditario de transmisión autosómico recesiva reflejado por mutaciones que afectan un gene localizado en el brazo largo del cromosoma 7, región q31. El gene fue clonado y secuenciado en 1989, está constituido por 250 kilobases de ADN distribuidos en 27 exones y codifica una glicoproteína de 1480 aminoácidos conocida como factor de Conductancia Transmembranal de Fibrosis Quística (CFTR)^{1,2,4}. El gene CFTR funciona como un regulador de los canales de cloro y sodio dependientes de AMP cíclico en la membrana apical de las células epiteliales, estableciendo un balance entre la absorción de sodio, la secreción de cloro y bicarbonato de sodio a fin de hidratar en forma adecuada la superficie de la vía aérea.

Se han identificado mas de 900 mutaciones del gene CFTR¹, siendo las mas frecuentes una deleción de tres pares de bases en la posición 508 del gene de FQ que codifican para una fenilalanina (Delta F508), esta mutación esta presente en el 70% de los caucásicos y solamente en el 30.7% de los cromosomas estudiados en nuestra población, existe sin embargo una gran variabilidad de esta mutación entre los diferentes grupos étnicos, reflejo de la migración poblacional^{3,5}. La enfermedad se ha descrito en todos los grupos étnicos con incidencias variables que van desde 1:3300 en población caucásica hasta 1:9500 en hispanos⁶. En México no existen datos estadísticos exactos, sin embargo López - Corella en 1980 documento 32 casos de FQ en 3,260 autopsias consecutivas, durante un periodo de 10 años¹².

El 90% de la morbi-mortalidad de la FQ está condicionada por el problema respiratorio y la progresión de la enfermedad pulmonar directamente relacionada a la flora patógena presente en las vías respiratorias^{17,18,19,20}. Inicialmente se colonizan los pacientes por *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae*, y posteriormente se adquiere la colonización por *Pseudomonas aeruginosa*^{8,9,10,13,22}, la cual se considera como el germen que infecta en mayor proporción a los paciente en Estados Unidos de Norteamérica y países Europeos²¹. Este germen se ha asociado a el daño pulmonar irreversible de estos pacientes.

Las alteraciones clínicas que presentan los pacientes con FQ son resultados de inadecuado funcionamiento de el producto proteico (CFTR)¹¹, esta proteína se encarga de controlar el flujo y la concentración de iones y de los substratos en la membrana apical de las células epiteliales y por lo tanto el intercambio iónico y secundario a ello, el estado de hidratación de las secreciones, todos estos eventos van a condicionar alteraciones reológicas del moco y alteraciones en la inmunidad local caracterizadas por espesamiento de secreciones, inhibición del movimiento ciliar, reclutamiento de neutrofilos polimorfonucleares en la vía aérea y un aumento en la susceptibilidad a infecciones y colonización endobronquial crónica por grupos específicos de bacterias^{14,15,16}.

Existen múltiples variables, fuera de la infección que afectan la progresión del daño pulmonar, entre estas las mas estudiadas son: a) el tipo de mutación que presentan los pacientes²³, existen algunas con afección pulmonar únicamente, otras con afección pancreática y de estas algunas con evolución hacia el empeoramiento en forma mas aguda. b) sexo del paciente, reportándose en algunos estudios un peor pronostico en pacientes femeninos, sin determinarse de una forma exacta a que se deba este hallazgo. c) suficiencia o insuficiencia pancreática, jugando esta también un papel importante, ya sea de forma independiente o dependiente del genotipo de CFTR.

La forma, en que se estudia la progresión del daño pulmonar representa un problema para el diseño de estudios, esta se puede lograr desde formas sencillas como es el registro de la dificultad respiratoria del paciente o la clase funcional, hasta estudios mas complejos como la espirometria. De los últimos el estudio mas útil es el volumen espiratorio forzado en 1 segundo (VEF1)^{29,30,31}, esta es la variable que mejor refleja el estado de la función pulmonar en los pacientes con neumopatía por fibrosis quística, además se sabe que es uno de los métodos predictores de mortalidad mas sensibles. Para poder realizar esta prueba se requiere de personal capacitado y la disponibilidad de el instrumental, con el cual pocos centros de atención cuentan.

Actualmente la sobrevida de estos pacientes en países desarrollados se reporta hasta de 30 años en promedio, habiendo mejorado esta gracias a los nuevos tratamientos en especial antibióticos pero también jugo un papel muy importante el conocimiento de los factores que predigan un alto riesgo para un deterioro mas agudo de la función pulmonar.

El deterioro de la función ventilatoria se mide en porcentaje respecto a un valor predicho mediante formulas, en base a la talla, sexo y edad de los pacientes, existen varias formulas actualmente para poder obtener el valor esperado de volumen espiratorio forzado en 1 segundo, entre las mas utilizadas están las formulas descritas por Knudson , Polgar y Promadhat, ambas acreditadas por la función de fibrosis quística de los Estados Unidos²⁶

El deterioro de la VEF1 se reporta del 3% en un estudio en Toronto; un 2% por año, obtenido de los datos del centro de fibrosis quística de Cleveland, de un periodo de 1990 a 1994; en Holanda se reporta un deterioro de 2.6%^{27,28,29,30}. Existe una relativa concordancia entre los estudios mas grandes, pero el intervalo se ha reportado desde 1.79% hasta 9.16%, esto se debe a la existencia de subgrupos dentro de los pacientes, los cuales debido a factores de riesgo, presentan deterioro de la función respiratoria mas aguda, llevándolos a la muerte en forma mas rápida que la población con fibrosis quística normal.

Entre los estudios que han intentado aclarar estos factores de riesgo, están el de el grupo de Toronto de Mary Corey et al. en donde se observo que los pacientes femeninos y aquellos con insuficiencia pancreática presentan un deterioro de VEF1 mas agudo, en relación con los hombres y los que tienen suficiencia pancreática. En este mismo estudio se encuentra que los pacientes homocigóticos para el alelo DeltaF508, presentan un deterioro mas rápido que los demás genotipos. Se ha reportado que el uso de nuevos suplementos pancreáticos, antibióticos y métodos de limpieza de la vía aérea, afectan de forma muy ligera el deterioro de la función ventilatoria. El mayor deterioro del VEF1, también ha sido reportado por Morten Dahl et al. Encontrado una asociación entre el gen de Delta F508 e individuos con asma. Babette S. et al. Reporta que existe un mayor deterioro del VEF1(-2.6 VEF1% U/y mas rápido) en los pacientes con un VEF1 inicial mayor de 90% que los que presentan un VEF1 menor, esto lo asocia a el tratamiento que se destina a cada grupo de pacientes.

DEFINICION Y JUSTIFICACION DEL PROBLEMA

Se sabe que la principal causa de mortalidad y morbilidad en los pacientes enfermos de fibrosis quística es el daño pulmonar crónico y progresivo.

No se conoce con exactitud, las variables que influyen este deterioro, se sabe que el deterioro es progresivo y que según cálculos en poblaciones caucásicas, este deterioro es de un 2% anual aproximadamente, aunque la variación se ha reportado desde 1.79% hasta 9.16% de deterioro en el VEF1.

Existen muchas variables que influyen estos resultados, una muy importante se relaciona con un deterioro ventilatorio agudo, llegando a fallecer el paciente antes de poder cooperar para realizar espirometrias, con lo cual existe un grupo (el de peor función pulmonar) que escaparía del alcance de estos estudios. Además de esta, existen otras variables igualmente importantes, las cuales conforman un grupo de "alto riesgo" para padecer una deterioro pulmonar mayor al reportado como promedio, el fin de este estudio es valorar estas algunas de estas variables.

Es este estudio deseamos analizar la función de variables que se han visto involucradas en el deterioro de la función pulmonar en otros estudios, para de esta forma identificar la importancia de estas en nuestra población y así enfocar con mayor conocimiento los esfuerzos para así poder mejorar el estilo de vida y la sobrevivencia de nuestros pacientes.

Entre las variables que deseamos analizar se encuentran:

- a) Edad de diagnóstico: Esperamos que esta influya directamente, ya que un paciente detectado desde etapas más tempranas recibirá tentativamente un tratamiento más adecuado a su patología y así se tendrá un mejor pronóstico.
- b) Sexo: Se ha observado en estudios realizados en poblaciones caucásicas que las pacientes de sexo femenino presentan un deterioro ventilatorio más abrupto, sin lograrse definir la causa exacta de este fenómeno.
- c) Tipo de flora patógena recuperada por cultivo: Se asocia la infección por ciertos microorganismos, con un deterioro agudo de la función pulmonar siendo el grupo colonizado por *Pseudomonas aureus*, el que se relaciona con una peor evolución.
- d) Colonización temprana o tardía del tracto respiratorio: La cual se relaciona directamente ya que un paciente con una colonización más temprana se asociara con un microorganismo más virulento y con un menor control médico.
- e) Mutación en el gen de CFTR: La gravedad de la disfunción de la proteína transmembranal de la fibrosis quística se relaciona con algunas mutaciones en específico. Por lo cual es importante determinar esta en nuestros pacientes.
- f) Suficiencia pancreática: Se ha observado que los pacientes con insuficiencia pancreática, desarrollan deterioro funcional más agudo, probablemente se deba a que se encuentra una expresión mayor de la enfermedad en estos pacientes.

- g) Grado de deterioro de la función pulmonar al momento del diagnóstico: El cual se refiere al VEF1 inicial, se observa que los paciente que presenten un daño pulmonar “avanzado” (un VEF1 menor al 80% del esperado), presenta menor progresión del daño que los que inician con VEF1 mayores de 80%.

OBJETIVO

Determinar el deterioro de la función pulmonar en base a la medición de VEF1 seriados en pacientes con fibrosis quística, relacionando esta con las variables en estudio, las cuales son sexo, edad de diagnóstico de la fibrosis quística, tipo de mutación presente en el gen, tipo de germen recuperado en los cultivos y la suficiencia o insuficiencia pancreática.

HIPOTESIS

1. Se espera un deterioro de la función pulmonar mayor en los pacientes de sexo femenino en relación con los pacientes de sexo masculino.
2. Esperamos observar mayor deterioro de la función pulmonar en la población de pacientes que presenten la mutación F508/F508.
3. Los pacientes con insuficiencia pancreática presentaran un deterioro de la función pulmonar mayor que los que presentan una adecuada función pancreática.
4. Los pacientes que presentan una colonización por *Pseudomonas aeruginosa* presentaran un deterioro mayor de la función pulmonar, que los pacientes que posean otros microorganismos.
5. Los pacientes que presenten una colonización temprana, del parenquima pulmonar, presentaran un deterioro mas rápido de la función pulmonar.
6. Los pacientes que se diagnosticaron a una menor edad presentaran un deterioro de la función pulmonar mas lenta que los que presenten un diagnóstico posterior.
7. Los pacientes que presenten un VEF1 al momento de diagnóstico menor a 80%, presentaran una menor progresión del daño pulmonar que los que presentan una VEF1 mayor.

- g) Grado de deterioro de la función pulmonar al momento del diagnóstico: El cual se refiere al VEF1 inicial, se observa que los paciente que presenten un daño pulmonar “avanzado” (un VEF1 menor al 80% del esperado), presenta menor progresión del daño que los que inician con VEF1 mayores de 80%.

OBJETIVO

Determinar el deterioro de la función pulmonar en base a la medición de VEF1 seriados en pacientes con fibrosis quística, relacionando esta con las variables en estudio, las cuales son sexo, edad de diagnóstico de la fibrosis quística, tipo de mutación presente en el gen, tipo de germen recuperado en los cultivos y la suficiencia o insuficiencia pancreática.

HIPOTESIS

1. Se espera un deterioro de la función pulmonar mayor en los pacientes de sexo femenino en relación con los pacientes de sexo masculino.
2. Esperamos observar mayor deterioro de la función pulmonar en la población de pacientes que presenten la mutación F508/F508.
3. Los pacientes con insuficiencia pancreática presentaran un deterioro de la función pulmonar mayor que los que presentan una adecuada función pancreática.
4. Los pacientes que presentan una colonización por *Pseudomonas aeruginosa* presentaran un deterioro mayor de la función pulmonar, que los pacientes que posean otros microorganismos.
5. Los pacientes que presenten una colonización temprana, del parenquima pulmonar, presentaran un deterioro mas rápido de la función pulmonar.
6. Los pacientes que se diagnosticaron a una menor edad presentaran un deterioro de la función pulmonar mas lenta que los que presenten un diagnóstico posterior.
7. Los pacientes que presenten un VEF1 al momento de diagnóstico menor a 80%, presentaran una menor progresión del daño pulmonar que los que presentan una VEF1 mayor.

- g) Grado de deterioro de la función pulmonar al momento del diagnóstico: El cual se refiere al VEF1 inicial, se observa que los paciente que presenten un daño pulmonar “avanzado” (un VEF1 menor al 80% del esperado), presenta menor progresión del daño que los que inician con VEF1 mayores de 80%.

OBJETIVO

Determinar el deterioro de la función pulmonar en base a la medición de VEF1 seriados en pacientes con fibrosis quística, relacionando esta con las variables en estudio, las cuales son sexo, edad de diagnóstico de la fibrosis quística, tipo de mutación presente en el gen, tipo de germen recuperado en los cultivos y la suficiencia o insuficiencia pancreática.

HIPOTESIS

1. Se espera un deterioro de la función pulmonar mayor en los pacientes de sexo femenino en relación con los pacientes de sexo masculino.
2. Esperamos observar mayor deterioro de la función pulmonar en la población de pacientes que presenten la mutación F508/F508.
3. Los pacientes con insuficiencia pancreática presentaran un deterioro de la función pulmonar mayor que los que presentan una adecuada función pancreática.
4. Los pacientes que presentan una colonización por *Pseudomonas aeruginosa* presentaran un deterioro mayor de la función pulmonar, que los pacientes que posean otros microorganismos.
5. Los pacientes que presenten una colonización temprana, del parenquima pulmonar, presentaran un deterioro mas rápido de la función pulmonar.
6. Los pacientes que se diagnosticaron a una menor edad presentaran un deterioro de la función pulmonar mas lenta que los que presenten un diagnóstico posterior.
7. Los pacientes que presenten un VEF1 al momento de diagnóstico menor a 80%, presentaran una menor progresión del daño pulmonar que los que presentan una VEF1 mayor.

HIPOTESIS ALTERNA

- a) Se encontrara un deterioro similar de la función pulmonar, en ambos sexos.
- b) La diferencia en las mutaciones no marcara una diferencia en la evolución de la función pulmonar.
- c) La suficiencia o insuficiencia pancreática, no marcara una diferencia significativa en el deterioro de la función pulmonar.
- d) La colonización por *Pseudomonas aeruginosa* no marcara una diferencia significativa en el deterioro de la función pulmonar.
- e) La colonización temprana, no se relacionara con diferencias en el deterioro de la función pulmonar.
- f) La edad de diagnostico, no marcara ninguna diferencia significativa en el deterioro de la función pulmonar.
- g) El daño pulmonar inicial, no se relacionara con el deterioro posterior de la función pulmonar.

VARIABLES

Para el análisis de estos datos se recopilaran las siguientes variables:

1) DEPENDIENTE

- a) Volumen espiratorio forzado en un segundo: Esta variable, intentara reflejar la función pulmonar de los pacientes en el estudio. Se trata de una variable cuantitativa continua, la cual representa el porcentaje en relación con el valor esperado, el cual se determinara mediante la formula de Polgar en menores de 12 años o menores de 140 cm de talla. En mayores de 12 años o mayores de 140cm se utilizara la formula de Knudson. La medición se realizó por personal de la sociedad latinoamericana de registro de pacientes con fibrosis quística, entrenado en la realización de estas pruebas. Se reportara un valor inicial, que se considerara el valor basal del paciente, posterior a este se reportara la determinación anual inicial hasta completar 5 determinaciones consecutivas. Se utiliza un espirometro para tomarse 3 determinaciones, seriadas de FEV1 tomando en cuenta para el registro el valor que exprese la mejor función pulmonar del paciente.

2) INDEPENDIENTE

- a) Sexo: Variable cualitativa nominal, la cual definirá al paciente como masculino o femenino, esta se tomara del expediente clínico.

HIPOTESIS ALTERNA

- a) Se encontrara un deterioro similar de la función pulmonar, en ambos sexos.
- b) La diferencia en las mutaciones no marcara una diferencia en la evolución de la función pulmonar.
- c) La suficiencia o insuficiencia pancreática, no marcara una diferencia significativa en el deterioro de la función pulmonar.
- d) La colonización por *Pseudomonas aeruginosa* no marcara una diferencia significativa en el deterioro de la función pulmonar.
- e) La colonización temprana, no se relacionara con diferencias en el deterioro de la función pulmonar.
- f) La edad de diagnostico, no marcara ninguna diferencia significativa en el deterioro de la función pulmonar.
- g) El daño pulmonar inicial, no se relacionara con el deterioro posterior de la función pulmonar.

VARIABLES

Para el análisis de estos datos se recopilaran las siguientes variables:

1) DEPENDIENTE

- a) Volumen espiratorio forzado en un segundo: Esta variable, intentara reflejar la función pulmonar de los pacientes en el estudio. Se trata de una variable cuantitativa continua, la cual representa el porcentaje en relación con el valor esperado, el cual se determinara mediante la formula de Polgar en menores de 12 años o menores de 140 cm de talla. En mayores de 12 años o mayores de 140cm se utilizara la formula de Knudson. La medición se realizó por personal de la sociedad latinoamericana de registro de pacientes con fibrosis quística, entrenado en la realización de estas pruebas. Se reportara un valor inicial, que se considerara el valor basal del paciente, posterior a este se reportara la determinación anual inicial hasta completar 5 determinaciones consecutivas. Se utiliza un espirometro para tomarse 3 determinaciones, seriadas de FEV1 tomando en cuenta para el registro el valor que exprese la mejor función pulmonar del paciente.

2) INDEPENDIENTE

- a) Sexo: Variable cualitativa nominal, la cual definirá al paciente como masculino o femenino, esta se tomara del expediente clínico.

- b) Edad al momento del diagnóstico de la fibrosis quística: Esta representará la edad a la que se confirmó el padecimiento en el paciente, mediante la determinación de cloro en sudor. La cual representará la edad en que inició el cuidado específico del paciente, se clasificará en dos grupos:
- i) Grupo 1: Los pacientes que tienen diagnóstico temprano, se definirán como aquellos que cuenten con el diagnóstico antes o al año de edad.
 - ii) Grupo 2: Los pacientes que tienen diagnóstico tardío, se definirán como aquellos que cuenten con el diagnóstico después del año de edad
- c) Mutación hallada por biología molecular en el gen que codifica el factor de conductancia transmembranal de la fibrosis quística, se representará por una variable cualitativa nominal. Se agrupará de la siguiente forma:
- i) Grupo 1: Los que presenten la mutación F508/F508
 - ii) Grupo 2: Los que presenten la mutación F508/X
 - iii) Grupo 3: Otras mutaciones.
- d) Suficiencia pancreática: La cual se medirá en base a una variable cualitativa nominal, con dos modalidades, la suficiencia o insuficiencia. Se determinará en base a la cantidad de grasa en evacuación hallada en los estudios más cercanos al momento del diagnóstico. Se reporta:
- i) Grupo 1: Si presenta suficiencia pancreática
 - ii) Grupo 2: Si presenta insuficiencia pancreática.
- e) Colonización: La cual representará el resultado de los cultivos de broncoaspirado o esputo de los pacientes, se dividirá en 4 grupos:
- i) Grupo 1: Los que presenten colonización únicamente por *Pseudomonas aeruginosa*.
 - ii) Grupo 2: Los pacientes que presente colonización persistente por *Stafilococo aureus*.
 - iii) Grupo 3: Los que presenten colonización tanto por *Pseudomonas aeruginosa* y por *Stafilococo aureus*.
 - iv) Grupo 4: Los que presenten cultivos intermitentes por *Stafilococo aureus*.
- f) Colonización temprana o tardía: La cual se definirá en base al primer aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* o *Stafilococcus aureus* en los cultivos de esputo o de aspirado endobronquial. Se definirán dos grupos:
- i) Grupo 1: Aislamiento temprano, el cual se definirá como un aislamiento de los gérmenes previamente referidos antes de los 9 años de edad.
 - ii) Grupo 2: Aislamiento tardío, el cual se definirá como un aislamiento de los gérmenes previamente referidos a los 9 años o posterior a esta edad.
- g) Grado de deterioro de la función pulmonar, al momento de diagnóstico: La cual se representará por el VEF1 inicial, se dividirá esta variable en dos subgrupos:
- i) Grupo 1: Se incluirán dentro de este grupo los pacientes que presenten, un VEF1 mayor o igual a 80% del esperado, al momento del diagnóstico.
 - ii) Grupo 2: Se incluirán dentro de este grupo los pacientes que presenten, un VEF1 menor al 80% del esperado, al momento del diagnóstico.

METODOLOGIA

Se trata de un estudio retrolectivo, en el cual se obtendrán los datos del expediente de pacientes que se atienden en la clínica de fibrosis quística, del Hospital Infantil de México.

1) CRITERIOS DE INCLUSION

- a) Pacientes que pertenezcan a la clínica de Fibrosis Quística del Hospital Infantil de México Federico Gómez.
- b) Que cuenten los vigilancia de la función pulmonar mediante espirometria, por lo menos por 4 años, habiéndose realizado esta por personal autorizado.
- c) Que cuenten con cultivos de secreción bronquial o esputo.
- d) Que cuenten con determinación de la suficiencia pancreática.
- e) Tener mas de 6 años, ya que las espirometrias realizadas en menores de esta edad no son confiables.
- f) Que no cuenten con padecimientos concomitantes que pudieran aumentar el deterioro de la función pulmonar, como cardiopatías, periodos de intubación prolongados, retraso en desarrollo psicomotor, enfermedad por reflujo gastroesofagico.

2) CRITERIOS DE EXCLUSION

- a) Pacientes que no cuenten con resultados de espirometrias en el expediente.
- b) Pacientes que se hayan perdido del control.

LUGAR DE ESTUDIO

Hospital Infantil de México, Federico Gómez,

RECOPIACION DE INFORMACIÓN

Se recuperaran los datos de los expedientes, anotándolos en hoja de calculo electrónica (EXEL), en donde se agruparan en orden según se hayan recolectado.

Se clasificara cada paciente según un número el cual lo identificara, el cual reflejará únicamente el lugar que ocupo durante la revisión de expedientes.

A cada paciente se le anotara:

- El sexo, el cual se clasificara como masculino (M) o femenino (F) según corresponda.
- Edad a la cual se realizo el diagnostico de fibrosis quística.

- La mutación que se encontró, reportándolo según el grupo al cual corresponde (ver descripción de la variable).
- Organismo recuperado en los cultivos, reportándose el grupo al cual pertenece el paciente (ver descripción de la variable).
- Suficiencia o insuficiencia pancreática, la cual se reportara según el grupo al cual corresponda (ver la descripción de la variable).
- Volumen espiratorio forzado en 1 segundo, inicial.
- Volumen espiratorio forzado en 1 segundo, anual, hasta el 5to año de vigilancia.

ANALISIS DE LA INFORMACION

Posterior a la recopilación de datos, se realizara una hoja de calculo (excel), en donde se concentraran los datos, se procederá a obtener la descripción de la población mediante, la frecuencia y porcentaje de cada variable en la población estudiada.

Se realizara una determinación del deterioro de la función pulmonar para cada paciente, se calculara este valor, mediante la diferencia del VEF1 inicial, con el último valor registrado del paciente, procediendo posteriormente a realizar un promedio anual, para obtener de esta forma el deterioro promedio de la función pulmonar anual, representado por la disminución porcentual promedio del VEF1.

Posteriormente, se procedera a obtener un porcentaje del VEF1 promedio por cada variable incluida en el estudio, para de esta forma poder realizar una correlación para el analisis estadístico de la variable.

Se utilizara para estos fines el programa de computación SPSS.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

RESULTADOS

Se obtuvo una muestra de 64 pacientes, de los cuales se obtuvieron del expediente las variables que se deseaban estudiar.

De la variable sexo, se obtuvo el dato en el 100% de los pacientes, en la edad de diagnóstico se obtuvo igualmente el dato en el 100% de los pacientes, se consiguieron los cultivos iniciales del 100% de la población, en el 21.8% de los pacientes no se contó con el reporte de el tipo de mutación encontrada en el gen, todos los pacientes contarán con la determinación de la suficiencia o insuficiencia pancreática. Se contó con un seguimiento mediante determinación del VEF1 a 5 años en el 100% de la población, a los 7 años se contó con un seguimiento del 71% de la población, y a los 10 años se contó con un seguimiento del 31% de la población.

El 50%(32) de la población total estaba compuesta por y 50%(32) por mujeres.

Se encontraron 16 (25%) pacientes con diagnóstico temprano de fibrosis quística, en diagnóstico tardío se engloban 48 pacientes (75%). De la población total, 42 (66%) pacientes presentaban en el cultivo de secreción *Pseudomonas aeruginosa*, 11 (17.2%) presentaban *Staphylococcus aureus*, 9 (14%) presentaban una combinación de *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* y 2 pacientes (3%) presentó *Staphylococcus intermedius*. La colonización temprana se encontró en 44 (69%) de los pacientes, 8 (12%) se presentó con diagnóstico tardío y un 19% no se contó con el registro de este dato. Del total de la población estudiada, se cuenta con 9 (14%) de los pacientes con la mutación DF508/DF508, se encontrarán 23 (36%) de los pacientes con la mutación DF508/X, se reportarán 17 (27%) de los pacientes con mutación diferente (X/X) y en 15 (23%) de los pacientes no se pudo determinar la mutación. En relación a la suficiencia pancreática se encontrarán 15 (23%) de los pacientes con suficiencia pancreática y 49 (76.6%) de los pacientes con insuficiencia pancreática. El 61% de los pacientes (39) presentaron un VEF1 inicial mayor o igual al 80% y una 39% de los pacientes presentaron una función pulmonar al momento de diagnóstico menor.

Se encontró, en relación al sexo, que el deterioro promedio anual para los pacientes de sexo masculino fue de 2.7% y el deterioro anual para los pacientes femeninos fue de 3.6%.

El deterioro de la función pulmonar anual, para los pacientes con diagnóstico antes del año de edad fue de 2.77% y para los pacientes que presentaron un diagnóstico posterior al año de edad fue de 3.37%.

Los pacientes que presentaron colonización por *Pseudomonas aeruginosa*, presentaron un deterioro anual del 4%, los pacientes que presentaron colonización por *Staphylococcus aureus* presentaron un deterioro de 2.38%, los pacientes con colonización por *Staphylococcus aureus* y por *Pseudomonas aeruginosa* presentaron un deterioro anual de 3.39% y los pacientes con *Staphylococcus intermedius* presentaron un deterioro de 1.16% anual.

Los pacientes en los cuales se documentó una colonización antes de los 9 años presentaron un deterioro anual de la función pulmonar de 3.58% y los pacientes que presentaron la colonización posterior a los 9 años de edad presentaron un deterioro anual del 3%.

La mutación asociada con mayor deterioro anual fue la DeltaF508/DeltaF508, con un deterioro del 3.43%, seguida por el grupo de otras mutaciones que presentó un deterioro de 3.38% y al último se presenta el grupo de la mutación DeltaF508/X, el cual presentó un deterioro de 2.48%.

Los pacientes que al momento de diagnóstico presentaron un VEF1 mayor o igual al 80% del esperado, presentaron un deterioro anual de la función pulmonar del 3%, mientras que el grupo que presentaba un VEF1 menor al 80% presentó un deterioro anual del 2.95%.

Los pacientes que cursaban son insuficiencia pancreática, presentaron un deterioro anual de 3.5% y los pacientes que se encontraban con suficiencia pancreática presentaban un 2.3% de deterioro anual. (Ver tabla 1).

En cuanto a la comparación de los promedios anuales en contra de las variables encontramos que, respecto al sexo, las pacientes femeninas presentan un VEF1 inicial menor al de los hombres, continuando con esta tendencia durante los 10 años de vigilancia, se acentúa la diferencia en el 8 y 9 año cuando el VEF1 de las mujeres presenta una disminución de mayor intensidad que la observada en los hombres de esas edades. (Gráfica 1)

En relación con el diagnóstico temprano se observa que los pacientes que tuvieron el diagnóstico de la fibrosis quística antes del año de edad, presentan un VEF1 inicial mayor que los pacientes que presentan el diagnóstico posteriormente, mantienen un deterioro similar hasta los 5 años aproximadamente, en el sexto año se presenta una mejora en el grupo de diagnóstico tardío, posteriormente se presenta un descenso más importante del VEF1 en los pacientes con diagnóstico tardío, estabilizándose el deterioro en los pacientes con diagnóstico temprano respecto a los de diagnóstico tardío, en el décimo año se presenta una leve mejoría en la curva de los pacientes con diagnóstico tardío. Las dos mejoras reportadas en esta curva se pueden deber a la menor cantidad de datos para realizar la comparación, que sucede justamente posterior al quinto año y en el décimo año. (Gráfica 2)

Las curvas de deterioro de la función pulmonar en relación con el agente aislado, se presenta con el VEF1 más bajo asociado al grupo de infección por *Pseudomonas* únicamente, seguido por el de infección por *Pseudomonas* y *Stafilococcus*, en tercer lugar se encuentra la curva de los pacientes con infección por *Stafilococcus aureus* y en último lugar y con los valores de VEF1 más altos el grupo asociado a colonización por *Stafilococcus intermedius*. El deterioro más importante se asocia con el grupo de infección por *Pseudomonas*, seguido del grupo de infección mixta, en este último grupo se puede identificar un deterioro mayor posterior al sexto año de vigilancia. Los pacientes colonizados por *Stafilococcus intermedius* presentan el menor deterioro, identificándose por una curva con una pequeña pendiente. (Gráfica 3)

Los pacientes que presentan una colonización temprana presentan una curva con todos los valores de VEF1 menores a los que presentan una colonización tardía, el deterioro de la función pulmonar es mayor en los pacientes con infección pulmonar temprana. (Gráfica 4)

En base a las mutaciones del gen, encontramos que el grupo que inició con los valores de VEF1 más bajos fue el que presentó el cambio homocigoto para DF508, manteniéndose los valores siempre menores a los de los otros grupos. Se encuentra un deterioro de la función pulmonar en el quinto año y una mejora en esta en el grupo de DF508/X, ambos en el quinto año de vigilancia. La curva del grupo de otras mutaciones se mantiene con un deterioro constante. (Gráfica 5)

En la curva de deterioro ventilatorio asociado a un VEF1 menor o mayor de 80%, se observa que los pacientes del grupo con VEF1 más alto, presentaron un deterioro mayor que el del grupo de VEF1 bajo. El deterioro en el grupo de VEF1 mayor o igual a 80%, se presenta un deterioro constante sin cambios en la pendiente. La curva de los pacientes del otro grupo presentó un deterioro importante en el sexto año y una recuperación en el décimo año. (Gráfica 6)



En base a la suficiencia pancreatica, se encuentra que los pacientes con insuficiencia pancreatica presentan valores mas bajos en relación con el grupo de suficiencia pancreatica, durante los 10 años de vigilancia, la pendiente de ambas curvas es similar, sin encontrar separación en estas, al tomar en cuenta el promedio del deterioro anual, los pacientes con insuficiencia pancreatica, presentarán un deterioro mayor.(Grafica 7)

Tabla 1

TABLA DE CONCENTRACION DE DATOS DESCRIPTIVOS DE LA POBLACION ESTUDIADA

		No. Pacientes	Porcentaje	Deterioro anual del VEF1
Sexo	Masculino	32	50%	2.7%
	Femenino	32	50%	3.6%
Edad de diagnostico	Temprano	16	25%	2.77%
	Tardio	48	75%	3.37%
Germen aislado	Pseudomonas ae.	42	66%	4%
	Stafilococcus au.	11	17.%	2.38%
	Pseudo. + Staf.	9	14%	3.39%
	Stafilococcus int.	2	3%	1.16%
Tiempo de colonización	Temprano	44	69%	3.58%
	Tardio	8	12%	3%
Mutación	DF508/DF508	9	14%	3.43%
	DF508/X	23	36%	2.48%
	X/X	17	27%	3.38%
Suficiencia pancreatica	Suficiente	15	23%	2.3%
	Induficiente	49	77%	3.55
Función pulmonar inicial	VEF1 >80%	39	61%	3%
	VEF1 <80%	25	39%	2.955

ANALISIS

En este estudio se encuentra una distribución de la población, similar a la reportada en otros estudios y en otro tipo de población, se encuentra la mitad de hombre y de mujeres.

Al relacionar el sexo, con el deterioro de la función pulmonar, corrobora lo que se ha reportado en estudios en población caucasica, al indicar que deterioro del VEF1 es mayor en las mujeres, ademas contamos con valores menores respecto a los obtenidos en la curva de los hombres. No se ha logrado determinar a que se debe esta diferencia en la progresion del daño pulmonar, pero se presenta de forma persistente en las diferentes poblaciones estudiadas.

Se encontro en nuestra población que el 75% de los pacientes presenta un diagnostico tardio (despues del año de edad), esto esta directamente relacionado con los servicios medicos en países del tercer mundo, ya que parte de la población no cuenta con acceso a servicios de salud con los medios adecuados para realizar el diagnostico de Fibrosis quística, se encuentra en estudio en países de primer mundo, metodos de tamizaje para diagnostico neonatal, esperando que esto pueda repercutir en la morbimortalidad de los pacientes. En nuestra población observamos que los pacientes con diagnostico tardio presentan una función pulmonar mas deteriorada como es de esperar por el mal control o la falta de este al inicio del padecimiento, se observa una mejora en el VEF1 de la población a los 5 años pero esto se puede deber a que a los 5 años empieza a disminuir la población con determinaciones del VEF1 siendo mas posible que ocurran errores por la menor población, la diferencia en el 8 y 9 año, es mayor que al inicio del seguimiento esto se puede relacionar a las complicaciones que presentan los pacientes con un mal control.

La colonización de la vías respiratorias de los pacientes se asocia directamente con la mortalidad y la morbilidad de estoy, como se cito en los antecedentes la principal causa de muerte en esta población es el deterioro pulmonar. El principal deterioro se ha asociado a la colonización – infección por *Pseudomonas aeruginosa*, este germen conduce a una inflamación persistente en los bronquios, produciendo bronquiectasias. En nuestra población en germen más aislado fue la *Pseudomonas* (66%), esto se debe en parte a que a gran parte de la población no se le realizan cultivos hasta que se encuentra avanzado el padecimiento y el paciente presenta complicaciones. Los dos grupos con valores de función mas bajos fueron los que presentaban *Pseudomonas* en el cultivo ya sea como agente unico ó asociado. La curva de los pacientes con la flora mixta, presenta un deterioro mayor posterior a los 6 años de control, esto se podría asociar a el daño producido por la *Pseudomonas*, aunque la relación no se pude comprobar por el menor número de pacientes a este tiempo de seguimiento. El menor deterioro se observa en la población colonizada por *Stafiplococcus intermedius*. Esto indica la importancia de intentar evitar la colonización por *Pseudomonas*, ya que posterior a esta se podra observar un deterioro mayor de la función pulmonar. Actualmente se encuentra en valoración nuevos tratamientos para intentar controlar la infeccion por *Pseudomonas* a este nivel.

Asociado a la infección se analizo, el tiempo de colonización, considerandose temprana cuando se obtenia un cultivo positivo antes de los 9años y tardia cuando se presentaba posterior a los 9años, el grupo de colonización tardia, presenta una valores de VEF1 mayores a los de el otro grupo, esto se explica por que estos pacientes llevan menos tiempo en contacto con agentes infecciosos y el daño pulmonar es menor, es importante citar que el deterioro de la curva es mayor en los patients con colonización tardia, esto probablemente represente, el daño que esta sufriendo el parenquima pulmonar, mientras que el grupo de colonización temprana, se presenta con un daño pulmonar previo, por lo eso el VEF 1 durante los 10 años de vigilancia es menor. Observamos dos fases de la evolución de los pacientes con fibrosis quística, al inicio de la colonización y posterior a esta.

Se han reportado en multiples estudios como el reportado por Morten Dahl et. al. que los pacientes homocigotos para la mutación Delta F508, son los que presentan mayor deterioro pulmonar. En nuestro estudio encontramos datos similares, los que presentaban un mayor deterioro anual fue el grupo de pacientes homocigotos.

La distribución de las mutaciones coloco en primer lugar a los pacientes heterocigotos para la mutación Delta F508, seguida por el grupo en donde se asociaron todas las demas mutaciones y en tercer lugar el grupo que se presento homocigoto para la mutación Delta F508. Para el analisis de estos datos, nos encontramos con problema que la población estudiada es muy limitada, se encuentran variaciones en la curva, asociadas a la disminución de la población es estudio.

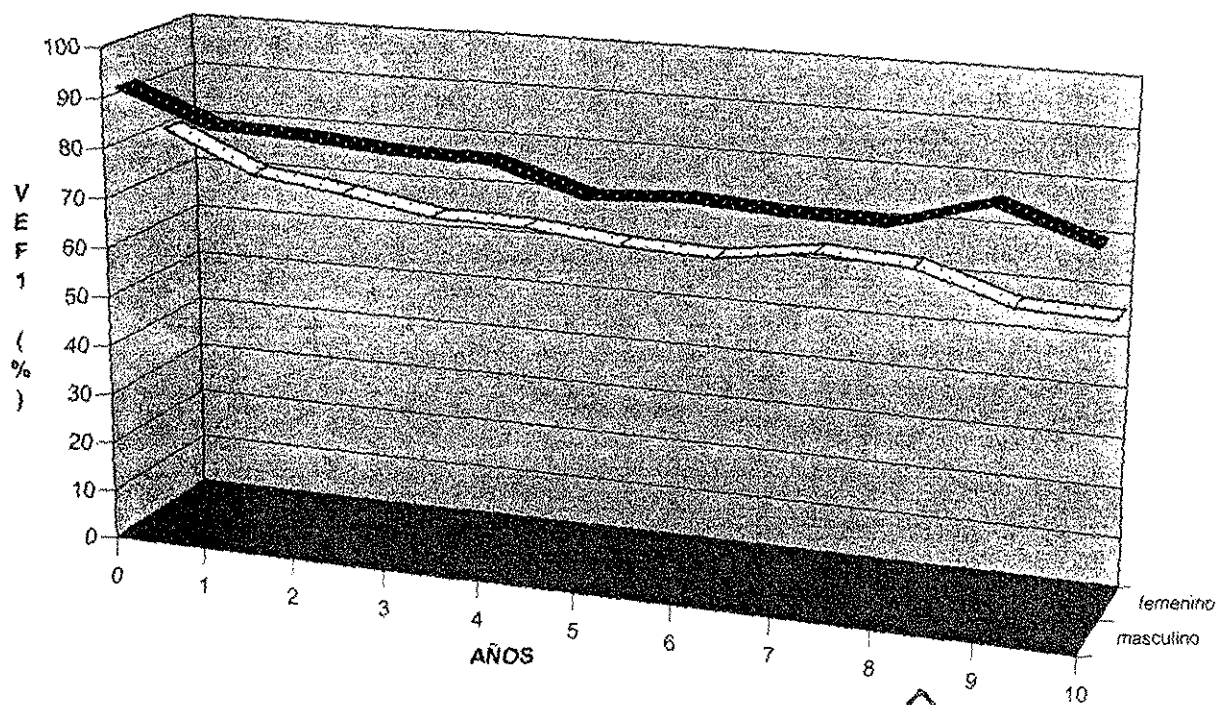
En relación con el VEF1 inicial, encontramos en nuestro estudio que los pacientes con un VEF1 basal mayor al 80% presentaran un deterioro mayor al compararlo con el grupo con VEF1 menor, esto se puede asociar igualmente a la colonización de los pacientes, ya que un paciente con buena función pulmonar, presentara menor daño pulmonar por infección (probablemente por un menor tiempo de infección), en cambio un paciente con un daño pulmonar previo, probablemente se colonizo en forma mas temprana. Se ha observado que los pacientes presentan un daño agudo inicial con una posterior estabilizacion relativa de la función pulmonar, con el seguimiento de estos pacientes no se podria determinar esta cuando es esta "estabilización".

Respecto a los pacientes con suficiencia o insuficiencia pancreatica, el 77% de nuestra población se encuentra clasificada con insuficiencia pancreatica, como se esperaba, los pacientes que cursan con insuficiencia pancreatica, presentan valores de VEF1 menores respecto al grupo con suficiencia pancreatica. Esto se realizaciona, por el tipo de daño y las mutaciones que suelen presentar los pacientes con insuficiencia pancreatica.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 1

FUNCION PULMONAR POR SEXO



■ masculino
□ femenino

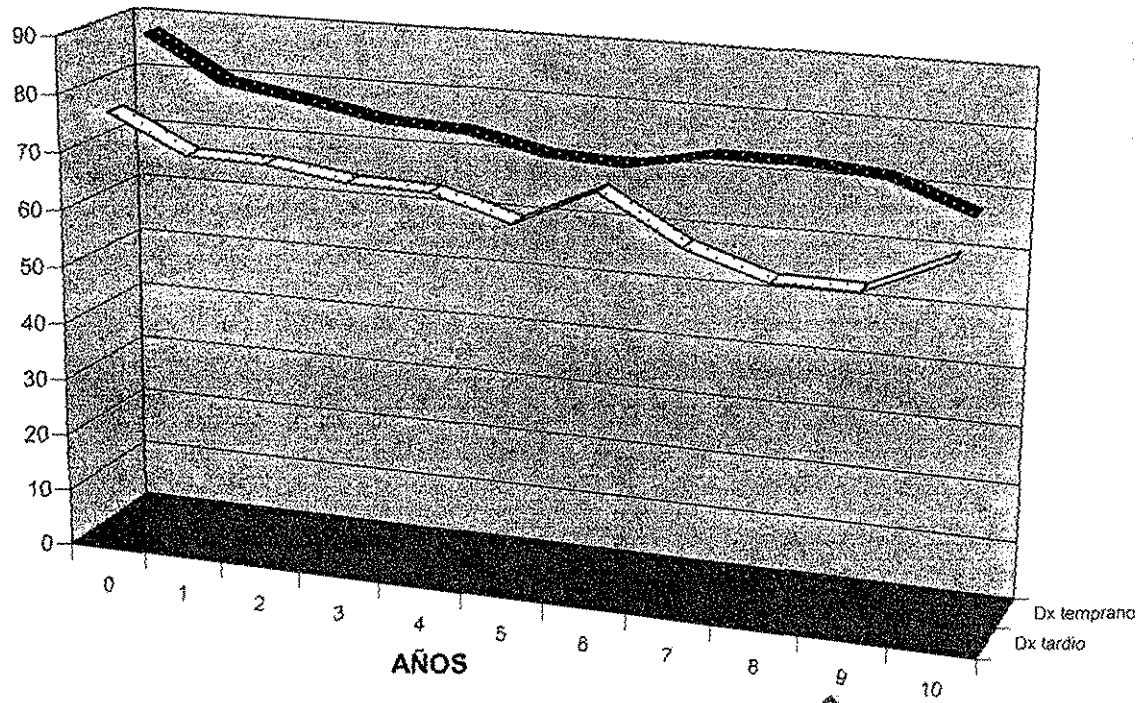
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

FUENTE: DATOS DE LA CLINICA DE FIBROSIS QUISTICA DE HIM

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

GRAFICA 2

FUNCION PULMONAR EN BASE A TIEMPO DE DIAGNOSTICO

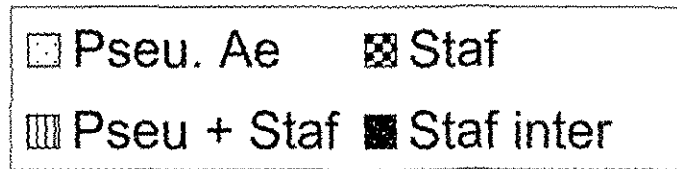
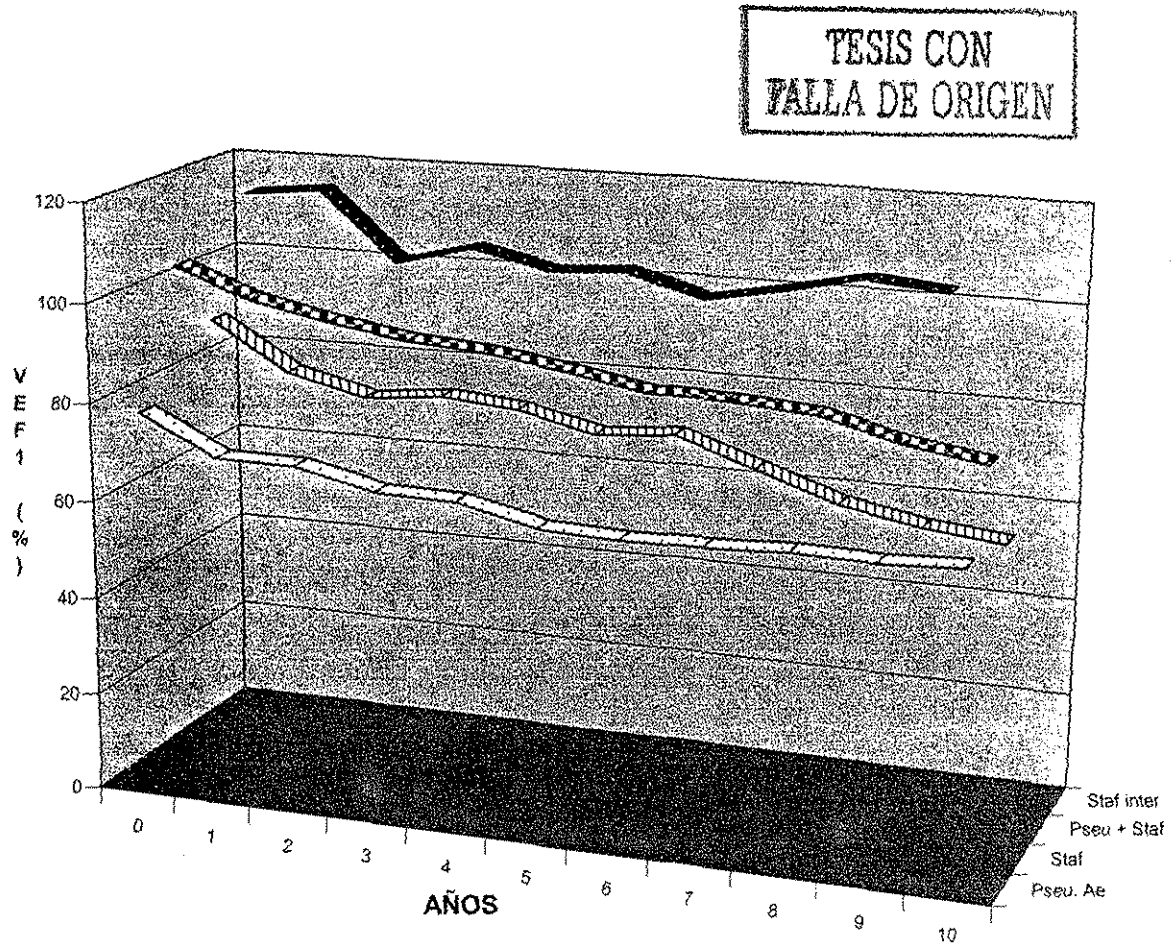


□ Dx tardio
■ Dx temprano

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

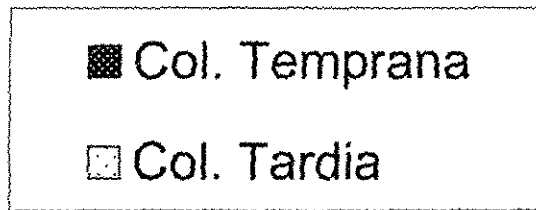
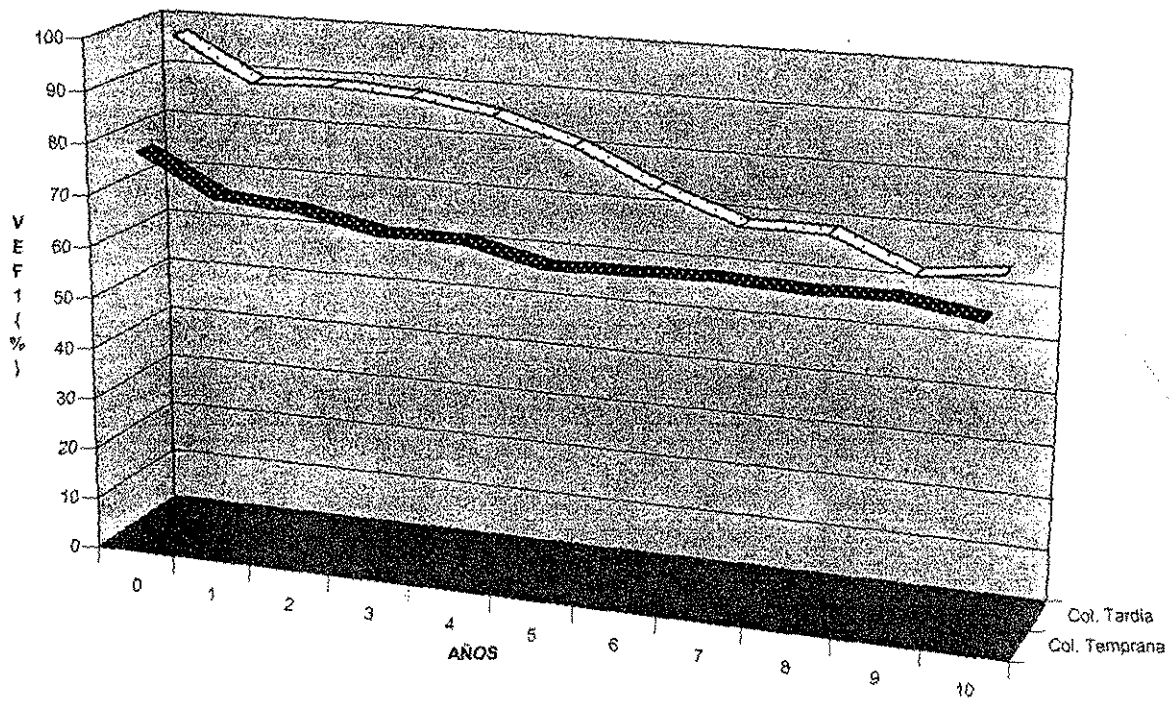
GRAFICA 3

FUNCION PULMONAR POR GERMEN AISLADO



GRAFICA 4

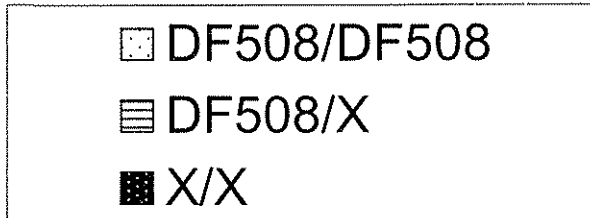
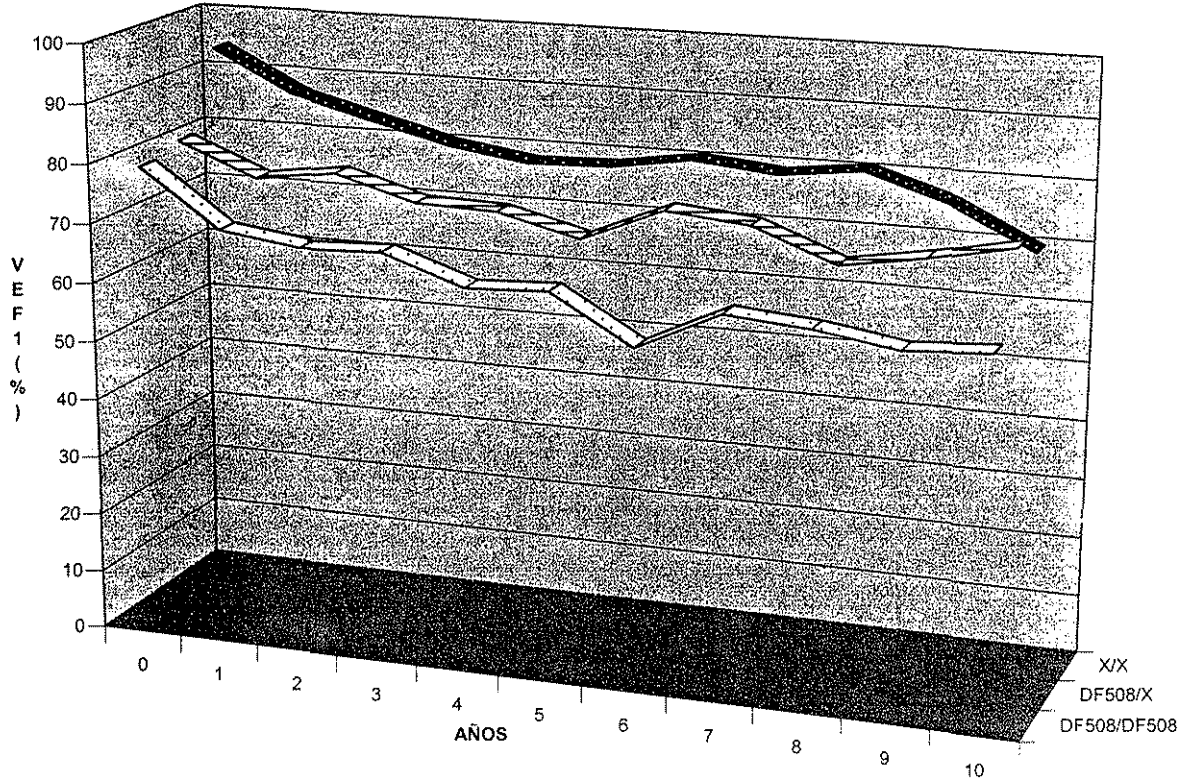
FUNCION PULMONAR POR TIEMPO DE COLONIZACION



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

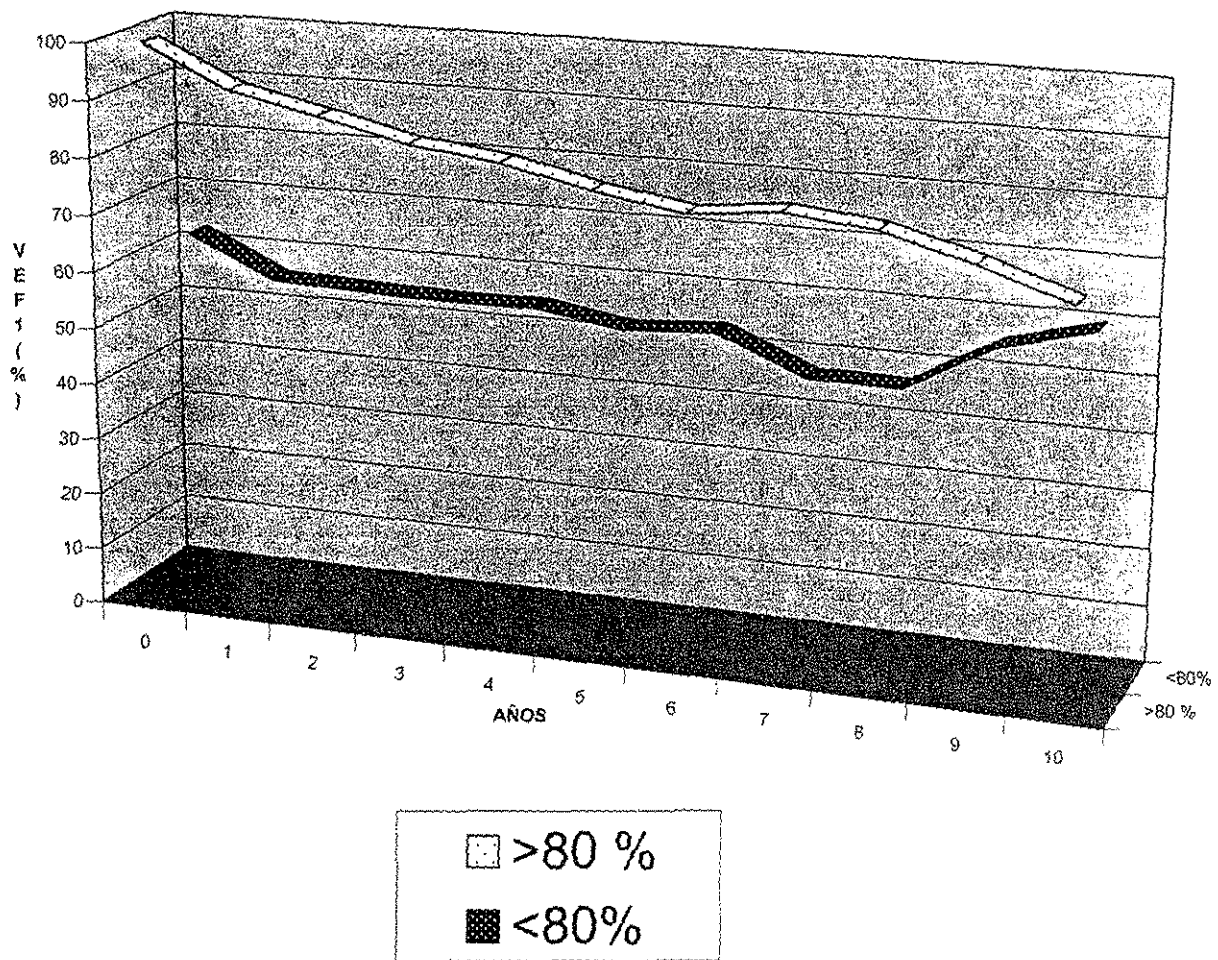
GRAFICA 5

FUNCION PULMONAR EN BASE A MUTACION DEL GEN DE FIBROSIS QUISTICA



GRAFICA 6

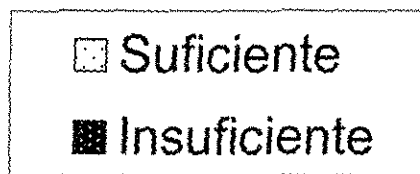
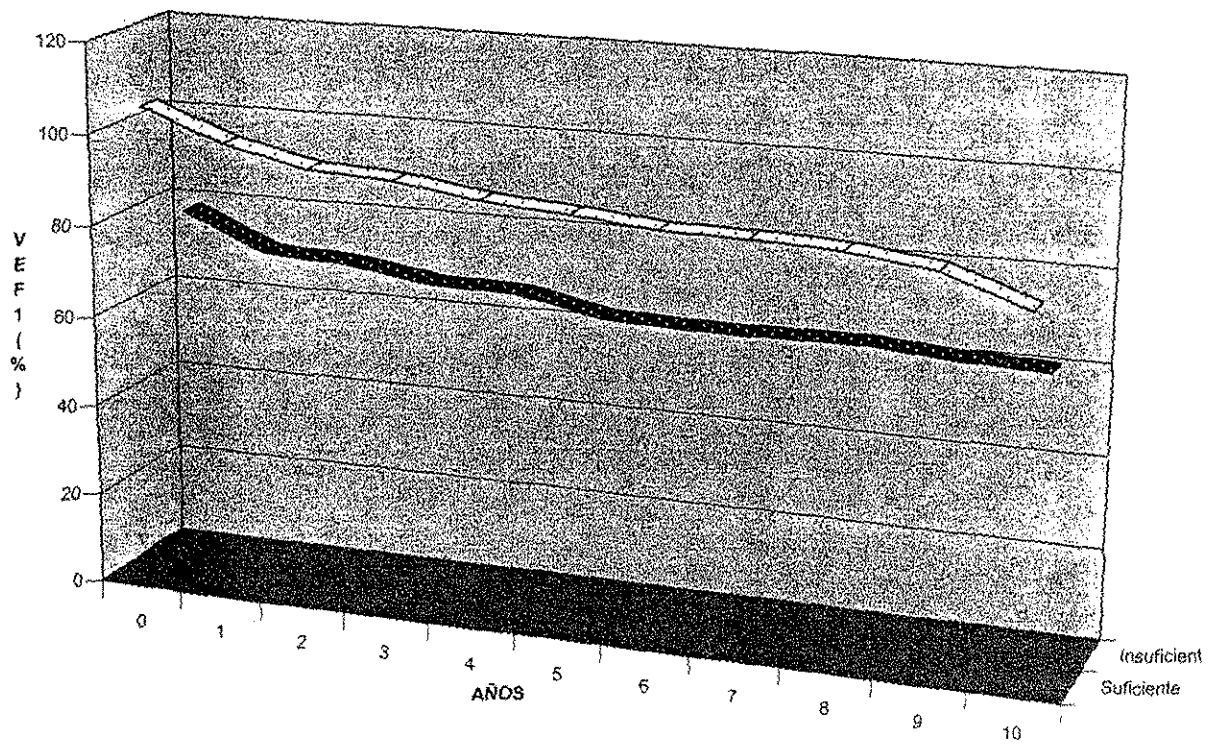
FUNCION PULMONAR EN BASE A DAÑO PULMONAR INICIAL



FUENTE: DATOS DE LA CLINICA DE FIBROSIS QUISTICA DE HIM

GRAFICA 7

FUNCION PULMONAR EN BASE A SUFICIENCIA PANCREATICA



TESIS CON FALLA DE ORIGEN

FUENTE: DATOS DE LA CLINICA DE FIBROSIS QUISTICA DE HIM

AGRADECIMIENTOS

Gracias a las siguientes personas este trabajo pudo ser posible.

- Dr. Jose Luis Lezana Fernandez
Por el consejo, ayuda y preocupación para poder realizar mi tesis.
- Dra. Alison Portugal Rivera
Por la ayuda para completar el trabajo, en especial por la guía durante el análisis de los datos.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

BIBLIOGRAFIA.

1. John E.Mickle,Garry R.Cutting. Clinical implications of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mutations. *Clinics in Chest Medicine*. 19 (3) 443-458 Septiembre de 1998
2. Kerem B. Rommens JM. Identification of the cystic fibrosis gene:Genetic analysis. *Science* 245:1073-1080, 1989
3. Cutting GR.Cystic fibrosis:Molecular biology and therapeutic implications. *Science* 256:774-779, 1992
4. Kerem B. Rommens JM. Identification of the cystic fibrosis gene:Genetic analysis. *Science* 245:1073-1080, 1989
5. Smith DL. Smith EG.Regional microbiology of the cystic fibrosis lung:a post-mortem study in adults. *J Infect* 37 (1):41-3 Jul,1998
6. Taccetti G. Campana S.M. Microbiologic dato overview of Italian cystic fibrosis patients. *Eur J Epidemiol* 13(3).323-7 Apr. 1997
7. John J. LiPuma. Ann Arbor. Expanding microbiology of pulmonary infection in cystic fibrosis. *Pediatr Infect Dis J*. 19:471-474, 2000.
8. Stableforth DE. *Pseudomonas cepacia* in cystic fibrosis. *Thorax* 49:629-630, 1994
9. Cystic Fibrosis Foundation. Update on the role of the clinical microbiology laboratory for Cystic Fibrosis specimens.
10. Ferrer M. Bellver M. Cystic fibrosis: a microbiological study over an 8-years period. *Arch Bronconeumol* 31(10):494-500, Dec 1995
11. Muñoz C. Microbiological study of the respiratory tract in children with cystic fibrosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 14 (3):142-4 Mar 1996
12. Registro Latinoamericano de Fibrosis Quística 1995.
13. Ballesteros S. Escobar H. Parametros microbiologicos de interes clinico en la infeccion pulmonar en la fibrosis quística. *Enfer Infecc Microbiol Clin* 1996 14(4):245-9 Abr 1996.
14. Pitt TL. Biology of *Pseudomonas aeruginosa* in relation to pulmonary infection in cystic fibrosis. *JR Soc Med* 79:13-18 1986
15. Pedersen SS. Høiby N. Espersen F. Role of alginate in infection with mucoid *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Thorax* 47:6-13.1992
16. Robert Wilson. *Pseudomonas aeruginosa* and oher related species. *Thorax* 53: 213-219 March 1998
17. Twelfth annual North American Cystic Fibrosis Conference.Continuing Update on te Role of the Clinical Microbiology Laboratory. Jane L.Burns MD, Lisa Saiman, MD, Sussan Whittier,Ph.D. Cystic Fibrosis Foundation.
18. Rosenfeld M. Diagnostic accuracy of oropharyngeal cultures in infants and young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 28(5):321-8 Nov 1999
19. Cystic Fibrosis Foundation. Update on the role of the clinical microbiology laboratory for Cystic Fibrosis specimens.
20. Ramsey BW, Wentz RK, Smith AL. Predictive value of orofaryngeal cultures for identifying lower airway bacteria in cystic fibrosis patients. *Am Rev Resp Dis*. 1991; 144:331-7
21. FitzSimmons Sc. The changing epidemiology of cystic fibrosis. *J Pediat* 122(1):1-9 Jan 1993
22. Wright KC. Cystic fibrosis and the pseudomonads. *Br J Biomed Sci* 53(2):140-5, Jun 1996
23. Morten DM,Berger GN.Fifteen-year follow-up of pulmonary function in individuals heterozygous for the cystic fibrosis phenylalanine-508 deletion.*J Allergy Clin Immunol* 107(5):818-23.May 2001
24. Michael RK, Lan Z. Accelertion of Lung Disease in chindren with cystic fibrosis after *Pseudomonas aeruginosa* acquisition. *Pediatric Pulmonology* 32:277-287. Jul 2001.