



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES DE LOS PACIENTES CON
FIBROSIS QUÍSTICA ATENDIDOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
PEDIATRÍA DEL 2002 AL 2012

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN:
GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA

PRESENTA:
DR. DANIEL MONTAÑO RÍOS

TUTORA:
DRA. FLORA E. ZÁRATE MONDRAGÓN



MÉXICO D.F.

2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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).

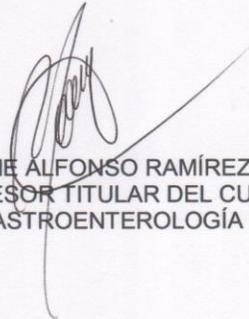
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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



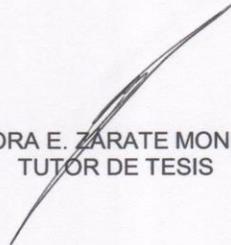
DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS.
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. LUIS MARTIN GARRIDO GARCÍA.
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. JAIME ALFONSO RAMÍREZ MAYANS.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACIÓN EN GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN PEDIÁTRICA



DRA. FLORA E. ZARATE MONDRAGÓN
TUTOR DE TESIS

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| Resumen..... | 1 |
| Pregunta de investigación..... | 2 |
| Marco teórico..... | 2 |
| Planteamiento del problema..... | 8 |
| Justificación..... | 9 |
| Objetivos..... | 9 |
| Material y métodos..... | 10 |
| Análisis estadístico e interpretación de resultados..... | 11 |
| Consideraciones éticas..... | 11 |
| Cronograma..... | 11 |
| Resultados..... | 11 |
| Discusión..... | 12 |
| Conclusiones..... | 14 |
| Anexo I..... | 15 |
| Anexo II..... | 24 |
| Bibliografía..... | 26 |

RESUMEN

Introducción:

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad hereditaria letal más frecuente en la raza blanca. Se transmite de manera autosómica recesiva. Según datos de la Asociación Mexicana de Fibrosis Quística, cada año nacen en México aproximadamente de 300 a 400 casos con esta enfermedad de los cuales 85% muere antes de los cuatro años de edad por falta de diagnóstico oportuno y tratamiento, y sólo 15% de los casos se diagnostica a tiempo para su tratamiento.⁽¹⁾

Esta realidad contrasta con lo reportado en los países desarrollados donde la esperanza de vida supera los 40 años con una mejor calidad de vida; esto se debe a los notables avances en el conocimiento de la fisiopatología y a los esfuerzos científicos llevados a cabo por grupos multidisciplinarios de clínicos e investigadores, para generar evidencia firme para el diagnóstico y tratamiento en ensayos clínicos controlados.⁽¹⁾

Hoy en día sabemos que la fibrosis quística es una enfermedad compleja multiorgánica, causada por mutaciones que afectan la proteína reguladora de conductancia transmembranal de Fibrosis Quística (CFTR) en un gen situado en el brazo largo del cromosoma 7 (región q31) y que ejerce una función reguladora de los canales de cloro en la membrana apical de las células epiteliales (de sodio y dependientes de calcio), llevan a una serie de eventos fisiopatológicos que condicionan un círculo vicioso caracterizado por obstrucción, infección y daño estructural de la vía aérea, responsable de 95% de la morbimortalidad del padecimiento. Siendo de esta manera una enfermedad hereditaria, multisistémica,

donde la difusión de esta proteína provoca alteración del transporte iónico en la membrana apical de las células epiteliales en distintos órganos y tejidos, afectando a niños, adolescentes y adultos jóvenes.

La enfermedad digestiva en la fibrosis quística es, después de la afección respiratoria, la causa más importante de morbilidad, sobre todo en pacientes menores de seis años con insuficiencia pancreática exocrina, representando la principal causa de desnutrición.

El epitelio intestinal regula el transporte de nutrientes, electrolitos y agua. La proteína CFTR presente en la membrana luminal del enterocito es crucial en este proceso. ⁽²⁾ La disfunción del CFTR ocasiona un bloqueo en la secreción de cloro con aumento en la absorción de sodio y sodio unido a nutrientes. ⁽³⁻⁶⁾ El resultado es una deshidratación del contenido luminal, lo cual contribuye a muchas de las manifestaciones gastrointestinales de la enfermedad, incluyendo íleo meconial y el síndrome de obstrucción intestinal distal. La insuficiencia pancreática exocrina es la manifestación más común de la enfermedad gastrointestinal en la fibrosis quística, pero la malabsorción puede estar también originada por la inactivación de las enzimas pancreáticas secundaria a hiperacidez y la presencia de peptidasas en el intestino superior, degradación de sales biliares y enteropatías asociadas. ^(7,8)

La manifestación más temprana en la fibrosis quística está relacionada a la insuficiencia pancreática exocrina, presente en aproximadamente 85% de los pacientes. Actualmente no existe un estudio en el INP que reporte las manifestaciones gastrointestinales de los pacientes con FQ y la frecuencia de las mismas. Objetivo. Conocer las manifestaciones gastrointestinales más frecuentes

en pacientes con fibrosis quística atendidos en el INP desde el año 2002 al 2012. Material y métodos. Se realizará un estudio transversal, descriptivo y retrospectivo. Serán incluidos todos los pacientes que sean atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría con diagnóstico de fibrosis quística, la cual se diagnóstica mediante realización de cloro en sudor, en el periodo comprendido de 1 de enero del 2002 al 31 de diciembre del 2012. Se revisarán los expedientes de todos los pacientes y se tomará registro de las manifestaciones gastrointestinales que presentan al momento del diagnóstico de fibrosis quística. Análisis estadístico: Las variables serán capturadas en un formato de recolección de datos. El análisis de las variables se realizará con apoyo del programa SPSS versión 16.0, en el cual se capturará la base de datos de los resultados obtenidos. Por ser un estudio descriptivo, se analizará mediante estadística descriptiva utilizando medidas de tendencia central, de dispersión y pruebas de normalidad para las variables cuantitativas y frecuencias y porcentajes para las variables categóricas.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuáles son las manifestaciones gastrointestinales más frecuentes en pacientes con diagnóstico de fibrosis quística al momento del diagnóstico atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de 1 de enero del 2002 al 31 de diciembre de 2012?

MARCO TEÓRICO.

La primera descripción clínica de la FQ se le atribuye a Dorothy Andersen⁽⁹⁾ quien en 1938 publicó una detallada revisión de sus características clinicopatológicas,

incluyendo su asociación con el íleo meconial. En 1945 Farber ⁽¹⁰⁾ propuso el término de mucoviscidosis, al observar en estudios anatomopatológicos el defecto en las secreciones glandulares mucosas, que ocasionan obstrucción y pérdida de la función en los distintos órganos afectados. En ese entonces, el diagnóstico de fibrosis quística se establecía mediante la demostración de patología pulmonar crónica e insuficiencia pancreática exocrina. Fue hasta 1953 en que di Sant'Agnese ⁽¹¹⁾ reportó que los niveles de sodio y cloro en el sudor se encontraban elevados; posteriormente en 1959 Gibson y Cooke ⁽¹²⁾ describieron la prueba de inducción del sudor mediante iontoforesis cuantitativa con pilocarpina y la titulación de cloro como el método estándar para el diagnóstico de fibrosis quística.

En México hasta antes de 1980 se consideraba una enfermedad inexistente o muy poco frecuente. Las publicaciones nacionales eran escasas y de casos aislados. ⁽¹²⁻¹⁷⁾ En 1980 López Corella ⁽¹⁸⁾ reportó 32 casos de fibrosis quística en 3,260 autopsias consecutivas practicadas en niños mexicanos, para una incidencia de 1% en el material de autopsia estudiado. En 1989 ⁽¹⁹⁾ se describió el perfil clínico de 46 niños, siendo semejante al que ha sido descrito en la población infantil de los países desarrollados.

Prevalencia.

La FQ ha sido descrita en todos los grupos étnicos. En Europa central y occidental la incidencia estimada es de uno por cada 2,000 a 2,600 nacidos vivos. ⁽²⁰⁾ En Estados Unidos se ha descrito en uno de cada 1,900 a 2,500 nacidos vivos, ⁽²¹⁾ aunque estudios recientes de tamiz neonatal sugieren una incidencia de uno por

cada 3,500 nacidos vivos. En grupos no caucásicos se han descrito amplias variaciones en cuanto a su incidencia. ⁽²²⁻²⁵⁾

En México, Orozco y colaboradores, ^(26,27) establecieron la alta heterogeneidad genética en nuestra población de pacientes con fibrosis quística, probablemente relacionada a una composición étnica compleja con genes amerindios, caucásicos y negros, así como el patrón genotípico predominante y la identificación de nuevas mutaciones de gen CFTR.

Genética.

La clonación y secuenciación del gen de la FQ en 1989 ⁽²⁸⁻³⁰⁾ permitió identificar en el brazo largo del cromosoma 7 (región q31) un gen con 250 kb de ADN genómico constituido por 37 exones e igual número de intrones, que transcribe para un ARNm de 6.5 kb, el cual codifica para una proteína de 1,480 aminoácidos conocida como proteína reguladora de conductancia transmembranal de fibrosis quística (CFTR). ⁽²⁸⁻³⁰⁾ La secuenciación del gen CFTR demostró la ausencia de una tripleta de bases que codifican para una fenilalanina en la posición 508 de la proteína CFTR. ⁽³¹⁾ Esta mutación, conocida como delta F508 se observa en 70% de la población caucásica con fibrosis quística. Se han descrito, sin embargo, más de 1,500 mutaciones del CFTR, ⁽³²⁾ las cuales están asociadas a diferentes formas fenotípicas o expresión de la enfermedad. Cerca de 30 de estas mutaciones han sido reportadas con una frecuencia mayor a 0.1% de los alelos identificados; ⁽³²⁾ el resto son mutaciones extremadamente raras y frecuentemente limitadas a uno o dos individuos, o bien han sido descritas en grupos étnicos específicos (G551D en francocanadienses, W128X en judíos ashkenazi). ^(33,34) Existe una gran

variabilidad en la incidencia de las distintas mutaciones en los diferentes grupos étnicos, por ejemplo la $\Delta F508$ se encuentra desde 22% en judíos ashkenazi, hasta 90% en enfermos de las islas Faore en Dinamarca y es precisamente la presencia de la mutación $\Delta F508$ el factor que incrementa la frecuencia de fibrosis quística en la población blanca en relación a otras razas. ⁽³⁵⁾

La frecuencia de la mutación $\Delta F508$ en nuestra población de pacientes con fibrosis quística varía de 34.4% en el estudio de Flores-Martínez y colaboradores ⁽³⁶⁾ hasta 40.72% reportado por Orozco y colaboradores, ⁽³⁷⁾ quienes además encuentran como segunda mutación más frecuente la G542X (6.18% de los alelos), la D1507 y la S549N con 2.57% cada una y finalmente la N1303K, presente en 2.06% de los 194 alelos estudiados. En este mismo estudio, el análisis de 34 diferentes mutaciones, incluyendo cinco de novo (W1098C, P750L, 846delT, 4160insGGGG y 297-16-A) con una frecuencia de 0.51% cada una, se identificaron solamente 74.58% de los cromosomas para fibrosis quística. Estos estudios demuestran la enorme heterogenicidad de la población en México y Latinoamérica; en este sentido Pérez y colaboradores, publicaron un trabajo que incluyó el análisis de 89 mutaciones en 4,354 alelos de pacientes con fibrosis quística, identificando solamente 62.8% de ellos. ⁽³⁸⁾

Estructura y función del CFTR.

El CFTR es una glucoproteína de 1,480 aminoácidos (170,000 daltons), que funciona como un canal de cloro dependiente de AMP cíclico en la membrana apical de las células epiteliales y pertenece a la familia de proteínas

transportadoras de membrana. ⁽³⁹⁾ Está formada por dos dominios transmembranales (TM1 y TM2), cada uno de los cuales atraviesa seis veces la doble capa lipídica de la membrana celular para anclar la proteína. Dos sitios de unión a ATP (NBF1, NBF2) y un dominio regulador con múltiples sitios de fosforilación (nueve en total), dependientes de AMP cíclico mediante los cuales controla la actividad del canal. ⁽⁴⁰⁾ El primer dominio transmembrana (TM1) es el soporte físico del canal. La abertura y cierre del canal CFTR se activa por fosforilación del dominio R por una proteincinasa dependiente de AMP cíclico; parece ser que la fosforilación parcial de R al mismo tiempo que ocurre la fosforilación de NBF1 estabiliza la apertura del canal y permite la salida de Cl a favor de un gradiente mientras que la salida de Cl a favor de un gradiente mientras que la fosforilación del dominio R y de NBF2 conduce al cierre del canal. El CFTR normal también funciona como regulador de canales de Na, estableciendo un balance entre absorción de Na y secreción de HCO₃ para hidratar la superficie de la vía aérea. ⁽⁴⁰⁻⁴²⁾

La expresión de la proteína CFTR está altamente regulada en células epiteliales del pulmón, páncreas, intestino, ductos biliares, riñón, glándulas salivales y del sudor, testículo y útero. Cualquiera que sea la mutación en el gen CFTR, cada paciente presenta las siguientes anomalías en distintos grados: a) Una concentración anormal de iones en las secreciones de las glándulas serosas, manifestada por aumento en la concentración de cloro y sodio en el sudor. b) Un incremento en la viscosidad de las secreciones de las glándulas secretoras de moco, asociada con obstrucción y pérdida secundaria de la función glandular. c) Un aumento en la susceptibilidad a colonización endobronquial crónica por grupos

específicos de bacterias (*Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*).

De esta forma, los defectos funcionales de la proteína CFTR en las células epiteliales han sido agrupados en cinco clases y en ellas se pueden incluir la mayoría de las más de 1,500 mutaciones descritas: ⁽⁴³⁻⁴⁵⁾

Tipo 1. Mutaciones que producen una proteína truncada por terminación prematura de la transcripción del ARN mensajero (codón de terminación), resultando en una proteína que no alcanza el retículo endoplásmico, inestable o que no se expresa. Estas alteraciones representan el 5% de las mutaciones del CFTR descritas en pacientes con fibrosis quística. Las mutaciones GF42X, R553X y W128X, son un ejemplo de este grupo y provocan un fenotipo grave.

Tipo 2. Son mutaciones que producen proteínas anormales que no pueden ser procesadas en el retículo endoplásmico donde son atrapadas y degradadas en forma prematura sin poder alcanzar la membrana apical celular. Los ejemplos más característicos de este grupo son las mutaciones Δ F508 N1303, consideradas también como fenotipos graves.

Tipo 3. Son mutaciones que afectan primariamente los dos dominios de unión a nucleótidos de la proteína CFTR (NBF1 y NBF2), o en el dominio R, es decir la proteína alcanza la membrana celular pero no hay una regulación adecuada por niveles anormalmente bajos de ATP, esencial para iniciar el proceso de abertura del canal de cloro. Un ejemplo de este tipo de mutaciones es la G551D, la cual típicamente se asocia a insuficiencia pancreática y fenotipo grave.

Tipo 4. En este caso la proteína CFTR llega a la membrana celular y el canal de cloro puede ser activado, pero existe una disminución en la conductancia para

este ión, debido a una alteración en los dominios transmembranales (TM1 y TM2), los cuales anclan la proteína en la membrana apical. Ejemplos de estas mutaciones son la R347P, R117H, A455E, R334W las cuales provocan en fenotipo leve con insuficiencia pancreática.

Tipo 5. Estas mutaciones resultan en una disminución en la cantidad de proteína funcional debido a un acoplamiento anormal o alternativo, de manera que se producen pequeñas cantidades de proteína y por lo tanto se expresan con un fenotipo leve y suficiencia pancreática. El ejemplo más característico de este grupo es la mutación 3849+10kbC-T.

La enfermedad digestiva en la fibrosis quística es, después de la afección respiratoria, la causa más importante de morbilidad, sobre todo en pacientes menores de seis años con insuficiencia pancreática exocrina, representando la principal causa de desnutrición.

El epitelio intestinal regula el transporte de nutrientes, electrólitos y agua. La proteína CFTR presente en la membrana luminal del enterocito es crucial en este proceso. La disfunción del CFTR ocasiona un bloqueo en la secreción de cloro con aumento en la absorción de sodio y sodio unido a nutrientes.⁽⁴⁷⁻⁵⁰⁾ El resultado es una deshidratación del contenido luminal, lo cual contribuye a muchas de las manifestaciones gastrointestinales de la enfermedad, incluyendo⁽⁴⁶⁾ íleo meconial y el síndrome de obstrucción intestinal distal. La insuficiencia pancreática exocrina es la manifestación más común de la enfermedad gastrointestinal en la fibrosis quística, pero la malabsorción puede estar también originada por la inactivación de las enzimas pancreáticas secundaria a hiperacidez y la presencia de

peptidasas en el intestino superior, degradación de sales biliares y enteropatías asociadas. ^(51,52)

La manifestación más temprana en la fibrosis quística está relacionada a la insuficiencia pancreática exocrina, presente en aproximadamente 85% de los pacientes.

En lactantes con insuficiencia pancreática, el daño en el páncreas parece iniciar in útero, manifestado por la presencia de tapones mucosos en el interior de los conductos acinares pancreáticos y una reducción del volumen acinar. ⁽⁵³⁾

En casos graves el ácino está reemplazado por grasa y/o tejido fibrótico con preservación del tejido endocrino hasta estadios avanzados de la enfermedad. En casos leves la morfología está preservada pero la gravedad de la alteración histológica y funcional es variable y tiende a incrementar con la edad. ⁽⁵⁴⁾

Los signos de compromiso pancreático en la fibrosis quística parecen estar correlacionados en mayor o menor extensión con la expresión del tripsinógeno pancreático. ⁽⁵⁵⁾

Se requiere del CFTR para la secreción de bicarbonato por el conducto pancreático y el epitelio duodenal. El CFTR es primariamente un canal de cloro estimulado por AMP cíclico, que intercambia la secreción de este ión por bicarbonato en la membrana apical de las células. La alcalinización deficiente del duodeno es consecuencia de una reducción en la secreción de bicarbonato, tanto en el conducto pancreático, como en el líquido duodenal. ^(56,57)

La insuficiencia pancreática exocrina se puede presentar como consecuencia de una falla acinar-ductal (insuficiencia primaria) o por una inadecuada señalización neuroendócrina del páncreas exocrino (insuficiencia secundaria).

El desarrollo de un estado funcional de insuficiencia pancreática en un paciente previamente suficiente pancreático parece ser un proceso multifactorial, mucho más complejo que la simple obstrucción de los conductos pancreáticos acinares con secreciones espesas, en el que intervienen además genes modificadores. ^(58,59) Un número muy reducido de pacientes son los que conservan la función pancreática intacta durante toda su vida. Las mutaciones pertenecientes a las clases funcionales 1 y 2 cursan con insuficiencia pancreática de inicio temprano, mientras que las clases funcionales 4 y 5 tienen cierta función residual de la proteína. ⁽⁶⁰⁾ Este hecho demuestra el papel parcialmente protector, con cierto grado de función ductal y acinar en pacientes heterocigotos compuestos, es decir, con la mutación $\Delta F508$ en uno de sus alelos y otras mutaciones clase 4 o 5 en el otro alelo.

La fibrosis quística puede presentarse en el periodo neonatal como una obstrucción intestinal (íleo meconial) en 10 a 15% de los casos, asociada o no con peritonitis secundaria a perforación. En todo neonato con íleo meconial debe considerarse el diagnóstico de fibrosis quística. La ictericia prolongada en el periodo neonatal puede también ser su primer signo aislado de fibrosis quística, y se presenta en 50% de los pacientes con íleo meconial. ⁽⁶¹⁾

Complicaciones digestivas.

- 1.- Reflujo gastroesofágico. Presente en 30% de los pacientes
- 2.- Íleo meconial. Se presenta como manifestación inicial de la enfermedad en 10 a 15% de los casos.

3.- Síndrome de obstrucción intestinal distal. Lo presentan aproximadamente 2% de los pacientes menores de cinco años y 30% de los adolescentes y adultos.

4.- Prolapso rectal. Se presenta como manifestación clínica en 11% de los casos.

5.- Litiasis vesicular. Presente en 12% de los escolares y 27% de los adultos.

6.- Cirrosis biliar focal. Presente en 7% de los pacientes; sin embargo, existen amplias variaciones en los distintos grupos etáreos. Existe afección subclínica en 18 a 37% de todos los casos. El diagnóstico se establece mediante la determinación de enzimas hepáticas: gamma glutamil transpeptidasa, isoenzima hepática de fosfatasa alcalina, glutatión S transferasa sérica.

7.- Pancreatitis: 3 a 5% de los pacientes.

8.- Diabetes insulino dependiente: 3 a 7%

El desarrollo clínico de las complicaciones hepáticas es generalmente silente, debido a la sobreposición de las manifestaciones respiratorias y las anormalidades pancreáticas. La identificación clínica de la enfermedad hepática es compleja debido principalmente a la ausencia de síntomas tempranos y la carencia de estudios lo suficientemente sensibles.

El gen CFTR se expresa en el epitelio de los conductos biliares intra y extrahepáticos, así como en la vesícula biliar. La proteína CFTR se localiza en la membrana apical de las células, no se expresa en hepatocitos u otras células del hígado. ⁽⁶²⁾ Por lo tanto, el CFTR regula la secreción de cloro y sodio a nivel ductal.

⁽⁶³⁾ Las mutaciones del gen CFTR condicionan la ausencia, la baja regulación o la disfuncionalidad del canal de cloro dependiente de AMP cíclico en el epitelio del ducto biliar, ⁽⁶³⁾ impidiendo la salida de cloro a través de la membrana celular y un aumento en la absorción de sodio y agua, provocando alteraciones en la

composición, hidratación, consistencia, alcalinidad y libre flujo del líquido biliar en los canalículos, contribuyendo a la patogenia de las lesiones hepáticas observadas en el paciente con fibrosis quística. La patogenia de la enfermedad hepática crónica en la fibrosis quística culmina con una lesión característica, consistente en una cirrosis biliar focal semejante a la descrita en la obstrucción parcial biliar. El taponamiento de los conductos intrahepáticos también es de características similares a las descritas en los pancreáticos. El espectro de lesiones hepatobiliares es amplio en la fibrosis quística, siendo lo más relevante desde el punto de vista clínico, el desarrollo de obstrucción biliar y fibrosis periportal. Otras lesiones hepáticas en pacientes con fibrosis quística incluyen colestasis neonatal y esteatosis hepática. La primera ocurre generalmente acompañado de íleo meconial complicado y al uso de nutrición parenteral, ⁽⁶⁴⁾ está caracterizada por secreciones espesas eosinofílicas en los ductos biliares portales. La esteatosis hepática está relacionada con desnutrición, ⁽⁶⁵⁾ deficiencia de ácidos grasos esenciales ⁽⁶⁶⁾ y otros factores dietéticos. ⁽⁶⁷⁾

Diagnóstico:

Análisis mutacional.

El diagnóstico de fibrosis quística está basado en una combinación de características clínicas específicas y evidencia de disfunción del CFTR, demostrada por la prueba del sudor, el estudio mutacional o la medición de la diferencia de potencial de membrana nasal.

Para establecer el diagnóstico de fibrosis quística es necesario considerar lo siguiente: ⁽⁶⁸⁾

- a) Es deseable realizar el estudio biología molecular y establecer la mutación.
- b) Para confirmar el diagnóstico es necesario identificar el gen CFTR mutado en ambos alelos (homocigoto).
- c) En ausencia de síntomas relacionados con fibrosis quística la identificación de una mutación en uno de los alelos y la exclusión de una mutación relacionada con fibrosis quística en el otro alelo descarta la enfermedad (Portador). En presencia de síntomas la identificación de una mutación en uno de los alelos, obliga a establecer el diagnóstico mediante otras pruebas de disfunción del CFTR.
- d) Un individuo puede tener la misma mutación en sus alelos o bien dos mutaciones diferentes en cada uno de los alelos.
- e) La imposibilidad de identificar mutaciones relacionadas en un paciente no descarta el diagnóstico. Es necesario recordar que la sensibilidad del estudio mutacional está en relación directa con el número de mutaciones estudiadas.
- f) El estudio que confirma el diagnóstico es la determinación de las concentraciones de cloro en el sudor (estándar de oro).
- g) El análisis mutacional puede ser utilizado para confirmar el diagnóstico, detectar portadores, para consejo genético, como predictivo de ciertas características fenotípicas (insuficiencia pancreática), como estudio complementario al tamizaje neonatal para aumentar su sensibilidad y en protocolos de investigación.

En el periodo neonatal, la radiografía abdominal muestra la imagen clásica de “vidrio despulido” o apariencia de burbujas con asas de intestino distendidas sin niveles hidroaéreos, el cual se hace evidente con el medio de contraste, así como la presencia de microcolon. En el escolar la radiografía de abdomen muestra datos de oclusión o suboclusión con niveles hidroaéreos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La fibrosis quística es un padecimiento que puede generar una amplia variedad de manifestaciones clínicas a nivel gastrointestinal, aunque el fenotipo clásico presenta enfermedad pulmonar obstructiva progresiva, insuficiencia pancreática exocrina y elevación de los niveles de cloro y sodio en sudor, puede haber presentaciones atípicas con manifestaciones poco frecuentes y que en muchas ocasiones pueden pasar inadvertidas.

Por muchos años, debido al poco conocimiento de la fisiopatología de la fibrosis quística y a la gran variedad de mutaciones causantes de la misma, la expectativa de vida en estos pacientes alcanzaba apenas los nueve años. Sin embargo con la caracterización de las diferentes mutaciones, las implicaciones clínicas de las mismas y con el descubrimiento de nuevas terapias, la supervivencia ha aumentado.

El Instituto Nacional de Pediatría, siendo un hospital de tercer nivel de atención, recibe en promedio un número de 10 casos nuevos de fibrosis quística con diferentes manifestaciones clínicas a nivel gastrointestinal. Sin embargo, no se cuenta con un registro de la prevalencia de las manifestaciones gastrointestinales que presentan estos pacientes al momento del diagnóstico, rango etéreo de las manifestaciones y conductas diagnósticas llevadas a cabo, al momento de iniciar su abordaje en la Institución.

El poder caracterizar de manera adecuada a estos pacientes nos permitirá tener una perspectiva de abordaje oportuno de las principales manifestaciones de la fibrosis quística, beneficiando a: a) Personal médico de la institución, al conocer las características de estos pacientes, de acuerdo a la experiencia reportada y b) a

los pacientes afectados, mejorando la morbi-mortalidad esperada, al poder realizar conductas terapéuticas y un diagnóstico precoz.

JUSTIFICACIÓN.

Las principales razones para llevar a cabo este estudio serán:

- 1) Existe un registro de los pacientes atendidos por fibrosis quística. Sin embargo no se conoce la prevalencia de las principales manifestaciones gastrointestinales al momento del diagnóstico.
- 2) Teniendo en cuenta la amplia población con la que cuenta el Instituto Nacional de Pediatría, siendo un hospital de tercer nivel de atención en salud, el poder determinar los elementos que caracterizan a estos pacientes (características personales, forma de presentación, edad de diagnóstico, tratamiento médico establecido, la presencia de desnutrición), se constituirá en una base de datos muy significativa para la población médica, ya que se presentarían datos reales de la población mexicana y que serían herramientas útiles para el pediatra y el gastroenterólogo, en su diagnóstico precoz y administración del tratamiento, que de acuerdo a la evidencia generada, tenga el mejor efecto a largo plazo en la calidad de vida de los pacientes.
- 3) Al tener una caracterización adecuada de estos pacientes, puede ser el punto de partida para la realización de estudios futuros que permitan determinar la evolución de estos pacientes, los factores de riesgo y la efectividad de las conductas médicas y terapéuticas tomadas.

OBJETIVOS.

General.

Determinar las principales manifestaciones gastrointestinales al momento de realizarse el diagnóstico de fibrosis quística en pacientes valorados en el Instituto Nacional de Pediatría del 1 de enero del 2002 al 31 de diciembre del 2012.

Primarios.

- Determinar la incidencia de fibrosis quística en la población atendida en el Instituto Nacional de Pediatría en los últimos 10 años.
- Clasificar a los pacientes de acuerdo a edad y género.
- Establecer la edad promedio en la que se realiza el diagnóstico.
- Determinar la presentación clínica de presentación al momento de realizarse el diagnóstico.
- Describir las principales medidas terapéuticas realizadas en el Instituto Nacional de Pediatría al momento de realizar el diagnóstico de fibrosis quística.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Diseño del estudio:

Se realizará un estudio observacional, transversal, descriptivo y retrospectivo.

Población de estudio:

Todos los pacientes con diagnóstico de fibrosis quística.

Población elegible:

Los pacientes con diagnóstico de fibrosis quística atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría, en el periodo de 1 de enero del 2002 al 31 de diciembre del 2012.

Criterios de inclusión:

- Expedientes de pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría con diagnóstico de fibrosis quística en el periodo comprendido entre el 1 de enero del 2002 al 31 de diciembre del 2012. Para poder ser incluidos en el estudio, el expediente debe estar completo, el diagnóstico de fibrosis quística se debe realizar mediante la prueba de electrolitos en sudor

Criterios de exclusión:

- Pacientes en cuyos expedientes se encuentre documentado alguna otra patología que afecte la función pancreática o función hepática.
- Expedientes en los que se encuentre documentado intervención quirúrgica a nivel abdominal y que posteriormente presenten malabsorción intestinal.

Tamaño de la muestra:

No se realiza cálculo de tamaño de muestra, ya que por ser una patología poco frecuente se incluirán a todos los pacientes que hayan ingresado al Instituto Nacional de Pediatría durante 10 años.

Variables:

Anexo I

Método e instrumento de recolección de datos:

Anexo II

Procedimiento para la recolección y procesamiento de datos:

Se solicitará el listado en el archivo clínico de los expedientes con diagnóstico de fibrosis quística en el período comprendido entre el 1 de enero de 2002 y el 31 de diciembre de 2012.

Se utilizará un formato de recolección de datos previamente establecido y el mismo nos ayudará a obtener la información de los expedientes clínicos. Al momento de revisar los expedientes se buscará obtener las características personales, manifestaciones clínicas, abordaje diagnóstico y terapéutico utilizado en cada uno de los pacientes, con la finalidad de caracterizar de la mejor manera, a este grupo en específico.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

El análisis de las variables se realizará con apoyo del programa SPSS versión 16.0, en el cual se capturará la base de datos de los resultados obtenidos. Por ser un estudio descriptivo, se analizará mediante estadística descriptiva utilizando medidas de tendencia central, de dispersión y pruebas de normalidad para las variables cuantitativas y frecuencias y porcentajes para las variables categóricas.

CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Los nombres de los pacientes no serán requeridos en la tabulación y publicación de los datos por lo que la confidencialidad del mismo se mantendrá y solamente los investigadores conocerán dicha información. Por tratarse de un estudio retrospectivo no se requerirá consentimiento informado.

De acuerdo a la ley General de Salud, Artículo 17, este estudio no presenta riesgo y se apega a los distintos códigos de ética para la investigación en salud.

CRONOGRAMA.

- Realización de protocolo: octubre de 2013– febrero de 2014
- Presentación a Comité de Investigación: febrero 2014
- Recolección de datos: marzo 2014
- Procesamiento y análisis de los resultados: marzo 2014
- Realización de informe final: marzo 2014
- Envío de artículo para publicación: abril 2014

RESULTADOS (TABLA 1):

Se revisaron 323 expedientes con diagnóstico de fibrosis quística, de los cuales solo en 48 se confirmó tal diagnóstico. Del total de pacientes incluidos 16 son del género femenino el resto son del género masculino.

Del total de los pacientes solo un paciente del género masculino tuvo con electrolitos en sudor menor a 40 mEq/L, aunque con el cuadro clínico a nivel respiratorio compatible con fibrosis quística, por lo que se decidió iniciar tratamiento, tres pacientes tuvieron valores entre 40 y 60 mEq/L, dos del género femenino y uno del género masculino, 44 pacientes obtuvieron un resultado mayor a 60 mEq/L, 14 mujeres y 30 hombres.

En la Tabla 1 se resumen las características clínicas de los pacientes.

Tabla 1: Resultados de la revisión de expedientes de pacientes con fibrosis quística 2002-2012

| Variables | Genero | | Edad | | | | | |
|--------------------------------|---------------------------|----------------------|---------|-------------------|-------------------|------------|---------|-------------|
| | Femenino (n: 16) | Masculino (n: 32) | Neonato | Lactante menor | Lactante mayor | Preescolar | Escolar | Adolescente |
| | Electrolitos en sudor <40 | 0 | 1 | - | - | - | 1 | - |
| Electrolitos en sudor 40-60 | 2 | 1 | - | - | 1 | - | - | 2 |
| Electrolitos en sudor >60 | 14 | 30 | 1 | 16 | 5 | 12 | 7 | 3 |
| Sin diarrea | 7 | 16 | 1 | 10 | 2 | 4 | 3 | 3 |
| Diarrea aguda | 0 | 1 | - | - | 1 | - | - | - |
| Diarrea crónica | 9 | 15 | - | 7 | 7 | 5 | 3 | 2 |
| Íleo meconial | 0 | 3 | 2 | 1 | - | - | - | - |
| Reflujo gastroesofágico | 0 | 2 | - | 1 | 1 | - | - | - |
| Prolapso rectal | 0 | 1 | - | - | 1 | - | - | - |
| Eutróficos | 8 | 8 | 2 | 2 | 5 | 1 | 2 | 4 |
| Desnutrición leve | 5 | 14 | - | 7 | 3 | 7 | - | 2 |
| Desnutrición moderada | 0 | 6 | - | 3 | 1 | 1 | 1 | - |
| Desnutrición severa | 3 | 4 | 1 | 2 | 2 | - | 1 | 1 |
| Desnutrición aguda | 4 | 4 | - | 4 | - | 4 | - | - |
| Desnutrición crónica | 2 | 12 | - | 6 | 3 | 2 | 2 | 1 |
| Desnutrición crónica-agudizada | 3 | 7 | 1 | 2 | 1 | 3 | 3 | - |
| Cirrosis | 0 | 2 | - | - | - | 1 | 1 | - |

DISCUSIÓN.

Como se puede observar en esta serie de pacientes, en el grupo de recién nacidos la manifestación gastrointestinal más frecuente fue la presencia de íleo meconial. Al presentarse este padecimiento en nuestros niños se inicia el abordaje diagnóstico en sospecha de fibrosis quística, ya que como se describe en la literatura el 90% de los pacientes que presentan íleo meconial serán fibrosis quística. De los pacientes con fibrosis quística aproximadamente el 5% de los pacientes nacen con íleo meconial, ocurre en el 20-25% de los pacientes con

fenotipo clásico y es un signo de enfermedad y genotipos graves ⁽⁸¹⁾, en nuestro estudio el porcentaje es de 6.3%, lo cual concuerda con lo reportado en la literatura.

Del resto de las manifestaciones a nivel gastrointestinal, en nuestro estudio, la más frecuente fue la desnutrición, secundaria a la malabsorción a nivel intestinal secundaria a insuficiencia pancreática exocrina, lo que también puede manifestarse clínicamente con diarrea, esto aunado al catabolismo aumentado que existe en estos pacientes y a las infecciones recurrentes a nivel pulmonar que representan un alto gasto metabólico ⁽⁶¹⁾. En el paciente pediátrico, la estatura baja (equivalente de desnutrición crónica) se comporta también como un buen predictor de la mortalidad a largo plazo ⁽⁶⁹⁾. Asimismo, la desnutrición (índice de masa corporal menor a 18,5 kg/m²) también es un factor que incrementa el riesgo de mortalidad en pacientes con fibrosis quística en lista de espera de trasplante pulmonar ⁽⁷⁰⁾. La interacción entre estos dos factores, nutrición y función pulmonar posee, por tanto, gran relevancia porque al descender de forma paralela influirían sobre la calidad de vida y el pronóstico de supervivencia del paciente. La intervención nutricional podría, además de mejorar los parámetros nutricionales, enlentecer el descenso progresivo en la función pulmonar ⁽⁷¹⁻⁷³⁾. Aunque en nuestra revisión no hubo correlación entre diarrea y desnutrición, ya que no todos los pacientes desnutridos presentaban como manifestación asociada diarrea. Esto también concuerda con lo que se reporta en la literatura como manifestaciones clínicas más frecuentes. La insuficiencia pancreática está presente en aproximadamente el 85 al 90% de los pacientes con fibrosis quística en las poblaciones de raza blanca ^(71-74,75). No obstante, esta afectación puede descender

hasta el 14% aproximadamente en los sujetos diagnosticados en la edad adulta (mayores de 16 años) ⁽⁷⁶⁾. Suelen presentar deficiencias de vitaminas liposolubles y otras manifestaciones como prolapso rectal (en cerca del 20% de los pacientes con fibrosis quística menores de 5 años de vida no tratados, siendo un signo de enfermedad severa ^(71,74,75)).

Kerem y cols.⁽⁷⁷⁾, tras revisar a 293 pacientes con fibrosis quística encontraron la mutación $\Delta F508$ en el 71% de los casos. Del 52% de homocigotos para esta mutación, el 99% tenían insuficiencia pancreática exocrina, mientras que del 40% de heterocigotos, el 72% también la desarrolló. Las mutaciones G542X, R553X y W1282X, tanto con carácter homo como heterocigótico, equivalen a la F508 del respecto a la insuficiencia pancreática exocrina; en cambio, la R117H suele presentar una función pancreática casi normal, incluso cuando está en combinación con la $\Delta F508$ del (R117H/F508 del) ⁽⁷⁸⁾. Además del genotipo del RTFQ existen otros muchos factores que pueden modificar la evolución de la enfermedad como la respuesta inflamatoria del individuo, diversos agentes ambientales y otros genes, distintos del RTFQ, que actúan como moduladores ⁽⁷⁹⁾.

Así mismo, de manera más rara, tanto en lo que se encontró en nuestro estudio como en lo que se reporta en otros, se encuentran afectaciones a nivel hepático, prolapso rectal, cirrosis hepática y reflujo gastroesofágico. A diferencia de la patología respiratoria, la afectación hepática clínica es mucho menos prevalente y la presentan aproximadamente 1/3 de los pacientes. La incidencia de afectación hepática se incrementa en la niñez tardía hasta la adolescencia, siendo rara la aparición después de los 18 años de edad. La afectación patológica típica es la

cirrosis biliar focal que, si progresa, puede desarrollar cirrosis biliar multilobular e hipertensión portal con sus complicaciones subsecuentes ⁽⁸⁰⁾. El gen RTFQ se expresa exclusivamente en la membrana apical de los colangiocitos y en el epitelio de la vesícula biliar y no en los hepatocitos.

Los pacientes con fibrosis quística tienen una prevalencia aumentada de reflujo gastroesofágico. Hasta el 80% puede tener pirosis y el 56% dispepsia, lo cual contrasta con lo que se encuentra en nuestro estudio, ya que la presencia de reflujo gastroesofágico se encontró en el 4%. En niños mayores o adolescentes, con sintomatología respiratoria, se ha descrito una incidencia de esofagitis severa del 76%, documentada por endoscopia.

El síndrome de obstrucción intestinal distal es una forma de obstrucción parcial crónica y recurrente del intestino que ocurre frecuentemente en adultos con fibrosis quística y casi exclusivamente con insuficiencia pancreática exocrina⁽⁸¹⁾. En raras ocasiones ocurre una obstrucción completa. Tiene una prevalencia aproximada del 18% en adultos. En nuestro estudio no se encontró la presencia de esta patología.

CONCLUSIONES.

Dado que las manifestaciones más frecuentes a nivel gastrointestinal encontradas en la revisión fueron la desnutrición, diarrea e insuficiencia pancreática exocrina, es importante realizar una intervención nutricional adecuada en estos pacientes, ya que es de vital importancia mantener a los pacientes eutróficos, esto ayudará a que el pronóstico mejore a largo plazo, porque disminuirá la aparición de exacerbaciones a nivel pulmonar, riesgo de infecciones a otros niveles, lo cual se

logrará con una adecuada alimentación y con un adecuado control de la insuficiencia pancreática exocrina. También es importante sospechar fibrosis quística en los pacientes recién nacidos que tengan íleo meconial, para realizar las intervenciones terapéuticas necesarias y así mejorar el pronóstico de nuestros pacientes.

ANEXO I (VARIABLES)

| Nombre de la variable | Abreviatura | Tipo de variable | Unidad de medición o categorías | Fuente de información | Definición operacional | Definición conceptual |
|-----------------------|-------------|----------------------------------|---------------------------------|-----------------------|---|--|
| Género | Género | Cualitativa, nominal, dicotómica | Masculino/ Femenino | Expediente clínico | Se clasificará en masculino o femenino | Clasificación de los hombres o mujeres, teniendo en cuenta características fenotípicas y genotípicas |
| Edad | Edad | Cuantitativa nominal | Meses | Expediente clínico | Se determinara el número de meses de edad | Tiempo de existencia desde el nacimiento |
| Peso | Peso | Cuantitativa continua | Kilogramos | Expediente clínico | Valor en kilogramos que presentaba el paciente al momento del diagnóstico | Unidad de medida que hace referencia al peso de una persona |
| Talla | Talla | Cuantitativa continua | Centímetros | Expediente clínico | Valor en centímetros que presentaba el paciente al momento del diagnóstico | Unidad de medida que hace referencia a la estatura o altura de una persona |
| Desnutrición | | Cualitativa, nominal | | Expediente clínico | <p>1. Desnutrición Leve: Cuando el peso del niño se encuentre de -1 a -1.99 desviaciones estándar, con relación a su edad.</p> <p>2. Desnutrición Moderada: Cuando el peso del niño se encuentre de -2 a -2.99 desviaciones estándar, con relación a su edad.</p> <p>3. Desnutrición Grave: Cuando el peso del niño sea igual o menor a -3 desviaciones estándar, con relación a su edad.</p> <p>Peso para la Edad: Es útil para vigilar la evolución del</p> | Desequilibrio celular entre el suministro de nutrientes y la energía y la demanda del cuerpo para que puedan garantizar el crecimiento, mantenimiento y funciones específicas. |

| | | | | | | |
|-------------------------|--|-----------------------|--|--------------------|--|---|
| | | | | | <p>niño cuando se sigue su curva de crecimiento.</p> <p>Peso para la Talla: El bajo peso para la talla refleja una pérdida reciente, lo que indica desnutrición aguda.</p> <p>Talla para la Edad: La talla baja para la edad refleja una desnutrición crónica.</p> | |
| Índice de masa corporal | | Cuantitativa continua | | Expediente clínico | <p>Muy Alto Peso: con IMC mayor o igual a z 3</p> <p>Alto Peso: mayor o igual a z 2 y menor a z 3</p> <p>Peso Adecuado: mayor a z -1,5 y menor a z 2.</p> <p>Bajo Peso: menor o igual a z -2 y mayor a z -3</p> <p>Muy Bajo Peso: menor o igual a z -3</p> | Refleja el peso relativo con la talla para cada edad; con adecuada correlación con la grasa corporal. Se calcula con la división del peso sobre la talla ² o bien más prácticamente el peso dividido por la talla, a su vez dividido por la talla. |
| Peso para la talla | | Cuantitativa continua | | Expediente clínico | Desviaciones estándar debajo de la mediana, déficit 10 a 20% desnutrición leve, 20 a 30% desnutrición moderada, mayor a 30% desnutrición severa. | Refleja el peso relativo para una talla dada y define la probabilidad de la masa corporal, independientemente de la edad. |
| Talla para la edad | | Cuantitativa continua | | Expediente clínico | <p>Talla Alta: por mayor o igual (\geq) a z 2</p> <p>Talla Adecuada: entre z -1,5 y z 2</p> <p>Talla Alerta: entre menor o igual (\leq) a z -1,5 y mayor a z -2</p> <p>Talla Baja: menor o igual a</p> | <p>Refleja el crecimiento lineal alcanzado en relación con la edad cronológica y sus déficits.</p> <p>Se relaciona con alteraciones del estado nutricional y la salud a largo plazo.</p> |

| | | | | | | |
|---|--|--------------------------------|--|--------------------|---|---|
| | | | | | z -2 y mayor a z -3 Talla Muy Baja: igual o menor a z -3 | |
| Peso para la edad | | Cuantitativa continua | | Expediente clínico | Alto Peso: mayor o igual a z-2 Peso Adecuado: mayor a z -1,5 y menor a z-2. Bajo Peso: menor o igual a z-1,5 y z-2. Bajo Peso: menor o igual a z-2 y mayor a z-3 Muy Bajo Peso: menor o igual a z-3 | Refleja la masa corporal alcanzada en relación con la edad cronológica. Es un índice compuesto, influenciado por la estatura y el peso relativo. |
| Íleo meconial | | Cualitativa nominal dicotómica | | Expediente clínico | Presente o ausente | El íleo meconial es una obstrucción intestinal intraluminal del íleon terminal que ocurre en etapa prenatal o neonatal temprana, producto de un meconio anormalmente espeso |
| Síndrome de obstrucción intestinal distal | | Cualitativa nominal dicotómica | | Expediente clínico | Presente o ausente | Obstrucción, parcial o completa, del íleon distal o del colon ascendente, causada por materia fecal espesa |
| Insuficiencia pancreática exocrina | | Cualitativa nominal dicotómica | | Expediente clínico | Presente o ausente | Alteración de la producción exocrina pancreática que es capaz de provocar deterioro de la digestión. Puede haber manifestaciones clínicas, aunque no de forma obligada. |
| Electrolitos en sudor | | Cuantitativa continua | | Expediente clínico | Resultados de Cl menores a 40 mmol/L en una muestra de 100 mg en sudor descartan el diagnóstico, un resultado entre 40 y 60 mmol/L | Consiste en introducir una cantidad conocida de pilocarpina en la piel a través de una pequeña corriente eléctrica de 5 mAmp (ionoforesis), a fin de estimular las |

| | | | | | | |
|-------------------------|--|---------------------------------|--|--------------------|---|--|
| | | | | | de Cl es dudoso y resultados mayores a 60 mmol/L en dos determinaciones distintas, confirman el diagnóstico. | glándulas del sudor. La muestra de sudor es colectada, pesada y en ella se determinan las concentraciones de sodio y/o cloro ya sea mediante un clorímetro o por el método de Schales y Schales |
| Reflujo gastroesofágico | | Cualitativa, nominal dicotómica | | Expediente clínico | Presente o ausente Se tomarán en cuenta las manifestaciones de reflujo patológico, como son regurgitaciones frecuentes con o sin vómitos, pérdida de peso o pobre ganancia de peso, irritabilidad, pirosis, hematemesis, disfagia, odinofagia, sibilancias, estridor, tos, disfonía. | El reflujo gastroesofágico es el paso del contenido gástrico hacia el esófago con o sin vómitos o regurgitación, esta última se diferencia del vómito porque se realiza sin esfuerzo y no se presenta en forma explosiva. El RGE es un fenómeno fisiológico que ocurre en todas las edades pero principalmente en el lactante, en que la mayoría de los episodios de RGE duran menos de tres minutos, ocurren en período post prandial y cursan con pocos o ningún síntoma. La regurgitación se produce a diario en el 50% de los niños menores de tres meses y es el síntoma más visible del RGE madurativo o fisiológico, que generalmente se resuelve espontáneamente en la mayoría de los lactantes sanos a los 12 a 14 meses de edad. |
| Prolapso rectal | | Cualitativa nominal dicotómica | | Expediente clínico | Presente o ausente | El término de prolapso rectal interno u oculto se refiere al descenso del recto sin pasar del conducto anal, |

| | | | | | | |
|--------------|--|--------------------------------|--|--------------------|--------------------|---|
| | | | | | | debido a una invaginación o intususcepción. El prolapso rectal completo o procidencia, es la salida del recto con todas sus capas, a través del ano. Por otro lado, el prolapso visible o externo, puede ser parcial e incluir únicamente la capa mucosa del recto distal, con o sin los paquetes hemorroidales internos aparentes |
| Pancreatitis | | Cualitativa nominal dicotómica | | Expediente clínico | Presente o ausente | Definimos la pancreatitis como una enfermedad inflamatoria del páncreas exocrino, causada por la activación, liberación intersticial y autodigestión de la glándula por sus propias enzimas. La pancreatitis aguda se caracteriza por un dolor abdominal de inicio súbito asociado con el aumento de los niveles de las enzimas pancreáticas digestivas en sangre u orina y la alteración en la estructura pancreática secundaria a un proceso inflamatorio. Esta estructura se restablece completamente una vez que ha pasado el ataque agudo. La amilasa se eleva dentro de las primeras 2 a 12 horas después del inicio del ataque. Se ha considerado que para que pueda ser útil en el diagnóstico, |

| | | | | | | |
|----------|--|--------------------------------|--|--------------------|--------------------|---|
| | | | | | | <p>la elevación debe ser mayor de tres veces el valor normal (90 UI/L). lipasa sérica está elevada en un evento de pancreatitis aguda y permanece así por más tiempo que la amilasa; además, presenta mayor sensibilidad y especificidad que esta. Los niveles diagnósticos son lo que se encuentran tres veces por arriba del valor normal (200 UI/L).</p> <p>La pancreatitis crónica es un proceso inflamatorio crónico, consecuencia de la destrucción del tejido pancreático exocrino, fibrosis y, en algunos casos, pérdida de la función pancreática endocrina.</p> <p>A diferencia de su forma aguda, que se define por criterios clínicos, la pancreatitis crónica se define por criterios morfológicos. Por lo tanto, el diagnóstico está basada en una combinación de hallazgos clínicos (dolor abdominal, pérdida de peso y diabetes mellitus), alteración funcional (insuficiencia pancreática exocrina documentada) y estudios de imagen</p> |
| Cirrosis | | Cualitativa nominal dicotómica | | Expediente clínico | Presente o ausente | La cirrosis es una enfermedad crónica difusa e irreversible del hígado, caracterizada por la |

| | | | | | | |
|------------|--|--------------------------------|--|--------------------|--------------------|---|
| | | | | | | <p>presencia de fibrosis y por la formación de nódulos de regeneración, que conducen a una alteración de la arquitectura vascular, así como de la funcionalidad hepática. Representa el estadio final de numerosas enfermedades que afectan al hígado. El diagnóstico de certeza pasa por el examen histológico del hígado previa biopsia.</p> |
| Colestasis | | Cualitativa nominal dicotómica | | Expediente clínico | Presente o ausente | <p>Colestasis es la disminución o cese de excreción biliar por una obstrucción de flujo a través del árbol biliar intra o extrahepático, que ocasiona el acúmulo de sustancias que se excretan normalmente en la bilis, como son bilirrubina, ácidos biliares y colesterol, un cuadro clínico de ictericia, hepatomegalia y prurito, y la presencia de pigmentos biliares en hepatocitos y conductos biliares. La definición bioquímica de colestasis es la presencia de bilirrubina directa de más de 2 mg/dl de bilirrubina conjugada o de más del 20% del total de la hiperbilirrubinemia, con concentración de ácidos biliares de 2 a 3 veces por arriba de valores normales.</p> |
| Diarrea | | Cualitativa nominal dicotómica | | Expediente clínico | Presente o ausente | <p>Aunque no existe un límite de duración que de forma consistente separe la</p> |

| | | | | | | |
|-------------|--|--------------------------------|--|--------------------|---|---|
| | | | | | | <p>diarrea aguda de la crónica, cuando el episodio de diarrea dura más de 14 días la OMS la define como diarrea persistente y muchos autores la consideran crónica cuando dura más de 30 días o cuando ocurren tres o más episodios de diarrea de corta duración en dos meses</p> |
| Esteatorrea | | Cualitativa nominal dicotómica | | Expediente clínico | <p>Existen estudios paraclínicos para precisar la esteatorrea en el niño, como el Sudan III en heces, el esteatocrito y el método de Van de Kamer. La tinción Sudan III en heces es una prueba cualitativa que detecta las grasas en forma de gotas de color naranja y el método de Van de Kamer las detecta en forma cuantitativa, recolectando las heces durante 72 horas. El resultado de la prueba Sudan III se expresa de acuerdo al número y diámetro de las gotas de grasa visualizadas en la lámina, si se usa un lente 400 de aumento, los valores son: Prueba negativa: menor ó igual a 100 gotas de grasa por campo,</p> | <p>La esteatorrea es un término utilizado para definir la pérdida de grasa en las heces. Los niños con esteatorrea presentan heces voluminosas, mal olientes, grasosas, con promedio de dos a tres evacuaciones por día</p> |

| | | | | | | |
|--|--|--|--|--|---|--|
| | | | | | <p>entre 1-4 micras de diámetro</p> <p>Prueba positiva leve: más de 100 gotas de grasa por campo, entre 1-8 micras de diámetro</p> <p>Y positiva franca: más de 100 gotas de grasa, entre 6-75 micras de diámetro</p> | |
|--|--|--|--|--|---|--|

ANEXO II (HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS)

CARACTERIZACIÓN DE LAS MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO DE FIBROSIS QUÍSTICA

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Paciente No: _____ Registro: _____

Edad en meses (al momento del diagnóstico): _____

Género: Femenino (0) Masculino (1)

Peso (Kg): _____ Talla (cm): _____

Niveles de electrolitos en sudor:

- 1) 40 o menor
- 2) 40 a 60
- 3) Mayor a 60

Presencia de diarrea:

- 1) Si
- 2) No

Tipo de diarrea:

- 1) Aguda
- 2) Crónica
- 3) No aplica

Presencia de cirrosis:

- 1) Si
- 2) No

Presencia de pancreatitis:

- 1) Si
- 2) No

Presencia de íleo meconial:

- 1) Si
- 2) No

Presencia de síndrome de obstrucción intestinal distal:

- 1) Si
- 2) No

Química en heces con presencia de grasas:

- 1) +
- 2) ++
- 3) +++

Presencia de colestasis:

- 1) Si
- 2) No

Presencia de reflujo gastroesofágico:

- 1) Si
- 2) No

Presencia de prolapso rectal:

- 1) Si
- 2) No

Presencia de insuficiencia pancreática exocrina:

- 1) Si
- 2) No

Presencia de desnutrición:

- 1) Si
- 2) No

Grado de desnutrición:

- 1) Leve
- 2) Moderada
- 3) Severa

Tipo de desnutrición:

- 1) Aguda
- 2) Crónica
- 3) Crónica-agudizada

Presencia de sobrepeso:

- 1) Si
- 2) No

Presencia de obesidad:

- 1) Si
- 2) No

BIBLIOGRAFÍA.

1. Lezana J, et al. Fibrosis quística, guías clínicas para el diagnóstico y tratamiento. Intersistemas editores, 2008, pp 1-112.
2. O'Loughlin EV, Hunt DM, Bostrom TE. X-ray microanalysis of cell elements in normal and cystic fibrosis jejunum: Evidence for chloride secretion in villa. *Gastroenterology*. 1996; 110: 411-8.
3. O'Loughlin EV, Hunt DM, Gaskin KJ. Abnormal epithelial transport in cystic fibrosis jejunum. *Am J Physiol*. 1991; 260: G709-G716.
4. Mall M, Bleich M, Kuehr J, Brandis M, Greger R, Kunzelmann K. CFTR-mediated inhibition of epithelial Na conductance is defective in cystic fibrosis.. *Am J Physiol*. 1999; 277: G709-G716.
5. Baxter PS, Golghill J, Hardcastle PD. Enhanced intestinal glucose and alanine transport in cystic fibrosis. *Gut*. 1990; 31: 817-20.
6. Barret KE, Keely SL. Chloride secretion by the intestinal epithelium: molecular basis and regulatory aspects. *Annu Rev Physiol*. 2000; 62 535-57.
7. Clarke LL, harline MC. Dual role of CFTR in CAMP-stimulated HCO₃ secretion across murine duodenum. *Am j Physiol*. 1998; 274: G718-G726.
8. DiMagno EP. Gastric acid suppression and treatment of severe exocrine pancreatic insufficiency. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2001; 15: 477-86.
9. Andersen DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease. A clinical and pathological study. *Am J dis Child*. 1938; 56:344-99.

10. Farber S. Pancreatic function and disease in early life. V. Pathologic changes associated with pancreatic insufficiency in early life. Arch Pathol. 1944; 37:238-50
11. di Sant'Agnese P, Darling R, Perera G y col. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas. Pediatrics 1953; 12:549-63.
12. Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolyte in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by ionophoresis. Pediatrics. 1959; 1959; 23:545-9.
13. García MO, Velasco CL. Fibrosis quística del páncreas en el recién nacido. Ginecol Obstet Mex. 1965;20:811-15.
14. Gómez MS, Riojas DU. Correlación clínico-radiológica de 18 casos de mucoviscidosis en niños. Rev Mex Pediatr. 1968;39:213-8.
15. Cuéllar A, Rangel L, Alemán O. Mucoviscidosis. Descripción de un caso con especial atención al diagnóstico y tratamiento. Rev Mex Pediatr. 1971;40:477-90.
16. Armendares S, Cortés R, De la Rosa L. El componente genético en la mortalidad infantil. Rev Invest Clin Mex. 1974;26:3-18.
17. García HN, Espinoza SL, Hava KJ. Fibrosis quística en el adulto. Prensa Med Mex. 1978;43:239-41
18. López CE, Ridaura SC, López CG. Cystic fibrosis in Mexican children. A report of 32 cases in 3260 consecutive pediatric autopsies. Patología 1980;18: 167-81.

19. Pérez-Fernández L, Flores RC, López CE, Parra W, Lezana-Fernández JL. Cystic fibrosis in Mexican children. *International Pediatrics*. 1989; 4:266-70.
20. Morral N, Bertranpetit J, Estivill X y col. The origin of the major cystic fibrosis mutation (F508) in European populations. *Nat Genet*. 1994; 7: 169.
21. Merrit AD, Hanna BL, Todd CW y col. Incidence and mode of inheritance of cystic fibrosis. *J Lab Clin Med*. 1962; 60: 998-9.
22. Hamosh A, FitzSimmons SC, Macek M Jr y col. Comparison of the clinical manifestations of cystic fibrosis in black and white patients. *J Pediatr*. 1998; 132: 255-9.
23. Wright SW, Morton NE. Genetic studies on CF in Hawaii. *Am J Hum Genet*. 1968; 20: 157-69.
24. Arzimanoglou II, Tuchman A, Li Z y col. Cystic fibrosis carrier in Hispanics. *Am J Hum Genet*. 1995; 56:544-7.
25. Grebe TA, Seltzer WK, DeMarchi J y col. Genetic analysis of Hispanic individuals with cystic fibrosis. *Am J Hum Genet*. 1994; 54:443-6.
26. Orozco L, Zielenki J, Markiewicz D y col. Two novel frameshift deletions (1924del7,2055del9-A) in CFTR gene in Mexican cystic fibrosis patients. *Human mutation*. 1997; 10:239-40.
27. Orozco L, Lezana JL, Villarreal MT, Chávez M, Carnevale A. Mild cystic fibrosis disease in three Mexican delta F508/G551S compound heterozygous siblings. *Clin Genet*. 1995; 47: 96-8.
28. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science*. 1989; 245: 1066-72.

29. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science*. 1989; 245: 1073-80.
30. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, Drumm ML. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science*. 1989; 245: 1059-65.
31. Anderson MP, Welsh MJ. Regulation by ATP and ADP of CFTR chloride channels that contain mutant nucleotide-binding domains. *Science*. 1992; 257: 1701-4.
32. Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium: population variation of common cystic fibrosis mutations. *Hum Mutat*. 1994; 4: 167-77.
33. Kerem E, Kalman YM, Yahav Y, Shoshani T, Abeliovich D. Highly variable incidence of cystic fibrosis and different mutation distribution among different Jewish ethnic groups in Israel. *Hum Genet*. 1995; 96: 193-7.
34. Rozen R, Schwartz RH, Hilman BC, Stanislovitis P. Cystic fibrosis mutations in North American populations of French ancestry: analysis of Quebec French-Canadian and Louisiana Acadian families. *Am J Hum Genet*. 1990; 47: 606-10.
35. Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium 2006; <http://www.genet.sickkids.om.ca/cftr/>
36. Flores-Martínez SE, Dean M, Saiki RK, Gallegos-Arréola MP, Morán-Moguel MC, Sánchez-Corona J. Molecular analysis of northwestern Mexican patients with cystic fibrosis: screening of 10 known mutations. *Mutations in brief no. 185. Hum Mutat*. 1998; 12:217-8.

37. Orozco L, Velázquez R, Zielinski J, Tsui LP. Spectrum of CFTR mutations in Mexican cystic fibrosis patients: identification of five novel mutations (W1098C, 846delT, P750L, 416insGGGG and 297-IG-A). *Hum Genet* 2000; 106: 360-5.
38. Pérez MM, Luna MC, Pivetta OH, Keyeux G. *J Cyst Fibros.* 2007; 6: 194-208.
39. Hyde SC, Emsley P, Hartshorn MJ, Mimmack MM, Gleadi U. structural model of ATP-binding proteins associated with cystic fibrosis, multidrug resistance and bacterial transport. *Nature* 1990; 346: 362-5.
40. Ostedgaard I, Baldursson O, Welsh MJ. Regulation of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator Cl⁻ channel by its R domain. *J Biol Chem.* 2001; 276: 7689-92.
41. Anderson MP, Welsh MJ. Regulation by ATP and ADP of CFTR chloride channels that contain mutant nucleotide-binding domains. *Science.* 1992; 257: 1701-4
42. Anderson MP, Berger HA, Rich DP, Gregory RJ, Smith AE, Welsh MJ. Nucleoside triphosphates are required to open the CFTR chloride channel. *Cell.* 1991; 67: 775-84.
43. Welsh MJ, Smith AE. Molecular mechanism of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. *Cell.* 1993; 73: 1251-4.
44. Sheppard DN, Rich DP, Ostedgaard L, Gregory RJ, Smith A, Welsh MJ. Mutations in CFTR associated with mild-disease-form Cl⁻ channels with altered pore properties. *Nature.* 1993; 362: 160-4.

45. Tsui L-C, Durie P. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Hosp Pract.* 1997; 32: 115-42.
46. O'Loughlin EV, Hunt DM, Bostrom TE. X-ray microanalysis of cell elements in normal and cystic fibrosis jejunum: Evidence for chloride secretion in villa. *Gastroenterology.* 1996; 110: 411-8.
47. O'Loughlin EV, Hunt DM, Gaskin KJ. Abnormal epithelial transport in cystic fibrosis jejunum. *Am J Physiol.* 1991; 260: G709-G716.
48. Mall M, Bleich M, Kuehr J, Brandis M, Greger R, Kunzelmann K. CFTR-mediated inhibition of epithelial Na conductance is defective in cystic fibrosis.. *Am J Physiol.* 1999; 277: G709-G716.
49. Baxter PS, Golghill J, Hardcastle PD. Enhanced intestinal glucose and alanine transport in cystic fibrosis. *Gut.* 1990; 31: 817-20.
50. Barret KE, Keely SL. Chloride secretion by the intestinal epithelium: molecular basis and regulatory aspects. *Annu Rev Physiol.* 2000; 62 535-57.
51. Clarke LL, harline MC. Dual role of CFTR in CAMP-stimulated HCO₃ secretion across murine duodenum. *Am j Physiol.* 1998; 274: G718-G726.
52. DiMagno EP. Gastric acid suppression and treatment of severe exocrine pancreatic insufficiency. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2001; 15: 477-86.
53. Harris A. The duct cell in cystic fibrosis. *Ann NY Acad Sci.* 1999; 880: 17-30.
54. Oppenheimer EH, Esterly JR. Cystic fibrosis of the páncreas. Morphologic findings in infants with and without diagnostic pancreatic lesions. *Arch Pathol.* 1973; 96: 149-54.

55. Lindley KJ. Pancreatic involvement: Clinical manifestations, pathophysiology and new treatments. En: Bush A, Alton EFWF, Davies JC, Griesenbach U, Jaffe A, editores. Cystic fibrosis in the 21st Century, Prog Respir Res. Basel: Karger; 2006; vol 34. P. 242-50.
56. De Lise RC, Isom KS, Ziemer D, Cotton CU. Changes in the exocrine pancreas secondary to altered small intestinal function in the CF mouse. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2001; 281: G899-G906.
57. Kaur S, Norkina O, Ziemer D, Samuelson LC, De Lise RC. Acidic duodenal pH alters gene expression in the cystic fibrosis mouse pancreas. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2004; 287: G480-G490.
58. Acton JD, Wilmont RW. Phenotype of CF and the effects of possible modifier genes. Pediatr Resp Rev. 2001; 2: 332-9.
59. Salvatore F, Scudeiro O, Castaldo G. Genotype-phenotype correlation in cystic fibrosis. The role of modifier genes. Am J Med Genet. 2002; 111: 88-95.
60. Welsh MJ, Smith AE. Molecular mechanism of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. Cell. 1993; 73: 1251-4.
61. Durie PR. The pathophysiology of the pancreatic defects in cystic fibrosis. Acta Paediatr Scand. 1989; Suppl 363: 41-9.
62. Cohn JA, Strong TV, Picciotto MR. Localization of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in human bile duct epithelial cells. Gastroenterology. 1993; 105: 1857-64.

63. Grubman SA, Fang SL, Mulberg AE. Correction of the cystic fibrosis defect by gene complementation in human intrahepatic biliary epithelial cells lines. *Gastroenterology*. 1995; 108: 584-92.
64. Lykavieris P, Bernard O, Hadchouel M. Neonatal cholestasis as the presenting feature in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 1996; 75: 67-70.
65. Wilroy RS, Crawford SE, Johnson WW. Cystic fibrosis with extensive fat replacement of the liver. *J Pediatr*. 1966; 68: 67-73.
66. Strandvik B, Lultcrantz R. Liver function and morphology during long term fatty acid supplementation in cystic fibrosis. *Liver*. 1994; 14: 32-6.
67. Treern WR, Stanley CA. Massive hepatomegaly, steatosis and secondary plasma carnitine deficiency in an infant with cystic fibrosis. *Pediatrics* 1989; 83: 993-7.
68. The diagnosis of cystic fibrosis: Consensus Statement. Consensus Conferences. Cystic Fibrosis Foundation. Vol VII, Section I. 1996.
69. Beker LT, Russek-Cohen E y cols. Stature as a prognostic factor in cystic fibrosis survival. *J Am Diet Assoc* 2001; 101(4):438-42.
70. Snell GI, Bennetts K, Bartolo J y cols. Body mass index as a predictor of survival in adults with cystic fibrosis referred for lung transplantation. *J Heart Lung Transpl* 1998; 17:1097-103.
71. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J y cols. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *Journal of Cystic Fibrosis* 2002; 1:51-75.
72. Pencharz PB, Durie PR. Pathogenesis of malnutrition in cystic fibrosis, and its treatment. *Clin Nutr* 2000; 19:387-394.

73. Zemel BS, Jawad AF, FitzSimmons S y cols. Longitudinal relationship among growth, nutritional status, and pulmonary function in children with cystic fibrosis: analysis of the Cystic Fibrosis Foundation National CF Patient Registry. *J Pediatr* 2000; 137:374-380.
74. Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus Report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 35:246-259.
75. Ramsey BW, Farrel PM, Pencharz P and the Consensus Committee. Nutritional assessment and management in cystic fibrosis: a consensus report. *Am J Clin Nutr* 1992; 55:108-116.
76. De Gracia J, Álvarez A, Mata F y cols. Cystic fibrosis in adults: study of 111 patients. *Med Clin (Barc)* 2002; 119(16):605-9.
77. Kerem E, Corey M, Kerem BS y cols. The relation between genotype and phenotype in cystic fibrosis —analysis of the most common mutation (Δ F508). *N Engl J Med* 1990;323:1517-22.
78. The Cystic Fibrosis Genotype-Phenotype Consortium. Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis. *N Eng J Med* 1993; 329:1308-13.
79. Mitchell L, Drumm Ph, Konstam M. Genetic modifiers of lung disease in cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2006; 353:1443-1453.
80. Colombo C. Liver disease in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2007; 13(6):529-36.
81. Wilschanski M, Durie PR. Patterns of GI disease in adulthood associated with mutations in the CFTR gene. *Gut* 2007;56(8):1153-63.