

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

**DIAGNÓSTICO SITUACIONAL DE LA FIBROSIS QUÍSTICA
EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES
RESPIRATORIAS “ISMAEL COSÍO VILLEGAS” DE 1995 A 2008**

T E S I S
Q U E P R E S E N T A:

DRA. KARINA JAZMÍN VÁZQUEZ ALCANTARA

PARA OBTENER EL TÍTULO DE SUBESPECIALISTA EN
NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

ASESORES DE TESIS:

DR. ALEJANDO ALEJANDRE GARCÍA

JEFE DEL SERVICIO DE NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

DRA. MA. CECILIA GARCÍA SANCHO FIGUEROA

DEPARTAMENTO DE INVESTIGACION EN TUBERCULOSIS

MÉXICO, D.F. AGOSTO 2008



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.

DIAGNÓSTICO SITUACIONAL DE LA FIBROSIS QUÍSTICA EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS “ISMAEL COSÍO VILLEGAS”
DE 1995 A 2008

DRA. KARINA JAZMÍN VÁZQUEZ ALCANTARA

Vo. Bo.

DR. JORGE SALAS HERNÁNDEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACIÓN INER

DR. ALEJANDRO ALEJANDRE GARCÍA
JEFE DEL SERVICIO DE NEUMOLOGÍA
PEDIÁTRICA INER
ASESOR DE TESIS

DRA. MA. CECILIA GARCÍA SANCHO FIGUEROA
DEPARTAMENTO DE INVESTIGACION EN TUBERCULOSIS
ASESOR DE TESIS

Con amor a mis padres y hermano por su apoyo incondicional, consejos y cariño durante mi formación como sub especialista y como persona.

Con amor a mi abuelo por dejarme la más grande enseñanza como médico, paciente y familiar.

A mi familia por el apoyo recibido en todo momento.

Con amor a Erik, por su apoyo y cuidados en todo momento.

A mis profesores por sus enseñanzas que ayudaron a mi formación académica.

Al Dr. Alejandro Alejandro García por su apoyo en la realización de mi tesis y por sus enseñanzas para mi formación como sub especialista.

A la Dra. Margarita Salcedo por su apoyo en las clases y enseñanzas en la lectura de imágenes.

A la Dra. Ma. Silvia Lule por la oportunidad de formarme en esta Institución.

ABREVIATURAS

AMFQ	Asociación Mexicana de fibrosis quística
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero
cARN	Cadena de ácido ribonucleico
CFF	Cystic Fibrosis Foundation/Fundación de fibrosis quística
CFTR	Factor regulador de la conductancia transmembranal
EF	Exploración física
FC	Frecuencia cardiaca
FEV ₁	Volumen espiratorio forzado en el primer minuto
FQ	Fibrosis quística
FR	Frecuencia respiratoria
FVC	Capacidad vital forzada
IMC	Índice de masa corporal
INERICV	Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”
IRT	Examen del tripsinógeno inmunorreactivo
PCO ₂	Presión arterial de dióxido de carbono
PO ₂	Presión arterial de oxígeno
SDG	Semanas de gestación

	TABLA DE CONTENIDO	Página
1.0	RESUMEN	1
2.0	ANTECEDENTES	3
2.1	Epidemiología	5
2.2	Biología molecular y genética	6
2.3	Aspectos diagnósticos	8
2.4	Presentación clínica	11
2.5	Manejo terapéutico	11
2.6	Pronóstico	19
3.0	OBJETIVOS	
3.1	General	21
3.2	Particulares	21
4.0	HIPÓTESIS	22
5.0	JUSTIFICACIÓN	22
6.0	METODOLOGÍA	
6.1	Diseño del estudio	23
6.2	Lugar del estudio	23
6.3	Población de estudio	23
6.3.1.	Criterios de inclusión	23
6.3.2.	Criterios de exclusión	23
6.4.	Análisis estadístico del estudio	23

7.0	RESULTADOS	24
8.0	DISCUSIÓN	29
9.0	CONCLUSIONES	30
10.	BIBLIOGRAFÍA	31
11.	ANEXOS	33

1.0. RESUMEN

La fibrosis quística es un trastorno multisistémico hereditario, caracterizado por una alteración de las glándulas exocrinas, asociada a una elevada morbilidad y una esperanza de vida reducida.^{1,2,3} Una de las enfermedades genéticas letales más frecuentes en raza caucásica;^{1,4} con una incidencia estimada de 1 por cada 2,500 a 3,000 recién nacidos vivos,⁴ y se calcula que 1 de cada 25 personas es portadora del gen defectuoso.^{2,4,5} En 1938 era considerada como una enfermedad incurable y letal en los primeros años de vida; actualmente como una enfermedad crónica con la esperanza a tratamiento definitivo, con incremento en la supervivencia a 30 años.^{1,6}

En México, en 1982 se fundó la *AMFQ*, con el fin de dar a conocer la enfermedad y establecer un laboratorio diagnóstico.⁷ En 1995 en el INERICV, se fundó la Clínica de Fibrosis Quística para funcionar como un centro de referencia para el diagnóstico y manejo de estos pacientes. En el 2007, se crean las *Guías clínicas para el diagnóstico y tratamiento del paciente con fibrosis quística*, las cuales resumen los estándares para el manejo actual del paciente.¹

Con este estudio pretendemos conocer las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con fibrosis quística del INERICV, de 1995 al 2008, realizando un estudio observacional, descriptivo y transversal.

Ya que la fibrosis quística debería ser considerada como un problema de salud pública, pues la prevención secundaria, cobra gran importancia al intentar interrumpir la progresión de la enfermedad, mediante el tratamiento precoz en la etapa pre sintomática, lo que puede mejorar el pronóstico de la afección y aumentar la sobrevida y disminuir los costos de las hospitalizaciones por exacerbaciones y complicaciones de la enfermedad.

Se hizo una revisión de 54 expedientes de pacientes con sospecha de fibrosis quística, de los cuales únicamente se incluyeron 35 para el análisis, por cumplir con los criterios de inclusión.

Los resultados encontrados son 19 pacientes del sexo masculino (54.3%), 17.1% provenientes del DF y 17.1% de Oaxaca, el 80% un nivel socioeconómico bajo, 37.1% cuenta con antecedente de bajo peso al nacer, 23% con antecedente familiar, el 25.7% fueron diagnosticados y manejados como casos de tuberculosis y el 60% de los casos fueron diagnosticados en el INERICV, mediante la confirmación por iontoforesis en el 91.4% y el estudio genético solo se realizó en el 28.6%. El 51.4% llevo un seguimiento en el INERICV, y fallecieron el 28.6%. Con una media de edad de inicio de síntomas es de 1 año (± 1.7 años), al diagnóstico de 6.1 años (± 4.9 años), y de 7.6 años (± 5.3 años) para su atención en el INERICV. Se encontraron a su ingreso con complicaciones que sugieren encontrarse en una fase muy avanzada de la enfermedad.

Lo cual muestra un gran desconocimiento de la enfermedad, por lo que el diagnóstico se realiza cuando ya cursan con deterioro funcional importante.

2.0. ANTECEDENTES

La fibrosis quística es una enfermedad hereditaria, multisistémica, de carácter autosómica recesiva, originada por la mutación de un gen ubicado en el brazo largo del cromosoma 7, que codifica para la proteína conocida como CFTR, y su disfunción provoca la alteración del transporte iónico.^{1,2} Se caracteriza por una disfunción de las glándulas exocrinas,⁶ produciendo moco espeso y viscoso, que provoca una obstrucción de los conductos de los órganos donde se localiza, siendo el páncreas y los pulmones los órganos más comprometidos, y los que van a determinar la evolución, gravedad y mortalidad de la enfermedad.⁴

En 1936 Fanconi et al. hicieron la primera descripción y la asociaron a la fibrosis congénita del páncreas con la presencia de bronquiectasias.⁴ En 1938 Dorothy Andersen, publicó los hallazgos clínicos y anatomopatológicos, incluyendo la asociación con íleo meconial y la denominó con el nombre de *fibrosis quística del páncreas*. En 1945 Farber propuso el término de *mucoviscidosis*, por el defecto de las secreciones glandulares mucosas, que ocasionaban la obstrucción y pérdida de la función del órgano afectado. Hasta 1953 el diagnóstico se establecía con la demostración de patología pulmonar crónica e insuficiencia pancreática exocrina, pues no se contaba con herramientas de laboratorio que apoyasen la sospecha clínica. Ese mismo año, Di Sant' Agnese demostró que la causa de choque hiponatrémico, que presentaban muchos de estos pacientes durante una ola de calor que sufrió Nueva York, se debía a la elevada concentración anormal de cloro eliminada por el sudor; descubrimiento que constituyó la prueba diagnóstica más importante de apoyo; en 1959 Gibson y Cooke desarrollaron la prueba de inducción del sudor mediante iontoforesis

cuantitativa con pilocarpina y la titulación del cloro como método diagnóstico.^{1,4} En 1985 se identificó y localizó la mutación responsable, en el cromosoma 7. En 1989, Riordan et al descubrieron el gen responsable de la enfermedad conocido como CFTR y se demostró la mutación más común: $\Delta F508$, aunque hoy se sabe que existen más de 1,300 mutaciones para este gen.^{3,4} En 1997, se estableció el consenso para el diagnóstico de las formas atípicas, las cuales se consideraban infrecuentes, pero posibles; en las cuales se encontraban normales los electrolitos en sudor, debido al enorme número de mutaciones.⁶

En México, en 1982 se fundó la *AMFQ*, institución privada, por iniciativa del Ing. Antonio Gutiérrez Cortina, con el fin de dar a conocer la enfermedad, establecer un laboratorio de diagnóstico, apoyar en su tratamiento a niños de escasos recursos y capacitar al personal médico y de salud. En 1984 se estableció el primer laboratorio para diagnóstico con cumplimiento de las normas internacionales establecidas por la CFF. En 1986 se implementó un programa en la *AMFQ* con 5 áreas de acción: diagnóstico, apoyo al paciente, apoyo a la investigación, educación médica y difusión, y creación del centro nacional de referencia. Y en 1993 se inició un programa de biología molecular, al cual le da continuidad la *AMFQ*.⁷

En 1995 en el INERICV, se fundó la Clínica de Fibrosis Quística para funcionar como un centro de referencia para el diagnóstico y manejo de estos pacientes. Actualmente se reconoce la importancia de determinar las características clínicas y epidemiológicas de estos pacientes, para poder otorgar y mejorar la atención multidisciplinaria que requieren.

2.1. Epidemiología

Se ha descrito en todos los grupos étnicos, con una incidencia estimada en raza caucásica en 1 por cada 2,500-3,000 recién nacidos vivos y 1 de cada 25 individuos será portador sano de la mutación;⁵ en la población americana de raza negra se estima en 1 por cada 17,000 y en raza blanca 1 por cada 1,900-2500, equivalente a 300 casos por año; en América Latina pocos países han descrito estudios sobre la incidencia en sus poblaciones.^{3,4}

En México no existe una incidencia real, pero Orozco y cols., establecieron una alta heterogeneidad genética, por la composición étnica compleja y por el patrón genotípico predominante. Era considerada como una enfermedad inexistente o muy poco frecuente, hasta que en 1980, el Dr. López Corella reportó 32 casos de 3260 autopsias, para una incidencia del 1%; únicamente 7 de estos se diagnosticaron en vida y 27 de los fallecimientos fueron antes del segundo año de vida. Se considera que anualmente nacen 400 niños con FQ y se estima que 1 de cada 40 individuos será portador. Solo el 15% de estos recién nacidos van a tener acceso a un diagnóstico adecuado, mientras que el resto fallecerá antes de los 4 años sin diagnóstico, y cerca de 6000 niños con FQ se encuentran sin tratamiento especializado.¹ En la AMFQ actualmente se tienen registrados 1380 pacientes, de los cuales se atienden directamente en ésta institución 680 y los restantes son referidos a otras instituciones de salud.⁷

2.2. Genética y biología molecular.

En 1980, en un estudio coordinado por Tsui en Toronto y por Collins en Michigan, se logró secuenciar el cADN del gen de la FQ, localizado en la banda q31 del cromosoma 7, al que se denominó CFTR y caracterizaron la mutación más frecuente de este gen, que es la $\Delta F508$.^{4,5} Esta proteína se expresa en los tejidos de pulmón, páncreas, glándulas sudoríparas, intestino, hígado, mucosa nasal, glándulas salivales y tracto reproductivo, lo que explica la expresión clínica del individuo afectado.⁵ En la actualidad se han descrito más de 1,300 mutaciones y alrededor de 200 polimorfismos;^{4,5} y cada mutación se asocia a diferente expresión de la enfermedad o fenotipo y la frecuencia de las mutaciones varía entre los diversos grupos étnicos. Por ejemplo, la mutación $\Delta F508$ tiene una frecuencia del 70 % en la población caucásica y del 34 – 41% en la población mexicana, reportada por Flores – Martínez y Orozco y cols., respectivamente; este rango se menciona, ya que los estudios realizados en diferentes regiones mostraron una frecuencia del 50% en la región Norte, 34.4% en el Occidente y 40.7% en el Centro.^{1,5} La segunda mutación más frecuente en México, es la G542X (6.18%), la $\Delta I507$ y la S549N con un 2.57% cada una y finalmente la N1303K, presente en el 2.06%.¹ Debido a la enorme heterogeneidad de la población mexicana, solo se logra identificar el 62.8% de las mutaciones, mencionándose que nuestra población es una de las que ha mostrado mayor número de mutaciones (35 diferentes), incluso 7 de ellas se documentaron por primera vez en México: 2055de19→A, 1924de17, W1098C, 846delT, P750L, 4160insGGGG y 297-IG→A.^{1,5} Los individuos que portan un alelo CFTR normal y uno mutado en el brazo largo del cromosoma 7, se denominan portadores y son asintomáticos,¹ para presentar la enfermedad se necesita de la mutación de ambos alelos.⁴

Los defectos funcionales de la proteína CFTR, según la mutación, se agrupan en V clases.^{1,4,8}

I	No hay producción de la proteína CFTR	Se produce una proteína truncada por terminación prematura de la transcripción del ARNm, resultando en una proteína inestable o que no se expresa	G542X, R553X y W1282X	Fenotipo grave
II	Procesamiento defectuoso de la proteína	Se producen proteínas anormales que no pueden ser procesadas, siendo atrapadas y degradadas de manera prematura (defecto en el tráfico)	ΔF508 y N1303K	Fenotipo grave
III	Regulación defectuosa del canal de cloro	Se afectan los dominios de unión a nucleótidos de la proteína o no hay una regulación adecuada para iniciar la apertura de los canales de cloro	G551D	Fenotipo grave e insuficiencia pancreática
IV	Transporte defectuoso de la corriente de cloro	La proteína llega y logra activar el canal de cloro, pero hay disminución en la conductancia del ion	R347P, R117H, A455E y R334W	Fenotipo leve con suficiencia pancreática
V	Reducción de la síntesis de ARNm	Disminución de la cantidad de proteína funcional por un acoplamiento anormal o alternativo	3849-+10kbC-T	Fenotipo leve y suficiencia pancreática

Estableciéndose estas clases funcionales, se pueden entender las alteraciones epiteliales y así establecer relaciones genotipo-fenotipo, para desarrollar nuevos tratamientos dirigidos, además de considerar que las mutaciones pueden tener características de una o más clases funcionales;¹ lo que se correlaciona con la gravedad de la alteración pancreática y el grado en la anormalidad del cloro en sudor, pero no así en la afectación pulmonar, la cual probablemente se asocia a las modificaciones genéticas y factores ambientales.²

Por la gran variedad de mutaciones y de fenotipos se ha propuesto recientemente que existen genes modificadores, que participan en la gravedad del cuadro clínico, lo cual permite que las manifestaciones clínicas varíen inclusive entre hermanos que comparten el mismo ambiente.⁵ Se requiere una mutación grave homocigota o 2 mutaciones graves para expresar un fenotipo grave.³ Así, el análisis molecular es fundamental para el diagnóstico preciso, el pronóstico, la prevención y el tratamiento oportuno.⁵

2.3. Aspectos diagnósticos

Aproximadamente entre 50 al 75% de los casos se diagnostican en los primeros años de vida, variando el tipo de presentación clínica en relación con la edad y curso evolutivo natural. Se considera que solo el 10% se diagnostica hasta la adolescencia o a principios de la edad adulta.⁴

El diagnóstico es fundamentalmente clínico, por lo que la presencia de uno o más criterios clínicos, hacen la sospecha diagnóstica, la cual deberá ser confirmada y éstas son:^{1,3,9}

<p>Enfermedad sinopulmonar crónica</p>	<p>colonización/infección persistente por patógenos como Staphylococcus aureus, Pseudomona aeruginosa, Haemophilus influenzae no tipificable, Burkholderia cepacia y Stenotrophomonas maltophilia</p> <p>tos crónica y producción de esputo</p> <p>anormalidades persistentes en la radiografía de tórax (bronquiectasias, atelectasias, infiltrados y sobredistención)</p> <p>sibilancias y atrapamiento de aire</p> <p>evidencia de obstrucción en las pruebas de función respiratoria</p> <p>anormalidades radiológicas y tomográficas de los senos paranasales</p> <p>pólipos nasales</p> <p>Acropaquias</p>
<p>Anormalidades gastrointestinales y nutricionales</p>	<p>intestinales: íleo meconial, síndrome de obstrucción intestinal distal, prolapso rectal</p> <p>pancreáticas: insuficiencia pancreática, pancreatitis recurrente</p> <p>hepáticas: enfermedad hepática crónica con evidencia clínica o histológica de cirrosis biliar focal o cirrosis multilobular</p> <p>nutricionales: desnutrición proteico calórica, hipoproteinemia y edema, complicaciones secundarias a deficiencia de vitaminas liposolubles.</p>
<p>Síndromes perdedores de sal</p>	<p>depleción aguda de sal</p> <p>alcalosis metabólica</p>
<p>Anormalidades urogenitales</p>	<p>azoospermia obstructiva</p>

Los criterios establecidos por la CFF para realizar el diagnóstico son:^{1,3}

- a) elevación de los niveles de cloro o sodio en sudor;
- b) enfermedad pulmonar obstructiva crónica;
- c) insuficiencia pancreática exocrina;
- d) historia familiar positiva.

El diagnóstico se confirma al demostrar disfunción del CFTR mediante:¹

- a) dos pruebas de sudor en días alternos (gold standard)
- b) identificar la mutación de CFTR en ambos alelos
- c) incremento en la diferencia en el potencial transepitelial de membrana nasal

La disponibilidad de estos estudios ha permitido expandir el conocimiento sobre el amplio espectro clínico de la enfermedad para detectar casos leves o de presentación atípica. Un 2% de los individuos con FQ tienen un fenotipo leve con cifras de cloro en sudor normales, por lo que en individuos con cuadro clínico sugestivo y con prueba dudosa o negativa, se deberá considerar como un caso atípico y se recurrirá a los estudios alternativos para el diagnóstico.^{1,10} En éstas formas, se considera que el 10% no se diagnostica antes de los 10 años y no es infrecuente el diagnóstico incluso en la edad adulta.⁶

Existen pruebas prenatales para detectar FQ, las cuales no son habituales, pero se pueden realizar desde la 10-12 SDG, tomando muestras del vello coriónico; la otra es el ultrasonido fetal, en el cual se observa el intestino hiperecogénico, de los cuales el 6% tienen una trisomía y el 4% FQ;⁸ por lo que al nacimiento se deberán realizar pruebas confirmatorias. También se puede realizar la determinación de la concentración sérica de TIR, la cual se encontrará más alta en los recién nacidos con FQ, en el tamiz metabólico ampliado.³

Lo que permite un diagnóstico antes de que aparezcan los síntomas, lo que representa en México una oportunidad de mejorar el subdiagnóstico y la morbilidad de FQ, ya que la literatura menciona que si el diagnóstico se realiza con los métodos tradicionales, en un paciente con síntomas de FQ, cerca de la mitad van a presentar desnutrición severa y muchos de ellos ya cursan con enfermedad respiratoria crónica, al momento de confirmar la sospecha diagnóstica.¹⁰

2.4. Presentación clínica

El fenotipo está caracterizado por un amplio rango de anormalidades que involucran varios órganos y sistemas; las cuales pueden estar presentes desde etapas muy tempranas de la vida y persistir a lo largo de ella, ser intermitentes o desarrollarse tardíamente.¹

Las características específicas del cuadro clínico o fenotipo, dependen del genotipo y del tiempo de evolución,² evidenciándose la compleja relación entre genotipo-fenotipo, especialmente en la función pancreática y no así en el componente pulmonar de la enfermedad, que es el más variable y menos predecible basándose únicamente en el genotipo.³

En el 90% de los pacientes se presenta el fenotipo clásico con enfermedad pulmonar obstructiva progresiva, insuficiencia pancreática exocrina, elevación de los niveles de cloro y sodio en sudor e infertilidad masculina.^{1,5} Pero puede haber manifestaciones poco frecuentes o atípicas, que muchas veces pasan inadvertidas. Aún así, el 95% de los

pacientes que sobreviven el periodo neonatal, tienen como principal causa de morbimortalidad la patología pulmonar.¹

La triada clásica de presentación: enfermedad pulmonar obstructiva progresiva crónica, con infección de patógenos respiratorios en una secuencia dependiente de la edad; insuficiencia pancreática exocrina; elevación de los niveles de cloro en sudor.^{1,2,3} Sin embargo, es una enfermedad extremadamente pleomórfica, por lo que los primeros síntomas y la edad de presentación pueden variar ampliamente de un individuo a otro. De ésta forma, los pacientes homocigotos para mutaciones clase I y II, generalmente presentan insuficiencia pancreática grave y signos clínicos respiratorios tempranos. Algunos pacientes experimentan, independientemente de un diagnóstico temprano y tratamiento apropiado, una rápida progresión de su enfermedad, mientras que otros tienen un curso más favorable y alcanzan la vida adulta.¹

En las vías aéreas superiores, casi todos los pacientes presentan sinusitis crónica; y hasta el 30% van a desarrollar pólipos nasales, que además tienen una alta tasa de recidiva.⁶

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad pulmonar crónica son variables en su edad de inicio, intensidad y forma de presentación; siendo ésta la mayor causa de morbimortalidad en el paciente. Los signos clínicos son atribuidos a las anomalías secretoras de fondo (un moco espeso, reducción del aclaramiento mucociliar, congestión de la vía aérea, tos, disnea). Otros signos son resultado de mecanismos de defensa secundarios (hiperrespuesta inflamatoria e inmune a nivel local).¹

Los individuos afectados rara vez manifestarán síntomas respiratorios durante el periodo de recién nacido, aunque los menores de 6 meses de edad ya pueden mostrar taquipnea, sibilancias, incremento del trabajo respiratorio, sobredistensión del tórax, atelectasias y tos intermitente. En los dos primeros años de vida es cuando inicia la infección bacteriana en los espacios peri y endobronquiales, evolucionando con neumonías recurrentes, causadas por *Haemophilus influenzae* y por *Staphylococcus aureus*. En la medida que aumenta el daño pulmonar, la tos se hace progresiva, productiva, con remisiones y exacerbaciones, taquipnea y tiraje. En la etapa escolar, 95% presentan síntomas y signos respiratorios continuos y persistentes, se establece la colonización por *Pseudomona aeruginosa*.⁶ El signo de mayor importancia es la supuración pulmonar, con cambios graves en la radiografía de tórax: sobredistensión, bronquiectasias, atelectasias, consolidaciones, fibrosis, enfisema y bulas. En las pruebas de función pulmonar, al inicio se presenta un patrón obstructivo de la vía aérea pequeña, sin embargo, conforme avanza el padecimiento, las pruebas revelan un patrón mixto.¹ Se ha observado que hay un deterioro del volumen residual y el FVC₂₅₋₇₅ con relación a la edad del paciente.^{6,10} Las complicaciones pulmonares son: aspergilosis broncopulmonar alérgica(5%), neumotórax(5%), hemoptisis masiva(7%), atelectasias, infección por micobacterias atípicas. En etapas avanzadas se van a presentar las bulas, bronquiectasias, hipertensión arterial pulmonar y core pulmonale. Muchas de estas pueden considerarse como parte de la evolución natural de la enfermedad en los adolescentes y adultos.^{1,2} Las infecciones persistentes son la principal causa de muerte entre la primera y la cuarta décadas de la vida.⁵

La enfermedad digestiva es la segunda causa de morbilidad, sobre todo en menores de 6 años con insuficiencia pancreática exocrina, representando la principal causa de desnutrición. Se considera que la manifestación más temprana está relacionada con la insuficiencia pancreática exocrina, presente en aproximadamente 85% de los enfermos, ya que la afectación del páncreas, comienza en la vida fetal, entre la 28 y 32 SDG.²

Las mutaciones de clase IV y V van a cursar con suficiencia pancreática, siendo la complicación más frecuente en estos pacientes, la pancreatitis recurrente, en aproximadamente un 15%. Del 10-20% de los recién nacidos vivos presenta íleo meconial, en la región distal del intestino, como primera manifestación de la enfermedad,^{3,9} por insuficiencia enzimática temprana, cursando con o sin peritonitis secundaria a perforación; también cursan con ictericia prolongada(50%), secundaria a colestasis, la cual se resuelve espontáneamente entre los 2 y 3 meses.⁹ En el primer año de vida, las evacuaciones son abundantes, grasosas, adherentes y fétidas, cursan con falla para crecer y diferentes grados de desnutrición. Otros signos importantes son el prolapso rectal, que se presenta en un 20% de los pacientes, entre los 2 y 4 años de edad; y la deficiencia de vitaminas liposolubles, secundaria a la insuficiencia pancreática.³ En la etapa escolar se presenta el síndrome de obstrucción intestinal distal: que se caracteriza por dolor abdominal recurrente, constipación y vómitos.^{1,5} En el 25% se ha encontrado afección a nivel hepato-biliar; pero la enfermedad es silente en la mayoría, poniéndose de manifiesto cuando se presentan las complicaciones;² pueden desarrollar colelitiasis, secundaria a obstrucción del conducto biliar común; infiltración grasa, lo que va a provocar hepatomegalia y distensión abdominal.¹ Del 2-15% desarrolla cirrosis biliar focal, que con frecuencia se manifiesta con hipertensión portal, várices esofágicas y raramente con insuficiencia hepática.^{2,5,6}

El 5% va a desarrollar diabetes insulino dependiente, secundario a la destrucción de las células productoras de insulina, la cual suele aparecer en la segunda década de la vida, con un pico de edad de comienzo entre los 15 a los 24 años; considerada como la forma más frecuente de diabetes insulino dependiente no autoinmune.^{2,3} Por la desnutrición, van a presentar un desarrollo insuficiente con retardo en la ganancia de peso y estatura.³

El 99% de los varones presentan infertilidad por azoospermia, por atrofia o ausencia de los conductos deferentes, epidídimo y vesículas seminales, pero con una espermatogénesis normal. En la mujeres la infertilidad va de un 3 a 5%, por alteraciones en el moco cervical, amenorrea o ciclos anovulatorios secundarios al estado nutricional y gravedad del padecimiento, sin embargo, pueden concebir y tener hijos sanos.^{3,5}

La evaluación clínica o de seguimiento clínico se realiza mediante la puntuación de Shwachman y Kulczycki, la cual se puede realizar con la exploración física y la radiografía de tórax.⁴

Categoría	Puntos	Actividad general	Examen físico	Nutrición
Excelente (64-75)	25	Normal. Juega a la pelota. Va a la escuela regularmente.	Normal. Sin tos. FC y FR normales. Pulmones limpios. Postura correcta.	Peso y talla arriba del percentilo 25. Evacuaciones formadas. Buen tono y masa muscular.
Bueno (53-63)	20	Falta de resistencia y cansancio al final del día. Buena asistencia a la escuela.	Tos rara vez. FC y FR normales en reposo. Ausencia de hipocratismo digital. Auscultación sin ruidos agregados.	Peso y talla entre percentilo 15-25. Evacuaciones levemente anormales. Tono y masa muscular regulares.
Leve (41-52)	15	Descanso voluntario durante el día. Cansancio fácil con el esfuerzo físico. Regular recurrencia a la escuela.	Tos ocasional, al levantarse. FR ligeramente elevada. Comienzo de hipocratismo digital. Respiración ruda y algunos estertores.	Peso y talla arriba del percentilo 3. Evacuaciones anormales, abundantes y escasamente formadas. Distensión abdominal mínima. Tono y masa muscular disminuidas.
Moderado (30-40)	10	Disneico con paseos cortos. Descansa gran parte del día. Maestra domiciliaria.	Tos frecuente, usualmente productiva. Retracciones intercostales. Deformidad torácica. Crepitantes usualmente presentes. Hipocratismo digital ++ a +++. Enfisema moderado	Peso y talla debajo del percentilo 3. Evacuaciones desligadas, voluminosas y malolientes. Distensión abdominal leve a moderada. Músculos flácidos y masa muscular reducida.
Severo (<29)	5	Ortopédico. Generalmente en silla de ruedas o cama.	Tos severa. Taquipnea y taquicardia. Semiología pulmonar muy anormal. Insuficiencia cardiaca derecha. Hipocratismo digital +++ a ++++.	Desnutrición marcada. Abdomen protuberante. Prolapso rectal. Evacuaciones voluminosas, malolientes, frecuentes y grasosas.

Para completar la valoración clínica con el grado de compromiso pulmonar se ha utilizado la escala radiológica de Brasfield, la que valora los hallazgos: atrapamiento aéreo, sombras lineales, lesiones nódulo quísticas, consolidaciones e impresión de la gravedad.⁴

Categoría	Definición	Puntaje
Atrapamiento aéreo	Hiperinsuflación pulmonar generalizada con protrusión del esternón, aplanamiento del diafragma o cifosis torácica.	5. 4. ausente 3. 2. gravedad 1. en aumento 0.
Engrosamiento peribronquial	Densidades lineales por engrosamiento peri bronquial; pueden verse como líneas de densidad paralelas, a veces ramificándose, otras como densidades circulares.	5. 4. ausente 3. 2. gravedad 1. en aumento 0.
Lesiones quístico nodulares	Densidades pequeñas redondeadas y múltiples, de 0.5cm de diámetro (o mayores), con centros radio lúcidos o radiopacos (no relacionados con los habituales del hilio): son nódulos confluentes no clasificados como lesiones grandes.	5. 4. ausente 3. 2. gravedad 1. en aumento 0.

Estos puntajes clínicos permiten cuantificar la severidad de la enfermedad en el paciente, evaluar la respuesta al tratamiento y establecer su pronóstico.⁹

2.5. Manejo terapéutico

Los objetivos del tratamiento son la prevención y tratamiento de la enfermedad pulmonar, del déficit nutricional y de las complicaciones.⁹ Generalmente se prescriben suplementos de enzimas pancreáticas, vitaminas liposolubles, fisioterapia torácica y tratamiento profiláctico con antibióticos.⁵ La elección del antibiótico resulta especialmente difícil, porque pueden estar infectados por múltiples patógenos y con una elevada resistencia.¹¹ El estado nutricional del paciente tiene una gran importancia en la supervivencia a largo plazo y en la función pulmonar, ya que restablece los depósitos energéticos mejorando la capacidad para el ejercicio, la fuerza de los músculos respiratorios y la respuesta frente a las infecciones respiratorias.^{3,9} En caso de enfermedad respiratoria terminal y core pulmonale, el trasplante pulmonar es la mejor alternativa, lo cual logra un incremento sustancial en la calidad de vida del paciente.⁵

El incremento en la supervivencia permite que lleguen a la edad adulta, lo cual significa que todos los médicos y no únicamente los pediatras, deben conocer el padecimiento y el manejo a nivel respiratorio, gastrointestinal, pancreático y las complicaciones en la reproducción.¹¹ Hasta la fecha no existe un tratamiento definitivo, sin embargo, el conocimiento de las bases moleculares de su fisiopatología ha permitido diseñar nuevas estrategias para intentar restablecer la función de la proteína.⁵ Entre los tratamientos experimentales, se está intentando el estímulo farmacológico de la CFTR, para conseguir la mejor función posible de este canal defectuoso; por otro lado, la terapia génica consigue que se exprese un gen sano en células FQ.⁶

2.6. Pronóstico

El genotipo y la función pancreática, son factores intrínsecos, que influyen claramente en la evolución del deterioro de la función pulmonar, lo cual predice su pronóstico.¹⁰ La mayoría de los pacientes tienen un deterioro insidioso y la velocidad de progresión de la enfermedad es variable; ya que algunos van a presentar infecciones respiratorias frecuentes y su deterioro es rápido. La evolución desigual de la enfermedad respiratoria se debe al genotipo y su asociación con los tratamientos prescritos, el cumplimiento de estos, el tipo de infecciones y los factores ambientales.¹²

La infección por *Pseudomona aeruginosa* tiene mayor relación con la lesión pulmonar que la edad, pues al ser colonizado el paciente, es difícil su erradicación y las exacerbaciones son más frecuentes. Observándose un incremento en las exacerbaciones y hospitalizaciones después de sus primeros 10 años de vida,¹³ lo cual también se relaciona con una menor supervivencia.¹⁰ La obstrucción de la vía aérea, la infección respiratoria y la inflamación, son las causas de la destrucción progresiva del parénquima pulmonar, lo que produce una insuficiencia respiratoria grave en las fases terminales de la enfermedad. Las pruebas de función pulmonar permiten detectar cambios agudos, respuesta a tratamiento, evolución y establecer un pronóstico.¹²

La prevención secundaria cobra gran importancia al intentar interrumpir la progresión de la enfermedad, mediante el tratamiento precoz en la etapa pre sintomática, lo que puede mejorar el pronóstico de la afección y aumentar la supervivencia.³

En 1940 la esperanza de vida era de 4 años, en los últimos 25 años, la sobrevivencia de estos pacientes ha incrementado de manera dramática, reportándose para el año 2001 en países desarrollados, una expectativa de vida de aproximadamente 35 años, mientras que en países en desarrollo es de 8 años^{1, 5, 13} y se espera su incremento a los 50 años en niños nacidos a partir del 2000, cifras muy lejanas a las alcanzadas en la población mexicana o países de Latinoamérica. Se ha observado una menor sobrevivencia en pacientes femeninos que en masculinos, aún se desconoce la causa.¹¹

El trasplante pulmonar ofrece mejoría en la calidad de vida, no un incremento en la sobrevivencia, observándose que el 80% sobrevive un año posterior al trasplante, mientras que a los 5 años sobrevive aproximadamente el 60%.¹¹

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo general:

Determinar las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con fibrosis quística, que acuden para su diagnóstico y tratamiento al INERICV.

3.2. Objetivos específicos

- a) Describir a la población pediátrica de fibrosis quística del INERICV
- b) Evaluar el retraso en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con fibrosis quística, evaluando los siguientes intervalos: intervalo en días entre la aparición de síntomas y el diagnóstico confirmado; el intervalo en días entre la aparición de síntomas y el ingreso al INERICV; el intervalo en días entre el diagnóstico y su atención en el INERICV por ser pacientes referidos; el intervalo en días de la aparición de síntomas y su defunción y el intervalo en días del diagnóstico a la defunción.
- c) Evaluar el antecedente de hospitalizaciones previas, antecedente de bajo peso al nacer, estado nutricional, insuficiencia hepática y complicaciones al momento del diagnóstico
- d) Evaluar la función pulmonar al diagnóstico, mediante espirometría y gasometría
- e) Evaluar la gravedad de la enfermedad al momento del diagnóstico
- f) Evaluar cuantos pacientes con FQ fueron diagnosticados y tratados como casos de tuberculosis.
- g) Descripción de microorganismos patógenos aislados al momento del diagnóstico

4.0. HIPÓTESIS

La mayoría de los pacientes llegan en fases terminales de la enfermedad al INERICV, ya que el diagnóstico se sospecha tardíamente y su manejo se retrasa, lo cual lleva al paciente a un deterioro clínico y funcional muy importante.

5.0. JUSTIFICACIÓN

La fibrosis quística debería ser considerada como un problema de salud pública, ya que la prevención secundaria, cobra gran importancia al intentar interrumpir la progresión de la enfermedad, mediante el tratamiento precoz en la etapa pre sintomática, lo que puede mejorar el pronóstico de la afección y aumentar la sobrevida. Esto disminuye a su vez los costos de las hospitalizaciones por exacerbaciones y complicaciones de la enfermedad.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1. Diseño del estudio

Estudio observacional, descriptivo, transversal.

6.2. Lugar del estudio

Clínica de fibrosis quística del INERICSV, como centro nacional de referencia para diagnóstico y tratamiento de enfermedades respiratorias.

6.3. Población de estudio.

Se revisaron todos los expedientes clínicos de los pacientes con sospecha de fibrosis quística, atendidos en el INERICV a partir de 1995 hasta el año 2008.

6.3.1. Criterios de inclusión
6.3.1.1. Ambos sexos
6.3.1.2. Edad menor a 18 años al momento del diagnóstico.

6.3.1.3. Pacientes con sospecha de fibrosis quística

6.3.2. Criterios de exclusión.
6.3.2.1. Diagnóstico no confirmado

6.4. Análisis estadístico del estudio.

Para describir a la población de estudio se utilizaron medias, desviación estándar, mediana y rango para las variables cuantitativas. Para las variables categóricas se utilizaron proporciones.

7.0 RESULTADOS

En la tabla 1 se muestran las características de los pacientes pediátricos con fibrosis quística. La mayor proporción de pacientes fue del sexo masculino (54.3%), la mayoría provenía del Distrito Federal (17.1%) y de Oaxaca (17.1%), le continúa el estado de México (14.3%) y Veracruz (14.3%). El 80% de los pacientes tienen una clasificación de nivel socioeconómico de 1x, lo que significa que no pagan y que no son derechohabientes de ninguna institución, contando con recursos económicos limitados. Los antecedentes de bajo peso al nacimiento se encontró en el 37.1% y el de familiar con fibrosis quística es del 23%, lo que muestra la importancia de los antecedentes para realizar una sospecha diagnóstica de fibrosis quística. El 25.7% de los pacientes con fibrosis quísticas fueron diagnosticados y manejados como casos de tuberculosis, lo cual significa un error diagnóstico importante y que va a repercutir en la evolución, supervivencia y calidad de vida del paciente. En el INERICV se realizó el diagnóstico en el 60% de los casos de los pacientes referidos por neumonías de repetición, pero sin sospecha diagnóstica. En el 91.4% de los pacientes se confirmó el diagnóstico mediante la iontoforesis para la determinación de cloro en sudor, el 8.6% se reportó como dudoso, para lo cual se cuenta con otras pruebas para su confirmación, como el estudio genético, el cual se realizó en el 28.6% de los pacientes, pero no se cuenta con el resultado de la mutación de ninguno, ya sea, por no encontrarse el resultado por escrito en el expediente y en dos de los pacientes por no poderse tipificar la mutación.

De los pacientes con diagnóstico en el INERICV, el 9.5% falleció en la hospitalización para protocolo de estudio y del 51.4% que llevo un seguimiento de su enfermedad en el INERICV, fallecieron el 28.6%; lo cual implica que el paciente al ser referido ya tiene una evolución de la enfermedad hacia el deterioro funcional muy importante.

En la tabla 2 se observa que la media de edad de inicio de síntomas para sospechar de fibrosis quística es de 1 año (± 1.7 años), pero la media de edad al diagnóstico es de 6.1 años (± 4.9 años), y la media de edad al acudir al INERICV a solicitar atención es de 7.6 años (± 5.3 años), con lo cual se observa el gran retraso en su diagnóstico y su envío a un tercer nivel para iniciar su manejo multidisciplinario, pues la media para los años transcurridos entre el inicio de síntomas al diagnóstico es de 5.1 años (± 4.2 años); la media de los años transcurridos del inicio de síntomas a su defunción es de 8.5 años (± 5.9 años), con una edad media al momento de la defunción de 12.5 años (± 8.3 años), lo cual de manera indirecta nos muestra la sobrevida en nuestra población (tabla 2). Los pacientes con fibrosis quística tiene una media de hospitalizaciones previas al diagnóstico de 3.3 (± 2.5), de las cuales la media por neumonías es de 2.4 (± 2.2), lo que apoya las neumonías de repetición y la falta de pericia para la referencia oportuna para su correcto estudio y diagnóstico.

En la tabla 3 se muestran las características clínicas de los pacientes a su ingreso para protocolo de estudio, encontrando a la población en un grado de desnutrición severo, ya que la media del IMC de los pacientes es de 13.8 (± 2.4), lo cual también compromete la sobrevida del paciente, a pesar de esto, la albúmina parece no estar afectada, ya que se encuentra una media de 3.8 (± 0.5), lo cual explique probablemente que es aguda la

desnutrición y que aún tienen la forma de compensar la evolución de la enfermedad al momento del diagnóstico; también cursaban con un síndrome de mala absorción, lo que explica el estado nutricional, pues los triglicéridos séricos de manera indirecta muestran la gran pérdida de estos por heces, ya que la media de los niveles séricos fue de 93.9 (± 36.9). Los niveles séricos de colesterol también muestran de manera indirecta una disfunción hepática de estos pacientes, al encontrar una media de 116.8 (± 33.4). También al valorar su estado metabólico por gasometría se encontró que cursan con una alcalosis metabólica compensada, con una media del pH de 7.4 (± 24.3) y una media de HCO₃ de 24.3mgdL (± 6.0 mmDL); a nivel respiratorio se encontró que cursaban con una hipoxemia grave, pues la media de la PO₂ fue de 35.3mmHg (± 15.9 mmHg), pero al parecer sin hipoventilación, ya que la media de PCO₂ fue de 35.3mmHg (± 10.9 mmHg), lo cual muestra de manera indirecta el gran daño pulmonar y explica las complicaciones con las que cursaban al momento de su diagnóstico.

Mediante la espirometría se mostró que la mayoría de los pacientes cursaron con datos de obstrucción al momento de su diagnóstico, pues la media de la relación de FEV₁/FVC es de 75.4 y la media del FEV₁ es de 52, lo que sugiere una obstrucción moderada, pero también cursaron con una FVC baja, pues la media es de 62.6 (± 25.2), lo cual sugiere que cursan con una disminución de sus volúmenes pulmonares, por lo que se requería de una pletismografía para demostrar si era un componente de obstrucción puro o ya cursaban también con un patrón restrictivo, lo cual determinaría una mayor gravedad de la enfermedad, pues se sospecharía de una lesión muy importante del parénquima pulmonar por las infecciones de repetición.

La tabla 4 muestra la sintomatología predominante en la población de estudio, siendo los de mayor importancia los siguientes: tos crónica (100%), síndrome supurativo (80%), disnea (77%), esteatorrea (63%) y falla de medro (60%), los cuales a pesar de ser síntomas muy inespecíficos, si podrían hacer sospechar al clínico de primer o segundo nivel, la necesidad de su referencia tercer nivel para su estudio. A su exploración física los signos mas relevantes fueron las acropaquias (80%) y la cianosis (62.9%).

En la tabla 5 se muestran las complicaciones halladas en los pacientes al momento del diagnóstico, siendo las de mayor relevancia las siguientes: core pulmonale (100%), sinusitis (97%) y HAP (80%), lo cual también refleja la gravedad de la enfermedad al diagnóstico. El 28.6% de los pacientes atendidos en el INERICV fallecieron y de estos el 70% fue secundario a Sepsis y el 30% secundario a insuficiencia respiratoria por la gran destrucción del parénquima pulmonar.

En la tabla 6 se muestra la gravedad de la enfermedad al momento de su ingreso al INERICV, por diversas escalas: por hallazgos en la radiografía de tórax, se encontró el 60% en un estado moderado y el 34.3% en un estado grave; por evaluación del VEF1, el 55.6% en un estado grave y el 16.7% en un estado moderado; y evaluada por los niveles de PO₂, el 45.5% en un estado grave y el 36.4% en un estado moderado; lo cual confirma que los pacientes llegan en etapas terminales de la enfermedad, por lo que ya no podemos mejorar su sobrevida y calidad de vida.

La tabla 7 muestra los gérmenes que habían ya colonizado y/o infectado la vía aérea del paciente con fibrosis quística al momento de su ingreso al INERICV, tanto en expectoración como el lavado bronquioloalveolar; este último se realizó para recabar la muestra de las secreciones en aquellos pacientes incapaces de expectorar por la edad, o por falta de aislamiento en expectoración. En la expectoración se aisló en el 35% *S. aureus* y *P. aeruginosa*, por separado, y en el 20% la asociación de *P. aeruginosa* y *S. aureus*; en LBA se aisló en el 47% *P. aeruginosa*, 17.6% la asociación de *P. aeruginosa* y *S. aureus* y *Aspergillus* también en el 17.6%. Lo cual apoya aún más el mal pronóstico de estos pacientes a su llegada al INERICV, pues la erradicación de *P. aeruginosa* si no se logró al inicio de la colonización de la vía aérea, es casi imposible, lo cual se asocia a exacerbaciones recurrentes y con mayor lesión del parénquima pulmonar, con lo cual la evolución al deterioro es irreversible.

8.0. DISCUSIÓN

La fibrosis quística es una enfermedad con muy mal pronóstico en México o países de Latinoamérica, ya que es una entidad poco sospechada y que se puede enmascarar por las características propias de la población, por presentar un alto grado de desnutrición e infecciones de vías aéreas de repetición como complicación, por lo que se realiza el diagnóstico con mayor frecuencia en edad escolar y una vez que ya presenta complicaciones propias a la evolución de la enfermedad, por falta de un diagnóstico oportuno y un manejo de todas las alteraciones multisistémicas que se presentan en estos pacientes. En la literatura se menciona que entre el 50 al 75% de los pacientes son diagnosticados antes del año de edad,^{3,4} pero en nuestra población se observa que la media de edad de diagnóstico es a los 6.1 años, a pesar de una media de edad de inicio de síntomas desde el año de edad, lo cual muestra la baja sospecha de fibrosis quística en los servicios de atención primaria, lo cual empobrece su pronóstico. Por lo cual debería ser considerada la fibrosis quística como un problema de salud pública, pues su prevención secundaria, cobra gran importancia al intentar interrumpir la progresión de la enfermedad, mediante el tratamiento precoz en la etapa pre sintomática, lo que puede mejorar el pronóstico de la afección y aumentar la sobrevida, además de disminuir los costos y número de hospitalizaciones por exacerbaciones y complicaciones de la enfermedad. En una revisión del 2004,³ los síntomas respiratorios lo presentan solo el 50.5% en contraste con lo observado en nuestra población, los cuales son mayores al 70%, la insuficiencia pancreática no fue estudiada en nuestra población, pero se relaciona de manera indirecta con la esteatorrea y en ambos grupos es aproximadamente en el 60%

9.0. CONCLUSIONES

Actualmente se reconoce la importancia de determinar las características clínicas y epidemiológicas de estos pacientes, para poder otorgar y mejorar la atención multidisciplinaria que requieren.

La sobrevida en países desarrollados supera los 30 años, pero en nuestra población la media de edad de fallecimiento es a los 12.5 años, con una media de sobrevida a partir del diagnóstico de 8.5 años, lo cual se apega a la sobrevida reportada en países en desarrollo.

Es importante señalar la importancia de que los médicos de los servicios de salud, consideren a la fibrosis quística como un posible diagnóstico en niños desnutridos, talla baja, infecciones recurrentes de las vías aéreas superiores o neumonías recurrentes, que no responden a tratamiento antituberculosis o que presentan cuadros enterales y deshidratación de manera recurrente. Lo cual podría ser difundido mediante la página electrónica del INERICV, además de la formación nuevamente de la clínica de fibrosis quística para volver a ser un centro de referencia para mejorar el pronóstico, sobrevida y calidad de vida de los pacientes con fibrosis quística, además de disminuir los costos y número de hospitalizaciones por exacerbaciones y complicaciones de la enfermedad.

10. BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Lezana Fernández José Luis. Fibrosis Quística. Guías clínicas para el diagnóstico y tratamiento. 2008.
- ² Escobar Héctor y Sojo Amaya. Fibrosis Quística. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría. Gastroenterología, 2002.
- ³ Paz Valiñas L., García Vega F. Cribado neonatal de la fibrosis quística. Santiago de Compostela: Servicio Galego de Saúde, Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t; 2004. Serie Avaliación de tecnoloxías. INF 2004/02.
- ⁴ Ortigosa Luis. Cystic Fibrosis. Diagnosis. Colombia Médica 2007, 38(1):41-49.
- ⁵ Orozco Lorena et al. Cystic fibrosis: molecular update and clinical implications. Rev Inv Clin 2006,58(2):139-152.
- ⁶ Sánchez Solís de Querol et al. Fibrosis Quística. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría. Neumología, 2000.
- ⁷ Página web de la Asociación de Fibrosis Quística: <http://fibrosisquistica.org.mx>
- ⁸ Minasian et al. Fibrosis quística en neonatos y lactantes. Neumol Pediatr 2006;1(1):14-20.
- ⁹ Segal Edgardo. Consenso de Fibrosis Quística. Arch. Argent. Pediatr 1999;97(3):188-224.
- ¹⁰ Farrell Philip et al. Bronchopulmonary disease in children with cystic fibrosis after early or delayed diagnosis. American Journal of respiratory and critical care medicine, 2003, 168:1100-1106.

¹¹Gershman et al. Cystic Fibrosis in adults: an overview for the internist. Cleveland Clinic Journal of Medicine 2006, 73(12):1065-1074.

¹² Maiz L et al. Consenso sobre determinados aspectos de la patología pulmonar en pacientes con fibrosis quística. Arch Bronconeumol 1999, 35: 339-334.

¹³ Griffiths AN, Sudhakar AA, Wright AM. Cystic fibrosis diagnosed in late pregnancy. Journal of Obstetrics and gynecology. Case report.

¹⁴ Salcedo A et al. Consensus Conference: Home intravenous antibiotic treatment for cystic fibrosis. Arch Bronconeumol 2003; 39(10): 469-475.

¹⁵ Cid Patiño Blanca Patricia. TESIS: Gérmenes más frecuentes aislados en pacientes con fibrosis quística en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. 2004.

¹⁶ Mercado Cárdenas Ariel Ovidio. TESIS: Fibrosis Quística en México, visión de un problema actual de salud. 1999.

¹⁷ Avalos Martínez Ana Francisca. TESIS: Correlación de la severidad de la fibrosis quística por imagenología y pruebas de función respiratoria en pacientes pediátricos. 1999.

Tabla 1
Características de los pacientes pediátricos, variables categóricas
(n=35 pacientes pediátricos)

Características	Número	Porcentaje
Sexo masculino	(19/35)	54.3
Entidad federativa de origen		
Distrito Federal	(6/35)	17.1
Oaxaca	(6/35)	17.1
Estado de México	(5/35)	14.3
Veracruz	(5/35)	14.3
Otros	(13/35)	37.1
Nivel socioeconómico		
Nivel 1x	(28/35)	80.0
Nivel 1	(5/35)	14.3
Nivel 2	(2/35)	5.7
Antecedente de bajo peso al nacer	(13/35)	37.1
Antecedente familiar de FQ	(8/35)	23.0
Antecedente de abordaje como tuberculosis	(9/35)	25.7
Diagnóstico en el INERICV	(21/35)	60.0
Diagnóstico con iontoforesis	(32/35)	91.4
Estudio genético	(10/35)	28.6
Fallecimiento en el internamiento de diagnóstico	(2/21)	9.5
Pacientes con seguimiento en el INERICV	(18/35)	51.4

Tabla 2
Características de los pacientes, variables cuantitativas
(n=35 pacientes pediátricos)

Características	Media	(±desviación estándar)	Mediana	(rango)
Edad	2,764	1,950	2,555	(123-8030)
IMC	13.8	2.5	13.8	(8.3-21.4)
Edad de inicio de síntomas	372	603	122	(1-2,555)
Edad del diagnóstico	2,217	1,797	1,460	(61-5,840)
Intervalo en días entre el inicio de síntomas y edad del diagnóstico	1,845	1,524	1,430	(57-4,927)
Intervalo en días entre el inicio de síntomas y su manejo en el INERICV	2,392	1,768	2,190	(115-8,029)
Edad al fallecimiento	4,571	3,025	4,220	(152-9,855)
Intervalo entre inicio de síntomas y fecha de defunción	3,112	2,169	2,528	(144-6387)
Intervalo entre el diagnóstico y la defunción	985	1,038	599	(10-2768)
Hospitalizaciones previas al diagnóstico	3.3	2.5	3.0	(0.0-10.0)
Hospitalizaciones por neumonías	2.4	2.2	2.0	(0.0-9.0)

Tabla 3
Características clínicas de los pacientes, variables cuantitativas
(n=35 pacientes pediátricos)

Características	Media	(± desviación estándar)	Mediana	(rango)
IMC	13.8	2.4	13.8	(8.3-21.36)
Hemoglobina	13.3	2.4	12.6	(8.7-21)
Albúmina sérica	3.8	0.5	3.7	(2.3-5.0)
Triglicéridos	93.9	36.9	94.0	(54.0-167.0)
Colesterol	116.8	33.4	110.0	(60.0-178.0)
Gasometría a su ingreso				
pH	7.4	0.1	7.4	(7.3-7.5)
PO ₂	53.0	15.9	52.0	(33.0-97.0)
PCO ₂	35.3	10.9	34.8	(23.0-77.0)
HCO ₃	24.3	6.0	23.0	(16.0-41.6)
Espirometría al ingreso				
VEF ₁ /FVC	75.4	12.1	76.0	(49.0-100.0)
VEF ₁	52.1	25.8	45.0	(14.0-111.0)
FVC	62.6	25.2	56.5	(29.0-104.0)

Tabla 4
 Características clínicas de los pacientes, variables categóricas
 (n=35 pacientes pediátricos)

Características	Número	Porcentaje
Síntomas respiratorios		
Tos crónica	(35/35)	100.0
Síndrome supurativo	(28/35)	80.0
Sibilancias	(8/35)	23.0
Disnea	(27/35)	77.1
Síntomas gastrointestinales		
Íleo meconial	(6/35)	17.1
Prolapso rectal	(2/35)	5.7
Esteatorrea	(22/35)	63.0
Distensión abdominal	(18/35)	51.4
Oclusión intestinal	(13/35)	37.1
Otros síntomas		
Falla de medro	(21/35)	60.0
Fiebre	(26/35)	74.3
Signos a la EF al ingreso		
Cianosis	(22/35)	62.9
Acropaquias	(28/35)	80.0
Hepatomegalia	(10/35)	28.6

Tabla 5
Complicaciones propias de la enfermedad en los pacientes a su ingreso,
variables categóricas
(n=35 pacientes pediátricos)

Características	Número	Porcentaje
Sinusitis	(34/35)	97.1
Pólipos nasales	(1/35)	3.0
Hipertensión arterial pulmonar	(12/15)	80.0
Core pulmonale crónico	(15/15)	100
Hemoptisis	(3/35)	8.6
Reflujo gastroesofágico	(9/35)	25.7
Colecistitis	(4/35)	11.4
Pancreatitis	(3/35)	8.6
Ascitis	(5/35)	14.3
Colostomía	(4/35)	11.4
Defunción	(10/35)	28.6
Causa de defunción		
Sepsis	(7/10)	70.0
Insuficiencia respiratoria	(3/10)	30.0

Tabla 6
Gravedad de la enfermedad en los pacientes al momento de su ingreso,
variables categóricas
(n=35 pacientes pediátricos)

Características	Número	Porcentaje
Gravedad clínica evaluada por radiografía de tórax		
Leve	(2/35)	5.7
Moderada	(21/35)	60.0
Grave	(12/35)	34.3
Gravedad clínica evaluada por VEF ₁		
Normal	(3/18)	16.7
Leve	(2/18)	11.1
Moderada	(3/18)	16.7
Grave	(10/18)	55.6
Gravedad clínica evaluada por PO ₂		
Normal	(1/22)	4.5
Leve	(3/22)	13.6
Moderada	(8/22)	36.4
Grave	(10/22)	45.5

Tabla 7
 Gérmenes aislados en los pacientes a su ingreso,
 variables categóricas
 (n=35 pacientes pediátricos)

Características	Número	Porcentaje
Expectoración		
P. aeruginosa	(7/20)	35.0
S. aureus	(7/20)	35.0
P. aeruginosa y S.aureus	(4/20)	20.0
S.pneumoniae y H. influenzae	(2/20)	10.0
Lavado bronquioloalveolar		
P. aeruginosa	(8/17)	47.1
S. aureus	(1/17)	5.9
P. aeruginosa y S.aureus	(3/17)	17.6
Aspergillus	(3/17)	17.6
Cándida albicans	(2/17)	11.8