



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN
SECRETARIA DE SALUD**

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**“CORRELACION FENOTIPO GENOTIPO EN NIÑOS
CON FIBROSIS QUISTICA EN EL HSOPITAL
INFANTIL DE MEXICO FEDERICO
GOMEZ”**

TESIS PARA OPTAR POR EL TÍTULO EN LA
ESPECIALIDAD DE:

NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. YOLANDA ROXANA RODRIGUEZ ZAVALA

DIRECTOR DE TESIS:

DR. JOSÉ LUIS LEZANA FERNANDEZ

ASESORES:

DRA. RUTH SARAHÍ ALDANA VERGARA

DRA. LORENA OROZCO OROZCO



MÉXICO D.F.

FEBRERO 2010.



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.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

TESIS

**“CORRELACION FENOTIPO GENOTIPO EN NIÑOS
CON FIBROSIS QUISTICA EN EL HSOPITAL
INFANTIL DE MEXICO FEDERICO
GOMEZ”**

PRESENTA

DRA. YOLANDA ROXANA RODRÍGUEZ ZAVALA

DIRECTOR DE TESIS

DR. JOSÉ LUIS LEZANA FERNANDEZ

MEDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE NEUMOLOGÍA Y FISIOLGIA
PULMONAR. HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GOMEZ

ASESORES DE TESIS

DRA. RUTH SARAHÍ ALDANA VERGARA

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE NEUMOLOGÍA Y FISIOLGIA PULMONAR.
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GOMEZ

DRA. LORENA OROZCO OROZCO

JEFE DEL LABORATORIO DE MEDICINA GENÓMICA DE ENFERMEDADES
MULTIFACTORIALES (INMEGEN)

II. DEDICATORIA

“Sí te atrae una lucecita, síguela. Si te conduce al pantano ya saldrás de él.
Pero si no la sigues, toda la vida te mortificarás pensando que acaso era tu
estrella ”

A mi familia:

A papá, mamá, Rodolfo y mi abuelita Gloria.

Por el apoyo incondicional de siempre.

A mis mejores amigos:

Susana y Toño.

Sin ustedes no hubiera sido posible.

A mis profesores:

Dra. Ruth Aldana y Dr. José Luis Lezana.

Gracias por darme esta gran oportunidad.

Al Dr. Domínguez Peregrina:

Gracias por encaminarme a la neumología.

A Dios.....

I. ÍNDICE

I. ÍNDICE.....	03
II. DEDICATORIA.....	04
III. RESUMEN.....	05
IV. ANTECEDENTES.....	08
V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	20
VI. JUSTIFICACION.....	20
VII. OBJETIVOS.....	20
VIII. HIPÓTESIS.....	20
IX. MATERIAL Y MÉTODOS.....	21
X. DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES.....	22
XI. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	26
XII. CONSIDERACIONES ÉTICAS	26
XIII. ANALISIS ESTADÍSTICO Y RESULTADOS.....	27
XIV. DISCUSIÓN.....	34
XV. CONCLUSIONES.....	37
XVI. BIBLIOGRAFIA.....	38
XVII. ANEXOS.....	44

RESUMEN

Título: Correlación fenotipo y genotipo en niños con fibrosis quística en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Antecedentes: Genotipo se define como la constitución genética de un individuo e indica que versión alternativa (alelo) de un gen está presente en un lugar específico (locus) de un cromosoma. Mientras que el fenotipo se define como el conjunto de características estructurales, bioquímicas y fisiológicas observadas en un individuo, determinadas por el genotipo e indica los efectos estructurales y funcionales observados de un alelo mutante en un locus específico.

El gen responsable en la fibrosis quística (FQ) está compuesto de 250 000 pares de bases, se encuentra localizado en el brazo largo del cromosoma 7 (7q31) y codifica para una proteína de 1480 aminoácidos, conocida como Factor Regulador de Conductancia Transmembranal (*CFTR*).

Los resultados de los diferentes estudios de correlación genotipo-fenotipo han sido complejos y variables, principalmente en el componente pulmonar, siendo este más variable y menos predecible sólo con base en el genotipo. Por el contrario, el genotipo es un buen predictor de la función exocrina pancreática. Mientras que en los demás órganos y sistemas es variable aún en pacientes con un mismo genotipo.

Planteamiento del problema: En México la frecuencia de la mutación $\Delta F508$ (40.7%) es más baja con respecto a las reportadas en otras poblaciones como en E.U. (75%), Dinamarca (88%), Argentina (59.7 %) e inclusive España (40 - 45%); lo cual debe influir en la presentación de un fenotipo distinto.

Resulta importante conocer las características fenotípicas en relación al genotipo en nuestros pacientes con FQ y saber si esta relación es similar a la descrita en otros países.

Justificación: En nuestro país no existen estudios en cuanto a la relación del fenotipo con el genotipo en pacientes con FQ. Por lo que es importante conocer las características epidemiológicas y clínicas de estos pacientes así como; asociarlas con el tipo de mutación para poder implementar mejores formas de control, prevención, tratamiento y consejo genético.

Objetivo: Determinar si existe correlación de los diferentes genotipos (mutaciones) de pacientes mexicanos con FQ con sus manifestaciones clínicas.

Hipótesis: Los pacientes con mutaciones descritas como leves se asocian con suficiencia pancreática, menor colonización por *Pseudomonas aeruginosa* y mejor sobrevida. Mientras que las mutaciones descritas como graves se asocian con insuficiencia pancreática, mayor tasa de colonización por *Pseudomonas aeruginosa* y menor sobrevida. Los cuadros clínicos leves se asocian con

mutaciones menos frecuentes, mientras que los cuadros clínicos graves se asocian con mutaciones más frecuentes.

Metodología:

Diseño: Estudio observacional, transversal, retrospectivo, prolectivo.

Fuente para la recolección de datos: Revisión de expedientes de base de datos de pacientes con fibrosis quística del Hospital Infantil de México y la base de datos para mutaciones del gene CFTR del INMEGEN.

Criterios de inclusión: Niños con diagnóstico de FQ por: 2 pruebas en sudor positiva y con al menos un alelo FQ caracterizado por estudio genético y nacidos a partir de enero del 1982 al 31 de diciembre del 2008. Sexo indistinto. Expediente completo.

Criterios de eliminación: Sin expediente incompleto, sin estudio molecular para mutaciones del CFTR.

Procedimiento: Se creará una base de revisión de pacientes del Hospital Infantil de México y de la Asociación Mexicana de Fibrosis Quística. De acuerdo al resultado de estudio genético. Se clasificarán a los pacientes en 4 grupos: *Grupo 1:* Homocigotos $\Delta F508/\Delta F508$. *Grupo 2:* Heterocigotos $\Delta F508/\text{no } \Delta F508$. *Grupo 3:* Otras mutaciones no $\Delta F508/\text{no } \Delta F508$. *Grupo 4:* Pacientes con mutación identificada en un solo alelo.

Variables:

Independientes: Edad, sexo, genotipo.

Dependientes: Base de datos de laboratorio genómica del INMEGEN, cloros en sudor, íleo meconial, alteraciones hepáticas, edad de inicio de síntomas, edad de diagnóstico, insuficiencia pancreática, estado nutricional, estudio funcional respiratorio (VEF1), cultivo al ingreso.

Limitaciones del estudio: es un estudio retrospectivo, y la población de pacientes incluidos no representan a la población total de pacientes con FQ en México, por lo que los resultados no se pueden extrapolar a toda la población mexicana.

Análisis estadístico: Se realizará estadística descriptiva de todas las variables. Las variables categóricas se reportaran en frecuencia y porcentajes. El riesgo relativo será determinado por la razón de momios. Para identificar los factores genotípicos capaces de predecir de manera significativa el fenotipo se realizará un análisis bivariado entre cada una de las variables, o análisis de regresión logística (ANOVA), además de que en otras variables se utilizara una prueba no paramétrica de Kruskal- Wallis.

Consideraciones éticas y de bioseguridad: Por ser un estudio retrospectivo, no se utilizara en él ningún agente biológico, muestras clínicas, ni tejidos humanos y/o cualquier producto derivado de humanos. Los resultados de cada paciente serán manejados con confidencialidad y solo serán utilizados para los fines de este estudio.

ANTECEDENTES

El genotipo se define como la constitución genética de un individuo e indica que versión alternativa (alelo) de un gen está presente en un lugar específico (locus) de un cromosoma. Mientras que el fenotipo se define como el conjunto de características físicas, bioquímicas y fisiológicas observadas en un individuo, determinadas por el genotipo e indica los efectos estructurales y funcionales observados de un alelo mutante en un locus específico. ⁽¹⁾

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad autosómica recesiva, más frecuente en la población caucásica, con una incidencia de 1 por cada 2 000 a 3 500 niños y se estima que aproximadamente 1 de cada 25 personas es portadora de un alelo mutado. ^(2, 3)

El gen responsable en la FQ se encuentra localizado en el brazo largo del cromosoma 7, está compuesto por 250 000 pares de bases y codifica para una proteína de 1480 aminoácidos ^(4,5), conocida como Factor Regulador de Conductancia Transmembranal (*CFTR*), la cual funciona principalmente como un canal de cloro dependiente de AMP cíclico. La *CFTR* está constituida por dos dominios transmembranales (TM1 y TM2), cada uno de los cuales atraviesa seis veces la membrana celular para anclar la proteína en la membrana apical celular. Dos sitios de unión a ATP (NBF1, NBF2) y un dominio regulador (R) con múltiples sitios de fosforilación, dependientes de AMP cíclico, mediante los cuales se controla la actividad del canal. El primer dominio transmembranal (TM1) es el soporte físico del canal. La apertura y cierre del canal *CFTR* se activa por fosforilación parcial del dominio R por una proteincinasa dependiente de AMP cíclico; parece ser que la fosforilación parcial de R ocurre al mismo tiempo que la fosforilación de NBF1 estabilizando la apertura del canal y permite la salida de Cl a favor de un gradiente mientras que la fosforilación del dominio R y de NBF2 conducen al cierre del canal. ^(6, 7)

La *CFTR* al ser una proteína compleja, es responsable del transporte de iones y otras moléculas diferentes al cloro ⁽⁸⁾:

- 1) Equilibrio del agua.
- 2) Mecanismo de defensa.
- 3) Acción sobre canales de sodio.
- 4) Acción sobre canales de potasio.
- 5) Acción sobre rectificación de canales de cloro.
- 6) Acción sobre canales de bicarbonato.

Hasta la fecha se han descrito más de 1500 mutaciones causantes de FQ y alrededor de 200 polimorfismos ⁽¹⁾, que se presentan con una frecuencia muy variable según la composición étnica de cada población. La variaciones del defecto de la proteína *CFTR* afecta diferentes órganos de acuerdo a la severidad (pulmones, páncreas) o en forma moderada (intestino) o asintomática (glándulas sudoríparas). ⁽²⁾

La mutación más frecuente es la denominada $\Delta F508$, y en los pacientes caucásicos se identifica hasta en un 80% de los cromosomas FQ ^(2,9). Consiste en la delección de una fenilalanina en la posición 508 de la proteína *CFTR* y está presente en alrededor de 2/3 de los alelos estudiados a nivel mundial.

Existen otras mutaciones que determinan el defecto en la biosíntesis de la proteína *CFTR* y de acuerdo a la alteración en la función del canal, se ha sugerido que determina o condiciona la gravedad de presentación de la enfermedad. La relación entre el tipo de mutación del *CFTR* (genotipo) y la severidad clínica de la enfermedad (fenotipo), no se encuentra del todo claro, ya que hay diferentes variables que modifican la expresión clínica de la enfermedad, principalmente en la enfermedad pulmonar. Estas variables incluyen factores genéticos diferentes al *CFTR*, como estado socioeconómico, contaminación ambiental, colonización por *Pseudomonas aeruginosa*, estado nutricional, insuficiencia pancreática, manifestaciones pulmonares, genes modificadores, tabaquismo. ^(2, 8, 10,11, 12, 13)

Las mutaciones leves y poco frecuentes se han asociado a fenotipos más benignos, de igual forma mutaciones descritas como graves se asocian a manifestaciones clínicas graves y más frecuentes por ello, los defectos funcionales de la proteína *CFTR* (mutaciones) en las células epiteliales han sido agrupadas en 5 clases según el tipo de mecanismo de la alteración de la proteína: ⁽¹⁴⁾

Clase I: Mutaciones que producen una proteína truncada por terminación prematura de la transcripción del ARN mensajero, 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 FQ. Las mutaciones G542X, R553X, W1262X ⁽¹⁰⁾, W1282X ⁽¹⁵⁾, R1162X ⁽⁸⁾, 621-1G3T, 1717-1G3A, 1078 Δ T, 3659 Δ C ⁽⁹⁾, 3272-26A-G ⁽¹⁶⁾, son un ejemplo y provocan un fenotipo grave.

Clase II: 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 (defecto en el tráfico): Las mutaciones más frecuentes que corresponden a este grupo son, $\Delta F508$, 1716G->GA, N1303K ⁽¹⁵⁾, $\Delta I507$, R1066C, S549N ⁽⁹⁾, G85E, R533Q y R533M. ⁽¹⁷⁾

Clase III: Mutaciones que afectan los 2 dominios de unión a nucleótidos de la proteína *CFTR*, o en el dominio R, la proteína alcanza la membrana celular pero

no hay una regulación adecuada por niveles de unión anormalmente bajos de ATP, para iniciar la apertura del canal de cloro. A este grupo corresponden las mutaciones G551D, R560T⁽¹⁸⁾, R247P.⁽¹⁹⁾

Las mutaciones **Clase I, II y III** se asocian con insuficiencia pancreática y provocan un fenotipo grave.

Clase IV: En esta mutación 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 ion, debido a una alteración en los dominios transmembranales (TM1 y TM2), los cuales anclan a la proteína en la membrana apical y funcionan como un poro con carga para el transporte de cloro. A este grupo corresponden las mutaciones R347P, R117H, A455E y R334W.^(18, 20)

Clase V: Son mutaciones que resultan en una disminución en la cantidad de proteína funcional debido a un acoplamiento anormal o alternativo, de manera que se producen proteínas con función normal pero en pequeñas cantidades. A esta clase corresponde la mutación 3849+10kbC3T⁽¹⁸⁾, 2798+5G- 3A y A455E.⁽⁸⁾

Las **Clases IV y V** ocasionan un fenotipo leve con suficiencia pancreática.

Los diferentes estudios han considerado la presencia o ausencia de insuficiencia pancreática (IP) así como la afección pulmonar para establecer una relación con las diferentes mutaciones (Tabla 1).

TABLA 1 .Nos muestra la relación de la afectación pancreática con algunas mutaciones en el gen *CTFR*.⁽²¹⁾

Enfermedad Pulmonar con Insuficiencia Pancreática Severa	Enfermedad Pulmonar con Insuficiencia Pancreática Moderada	Enfermedad Pulmonar con Suficiencia Pancreática Exócrina o CI en sudor normales	Sin Afectación Pulmonar y Ausencia de Conductos Deferentes Bilateral
Δ F508	R117H (5T)	R117H (7T)	R117H (7T)
G542X	3849 + 10 kb C- to - T	3849 + 10kb C - to -T	D1152H
G551D	2789 + 5G - to - A	G551S	D1270H
R553X	R334W	D1152H	P67L
W1282X	G85E	A455E	5T
N1303K	G91R		
3905insT	R347P		
1078delT	R347H		
621 + 1G - to- T	R347L		
1717 - 1G- to - T	A455E		
Δ I507	Y563N		

Enfermedad Pulmonar con Insuficiencia Pancreática Severa	Enfermedad Pulmonar con Insuficiencia Pancreática Moderada	Enfermedad Pulmonar con Suficiencia Pancreática Exócrina o CI en sudor normales	Sin Afectación Pulmonar y Ausencia de Conductos Deferentes Bilateral
R560T	P547H		
S549N	S945L		
3659delC	L1065P		
G480C	D1152H		
	F1286S		

Diferentes estudios han demostrado una variación considerable en la distribución de la mutación $\Delta F508$ a nivel mundial, siendo los pacientes homocigotos para la mutación $\Delta F508$ o heterocigotos compuestos por 2 mutaciones graves los que tienen mayor severidad de la enfermedad, en comparación con los pacientes que portan al menos un alelo con mutaciones leves ^(2,9). Entre las poblaciones con mayor frecuencia reportada para la mutación $\Delta F508$ se encuentran: Dinamarca 88%, Bélgica y Francia 80% y Norteamérica 75% ^(8,21). En Europa esta frecuencia aumenta hasta en un 79.4% en la zona del Mediterráneo; siendo de 48 a 50,6% en España ⁽²²⁾, 45 a 55% en Italia ⁽²³⁾ y 20.3 a 27% en Turquía. ⁽²⁴⁾. Sin embargo en Asia la prevalencia de FQ es muy baja aproximadamente de 1 en 100 000 nacidos vivos y la mutación $\Delta F508$ es extremadamente rara ⁽²⁵⁾, encontrando más frecuente la mutación Q1352H ⁽²⁶⁾. (Tabla 2).

TABLA 2. Frecuencia de diferentes mutaciones FQ a nivel mundial ⁽²⁷⁾:

MUTACION	FRECUENCIA	PORCENTAJE	POBLACION DE MAS PREVALENCIA A NIVEL MUNDIAL
ΔF508	28 948	66	
G542X	1 062	2.4	España
G551D	717	1.6	Inglaterra
N1303K	589	1.3	Italia
W1282X	536	1.2	Judíos
R553X	332	0.7	Alemania
621+1G-T	315	0.7	Francia, Canadá
1717-1G-A	284	0.6	Italia
R1162X	125	0.3	Italia
394delTT	78	10 - 30	Noruega Finlandia
2789+5G-A	54		España
711+1G-T	49		Francia, Canadá
2183AA-G	49		Italia
3905insT	38	6- 17	Suiza, Amish
Q359K/T360K		87.5	Judíos
1898+5G – T		30	China, Taiwan
3120+1G-A		11	Afroamericanos
I148T		9.1	Francia, Canadá

Mientras que en la tabla 3 muestra el porcentaje de mutaciones detectadas alrededor del mundo, así como la frecuencia de detección de la alteración genética en FQ en cada país, como ejemplo podemos observar que en México se buscan 35 mutaciones con una frecuencia de detección de 69% de mutaciones en los pacientes con FQ. Siendo Dinamarca de los países con mayor número de búsqueda de mutaciones en el *CFTR* de hasta 359, con un índice de detección de hasta un 98% en sus pacientes con FQ. ⁽²⁸⁾

TABLA 3. Frecuencia de detección de mutaciones a nivel mundial.

PAIS	DETECCIÓN	MUTACIONES
Dinamarca	98 %	359
Alemania	94 %	97
España	92 %	112
Estados Unidos	88 %	300
Italia	87 %	116
Argentina	72 %	20
México	69 %	35
Colombia	61 %	19
Venezuela	33 %	2
Chile	33 %	2

Por otra parte, en Latinoamérica, la frecuencia de esta mutación es más baja, y con amplias variaciones de acuerdo a los países como en Argentina 58.6%⁽¹⁶⁾, Brasil 47%, Colombia 35.4%, Venezuela 29.6%, Chile 29.2%, Ecuador 25%⁽⁸⁾. En México, Orozco y col encontraron una frecuencia del 40.7% para la mutación $\Delta F508$, siendo la G542X la segunda mutación más frecuente en un 6.1% de los alelos⁽²⁹⁾ (Tabla 4).

TABLA 4. Frecuencia de mutaciones FQ en pacientes mexicanos.

MUTACION	NUM. DE ALELOS	FRECUENCIA (%)
$\Delta F508$	79	40.7
G542X	12	6.18
$\Delta 1507$	5	2.57
S549N	5	2.57
N1303K	4	2.06
R75X	3	1.54
406-1G-A	3	1.54
1148T	3	1.54
2055DEL19-A	2	1.03
935delA	2	1.03
1506T	2	1.03
3199del16	2	1.03
2183AA-G	2	1.03
G551D	1	0.51
R553X	1	0.51
1924del7	1	0.51
G5518	1	0.51
1078delT	1	0.51
Y1092X	1	0.51

MUTACION	NUM. DE ALELOS	FRECUENCIA (%)
R117H	1	0.51
G85E	1	0.51
3849+10KbC-T	1	0.51
1716G-A	1	0.51
W1204X	1	0.51
*W1098C	1	0.51
*846delT	1	0.51
*P750L	1	0.51
V754M	1	0.51
R75Q	1	0.51
W1069X	1	0.51
L558S	1	0.51
*4160insGGGG	1	0.51
* 297-1G-A	1	0.51
H199Y	1	0.51
2869insG	0	0
R1162X	0	0
3120+1G-A	0	0
TOTAL: 34	145	74.58%

*Mutaciones de novo

En Chile, Morales–Machin y col. ⁽⁷⁾ realizaron estudios con 30 pacientes. Donde reportan una frecuencia de 26.79% del alelo Δ F508, el resto de las mutaciones, no Δ F508, representaron el 73,21%. La frecuencia del alelo Δ F508 en esta muestra es menor a la reportada en países europeos. En relación a otros países latinoamericanos, se observa que la frecuencia de Δ F508 en este estudio es significativamente baja si se compara con la reportada en Argentina p (< 0,001), Brasil y México p (< 0,01).

Oller de Ramirez Ana y col ⁽¹⁷⁾ estudiaron la frecuencia de mutaciones en argentinos con FQ. Incluyeron a 91 pacientes y a 165 familiares. Con el estudio de 29 mutaciones. Se identificaron 14 mutaciones y se detectaron 3 mutaciones nuevas (G27R, c.622-2A>G, p.W277R) que se clasificaron con afectación sistémica severa. De los familiares encontraron que 143 fueron portadores y solo 22 personas con genotipo normal. Solo 13 mutaciones fueron reportadas en la primera etapa de investigación (Δ F508, N1303K, G542X, R334W, G85E, 2789+5G>A, 3659delC, 1898+1G>A, R553X, R1162X, 621+G>T, 711+G>T, 3120+1G>T) (Tabla 5). Mientras que durante la segunda etapa de investigación se prosiguió con el estudio de genotipos incompletos o desconocidos, pudiéndose identificar hasta en el 90.3% de los alelos.

TABLA 5. Genotipos más frecuentes en los pacientes de FQ de Argentina

MUTACIÓN	ALELOS FQ	PORCENTAJE
ΔF508	111	58.6
N1303K	10	5.4
G542X	8	4.3
R334X	3	1.7
R1066X	3	1.7

Los diferentes estudios de correlación genotipo-fenotipo han evidenciado una relación muy compleja y variable, principalmente en el componente pulmonar de la FQ. Por el contrario, el genotipo es un buen predictor de la función exocrina pancreática, mientras que en los demás órganos y sistemas es variable aún en pacientes con un mismo genotipo. ^(10, 30, 31.32)

McKone Edward F. y col ⁽⁹⁾ en un estudiaron en E.U. con 15 651 pacientes de FQ, los cuales fueron clasificados de acuerdo con la gravedad de las mutaciones del *CTFR* en grupos de “alto riesgo” (clases funcionales I, II, III) y de “bajo riesgo” (clases funcionales IV, V). Para esta asociación utilizaron la función pulmonar (VEF1), el estado nutricional, función pancreática y colonización por *Pseudomonas aeruginosa*. Un total de 14 525 pacientes (93%) correspondieron al grupo de alto riesgo y 1126 pacientes (7%) al de bajo riesgo. Los pacientes con mutaciones clase funcional II y III, fueron diagnosticados más tempranamente, la mayoría cursaba con insuficiencia pancreática y un mayor deterioro pulmonar, así como una mayor de colonización crónica de la vía aérea por *Pseudomonas aeruginosa*.

Hamosh Ada y col ⁽³³⁾, también estudiaron en E.U. pacientes con FQ para determinar si existen diferencias en el fenotipo de 2 mutaciones reportadas como severas. Ellos compararon pacientes homocigotos ΔF508/ ΔF508 y pacientes con genotipo ΔF508/G551D; encontrando que los pacientes heterocigotos compuestos tuvieron mayor frecuencia de íleo meconial, sin embargo los demás factores como sobrevida, estado nutricional, edad al diagnóstico; los cambios en el Capacidad Vital Funcional (CVF) y VEF₁ no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos.

En Francia Dugué péroux y col ⁽²¹⁾ estudiaron la relación fenotipo genotipo entre dos mutaciones: 3849+10kbC-T y 2789+5G, que corresponden a clase funcional V. Se incluyeron 39 pacientes, y encontraron que la concentración de Cl en sudor fue menor en pacientes con mutaciones 3849+10kbC-.T/ ΔF508 que en pacientes con la mutación 2789+5G-.A/ ΔF508. Mientras que se encontró una mayor colonización por *S. aureus* en pacientes con mutación 2789+5G-.A/ ΔF508. Ambas mutaciones se asocian con una evolución benigna más de la FQ.

Schibler y col.^(34, 35), en un estudio realizado en Suiza. Compararon pacientes con mutación 3905insT/ Δ F508 y pacientes homocigotos para la mutación Δ F508. Encontrando que a la edad de 15 años, los pacientes con la mutación 3905insT tenían un VEF₁ menor al 60% del predicho en comparación con los pacientes homocigotos Δ F508 que tenían un 25% del predicho en el VEF₁ ($p < 0.05$). También se encontró diferencia entre las concentraciones de Cl en sudor, siendo menor en los homocigotos Δ F508 (105.63 mmol/L) que en los pacientes con mutación 3905insT (119.9). Mientras que no hubo diferencias en la edad de fallecimiento (20 a 24 años) entre ambos grupos de pacientes.

Decaestecker y col.⁽²³⁾ estudiaron la correlación entre el genotipo y fenotipo de 68 pacientes en Italia heterocigotos compuestos G85E/ Δ F508 y se compararon con otros 68 pacientes homocigotos Δ F508. Encontraron similitudes clínicas entre ambos genotipos; como la edad de diagnóstico, donde en pacientes G85E/ Δ F508 fue de 5 meses (2 – 40), y los pacientes Δ F508/ Δ F508 fue de 9 meses (2.5 – 23). También reportaron que los pacientes con G85E/ Δ F508 tuvieron niveles mayores de cloros en sudor ($p < 0.0001$), así como también mayores síntomas como falla en el crecimiento y colonización crónica por *Pseudomonas aureginosa* ($p < 0.0083$), además de mayor deterioro a nivel respiratorio con VEF₁ de 64 +- 4.8% del predicho, en comparación con los pacientes Δ F508/ Δ F508 que tuvieron un VEF₁ de 85 +- 6.6% del predicho. Por lo que se concluyó en este estudio que los pacientes con mutación G85E asociada a la mutación Δ F508, corresponde a un fenotipo severo.

Sullivan P.O. Brian y col.⁽³⁶⁾ realizaron el seguimiento de pacientes heterocigotos Δ F508/ R117H-5T, y reportaron que la asociación de una mutación de clase IV (R117H-5T) con una mutación clase II (Δ F508) corresponden a un genotipo con pobre sintomatología. Sin embargo. Ellos observaron que pacientes con este mismo genotipo pero que portaban el alelo 7T tenían una mayor afectación pulmonar e insuficiencia pancreática que los pacientes con mutación Δ F508/ R117H pero con el alelo 5T. Encontrando que la diferencia en la expresión del fenotipo se debe al polimorfismo Tn (5T o 7T) y sugiriendo que la presencia de algunas variantes pueden modificar el cuadro clínico de los pacientes, aún cuando estos presentan el mismo genotipo.

Los pacientes con mutaciones R117H/7T se asocian con un fenotipo al borde de lo normal, ya que incluso los resultados de Cl en sudor son limítrofes. Sin embargo algunos de estos pacientes son más susceptibles a enfermedad pulmonar severa, aún con función pancreática normal o limítrofe, además de que se colonizan en vía aérea con *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *H. influenzae*.

Antiniolo Guillermo y col.⁽¹⁸⁾, en España compararon a 12 pacientes con mutación R334W, contra pacientes homocigotos para la mutación Δ F508. Siendo sus resultados similares a los encontrados en otros estudios^(23, 36, 37); en que los pacientes con las mutaciones diferentes a la Δ F508 tienen un fenotipo más benigno, siendo esta mutación clasificada como leve. En pacientes con mutación R334W, reportando que la edad de diagnóstico de FQ fue más tardía, con menor

frecuencia de colonización por *Pseudomonas Aeruginosa* ($p=0.0036$), solo el 33% de estos pacientes cursaron con insuficiencia pancreática y tuvieron un mejor estado nutricional ($p=0.0028$), en comparación con pacientes con mutación $\Delta F508$.

La relación entre fenotipo y genotipo se ha establecido en cuanto a la función pancreática pero no para la afectación pulmonar. Hubert D., Bienvenu T ⁽³⁸⁾, realizaron un estudio en París con 110 pacientes, distribuidos en grupos. Grupo 1: 48 pacientes con mutación homocigotos $\Delta F508$. Grupo 2: 26 pacientes con otras mutaciones severas incluyendo pacientes heterocigotos para la mutación $\Delta F508$ con otras mutaciones (G542X, R553X, W1282X, 1717-1G-A, 621+1G-T). Grupo 3: 17 pacientes con mutaciones moderadas. Grupo 4: 19 pacientes con mutaciones no identificadas o solo con una mutación identificada.

Se compararon el grupo 1 y 2 contra los pacientes del grupo 3 y 4. Los grupos 1 y 2 tuvieron mayor deterioro de la función pulmonar medida a través de la CVF ($p < 0.01$) y del VEF1 ($p < 0.005$) comparado con los grupos 3 y 4, además una mayor tasa de colonización por *Pseudomonas Aeruginosa* ($p < 0.01$). La insuficiencia pancreática fue menor en el grupo 3 (23%) y grupo 4 (63%), comparada con los del grupo 1 (100%) y el grupo 2 (96%) ($p < 0.001$).

En cuanto a la mutación $\Delta F508$ no se encontró diferencia en la severidad de afectación pulmonar entre los pacientes homocigotos y heterocigotos.

En este estudio se pudo observar la relación entre la gravedad de las mutaciones con el su fenotipo, no solamente por medio de la afectación pancreática, sino también por la severidad de afectación pulmonar. Los pacientes clasificados en los grupos 3 y 4 tuvieron un curso más benigno de la enfermedad, en comparación con los pacientes pertenecientes a los grupos 1 y 2. Sin embargo se llegó a encontrar algunos individuos cuyas manifestaciones clínicas no estuvieron de acuerdo con su genotipo, lo que muy seguramente se debe a otros factores además del genotipo, como la presencia de ciertas variantes de genes modificadores. ^(2, 11, 39, 40)

Este estudio sugiere que dentro del fenotipo de los pacientes adultos con FQ, la gravedad del daño pulmonar esta en relación con las diferentes mutaciones del *CTFR*.

Existen además diferentes estudios sobre las manifestaciones clínicas y su asociación con sobrevida, ya que no solamente de acuerdo al genotipo se puede dar un pronóstico como en Brasil, donde se dio seguimiento a un grupo de neonatos con diagnóstico de FQ y se correlacionó la sobrevida con la presencia o no de íleo meconial al nacimiento. Reportando que la probabilidad de sobrevida de pacientes sin íleo meconial es de 62+-14%, mientras que los pacientes que si presentaron íleo solo tuvieron una sobrevida de 32+-18%, así como también mayor grado de desnutrición. ^(31, 42)

Un estudio similar fue realizado en Australia por Evans y col ⁽⁴²⁾, quienes estudiaron a niños con FQ dividiéndolos en 2 grupos; el primero con pacientes que habían presentado al nacimiento íleo meconial, y en el segundo grupo pacientes sin íleo meconial. Encontrando que los pacientes del segundo grupo tuvieron mejores resultados en las pruebas de espirometría, con un incremento en VEF₁ de hasta 16.3 ± 5.2% (p<0.001), en comparación con los pacientes del primer grupo. Además de que no se encontró diferencia estadística significativa en pacientes homocigotos para la mutación Δ F508, comparada con los heterocigotos en cuanto a la frecuencia de presentación de íleo meconial.

Concluyeron que el antecedente de íleo meconial en los pacientes con FQ puede ser un indicador temprano de un fenotipo más severo con mayor deterioro de la función pulmonar, a pesar de la mutación encontrada. Sin embargo otros estudios reportan que los pacientes con mutaciones severas como la Δ F508 pueden tener un VEF₁ normal o en límites normales a edades tempranas (6 a 8 años). ⁽³¹⁾

Tabernerero y col ⁽⁴³⁾, realizaron un estudio en niños con FQ con presencia o ausencia de hepatopatías (cirrosis biliar focal, colelitiasis, colangitis, hepatitis) reportando que de 37 pacientes, 12 (32,43%) fueron diagnosticados con hepatopatía y de estos, el 91,67% (11) eran del sexo masculino, mientras que sólo un 8,33% (1) era mujer. La media del VEF₁ en los pacientes hepatópatas fue de 88,81 ± 27,32 DS, mientras que en los no hepatópatas fue de 75,21 ± 27,92 DS. Se concluyó que las hepatopatías son más frecuentes en varones. En cuanto a la función pulmonar y la presencia de hepatopatía, los pacientes con afectación hepática tuvieron mejor función pulmonar. Sin embargo no se ha encontrado correlación estadísticamente significativa de enfermedad hepática asociada a la FQ y el genotipo; y podría ser que un número de factores aún desconocidos confieran diferente susceptibilidad para el desarrollo de enfermedad hepática.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Es importante conocer las características fenotípicas en relación al genotipo en nuestros pacientes con FQ y saber si esta relación es similar a la descrita en otros países, para poder implementar mejores formas de control de esta enfermedad.

Además de incluir en el perfil de búsqueda, otras mutaciones como por ejemplo G542X, ya que en nuestro país se reporta una baja frecuencia de la mutación $\Delta F508$ (40.7%), con respecto a otras poblaciones donde se ha reportado hasta un 88% de los pacientes (Dinamarca) mismo que puede influir en la presentación de un fenotipo distinto.

OBJETIVO PRINCIPAL

Relacionar los diferentes genotipos de pacientes mexicanos con fibrosis quística con sus manifestaciones clínicas y antecedentes epidemiológicos.

HIPÓTESIS

Las diferentes formas de presentación y cuadro clínico en la FQ se asocia a mutaciones clasificadas como leves o graves. Una presentación clínica temprana con manifestaciones y evolución grave (insuficiencia pancreática, mayor tasa de colonización por *Pseudomonas aeruginosa* y una menor sobrevida) debe asociarse a mutaciones descritas como graves. Una presentación clínica tardía (suficiencia pancreática, menor tasa de colonización por *Pseudomonas aeruginosa* y mayor sobrevida) deberá estar asociada con mutaciones leves y poco frecuentes.

JUSTIFICACIÓN

En nuestro país no existen estudios de la relación del fenotipo y genotipo en pacientes con FQ, por lo que es importante conocer las características epidemiológicas y clínicas y se relación con el genotipo de estos pacientes, para poder implementar mejores formas de control, prevención, tratamiento y consejo genético.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO:

- Estudio de cohorte observacional, transversal, retrospectivo, descriptivo.

POBLACION DE ESTUDIO:

- Se realizará una revisión de expedientes clínicos del HIMFG y de la base de datos de pacientes con FQ de la Asociación de Mexicana de Fibrosis Quística. Se incluirán en el proyecto todos los pacientes con diagnóstico de FQ nacidos entre enero 1982 hasta diciembre de 2008.
- Resultados del estudio molecular realizado a cada paciente en el INMEGEN o en el INP al momento del diagnóstico.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes con diagnóstico de FQ por: 2 pruebas en sudor positiva por el método de iontoforesis cuantitativa con pilocarpina descrito por Gibson y Cooke, y/o identificación de mutaciones de *CTFR* relacionadas con FQ en ambos alelos.
- Pacientes nacidos a partir de enero del 1982 hasta diciembre del 2008.
- Sexo indistinto.
- Expediente completo.
- Estudio genético para las mutaciones de *CTFR*.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- Con expediente incompleto.

VARIABLES

INDEPENDIENTES	DEPENDIENTES
Edad	Cloros en sudor
Sexo	Íleo meconial
Genotipo	Alteraciones hepáticas
	Edad de inicio de síntomas
	Edad de diagnóstico
	Insuficiencia pancreática
	Estado funcional respiratorio (VEF ₁)
	Estado nutricional
	Cultivo al ingreso

DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES

Edad.

Definición conceptual: Tiempo transcurrido desde el nacimiento al momento actual de un individuo.

Definición operacional: Meses.

Escala: Nominal.

Sexo.

Definición conceptual: Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer.

Definición operacional: Femenino, masculino.

Escala: Nominal dicotómica.

Genotipo.

Definición conceptual: Es la constitución genética de un individuo e indica que versión alternativa (alelo) de un gen está presente en un lugar específico (locus) de un cromosoma.

Definición operacional: Resultado de estudio genético. Se clasificaran a los pacientes en 4 grupos, de acuerdo a los resultados del análisis de mutaciones realizado al momento del diagnóstico en el INMEGEN.

- **Grupo 1:** Homocigotos para la mutación $\Delta F508$.
- **Grupo 2:** Heterocigotos compuestos para la mutación $\Delta F508$.
- **Grupo 3:** Pacientes con ambos alelos caracterizados con mutaciones no $\Delta F508$.
- **Grupo 4:** Pacientes con solo alelo caracterizado.

Escala: Cualitativa.

Cloros en sudor.

Definición conceptual: Determinación de Cl en sudor por el método de iontoforesis cuantitativa con pilocarpina descrito por Gibson y Cooke. ^(3, 6)

Definición operacional: Determinación de los resultados.

- **Positivo:** valores >60 mmol/L de Cl⁻
- **Negativo:** valores <40 mmol/L de Cl⁻.
- **Dudoso:** valores entre 40 a 60 mmol/L de Cl⁻.

Escala: Cualitativa.

Íleo meconial.

Definición conceptual: Presencia de obstrucción intestinal al nacimiento por meconio.

Definición operacional: Si lo tuvo el paciente al nacimiento. Presente o ausente.

Escala: Nominal dicotómica.

Alteraciones hepáticas.

Definición conceptual: Alteraciones sintomáticas o asintomáticas en las enzimas hepáticas 250 por encima de su valor normal.

Definición operacional: Presente o ausente.

Escala: Nominal dicotómica.

Insuficiencia pancreática.

Definición conceptual: Se llama insuficiencia pancreática exócrina cuando hay una falla acinar-ductal (insuficiencia primaria) o por una inadecuada señalización neuroendócrina del páncreas exocrino (insuficiencia secundaria).

Definición operacional: Sudan III (positivo, negativo), coeficiente de absorción de grasas (<94%) o grasa fecal total >5 gr.

Escala: Nominal dicotómica.

Volumen Espiratorio Forzado al Primer Segundo.

Definición conceptual: Es la cantidad de aire que puede sacar un individuo un segundo después de iniciar la exhalación teniendo los pulmones completamente inflados y haciendo su máximo esfuerzo. ⁽⁴⁴⁾

Definición operacional: El 80% del predicho de FEV1 se considera normal. Mientras que los valores reportados con:

- **70 - 100%** = Obstrucción leve.
- **60 - 69%** = Obstrucción moderada.
- **50 - 59%** = Moderadamente grave.
- **35 - 49%** = Obstrucción grave.
- **< 35%** = Obstrucción muy grave.

Escala: Cualitativa.

Estado nutricional.

Definición conceptual: Propiedad de los seres vivos que consiste en el proceso de asimilación de los alimentos. Es la herramienta con la cual se evalúa el mantenimiento del crecimiento normal y la salud.

Definición operacional :⁽⁴⁵⁾

- **Talla/ Edad:**
 1. > Percentil 51%.
 2. Entre el percentil 25 – 50%.
 3. < Percentil 24% o menos.

- **Peso/ Edad:**
 1. > Percentil 51%.
 2. Entre el percentil 25 – 50%.
 3. < Percentil 24% o menos.

Escala: Cuantitativa.

Cultivo al ingreso.

Definición conceptual: Propagación artificial de microorganismos en una sustancia adecuada para su crecimiento.

Definición operacional: Agente en el primer cultivo.

- *Pseudomonas aeruginosas.*
- *Staphilococcus aureus.*
- Cultivos mixtos: *Pseudomonas aeruginosas* y *Staphilococcus aureus.*
- Otros agentes: *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *E. coli*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Candida albicans.*
- Cultivo sin desarrollo de ningún germen.

Escala: Cualitativa.

XIII. ANALISIS ESTADÍSTICO Y RESULTADOS

Estudio de cohorte, transversal, descriptivo.

Se revisaron en total 456 expedientes de pacientes con el diagnóstico de FQ, de los cuales en solo 226 pacientes se reportaron con estudio genético (49.5%). De los cuales el 51.76% correspondieron al sexo femenino y el 48.23% fueron masculinos. En este estudio, para realizar el análisis estadístico se clasificaron las mutaciones en 4 grupos:

- **Grupo 1:** Homocigotos para la mutación $\Delta F508$.
- **Grupo 2:** Heterocigotos compuestos para la mutación $\Delta F508$.
- **Grupo 3:** Pacientes con ambos alelos caracterizados con mutaciones no $\Delta F508$.
- **Grupo 4:** Pacientes con solo alelo caracterizado.

Encontrando que el grupo 2 fue el más numeroso con 95 pacientes (42.03%) y el menor fue el grupo 3 con 23 pacientes (10.17%). (Ver Tabla 1)

TABLA 1.

	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3	GRUPO 4
Pacientes	47	95	23	61
Porcentajes	20.79%	42.03%	10.17%	26.99%

Se identificaron en total 452 alelos mutados de 226 pacientes a los cuales se les realizó estudio genético. Siendo la mutación más frecuente encontrada la $\Delta F508$ en 142 pacientes, mientras que la segunda más frecuente correspondió a la mutación G542X, reportándose hasta 54 combinaciones de mutaciones diferentes. La tabla 2 nos muestra el número de pacientes por cada mutación encontrada.

Tabla 2.

GRUPOS	GENOTIPO	NUMERO
1	$\Delta F508 / \Delta F508$	47
2	$\Delta F508 / \Delta I507$	6
	$\Delta F508 / G542X$	4
	$\Delta F508 / N1303K$	4
	$\Delta F508 / 1078delT$	2

GRUPOS	GENOTIPO	NÚMERO
	ΔF508 / 2183AA-G	2
	ΔF508 / G85E	2
	ΔF508 / I148T	2
	ΔF508 / I506T	2
	ΔF508 / L558S	2
	ΔF508 / R334W	2
	ΔF508 / 297-1G-A	1
	ΔF508 / 406-1G-A	1
	ΔF508 / 932delA	1
	ΔF508 / 1716G-A	1
	ΔF508 / 1924del7	1
	ΔF508 / 2055del9	1
	ΔF508 / 3199del6	1
	ΔF508 / 3849+10kbC	1
	ΔF508 / A455E	1
	ΔF508 / P775L	1
	ΔF508 / R117H	1
	ΔF508 / R1162X	1
	ΔF508 / S549N	1
	ΔF508 / W1069X	1
	ΔF508 / W1282X	1
	ΔF508 / Desconocida	52
3	G542X / G542X	4
	A455E / Q552X	4
	3849+10kbC-T/711+1G-T	3
	I148T / 3199delG	2
	R75X / R75X	1
	G542X / N1303K	1
	846delT / 3272-26A-G	1
	H119Y / 406-1G-A	1

GRUPO	GENOTIPO	NÚMERO
	N1303K / N1303K	1
	G542X / R347P	1
	G542X / Exon 8	1
	N1303K / 711+1G-T	1
	G542X / R75X	1
	W1098C / R75X	1
4	Desconoce / Desconoce	29
	G542X / Desconoce	11
	3120+1G-A / Desconoce	2
	S549N / Desconoce	4
	I506T / Desconoce	3
	N1303K / Desconoce	3
	ΔI507 / Desconoce	2
	W1204X / Desconoce	2
	Y1092X / Desconoce	1
	2055del9 / Desconoce	1
	4160insGGGG / Desconoce	1
	932delA / Desconoce	1
	I148T / Desconoce	1

La tabla 3 nos muestra la distribución de las diferentes mutaciones encontradas en los grupos. Como podemos observar en los grupos 2, 3 y 4 se encuentran reportadas mutaciones consideradas severas (clase funcional I y II), lo que durante el análisis del estudio nos influyo para la presentación clínica de nuestros pacientes con FQ. (Ver tabla 3)

TABLA 3.

	Clase I	Clase II	Clase III	Clase IV	Clase V
Grupo 1		ΔF508			
Grupo 2	G542X W1282X R1162	ΔF508 ΔI507 N1303K G85E S549N		A455E R117H R334W	3849+10kbC3T
Grupo 3	G542X 3272-26A-G	N1303K	R247P A455E		3849+10kbC3T
Grupo 4	G542X	ΔI507 S549N N1303K			

El análisis estadístico de los cloros en sudor se realizó con ANOVA. En cuanto a los resultados de los cloros en sudor al momento del diagnóstico, la media fue de 102.71 mmol/litro (SD± 11.83) con un mínimo de 69mmol/litro en 1 paciente (0.4%) (grupo 3) y con un valor máximo de 147mmol/litro en 1 paciente (0,4%) (grupo 2). Al realizar el análisis entre los diferentes grupos y los resultados de cloros en sudor se encontró que no hay significancia estadística entre el valor de cloros y los grupos (p=0.68).

La edad promedio al momento del diagnóstico de la FQ fue de 37.31 meses (SD±47.10 meses) con una edad mínima de 0 meses (al momento del nacimiento) en 13 pacientes (5.8%) y un máximo de 252 meses (0.4%) reportada en 1 paciente en el grupo 2. Se realizó el análisis de edad de inicio de síntomas con la prueba no paramétrica de Kruskal- Wallis, al comparar entre los grupos si hubo diferencia estadística p=0.009 entre los diferentes grupos.

Además de que se realizó el análisis de edad de inicio de síntomas con la prueba no paramétrica de Kruskal- Wallis. Siendo la edad promedio en todos los paciente de inicio de los síntomas fue de 12.13 meses (SD±19.36 meses), con diagnóstico al momento del nacimiento en 14 pacientes (6.2%) durante el primer mes de vida 53 casos (23.4%) y con un máximo de 156 meses en un paciente (0.4%). Al compararse entre los grupos si existe diferencia estadística p= 0.027.

En cuanto al estado nutricional, se clasificaron a los pacientes de acuerdo a su percentil de Talla/ Edad y Peso/ Edad al momento del diagnóstico, ya que por tratarse de un grupo heterogéneo incluyendo a pacientes menores de 2 años de edad, no pudo realizarse por medio de índice de masa corporal. Se encontró que en el grupo 4 fue en el que los pacientes se encontraron con mejor estado

nutricional, hasta un 40.1% por arriba del percentil 51 para talla/edad, mientras que en el peso/edad el grupo 3 con un 76.1% por encima del percentil 51, sin que existiera diferencia significativa entre todos los grupos con $p=0.124$ y $p=0.57$ respectivamente.

Mientras que los grupos con mayor afección nutricional al momento del diagnóstico fueron para talla/edad, el grupo 3 con un 57.1% por debajo del percentil 24; y para peso/edad fue el grupo 1 y 2 con un 4.7% y 4.7% respectivamente también por debajo del percentil 24. (Ver tabla 4)

A 190 pacientes (84.07%) se les realizó cultivo de expectoración en algún momento de la enfermedad, siendo los resultados: *Pseudomonas aeruginosa* en un 38.3% (84 pacientes); de *Staphilococcus aureus* con 14.2% (25 pacientes); cultivos mixtos con *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphilococcus aureus* con 12.8% (27 pacientes); mientras que los cultivos reportados como normales fueron 2.1% (7 pacientes). Encontrándose que en grupo 3 fue más frecuente la colonización por *Pseudomonas aeruginosa* (47.8%), mientras que en el grupo 1 fue menos frecuente, (31.9%).

Hasta un 11.5 % (25 pacientes) presentaron íleo meconial del total de la muestra. Un 87.1% de nuestros pacientes presentan insuficiencia pancreática (191 pacientes). Además de que los pacientes que presentaron alguna alteración hepática fue un 5.4 % (13 pacientes), siendo estadísticamente significativo este último de $p= 0.021$.

Se encontró que un 44.6% de pacientes de nuestra población total están vivos (101 pacientes), siendo la media de sobrevivencia de 162.04 meses ($SD\pm 82.12$ meses), con una edad mínima de 29 meses y máxima de 316 meses. Mientras que el 31.8% se encuentran muertos, con una media de edad de muerte de 123.64 meses ($SD\pm 80.59$ meses) y con una edad mínima de muerte al mes de vida (grupo 4), y máxima de 313 meses (grupo 1). Y el 23.6% de los pacientes con FQ están perdidos.

En la tabla 4 podemos ver la distribución de la media en los diferentes grupos por edad de inicio de síntomas y por edad al diagnóstico. Observamos que aunque en todos los grupos hubo presentaciones a edades tempranas (recién nacidos) el grupo que más tempranamente se diagnóstico fue el grupo 2 (media 40.06 meses) aunque el grupo que presentó síntomas más tempranamente fue el grupo 1 (6.15 meses), con un valor de p de 0.027 y 0.009 respectivamente (Ver tabla 4).

La tabla 4 es un concentrado de las diferentes variables estudiadas y su distribución por grupo.

Los resultados son reportados en media y entre paréntesis se encuentra la desviación estándar.

TABLA 4. * El valor es en meses. § Resultado en porcentajes.

	GRUPO 1 (n= 47)	GRUPO 2 (n=95)	GRUPO 3 (n=23)	GRUPO 4 (n=61)	GENERAL	VALOR DE "p"
Sexo	Mujeres 51.06% (n=24)	Mujeres 53.5% (n=51)	Mujeres 56.5% (n=13)	Mujeres 47.5% (n=29)	Mujeres 51.8% (n=117)	0.939
	Hombres 48.9% (n=23)	Hombres 46.3% (n=44)	Hombres 43.4% (n=10)	Hombres 52.4% (n=32)	Hombres 48.2% (n=109)	
Cloros mmol/lt	104.34 (SD± 8.72)	102.05 (SD± 12.91)	102.05 (SD± 14.35)	102.42 (SD± 11.34)	102.71 (SD±11.83)	0.68
Edad Inicio*	6.15 (SD± 15.02)	9.54 (SD± 3.01)	18 (SD±33.02)	14.83 (SD± 26.42)	12.13 (SD±19.36)	0.027
Edad de Diagnóstico*	47.81 (SD± 44.08)	40.06 (SD± 44.41)	62.78 (SD± 57.1)	51.68 (SD± 49.54)	37.31 (SD±47.10)	0.009
Talla/Edad	(n=42)	(n=85)	(n=21)	(n=57)	(n=205)	0.124
Percentil < 25	54.8% (23)	43.5% (37)	57.1% (12)	14% (8)	16% (33)	
Percentil 25-50	33.3% (14)	37.6% (32)	28.5% (6)	36.8% (21)	40% (82)	
Percentil > 50	11.9% (5)	18.8% (16)	14.2% (3)	49.1% (28)	43.9% (90)	
Peso/Edad	(n=42)	(n=85)	(n=21)	(n=57)	(n=205)	0.579
Percentil < 25	4.7%(2)	4.7%(4)	0%(0)	1.7 %(1)	4.3%(9)	
Percentil 25 -50	26.1%(11)	31.7%(27)	23.8% (5)	26.3%(15)	27.3%(56)	
Percentil > 50	69%(29)	63.5%(54)	76.1% (16)	71.6%(41)	67.8%(139)	
Presencia de Íleo	10.4% (n=5)	9.8% (n=9)	13% (n=3)	13.1% (n=8)	11.5% (n=25)	0.411
Alteración Hepática	14.6% (n=7)	5.4% (n=5)	0%	1.6%(n=1)	5.4%(n=13)	0.021
Insuficiencia Pancreática	88% (n=42)	81% (n=77)	82.6% (n=19)	86.8% (n=53)	87.1% (n=191)	0.42
Pseudomonas	31.9%(n=15)	37.8%(n=36)	47.8%(n=11)	36%(n=22)	38.3%(n=84)	0.60
Staphylococcus	10.6% (n=5)	4.2% (n=4)	26% (n=6)	16.3%(n=10)	14.2%(n=25)	
Mixto	10.6% (n=5)	10.5%(n=10)	17.3% (n=4)	13.1% (n=8)	12.8%(n=27)	
Otros	0%	5.2% (n=5)	0% (n=0)	3.2% (n=2)	2.1% (n=7)	
Normal	27.6%(n=13)	23.1%(n=22)	4.3% (n=1)	18%(n=11)	18.2%(n=47)	
No se realizo	19.1%(n=9)	18.9%(n=18)	4.3% (n=1)	13.1% (n=8)	13.8%(n=36)	
FEV₁ al Diagnóstico §	(n=29) 81.9% (DS± 23.62)	(n=41) 69.17% (DS± 21.95)	(n=19) 70.21% (DS± 25.10)	(n=34) 70.79% (DS±28.70)	(n=123) 72.78 (DS±25.06)	0.165
FEV₁ Último §	(n=28) 57.96 (DS± 26.36)	(n=43) 48.27 (DS± 25.45)	(n=15) 48.7 (DS± 24.75)	(n=36) 50.86 (DS± 26.59)	(n=122) 51.30 (DS± 25.21)	0.28
Edad Muerte *	(n=14) 128.64 (DS±107.66)	(n=25) 127.48 (DS± 64.68)	(n=11) 112.1 (DS± 71.99)	(n=22) 121.36 (DS± 81.35)	(n=72) 123.64 (DS± 80.59)	0.42
Edad Actual *	(n=21) 155.04 (DS±75.97)	(n=44) 156.65 (DS± 76.71)	(n=9) 158 (DS±86.41)	(n=27) 177.62 (DS±95.91)	(n=101) 162.04 (DS±82.12)	0.8

Se realizó análisis con ANOVA de un solo factor para los resultados de la función pulmonar. Los resultados del FEV₁ tanto al diagnóstico como el último resultado, fueron muy variables.

Al inicio solamente 123 pacientes pudieron realizar una espirometría, estos tuvieron resultados muy variables, desde normales hasta la presencia de obstrucción muy severa. Siendo la media reportada de FEV₁ en la primera espirometría de 72.78% (DS ± 25.06%), con un valor máximo de 117% (grupo 1) y mínima de 23% (grupo 4); mientras que en la última espirometría reportada tenemos que la media para el FEV₁ 51.30% (DS ± 25.21%), con un valor mínimo de 17% (grupo 3) y máximo de 109% (grupo 1). Sin que existiera diferencia significativa entre los grupos (p=0.165 en el primer FEV₁).

Mientras que en los resultados del FEV₁ último, se reportan en 122 pacientes, en donde tampoco existió diferencia significativa entre los diferentes grupos (p= 0.28) (Ver tabla 3). Sin embargo como podemos observar en la tabla 4, en todos los grupos existió una caída de aproximadamente del 21.6% del FEV₁ (DS±0.014). (Tabla 4)

Tabla 4

	FEV ₁ al Diagnóstico	FEV ₁ Último	Diferencia del FEV ₁	Caída Anual FEV ₁	DS ±
Grupo 1	81.9%	57.96%	23.9%	6.62%	8.4
Grupo 2	69.17%	48.27%	20.9%	6.32%	6.31
Grupo 3	70.21%	48.7%	21.51%	6.14%	4.66
Grupo 4	70.99%	50.83%	20.13%	7.05%	4.65

XIV. DISCUSIÓN

En este estudio se encontró que en un 49.5% de pacientes con fibrosis quística en México, se logró encontrar el o los alelos afectados. En estudios previos como el de Orozco y col, aquí en México, se había reportado una identificación de solo el 40.7% de mutaciones⁽²⁹⁾. Aunque en nuestro estudio se demuestra que hasta en un 68% del total de los alelos estudiados es posible encontrar la mutación genética.

Al igual que lo reportado en estudios de diferentes países, la mutación más frecuente encontrada en nuestra población corresponde a la $\Delta F508$, aunque no es tan frecuente como en otros países (Dinamarca).^(8,21)

Esto pudiera corresponder a que la población mexicana es más heterogénea en su población, a diferencia de países europeos.⁽⁴⁶⁾

Al realizar la clasificación de nuestro estudio en 4 grupos, podemos observar un amplio repertorio de diferentes combinaciones entre las mutaciones (53 combinaciones en total), encontrando desde mutaciones consideradas como severas y leves.

Además de que aún en el grupo 2 hay pacientes con mutaciones clase funcional III, IV y V, teniendo presentaciones clínicas más tardías. Mientras que en el grupo 3, también se encontraron combinaciones de mutaciones consideradas graves (G542X/G542X, G542X/N1303K) lo que nos pudiera traducir fenotipos graves. Ya que en el grupo 4 al no identificar un alelo, este pudiera corresponder a una mutación grave.

Aunque no hay que olvidar que la presencia de una mutación leve prevalece y/o protege en contra una mutación grave.

En diversos estudios se ha demostrado que las mutaciones clasificadas como severas, se asocian a concentraciones más elevadas de cloros en sudor; mientras que las mutaciones consideradas como leves tienen valores de cloros en sudor más bajos⁽²⁰⁾. El estudio de Bronsveld Inez⁽⁴⁷⁾ y col encontraron que en pacientes homocigotos $\Delta F508$ presentaban niveles más elevados de cloros en sudor en comparación con los pacientes heterocigotos $\Delta F508$ ($p= 0.013$). Aunque en el estudio de F. Stanke⁽⁴⁶⁾ y col reportaron que los pacientes heterocigotos tuvieron niveles más elevados de cloros en sudor. Aunque en nuestro estudio no existió diferencia significativa entre los resultados de cloros en sudor ($p=0.73$).

Los pacientes presentaron a edades muy tempranas síntomas gastrointestinales principalmente, sin embargo hubo una diferencia de hasta 23.5 meses entre el inicio de los síntomas y el momento del diagnóstico. La edad de diagnóstico e inicio de síntomas sí fue estadísticamente significativa, ($p=0.027$ y $p=0.009$), siendo su presentación más temprana en los grupos 1 y 2 en comparación con los grupos 3 y 4. También Decaestecker y col. ⁽²³⁾ tuvieron una presentación más temprana en sus pacientes con mutaciones G85E/ Δ F508, homocigotos Δ F508.

La edad de diagnóstico e inicio de síntomas sí fue estadísticamente significativa, ($p=0.027$ y $p=0.009$), siendo su presentación más temprana en los grupos 1 y 2 en comparación con los grupos 3 y 4. También Decaestecker y col. ⁽²³⁾ tuvieron una presentación más temprana en sus pacientes con mutaciones G85E/ Δ F508, homocigotos Δ F508.

Los pacientes con alelos no identificados se caracterizaron por diagnósticos a edades más tardías, presencia de niveles más bajos de cloros en sudor, así como suficiencia pancreática ⁽⁴⁶⁾. Mientras que en nuestros pacientes clasificados en los grupos 3 y 4, tuvieron un diagnóstico a edades más tardías (59.26 y 49.26 meses respectivamente), en comparación con los grupos con mutaciones clasificadas como severas.

No está del todo claro la relación entre los diferentes tipos de mutaciones en la FQ con respecto a la función pulmonar. Ya que en estudios como el de J de Gracia, F Mata y col ⁽⁴⁷⁾ reportaron que las mutaciones clases funcionales I y II tienen peor evolución en disminución del FEV1 con respecto a pacientes con clases funcionales IV y V, aunque cabe hacer mención de que este estudio se realizó en pacientes adultos. Mientras que en nuestro estudio los resultados, fueron diversos ya que incluso pacientes con mutaciones severas tuvieron resultados dentro de los parámetros normales (109% del predicho) tanto en sus primeras espirometrías así como en el último resultado reportado. Vanscoy Lory L. ⁽¹³⁾ y col reportaron en un estudio realizado en E.U. que la función pulmonar puede evolucionar de acuerdo a la severidad de la enfermedad y al tipo de mutación genética. Aunque no hay que olvidar que el genotipo no es el único factor que determina la evolución del deterioro de la función pulmonar.

Las clases funcionales clasificadas como severas (clases funcionales I, I, III) en un estudio en Italia ^(48,49) siempre fueron asociadas con insuficiencia pancreática desde su diagnóstico, mientras que las mutaciones clasificadas como moderadas o leves, presentaron suficiencia pancreática en un inicio, coinciden con nuestros resultados siendo los más afectados, pacientes heterocigotos Δ F508.

Aunque en este estudio se encontró que los pacientes del grupo 4 estuvieron más frecuentemente relacionados con presencia de *Pseudomonas aeruginosa* (52.17%) en su cultivo de expectoración, a diferencia de pacientes del grupo 1 y 2 (31.9%, 37.89% respectivamente), en los cuales se incluyen mutaciones clasificadas como severas, a diferencia de lo reportado por Dugue´pe´roux y col⁽²¹⁾ quienes reportaron que hasta un 49% de los pacientes colonizados por *Pseudomonas aeruginosa* se asocia a mutaciones clasificadas como severas a mayores edades. Cabe mencionar que nuestros pacientes clasificados en los grupos 3 y 4, al tener un diagnóstico más tardío (59.26 y 49.26 meses respectivamente).

En algunos estudios como el de McKone Edward F.^(48, 49), se estudiaron factores que influyen en la mortalidad de pacientes con FQ, como mutaciones clases funcionales severas (homocigotos y heterocigotos $\Delta F508$), un mayor deterioro de la función pulmonar y la presencia de insuficiencia pancreática dando una significancia de ($p=0.0001$). Mientras que en nuestro estudio también influyeron estos factores con menor sobrevida, reportándose una sobrevida de 43.3%. Sin embargo no son los únicos factores que determinan la mortalidad, porque como se ha mencionado anteriormente existen otros factores que pueden modificar el fenotipo en pacientes con la misma mutación genética.

Las diferencias en la sobrevida de los pacientes con FQ no están del todo explicadas solo por las diferentes manifestaciones clínicas de los pacientes ya sea a nivel pulmonar, insuficiencia pancreática, tipo de mutación genética; por lo que se sugiere que la CTFR es un factor independiente de la sobrevida. Por lo que no se puede usar de forma exclusiva para determinar la sobrevida y la mortalidad en los pacientes con FQ.^(50, 51)

Los pacientes homocigotos $\Delta F508$ al tener síntomas clínicos a edades más tempranas, también son diagnosticados en forma más temprana y al iniciar tratamientos más oportunos no hubiera progresión tan rápida de la evolución natural de la FQ.

Cada día se están realizando descubrimientos de mutaciones de novo, como ejemplo tenemos a la 263T>G reportada en Corea⁽⁵²⁾ fue asociada con un fenotipo grave quedando en clase funcional 1(ADFG). Mientras que la mutación 3272-26A-G también de recién diagnóstico en pacientes europeos, ha sido clasificada como clase 1.⁽¹⁶⁾

XV. CONCLUSIONES

La identificación en 1989 del gen *CFTR* localizado en el brazo largo del cromosoma 7, ha permitido considerables avances tanto en el diagnóstico como en el tratamiento. La mutación más frecuente se debe a la pérdida del aminoácido fenilalanina en el codón 508 ($\Delta F508$). Esta mutación representa alrededor del 70% de los cromosomas FQ en la población mundial.

La FQ se caracteriza por tener una amplia variabilidad en su expresión clínica ya que los pacientes con FQ no solo están influidos por el genotipo, sino que interviene el medio ambiente, la alimentación, el estado socioeconómico, los genes modificadores, etc. Además de que en nuestra población existen múltiples combinaciones de las diferentes mutaciones por lo tanto con diferentes manifestaciones clínicas, lo cual hace aún más difícil unificar y por lo tanto clasificar a nuestros pacientes

Los pacientes con FQ sin importar el tipo de mutación presentan desde edades tempranas síntomas que principalmente suelen ser de tipo gastro nutricionales, sin embargo el diagnóstico suele retrasarse, hasta más de 2 años, ya que no se sospecha de FQ como patología de base, sino que más bien es una enfermedad de exclusión.

Aunque desafortunadamente en este estudio no se incluye a la totalidad de pacientes con FQ de la República Mexicana, aunque nos es de gran ayuda para comprender las características clínicas en nuestros pacientes. Al ser este el primer estudio en su tipo en México, los resultados resultan interesantes para su comparación con los demás estudios reportados en el mundo.

BIBLIOGRAFIA

1. Orozco Lorena, Chávez Margarita, Saldaña Yolanda. Fibrosis quística la frontera del conocimiento molecular y sus aplicaciones clínicas. *Revista de Investigación Clínica México D.F.* Marzo – Abril 2006; (58):139 – 152.
2. Zielenski Julian. Genotype and Phenotype in Cystic Fibrosis. *Thematic Review Series Respiration*. Hospital of Sick Children in Toronto, Canada. 2000; (67): 117-133.
3. Ortigosa Luis. Fibrosis quística. Aspectos diagnósticos. Cystic fibrosis. Diagnosis. *Revista Colombia Médica*. 2007; (38): 41 – 49.
4. Cutting R. Garry. Causas de variación en el fenotipo de la fibrosis quística. *Anales Nestlé Esp*. 2006; (64): 111 – 118.
5. Parad Richard B, Gerard Craig J., Zurakowski David, Nichols David P. 28 Pulmonary outcome in cystic fibrosis is influenced primarily by mucoid *Pseudomonas aeruginosa* infection and immune status and only modestly by genotype. *American Society for Microbiology*. Sep 1999; (69) 9: 4744 – 4750.
6. Vega-Briceño Luis E., Sanchez Ignacio. Aspectos básicos de la fibrosis quística. *Neumología Pediátrica Chile*. 2006; (1) 3: 96 - 101.
7. Rowe Steven M., Miller Stacey, Sorscher Eric J. Mechanisms of disease cystic fibrosis. *The New England Journal of Medicine*. 2005; (352):1992-2001.
8. Vega- Briceño Luis E., Sanchez Ignacio D. Fibrosis quística: Actualización en sus aspectos básicos. Cystic Fibrosis: an overview of its basic aspects. *Pontificia Universidad Católica de Chile*. 2000.
9. McKone Edward F., Goss Christopher H., Aitken Moira L. CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis. *Chest*. 2006; (130): 1441-1447.
10. Navarro M. Héctor, Kolbach R, Marianne, Repetto L, Gabriela *et al*. Correlación genotipo-fenotipo de un grupo de pacientes con fibrosis quística. *Rev. méd. Chile*. Mayo 2002; (130) 5: 475-481.
11. Dorfman Ruslan, Sandford Andrew, Taylor Chelsea, Huang Baisong, et al. Complex two- gene modulation of lung disease severity ein children with cystic fibrosis. *The Journal of Clinical Investigation*. March 2008; 118(3): 1040 – 1049.
12. Collaco Michel J; Vanscoy Lori; Bremer Lindsay, et al. Interactions between secondhand smoke and genes that affect cystic fibrosis lung disease. *JAMA*. 2008; 299(4):417-424.

- 13.** Vanscoy Lory L., Blackman Scott M, Collaco Joseph M, Bowers Amanda, Lai Teresa, et al. Heritability of lung disease severity in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007; 175: 1036 – 1043.
- 14.** Martinez – Costa C., Escribano A., Nuñez Gómez F., García- Maset L., et al. Intervención nutricional en niños y adolescentes con fibrosis quística. Relación con la función pulmonar. *Nutr. Hosp.* 2005; 3: 182 – 188.
- 15.** Hiran C. Selvadurai, Karen O. M. The Relationship between Genotype and Exercise Tolerance in Children with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002. Vol 165. pp 762–765.
- 16.** Anabela S. Ramalho, Sebastian Beck, Michelle Meyer. Five Percent of Normal Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator mRNA Ameliorates the Severity of Pulmonary Disease in Cystic Fibrosis. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2002; (27), pp. 619–627.
- 17.** Oller de Ramirez Ana, Ghio Addy, Melano de Botelli Myrna, Dodelson de Kremer. Fibrosis quística: diagnóstico molecular en 93 pacientes argentinos y detección familiar de portadores. Impacto asistencial y proyección de nuevos avances terapéuticos. *Arch. Arg. Pediat.* 2008; (106) 4: 310-319.
- 18.** Guillermo Antiniolo, Salud Borrego, Miguel Gili. Genotype-phenotype relationship in 12 patients carrying cystic fibrosis mutation R334W. *J Med Genet.* 1997;34: 89-91.
- 19.** King-Han Gan M.D., Henk J.V. Veeze, Ans M.W. Van Den Ouweland, Halley Dicky J.J. A cystic fibrosis mutation associated with mild lung disease. *The New England Journal of Medicine.* 1995; (333) 2: 95 - 99.
- 20.** Antiniolo Guillermo, Borrego Salud, Gili Miguel, Dapena Javier, Alfageme Inmaculada. Genotype- phenotype relationship in 12 patients carrying cystic fibrosis mutation R334W. *J. Med Genet.* 1997; 34: 89-91.
- 21.** I. Dugue´pe´roux and M. De Braekeleer The CFTR3849+10kbC-.T and 2789+5G-. A alleles are associated with a mild CF phenotype. *Eur Respir J.* 2005; (25): 468 – 473.
- 22.** Pérez-Aguilar Fernando, Berenguer Lapuerta. Fibrosis quística y aparato digestivo: consideraciones fisiopatológicas, clínicas y terapéuticas. *Med Clin (Barc).* 1998; (111): 508-515.
- 23.** Decaestecker K., Decaestecker E., Castellani C., Jaspers H., Cuppens K., Boeck. Genotype/phenotype correlation of the G85E mutation in large cohort of cystic fibrosis patients. *Eur Respir J.* 2004; 23: 679- 684.

24. Morales–Machin Alisandra, Borjas Fajardo Lisbeth, et al. Frecuencia de la mutación $\Delta F508$ en pacientes venezolanos afectados con fibrosis quística. *Invest. Clín.* Junio 2004; (45) 2: 121 -130.
25. Qin Huang, Wei Ding, Mu-Xin Wei. Comparative analysis of common CTFR polymorphisms poly-T, TG-repeats and M470V in a healthy Chinese population. *World J Gastroenterol.* 2008 March 28; 14(12): 1925-1930.
26. Ji Hyun Lee, Ji Ha Choi, Wan Namkung, Hanrahan Jonh W., Chang Joon, et al. A haplotype-based molecular analysis of CFTR mutation associated with respiratory and pancreatic diseases. *Human Molecular Genetics.* 2003; (12) 18: 2321 – 2332.
27. <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr>
28. The molecular genetic epidemiology of cystic fibrosis. Detection rate of CF – causing *CFTR* mutations in different countries of the world. Report of a Join Meeting of WHO/ ECFTN / ICF (M) A/ ECFS. *Human Genetics Programme Chronic Disease and Health Promotion World Health Organization.* Genova, Italy. June 2002.
29. Orozco Lorena, Velázquez Rafael, Zielenski Julian, col. Spectrum of CFTR mutation in mexican cystic fibrosis patients: identification of novel mutations (W108C, 846del IT, P750L, 4160insGGGG and 297-1G-A). *Hum Genet.* 2000; (106): 360 – 365.
30. Sanchez D., Ignacio, Perez H., M. Angélica, Boza C., M. Lina et al. Consenso nacional de fibrosis quística. *Rev. Chil. Pediatr.* Julio 2001; (72): 356-380.
31. Braun Andrew T., Farrell Philip M., Ferec Claude, Audrezet Marie Pierre, Laxova Anita, et al. Cystic fibrosis mutations and genotype – pulmonary phenotype analysis. *Journal of Cystic Fibrosis.* 2006; (5): 33 – 41.
32. Kristidis Peter, Bozon Dominique, Corey Mary J., Markiewicz Danuta. Genetic determination of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis. *Am. J. Hum. Genet.* 1992; (50) 1178 – 1184.
33. Hamosh Ada, King Terry M., Rosenstein Berly J., Corey Mary, Levison, et al. Cystic fibrosis patients bearing both the common missense mutation Gly-vAsp at codon 551 and the AF508 mutation are clinical indistinguishable from AF508 homozygotes, except for decreased risk of meconium lieus. *Am. J. Hum. Genet.* 1992; (51): 245 – 250.
34. A. Schibler, I. Bolt, S. Gallati, M.H. Schoëni, R. Kraemer. High morbidity and mortality in cystic fibrosis patients compound heterozygous for 3905insT and DF508. *Eur Respir J.* 2001; (17): 1181–1186.

- 35.** Desmarquest Pascale, Felmann Delphine, Tamalat Aline, Boule Michel. Genotype analysis in phenotypic manifestations of children with intermediate sweat chloride test results. *Chest*. September 2000; (118): 1591 – 1597.
- 36.** Sullivan P.O. Brian, Zwerdling Robert G, Dorkin Henry L. Comeau Anne Marie, Parad Richard. Early pulmonary manifestation of cystic fibrosis in children with the DF508/ R117H-7T genotype. *Pediatrics* September. 2006; (118) 3: 1261 – 1265.
- 37.** Peckham D., Conway S.P., Morton A., Jones A., Webb K. Delayed diagnosis of cystic fibrosis associated with R117H on a background of 7T polythymidine tract at intron 8. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2006; (5): 63 – 65.
- 38.** Hubert D., Bienvenu T., Desmazes-Dufeu N., Fajac I., Lacronique J., Matran R., Kaplan J.C. Genotype-phenotype relationships in a cohort. *Eur Respir J*. 1996; (9):2207 -2214.
- 39.** Vishal Kapur, Shivaram S. Shastiri, Madhulika Kabra, Sushil Kumar Kabra, Vijaya Ramachandram, et al. Carrier frequency of F508 mutation of cystic fibrosis in indian population. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2006; (5): 43 – 46.
- 40.** Wine Jeffrey J., Kuo Eugene, Hurlock Gregory, Moss Richard B. Comprehensive mutation screening in a cystic fibrosis center. *Pediatrics* 2001;(107): 280-286.
- 41.** Oliviera M.C.L.A., Reis F.J.C., Monteiro A.P.A.F., Penna F.J. Effect of meconium ileus on the clinical prognosis of patients with cystic fibrosis. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2002; (35): 31 – 38.
- 42.** Evans A.K.C., Fitzgerald D.A., McKay K.O. The impact of meconium ileus on the clinical course of children with cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2001; (18): 784 – 789.
- 43.** Taberbero da Veiga S, González Lama Y., Lama More R., Martínez Carrasco M. C. Hepatopatía crónica asociada a fibrosis quística: gasto energético en reposo, factores de riesgo y repercusión en la evolución de la enfermedad. *Nutr. Hosp*. 2004; 1: 19- 27.
- 44.** Miller M.R., Hankinson J., Brusasco V., Burgos F., Casaburi R., et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005; 26: 319–33.
- 45.** Martínez – Costa C., Escribano A., Nuñez Gómez F., García- Maset L., et al. Intervención nutricional en niños y adolescentes con fibrosis quística. Relación con la función pulmonar. *Nutr. Hosp*. 2005; 3: 182 – 188.
- 46.** Comeau Anne Marie, Accurso Frank J., White Terry, Campbell Preston W. Hoffman Gary, Parad, et al. Guidelines for implementation of cystic fibrosis

newborn screening programs: Cystic fibrosis foundation workshop report. *Pediatrics*. 2007; (119): e495-e518.

47. Inez Bronsveld, Frauke Mekus, Jan Bijman. Chloride conductance and genetic background modulate the cystic fibrosis phenotype of $\Delta F508$ homozygous twins and siblings. *J. Clin. Invest.* 2001; 108: 1705–1715.

48. McKone Edward F, Scott S Emerson, Karen L Edwards. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2003; 361: 1671–76.

49. J de Gracia, F Mata. Genotype-phenotype correlation for pulmonary function in cystic fibrosis. *Thorax*. 2005; 60: 558 - 563.

50. Eitan Kerem, Malka Nissim-Rafinia. A Missense Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Mutation With Variable Phenotype. *Pediatrics*. 1997;100; e5.

51. McKone Edward F., Goss Christopher H., Aitken Moira L. CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis. *Chest*. 2006; (130): 1441-1447.

52. Jung Min Ko, Gu-Hwan Kim, Kyung Mo Kim. Identification of a Novel Mutation of CFTR Gene in a Korean Patient with Cystic Fibrosis. *J Korean Med Sci*. 2008; 23: 912-5.

ANEXOS

Tabla de recolección de datos.

Número	Registro	Nombre	Sexo	Mutación Alelo 1 /Alelo 2
1				
2				

Grupo	Año Nac.	Edad Inicio Síntomas	Edad de Diagnóstico	Talla/Edad

Peso/Edad	Determinación Cloros	Cultivo al Ingreso	FEV ₁ Inicio	FEV ₁ Último

Íleo Meconial	Insuficiencia Pancreática	Afectación Hepática	Enfermedades Asociadas	Estado Actual	Edad de Fallecimiento

Edad Actual	Comentarios