



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES Y
NUTRICIONALES EN PACIENTES CON FIBROSIS
QUÍSTICA. CORRELACIÓN GENOTIPO - FENOTIPO**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO EN
GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN
PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

DRA. CLAUDIA ANTONIA SIFUENTES VELA

**DIRECTOR DE TESIS:
DRA. SOLANGE HELLER ROUASSANT**

**ASESOR METODOLÓGICO:
DR. RODRIGO VÁZQUEZ FRIAS**

**ASESOR:
DR. JOSÉ LUIS LEZANA FERNÁNDEZ**



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud

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 AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES Y
NUTRICIONALES EN PACIENTES CON FIBROSIS
QUÍSTICA. CORRELACIÓN GENOTIPO - FENOTIPO**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
GASTROENTEROLOGÍA Y NUTRICIÓN
PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

DRA. CLAUDIA ANTONIA SIFUENTES VELA

**DIRECTOR DE TESIS:
DRA. SOLANGE HELLER ROUASSANT**

**ASESOR METODOLÓGICO:
DR. RODRIGO VÁZQUEZ FRIAS**

**ASESOR:
DR. JOSÉ LUIS LEZANA FERNÁNDEZ**



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud

MÉXICO, D. F.

Febrero 2010

DRA. SOLANGE HELLER ROUASSANT
Jefe del Departamento de Gastroenterología y Nutrición
DIRECTOR DE TESIS

DR. RODRIGO VÁZQUEZ FRIAS
Médico adscrito al Departamento de Gastroenterología y Nutrición
ASESOR METODOLÓGICO

DR. JOSÉ LUIS LEZANA FERNÁNDEZ
Médico adscrito al Servicio de Neumología
ASESOR

DR. JAIME NIETO ZERMEÑO
Director de enseñanza y desarrollo académico

ÍNDICE

PÁGINA

| | |
|---|----|
| Introducción..... | 1 |
| Antecedentes..... | 18 |
| Planteamiento del problema..... | 27 |
| Justificación..... | 27 |
| Objetivos..... | 28 |
| Metodología..... | 29 |
| Variables..... | 29 |
| Análisis estadístico..... | 33 |
| Consideraciones éticas y de bioseguridad..... | 33 |
| Resultados..... | 34 |
| Discusión..... | 51 |
| Conclusiones..... | 53 |
| Bibliografía..... | 54 |

INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad hereditaria, multisistémica, de carácter autosómico recesivo, más frecuente en la población caucásica, que es originada como resultado de mutaciones en un gen localizado en el brazo largo del cromosoma 7, el cual codifica para una proteína conocida como factor regulador de conductancia transmembrana (CFTR, por sus siglas en inglés), y donde la disfunción de esta proteína provoca alteración del transporte iónico en la membrana apical de las células epiteliales en distintos órganos y tejidos, afectando a niños, jóvenes y adultos.¹

La primera descripción clínica se atribuye a Dorothy Andersen que en 1938 publicó una detallada revisión de sus características clínicopatológicas, incluyendo su asociación con el íleo meconial. En 1945 Farber propuso el término de mucoviscidosis, al observar en estudios anatomopatológicos el defecto en las secreciones glandulares mucosas, que ocasionan obstrucción y pérdida de la función en los distintos órganos afectados. En ese entonces, el diagnóstico de FQ se establecía mediante la demostración de la patología pulmonar crónica e insuficiencia pancreática exócrina. Fue hasta 1953, cuando di Sant' Agnese reportó que los niveles de sodio y cloro en el sudor estaban elevados en individuos con FQ; posteriormente en 1959, Gibson y Cooke describieron la prueba de inducción al sudor con pilocarpina, y la titulación de cloro como el método estándar para el diagnóstico de FQ.^{1,2}

Epidemiología

La FQ ha sido descrita en todos los grupos étnicos. Es la enfermedad autosómica recesiva más común en Estados Unidos, presentándose en 1 de cada 3,500 nacidos vivos ³, es menos común en afroamericanos siendo la prevalencia reportada de 1 en 15,300 nacidos vivos ². En Europa central y occidental la incidencia estimada es de 1 por cada 2,000 a 2,600 nacidos vivos.¹ Reportes de algunos países como por ejemplo España, han estimado una frecuencia que oscila entre 1 de cada 2,810 y 1 de cada 3743 nacidos vivos. ⁴

En México hasta antes de 1980 se consideraba una enfermedad inexistente o muy poco frecuente. Las publicaciones nacionales eran escasas y de casos aislados. En 1980 López Corella, reportó 32 casos de FQ en 3,260 autopsias practicadas en niños mexicanos, con una incidencia del 1% del material de autopsia estudiado. Únicamente 7 casos fueron diagnosticados en vida, y 27 de los fallecimientos ocurrieron antes de los 2 años de vida.⁵ En México Orozco y colaboradores, han descrito la alta heterogeneidad genética en nuestra población de pacientes con FQ, probablemente relacionada a una composición étnica compleja con genes amerindios, caucásicos (hispanos) y negros, así como el patrón genotípico predominante y la identificación de nuevas mutaciones del gen CFTR. No existen sin embargo, estudios serios que determinen la incidencia real de esta enfermedad en México.¹

Manifestaciones clínicas

La FQ es una enfermedad compleja y extremadamente pleomórfica, donde el fenotipo clásico con enfermedad pulmonar obstructiva progresiva, insuficiencia pancreática exócrina y elevación de los niveles de cloro y sodio en sudor, se presenta en 90% de los pacientes. Sin embargo, puede haber manifestaciones poco frecuentes o atípicas que, en muchas ocasiones pasan inadvertidas; de cualquier forma, la enfermedad pulmonar es la principal causa de morbimortalidad en más de 95% de los pacientes que sobreviven el período neonatal.

Las características fenotípicas en la FQ, se clasifican como sigue:

1) Enfermedad sinopulmonar crónica:

- a. Colonización / infección persistente con patógenos característicos, incluyendo: *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, (mucoide o no mucoide), *Haemophilus influenzae* no tipificable y *Burkholderia cepacia*.
- b. Tos crónica y producción de esputo.
- c. Anormalidades persistentes de la radiografía de tórax (bronquiectasias, atelectasias, infiltrados, sobredistensión).
- d. Obstrucción aérea con sibilancias y atrapamiento de aire.
- e. Evidencia de obstrucción en las pruebas de función respiratoria.
- f. Anormalidades radiológicas/tomográficas de los senos paranasales, pólipos nasales.
- g. Acropaquias (hipocratismo digital).

2) Anormalidades gastrointestinales y nutricionales.

- a. Intestinales: íleo meconial, síndrome de obstrucción intestinal distal, prolapso rectal.
- b. Pancreáticas: insuficiencia pancreática exócrina, pancreatitis recurrente, pancreatitis crónica, anormalidades pancreáticas en estudios de imagen.
- c. Hepáticas: ictericia neonatal prolongada, enfermedad hepática crónica con evidencia clínica o histológica de cirrosis biliar focal o cirrosis multilobular.
- d. Nutricionales: desnutrición protéico-calórica, hipoproteinemia y edema; complicaciones secundarias a deficiencia de vitaminas liposolubles.

3) Síndromes perdedores de sal: depleción aguda de sal, alcalosis metabólica.

4) Anormalidades urogenitales masculinas con azoospermia obstructiva.³

Dada la finalidad de este estudio, que está enfocado a las manifestaciones gastrointestinales, las revisaremos con mayor detalle.

Alteraciones intestinales

Después de la afección respiratoria, la enfermedad digestiva en la FQ es la siguiente causa de morbilidad sobre todo en pacientes menores de seis años con insuficiencia pancreática exócrina, representando la principal causa de desnutrición

La mayoría de las regiones del tracto gastrointestinal son afectadas en diverso grado por la fibrosis quística. Aunque un número de ellas están relacionadas a factores no genéticos, la presencia de íleo meconial en la etapa neonatal y el síndrome de obstrucción intestinal distal son considerados virtualmente patognomónicos de la FQ. La gran mayoría de los pacientes con insuficiencia pancreática presentan mutaciones graves asociadas, lo que sugiere que estas mutaciones (en especial las de clase I-III) contribuyen a estos problemas.

Enfermedad esofágica

La enfermedad por reflujo gastroesofágico, afecta a más del 25% de los pacientes, y más del 50% de ellos desarrolla esofagitis. La etiología del reflujo gastroesofágico parece multifactorial, a lo que contribuye el uso de drogas que relajan el esfínter esofágico inferior y retrasan el vaciamiento gástrico. Clínicamente algunos pacientes se quejan espontáneamente de acidez y disfagia; en otros, los síntomas sólo son referidos en el interrogatorio dirigido.

La realización de pHmetría esofágica de 24 hrs puede ser de utilidad, sin embargo lo ideal es realizar una endoscopia para visualización directa y toma de biopsias, para definir la extensión de los cambios inflamatorios.

También puede presentarse el desarrollo de várices esofágicas, en asociación con hipertensión porta.

Enfermedad gastroduodenal

La enfermedad ulcerosa gastroduodenal y la gastritis asociada a *Helicobacter pylori*, han sido identificados con poca frecuencia en poblaciones con FQ. Pacientes con sospecha de infección por *H. pylori* deben ser evaluados con urea en aliento marcada con C¹³ o con endoscopia, y al obtener un resultado positivo, deben recibir tratamiento establecido a base de inhibidor de bomba de protones en combinación con antibióticos. ^{1,2}

Íleo meconial.

Se presenta del 15 al 20% de pacientes con FQ en la etapa neonatal. Se desarrolla in útero en la mayoría de los casos, y una evaluación ultrasonográfica de los fetos después de las 15 semanas de gestación es usada como prueba de tamizaje para esta complicación.

En la mayoría de los recién nacidos con íleo meconial, se presenta con evidencia de obstrucción intestinal (distensión abdominal, vómito biliar y ausencia de evacuación del meconio). Una pequeña proporción presenta perforación intestinal in útero y desarrolla peritonitis meconial con calcificación intra-abdominal, lo cual puede identificarse incidentalmente durante evaluaciones ultrasonográficas en el tercer trimestre de la gestación. En el período postnatal, más del 50% de los pacientes con íleo meconial puede tener complicaciones adicionales incluyendo malrotación con vólvulus o atresia intestinal. El manejo

quirúrgico es necesario para aquellos con complicaciones, por ejemplo: atresia, vólvulus o perforación.

Síndrome de obstrucción intestinal distal.

Más allá del período neonatal, los niños o pacientes mayores con FQ pueden presentarse con una masa fecal impactada en el íleon distal y ciego, o bien, con una masa palpable en el cuadrante abdominal inferior derecho, con o sin dolor abdominal, vómito biliar y obstrucción intestinal. Los signos y síntomas no son específicos y deben contemplarse otras entidades gastrointestinales relacionadas como: apendicitis, absceso periapendicular, invaginación enfermedad de Crohn o estenosis colónicas.¹

Enfermedad apendicular.

Apendicitis aguda, absceso periapendicular, mucocelo purulento de el apéndice y la invaginación del apéndice han sido descritos en pacientes con FQ.² Reportes publicados en 1990 y 1991 mencionan una frecuencia del 1% de apendicitis aguda en poblaciones de pacientes con FQ.^{6,7}

Prolapso rectal

Es considerado una manifestación clásica de fibrosis quística. Hay poca información acerca de su incidencia.

Colonopatía fibrosante.

Fue reportada por primera vez en 1990's y definida como fibrosis intramural no inflamatoria que afecta el colon proximal. Los pacientes presentan historia de diarrea incluso con sangre. Puede presentarse también con episodios de ascitis, sugiriendo involucro del drenaje linfático. Se relacionó en su aparición al uso excesivo de enzimas pancreáticas; con las recomendaciones actuales de no sobrepasar 10,000 UI/K/día, actualmente esta complicación es prácticamente inexistente.¹

Alteraciones pancreáticas.

En relación a la enfermedad pancreática en la FQ, los pacientes son clasificados en dos fenotipos pancreáticos: *suficiencia pancreática* o *insuficiencia pancreática*.

Suficiencia pancreática

Los lactantes diagnosticados por tamizaje neonatal, rara vez presentan algún signo o síntoma sugestivo de malabsorción. Sin embargo, los lactantes suficientes pancreáticos alimentados con leche materna, pueden tener evacuaciones líquidas similares a las de aquellos con insuficiencia pancreática y aquellos que reciben también leche materna y no tienen FQ. Clínicamente es virtualmente imposible asignar el fenotipo pancreático, y se requiere de estudios apropiados. Los lactantes con suficiencia pancreática, pueden comprender casi el 40% de la población con FQ diagnosticada por tamizaje neonatal, y al menos la tercera parte de ellos desarrollará insuficiencia pancreática en los primeros 5 años de vida. Estos pacientes requieren de vigilancia estrecha de desarrollo de signos o síntomas de insuficiencia pancreática, para hacer los estudios de manera oportuna previo al inicio de la terapia enzimática.

Los pacientes con suficiencia pancreática con al menos una mutación clase IV o V, tienen enfermedad leve, con sobrevida de cerca de 50 años. Tal parece que la pancreatitis recurrente, ocurre solo en pacientes con suficiencia pancreática, y no en aquellos en los que se documentó insuficiencia pancreática, ya que éstos tiene poco o ningún tejido acinar residual.

Insuficiencia pancreática exócrina

Está presente en el 80 a 90% de los niños mayores con FQ y es la manifestación más común de la enfermedad gastrointestinal. La insuficiencia pancreática se puede presentar como una falla acinar-ductal (insuficiencia primaria) o por una inadecuada señalización neuroendocrina del páncreas exócrino (insuficiencia secundaria). Ambos mecanismos están afectados en la FQ.

Clásicamente, los pacientes presentan heces voluminosas, fétidas y grasosas. Pueden tener datos acompañantes como retraso en el crecimiento o incluso emaciación, prolapso rectal, edema, ascitis y/o síntomas de deficiencia de vitaminas liposolubles.

En lactantes con insuficiencia pancreática, el daño pancreático parece iniciar *in utero*, y se manifiesta por la presencia de tapones mucosos en el interior de los conductos acinares pancreáticos y una reducción del volumen acinar.

En los niños mayores, la sintomatología pulmonar puede prevalecer y ensombrecer la sintomatología gastrointestinal; en estos casos, debe interrogarse dirigidamente o hacer el diagnóstico directamente por las pruebas de laboratorio.

Los pacientes con insuficiencia pancreática tienen una mala digestión y malabsorción de grasas, definida como una grasa fecal mayor del 7% de la grasa ingerida en un estudio de balance de grasas de 3 a 5 días. Determinar si un paciente tiene suficiencia o insuficiencia pancreática, permite el uso racional de la terapia oral de reemplazo enzimático para pacientes con insuficiencia pancreática y evitar su uso innecesario en aquellos con suficiencia pancreática.

Bioquímicamente, la presencia de hipoalbuminemia y/o niveles séricos bajos de vitaminas liposolubles, son sugestivos de insuficiencia pancreática, como lo es la presencia de vesículas de grasa microscópica en las heces. Sin embargo, la falta de estos hallazgos no excluye la insuficiencia pancreática y requiere de pruebas más formales.

La enfermedad pancreática con obstrucción del conducto, el déficit de ácidos biliares y la enfermedad intestinal, conducen típicamente a malabsorción, presente en 85% de los pacientes y que no se hace evidente hasta que 90% de la función pancreática se ve afectada. Algunas mutaciones sobre todo las incluidas

en las clases IV y V, cursan con suficiencia pancreática. Las mutaciones pertenecientes a las clases funcionales I y II, tienen consecuencias funcionales graves en la proteína CFTR con insuficiencia pancreática de inicio temprano, mientras que las clases funcionales IV y V tiene cierta función residual de la proteína. Este hecho demuestra el papel parcialmente protector, con cierto grado de función ductal y acinar en pacientes heterocigotos compuestos, es decir, con la mutación delta F508 en uno de sus alelos y otras mutaciones clase IV o V en el otro alelo.

Enfermedad hepatobiliar

El desarrollo clínico de las complicaciones hepatobiliares es generalmente silente, debido a la sobreposición de las manifestaciones respiratorias y de las anomalías pancreáticas.

La enfermedad hepática crónica culmina en una lesión característica que consiste en cirrosis biliar focal, semejante a la descrita en la obstrucción parcial al flujo biliar. El taponamiento de los conductos intrahepáticos también es de características similares a las descritas en los conductos pancreáticos. El gasto de sales biliares permanece normal o ligeramente reducido; de esta forma, se genera una alta concentración de sales biliares dentro de los conductos intrahepáticos; la obstrucción ductal parcial o completa provoca reflujo de ácidos biliares, exponiendo al hepatocito a altas concentraciones de ácidos lipofílicos potencialmente tóxicos, ya sean primarios (ácido quenodesoxicólico) o secundarios (ácido deoxicólico y litocólico). Si bien esta hipótesis, proporciona las posibles bases etiológicas en la enfermedad hepática crónica en estos pacientes, no explica la ausencia de enfermedad hepática en la mayoría de los pacientes o el amplio espectro y gravedad en quienes la presentan. Factores anatómicos, mutaciones de gen CFTR, medio ambiente, genes modificadores y mecanismos inmunológicos han sido relacionados con la patogenia de la enfermedad hepática en FQ.

Enfermedad de la vesícula biliar

A principios de los años 80's la colelitiasis fue un problema significativo en pacientes adultos con FQ, previo a la introducción de la terapia enzimática de reemplazo. Posteriormente se ha considerado como hallazgo infrecuente en estudio ultrasonográfico o gammagrafía. Esto se debe a que, al mejorar la malabsorción, que contribuye a la reabsorción de los ácidos biliares, disminuye la formación de bilis litogénica.

Las anomalías más comunes de la vesícula biliar, son que ésta no sea visualizada o no sea funcional, en más del 40% de los pacientes que son sometidos a rastreos hepatobiliares. Esta entidad parece relacionada a vesícula hipoplásica o microvesícula y/o la presencia del conducto cístico atrésico u obstruido.

Enfermedad de la vía biliar

Se han descrito alteraciones como estenosis del conducto biliar común, colangitis esclerosante y colangiocarcinoma. Estas dos últimas con poca frecuencia, e incluso se consideran raras.

Enfermedad hepática.

Se han descrito tres formas de enfermedad hepática en pacientes con FQ: esteatosis hepática, cirrosis biliar focal y cirrosis biliar multilobular con o sin hipertensión porta.

La *esteatosis hepática* macrovesicular ha sido reportada en casi el 60%, en series de estudios postmortem. La relación entre esteatosis y fibrosis no ha sido bien documentada; sin embargo, hay estudios que demuestran esta progresión en diferentes escenarios clínicos

La *cirrosis biliar focal* fue descrita por primera vez por Anderson en 1938. Histológicamente hay expansión de la tríada portal con tejido fibrótico (de manera

“dispersa”, por lo que se denominó “cirrosis biliar focal”), infiltrado de células inflamatorias, hiperplasia de los conductos biliares, y material eosinofílico que conecta a los conductillos.

La *cirrosis biliar multilobular* histológicamente muestra grandes áreas multilobuladas, con fibrosis densa que atraviesa el parénquima hepático. En muchos de los grandes lóbulos, pueden existir áreas importantes con hepatocitos bien preservados, lo que puede explicar por qué la falla hepática es poco frecuente. Además, la biopsia hepática por punción, puede tomar una muestra de estas áreas aparentemente normales, que llevan a subestimar la gravedad de la enfermedad.

Clínicamente, estas alteraciones pueden estar asociadas a hepatomegalia leve a moderada y pueden presentar elevación intermitente o persistente de las aminotransferasas, así como incrementos variables de los niveles séricos de gamma-glutamil transpeptidasa.

Es posible que muchas de estas anomalías no desarrollen problemas posteriores, y en algunos casos sean solo el reflejo de obstrucción ductal intermitente. Contrario a la cirrosis biliar focal, la cirrosis multilobular es usualmente asociada a hipertensión porta y en una pequeña proporción a falla hepática crónica. Una elevada proporción desarrolla esplenomegalia con o sin hiperesplenismo, y várices esofágicas. La génesis aún resulta un enigma, y no se relaciona con genotipos específicos.

Enfermedad hepática neonatal

Una colestasis grave, secundaria a obstrucción del conducto biliar común con bilis espesa, puede ser la manifestación más temprana de la FQ. La colestasis neonatal en estos pacientes, ocurre generalmente acompañando al íleo meconial complicado y al uso de nutrición parenteral.

Clínicamente, la presentación es muy similar a los pacientes con atresia de vías biliares: con ictericia, heces acólicas, evidencia bioquímica de colestasis y elevación de aminotransferasas.⁸

Alteraciones nutricionales

En los pacientes con fibrosis quística, el estado nutricional se encuentra directamente relacionado con la afección pulmonar y la supervivencia. Los niños con fibrosis quística deben y pueden crecer a una velocidad normal para su edad, por lo que el retraso en el crecimiento es un indicador de supervivencia.

Los pacientes con insuficiencia pancreática y pobre estado nutricional, tienen peor pronóstico en términos de crecimiento, infección pulmonar y supervivencia, que aquellos suficientes desde el punto de vista pancreático.¹

En nuestro país, se ha reportado la presencia de desnutrición en el 70% de los pacientes al momento del diagnóstico, principalmente debido a que éste se realiza de forma tardía.⁹

DIAGNÓSTICO

Actualmente el diagnóstico de fibrosis quística se basa en criterios clínicos sugestivos o antecedente familiar y se confirma al demostrar la disfunción del CFTR por alguno de los siguientes métodos:

- 1) Dos pruebas de sudor en días alternos, realizadas por iontoforesis con pilocarpina por el método de Gibson y Cooke, donde se demuestre elevación de los niveles de Cl y Na.
 - Los valores de referencia para el método de titulación de Cl son: menor de 40 mmol/L: negativo, de 40 a 60 mmol/L: dudoso, mayor de 60 mmol/L: positivo.

- Por el método de conductividad: menor de 75 mmol/L: negativo, de 75 a 90 mmol/L: dudoso, mayor de 90 mmol/L: positivo.
- 2) Identificar la mutación CFTR en ambos alelos.
- 3) Incremento en la diferencia en el potencial transepitelial de membrana nasal.

El diagnóstico neonatal a partir del tamiz metabólico ampliado, permite un diagnóstico temprano antes de que aparezcan síntomas clínicos, lo que en nuestro país, representa una oportunidad para mejorar el subdiagnóstico y la morbilidad de esta enfermedad.¹⁻³

SEGUIMIENTO Y MANEJO

El tratamiento de la FQ es complejo, debido a los múltiples órganos involucrados en la enfermedad, y a su marcada variabilidad, por lo que deberá realizarse en forma individualizada, integral y multidisciplinaria. Los objetivos básicos del tratamiento deben encaminarse a: a) mejorar el estado nutricional del paciente y las deficiencias vitamínicas, b) minimizar la progresión de la enfermedad pulmonar y controlar la infección, c) prevenir o detectar oportunamente las complicaciones y d) permitir al paciente el desarrollo de una vida tan normal como sea posible.

Con respecto al manejo de las complicaciones pulmonares, las recomendaciones generales son las siguientes: uso de inhaloterapia con diversos medicamentos (solución fisiológica 0.9%, broncodilatadores, mucolíticos, alfa dornasa recombinante, antibióticos), fisioterapia, ejercicio, tratamiento antimicrobiano, ya sea como profilaxis, erradicación o para exacerbaciones; administración de oxígeno nocturno cuando se demuestre saturación menor al 92%. El uso de estas medidas, según las requiera el paciente, son indicadas por el neumólogo tratante en cada caso en particular.¹

Dado el contexto de este estudio, nos centraremos en el seguimiento y manejo de las alteraciones intestinales, pancreáticas, hepáticas y nutricionales.

En el seguimiento de estos pacientes debe considerarse lo siguientes puntos:

- 1) Valoración general (en cada visita): Ingesta dietética (cálculo energético; grasas, proteínas, carbohidratos), hábitos intestinales (frecuencia y características de las evacuaciones), síntomas abdominales y examen físico completo.
- 2) Valoración nutricional (en cada visita): Peso y talla, peso para la talla, índice de masa corporal, circunferencia del brazo, pliegue cutáneo tricipital, peso como porcentaje para la talla ideal y clasificación del estado nutricional.
- 3) Exámenes de laboratorio (al menos anual): hemograma completo, función hepática (aminotransferasas, bilirrubinas, albúmina, gamma-glutamil transpeptidasa, fosfatasa alcalina), glucemia, colesterol, triglicéridos, tiempo de protrombina, calcio, fósforo.
- 4) Valorar la absorción intestinal: esteatocrito en heces, coeficiente de absorción de grasas (van de Kammer), elastasa fecal.
- 5) Niveles séricos de vitamina A, E y D, y estado de mineralización ósea (densitometría).
- 6) Glucosa en ayuno o curva de tolerancia a la glucosa de dos horas, si existe insuficiencia pancreática en mayores de 8 años o con hiperglucemia previa.
- 7) Ecografía abdominal, gammagrama hepático.

La detección temprana de la insuficiencia pancreática y su manejo son esenciales para optimizar la salud y el pronóstico del paciente con fibrosis quística.

El estándar de oro para valorar la función pancreática es la prueba de estimulación pancreática directa (secretina-pancreozimina), que requiere de sedación del paciente, intubación nasoduodenal, canalización intravenosa y

exposición a la radiación para corregir la colocación del tubo duodenal si es necesario.

La evaluación indirecta, es realizada con la cuantificación de la grasa fecal obtenida durante un estudio de balance de grasas de 72 horas, y el cálculo del coeficiente de malabsorción de grasa o de absorción. La mayoría de los clínicos ha confiado en los resultados de evaluación indirecta. En pacientes mayores de 6 meses de edad, la grasa fecal mayor al 7% de la grasa ingerida, ha sido indicativa de malabsorción y menos del 8% indicativa de absorción normal. En menores de 6 meses de edad, un valor mayor del 10% de la grasa ingerida es anormal para este grupo de edad.^{1,2}

Estas dos pruebas tienen limitaciones, la primera por ser un método invasivo, y la segunda por la dificultad para coleccionar las evacuaciones, por lo que una variedad de pruebas indirectas han sido usadas. Dos de estas pruebas incluyen un análisis para elastasa fecal-1 y la prueba en aliento de triglicéridos marcados con C13. La medición de elastasa fecal-1 ha ganado considerable popularidad. La elastasa pancreática secretada en el intestino es resistente a degradación proteolítica y debido a su concentración colónica relativamente elevada (>400 µg/g en heces) se encuentra en el contenido fecal.² Existe una correlación significativa entre la elastasa pancreática y duodenal con las concentraciones de lipasa, amilasa, tripsina y bicarbonato duodenales; de esta forma los niveles de elastasa fecal reflejan los niveles de otras enzimas pancreáticas. En 1997, Soldan y colaboradores reportaron una sensibilidad del 100% y una especificidad del 96%, con un valor de corte menor de 200 µg/g.¹⁰ Un estudio publicado en 2009, por Weintraub y colaboradores, en el cual se realiza una correlación entre tripsinógeno inmunoreactivo en suero, elastasa fecal 1, y el coeficiente de absorción de grasa en 21 pacientes con fibrosis quística y con suficiencia pancreática, no documenta correlación entre ellas; y reportan que ni la elastasa fecal 1 ni el tripsinógeno inmunoreactivo en suero alcanzan la sensibilidad o la especificidad de la excreción fecal de grasa. La elastasa fecal 1

es una herramienta útil para el seguimiento de pacientes con suficiencia pancreática, pero hasta el momento, no se puede afirmar que sea mejor que el coeficiente de absorción de grasa. Por lo que, a pesar de las dificultades técnicas, éste debe realizarse para evaluar la función pancreática.¹¹

El tratamiento digestivo y el manejo nutricional debe estar enfocado a mejorar su estado nutricional y corregir las deficiencias nutricias con optimización en el uso de enzimas pancreáticas de reemplazo, así como la suplementación nutricional y vitamínica.

El manejo debe basarse en el grado de afección respiratoria y requerimientos energéticos del paciente de acuerdo a los siguientes lineamientos.

- 1) Enzimas pancreáticas en presentación de cápsulas conteniendo microesferas con cubierta entérica de acuerdo a los siguientes esquemas:
 - 1,500 a 2,000 UI en base a lipasa /kg de peso por alimento, sin exceder de 10,000 UI/ kg /día.
 - 500 a 4,000 UI de lipasa por gramo de grasa ingerida, sin exceder de 10,000 UI/ kg /día.
 - 500 a 1,500 UI de lipasa por refrigerio.
 - 2,000 a 4,000 UI de lipasa por cada 120 ml de fórmula.La dosis de enzimas son aproximadas y debe individualizarse en cada caso.

- 2) Los suplementos vitamínicos deben administrarse antes de los alimentos

- 3) Para mejorar la bioactividad de las enzimas pancreáticas, es posible neutralizar la acidez gástrica con lo que se retarda la disolución de la cubierta entérica de la microesfera. (uso de bloqueadores H₂).

- 4) Aporte adicional de vitaminas liposolubles: Vitamina A 5000 UI al día, Vitamina E 100 a 400 UI al día, Vitamina K 5 mg/día (de acuerdo al tiempo de protombina), Vitamina D.
- 5) Dieta hipercalórica (100 a 150% de sus requerimientos diarios), con contenido normal de grasa, idealmente en forma de triglicéridos de cadena media.
- 6) Incrementar el aporte de sal en climas cálidos.
- 7) Anticipar las complicaciones hepatobiliares, con evaluaciones periódicas de laboratorio y gabinete.

En el seguimiento del estado nutricional, las medidas antropométricas utilizadas para el diagnóstico nutricional han sido la relación peso /talla según las referencias de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el índice de masa corporal (IMC).

La relación peso / talla, es un índice para expresar la relación entre el peso y la estatura de un individuo. La desventaja es que limita a una población de determinada estatura, por lo que los niños más bajos o altos quedan excluidos, y esta relación no es intercambiable con el IMC.¹² El IMC es un índice de peso / talla que ajusta el peso del paciente a la edad; predice la alteración nutricional de manera más sensible y eficaz que otras medidas antropométricas convencionales en niños con fibrosis quística.¹³ La relevancia clínica se confirmó con una fuerte correlación entre el IMC y el porcentaje del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) como marcador de progresión de la enfermedad.

En 2002, la *Cystic Fibrosis Foundation*, recomendó el IMC como el método ideal de evaluación del paciente con fibrosis quística.¹⁴

Existen dos medidas de composición corporal que son la circunferencia braquial y el pliegue cutáneo tricípital, las cuales proveen una evaluación

adecuada de las reservas magra y grasa. La deficiencia de masa libre de grasa se ha relacionado con la pérdida de la masa muscular del diafragma, lo que resulta en disminución del trabajo inspiratorio pulmonar.¹⁵

De acuerdo a los parámetros antropométricos obtenidos, se puede establecer el estado nutricional.

| Estado nutricional | % Talla /edad | % Peso/ talla | Percentil Peso/ talla | Percentil IMC |
|----------------------------|---------------|--|--------------------------|------------------|
| Normal | > 95% | ≥ 90% | > 25 | > 25, ideal 50 |
| Riesgo nutricional* | < 95% | ≥ 90% con meseta o pérdida de peso | 10-24 | 15-24 |
| Desnutrición | < 5 percentil | < 90% | < 10 | < 15 |

Tabla 1. Tomado de Lezana FJL. *Fibrosis Quística. Guías clínicas para el diagnóstico y tratamiento 2008.*

Con respecto al manejo nutricional, se sabe que en los pacientes con FQ el gasto energético se encuentra incrementado debido a la insuficiencia pancreática, malabsorción de nutrientes e inflamación, también por pérdida de proteínas en el esputo, o por la alta frecuencia de infecciones respiratorias.

La ingesta de energía debe evaluarse conforme el aumento de peso y reservas corporales que vaya presentando el paciente. No existe un método perfecto para estimar la necesidad de energía de cada individuo con FQ. De manera general, se recomienda un aporte de 120 a 150% de la energía requerida para la edad, siendo el estándar de oro la calorimetría indirecta o directa.

El manejo debe ser individualizado y evaluado a la par junto con los parámetros bioquímicos durante su seguimiento.

ANTECEDENTES

Genética, biología molecular y patogenia.

La clonación y secuenciación del gen en 1989, permitió identificar en el brazo largo del cromosoma 7 (región q31) un gen de 250 kb de ADN genómico (250, 000 pares de bases), constituido por 27 exones e igual número de intrones que transcribe a un ARNm de 6.5 kb, el cual codifica para una proteína de 1,480 aminoácidos conocida como proteína reguladora de conductancia transmembrana (CFTR). La secuenciación de este gen demostró la ausencia de una tripleta de bases que codifican para una fenilalanina en la posición 508 de la proteína CFTR. Esta mutación conocida como delta F508 (F508del) se observa en 70% de la población caucásica con FQ. Se han descrito, sin embargo, más de 1500 mutaciones del gen CFTR, las cuales están asociadas a diferentes formas de expresión de la enfermedad. Cerca de 30 de estas mutaciones han sido reportadas con una frecuencia mayor a 0.1% de los alelos identificados, el resto son mutaciones extremadamente raras y frecuentemente limitadas a uno o dos individuos, o bien han sido descritas en grupos étnicos específicos.

La frecuencia de la mutación F508del en la población mexicana, varía de un 34.4% en un estudio publicado por Flores-Martínez y colaboradores en 1998, hasta 40.72% publicado por Orozco y colaboradores en el 2000, quienes además encuentran como segunda mutación más frecuente la G542X (6.18% de los alelos), la Δ I507 y la S549N con 2.57% cada una, y la N1303K, presente en 2.06%

de los 194 alelos estudiados. En este mismo estudio, el análisis de 34 diferentes mutaciones, incluyendo 5 *de novo* (W1098C, P750L, 846delT, 4160insGGGG y 297-1G-A), con una frecuencia de 0.51% cada una, se identificaron solamente 74.58% de los cromosomas para fibrosis quística. Estos estudios demuestran la enorme heterogeneidad de la población en México y Latinoamérica.

El CFTR es una glucoproteína de 1,480 aminoácidos (170,000 daltons), que funciona como un canal de cloro (Cl) dependiente de AMP cíclico en la membrana apical de las células epiteliales y pertenece a la familia de proteínas transportadoras de membrana. La expresión de la proteína CFTR está altamente regulada en células epiteliales del pulmón, páncreas, intestino, conductos biliares, riñón, glándulas salivales y del sudor, testículo y útero. Cualquiera que sea la mutación en el gen CFTR, cada paciente presentará anomalías en diferentes grados: a) una concentración anormal de iones en las secreciones de glándulas serosas, manifestada por aumento en la concentración de cloro y sodio en el sudor; b) un incremento en la viscosidad de las secreciones de las glándulas secretoras de moco asociada con obstrucción y pérdida secundaria de la función glandular; c) un aumento en la susceptibilidad a la colonización endobronquial crónica por grupos específicos de bacterias.

Una alteración en el canal de Cl ocasiona que el transporte de este ion a través de la membrana apical de las células epiteliales se vea reducido, pero tal vez lo más importante sea una absorción aumentada de Na, reduciendo el contenido de agua en las secreciones por efecto osmolar, lo que aumenta la viscoelasticidad del moco. En general, establece un balance entre la absorción de Na y la secreción de Cl y HCO₃, para hidratar de forma adecuada la vía aérea. Estudios fisiológicos *in vitro* han demostrado que las mutaciones en el gen CFTR, pueden alterar la función de la proteína CFTR en las células epiteliales en varias formas. De esta forma, los defectos funcionales de la proteína CFTR (mutaciones) en las células epiteliales, han sido agrupados en cinco clases y en ellas se pueden incluir la mayoría de las 1500 mutaciones descritas.

Clase I. Mutaciones que producen una proteína truncada por terminación prematura de la transcripción de ARNm, resultando en una proteína que no alcanza el retículo endoplásmico, inestable o que no se expresa. Representan el 5% de las mutaciones del CFTR descritas en pacientes con fibrosis quística. Las mutaciones G542X, R553X y W1282X, son un ejemplo y provocan un fenotipo grave.

Clase II: Mutaciones que producen proteínas anormales que no pueden ser procesadas en el retículo endoplásmico, sin poder alcanzar la membrana apical. Los ejemplos más característicos son las mutaciones F508del y N1303K, consideradas también como fenotipos graves.

Clase III. Mutaciones que afectan primariamente los dos dominios de unión a nucleótidos de la proteína CFTR, o en el dominio R, es decir la proteína que alcanza la membrana celular pero no hay una regulación adecuada por los niveles anormalmente bajos de ATP, esencial para iniciar el proceso de apertura del canal de Cl. Ejemplo de estas mutaciones es la G551D, la cual se asocia a insuficiencia pancreática y fenotipo grave.

Clase IV. En este caso la proteína CFTR, llega a la membrana celular y el canal de Cl puede ser activado, pero existe una disminución en la conductancia de este ion debido a una alteración en los dominios transmembranales, los cuales anclan la proteína en la membrana apical. Ejemplos: R347P, R117H, A455E, R334W, las cuales provocan un fenotipo leve con suficiencia pancreática.

Clase V. Mutaciones que resultan en una disminución en la cantidad de proteína funcional, de manera que se producen pequeñas cantidades de proteína y por lo tanto, expresan un fenotipo leve y suficiencia pancreática. El ejemplo más característico es: 3849+10kbC-T.

Hay que tener presente que mutaciones específicas, pueden tener características de una o más clases funcionales. De tal manera que estos cinco mecanismos de disfunción del CFTR fueron establecidos para entender mejor las bases moleculares de las alteraciones epiteliales en la fibrosis quística, establecer relaciones genotipo-fenotipo y en el desarrollo de tratamientos dirigidos a clases específicas de mutaciones.

El CFTR interviene también directamente en la regulación de otros canales iónicos, los canales de ORCC (*outwardly rectifying chloride channel*), alterando la fisiología celular, así como también tiene un papel fundamental en la regulación de canales de cloro activados por calcio.

Las anormalidades secretoras en la FQ tienen profundas consecuencias clínicas y una etiología compleja. El desbalance electrolítico depleta el contenido de agua en el moco y cambia su contenido iónico, comprometiendo las propiedades reológicas del moco. Un defecto en la composición de fosfolípidos contribuye a alterar estas propiedades y reduce la habilidad de las secreciones para limpiar la vía aérea de patógenos comunes, provocando un estado de infección recurrente e inflamación crónica de la vía aérea que rebasa los mecanismos de defensa y otros sistemas homeostáticos. Se presenta un reclutamiento excesivo de neutrófilos en la vía aérea, los cuales liberan grandes cantidades de elastasa y de ADN procedente de la destrucción de las células de inflamación, incrementando la viscosidad de las secreciones, disminuyendo aún más el aclaramiento pulmonar y contribuyendo a perpetuar el círculo vicioso de inflamación-infección-obstrucción.^{1,2}

La FQ es una enfermedad con una gran heterogeneidad fenotípica, y diversos estudios se han enfocado en la correlación del genotipo con el fenotipo.

En 2001, el Registro Epidemiológico Europeo de Fibrosis Quística (*ERCF, European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis*), publicó la comparación de las

principales manifestaciones clínicas entre pacientes con diferentes clases de mutaciones. El ERCF inició el registro de pacientes en 1994, y actualmente cuenta con datos de nueve países europeos (Bélgica, Dinamarca, Francia, Alemania, Irlanda, Países Bajos, Suiza, Austria y Reino Unido). En agosto de 1997 ya contaban con 11,749 pacientes registrados, 8,963 (76%) tenían reporte de genotipo, y todos tuvieron un mínimo de 180 días de seguimiento. Todas las mutaciones identificadas fueron clasificadas de acuerdo al mecanismo por el cual afectan a la función normal del CFTR (clase I, II, III, IV o V). Los pacientes que tuvieron ambas mutaciones identificadas fueron agrupados de acuerdo a la clase de mutación en cada cromosoma. Se formaron los siguientes grupos: homocigoto clase I (I/I), homocigoto clase II (II/II), homocigoto clase III (III/III), solamente hubieron 5 pacientes homocigotos clase IV, y ninguno homocigoto clase V, por lo que crearon un grupo de pacientes que tenía una mutación clase IV en un cromosoma y otro grupo con una mutación clase V en un cromosoma (grupo IV/ otra y grupo V/ otra).

El número total de mutaciones individuales reportadas fue de 187. Estas mutaciones estuvieron presentes en al menos un cromosoma en 8,963 pacientes con determinación de genotipo (Clase I: 108, clase II: 18, clase III: 32, clase IV: 27, clase V: 2).

Los parámetros gastrointestinales analizados fueron el uso de enzimas pancreáticas, diabetes mellitus, síndrome de obstrucción intestinal distal, enfermedad de la vesícula biliar, colelitiasis, hipertensión porta, pruebas anormales de la función hepática (elevación de enzimas hepáticas o concentración de bilirrubinas 1.5 veces por arriba del valor de referencia del laboratorio) y reflujo gastroesofágico.

Más del 95% de los pacientes en los grupos I/I, II/II y III/III recibía terapia de sustitución con enzimas pancreáticas. Sólo el 71% y el 62% de los pacientes de los grupos IV/ otra y V/ otras respectivamente recibían enzimas pancreáticas.

El porcentaje de pacientes con síndrome de obstrucción intestinal distal, reveló pequeñas diferencias entre los grupos. El 6.2% en el grupo II/II, 3.7% en el grupo IV/ otra y 0% en el grupo V/ otra. Se reportó reflujo gastroesofágico en 6.1% de los pacientes en el grupo II/II, 2.1% en el grupo IV/ otra, y 4.5% en V/ otra.

La prevalencia de diabetes mellitus en pacientes menores de 18 años fue baja en todos los grupos, y mostró un incremento con la edad de 2.6% en menores de 18 años a 22.1% en pacientes de 18 años o más, en el grupo II / II, pero fue solo del 1.5% en pacientes de 18 años o más en el grupo IV / otra.

La prevalencia de las pruebas de función hepática anormales, mostró un ligero incremento con la edad en la mayoría de los grupos, y fue mucho menos frecuente en el grupo IV / otra que en los otros grupos.

En general, el peso en percentil para la edad, fue marcadamente mayor en el grupo IV / otra que en los otros grupos.

Esta publicación concluye que la presencia de la mutación clase IV parece ofrecer algún grado de protección contra la insuficiencia pancreática, diabetes mellitus y enfermedad hepática.¹⁶

En el 2000 Wang y colaboradores, reportan la presencia de una mutación “novedosa” (3876delA) en 7 pacientes hispanos con fenotipo clínico grave. Las mutaciones reportadas en cada paciente fueron las siguientes: 3876delA/1949del84 (1 paciente), 3876delA/no identificada (1 paciente) y F508del/3876delA (5 pacientes). Todos los pacientes cursaban con insuficiencia pancreática, tres de los cinco pacientes con la mutación F508del/3876delA cursaban con reflujo gastroesofágico, uno de estos pacientes además del reflujo gastroesofágico cursó con enfermedad hepática e hipertensión porta, un segundo paciente de aquellos con reflujo gastroesofágico presentaba enfermedad hepática y desnutrición grave que ameritó alimentación enteral a través de una sonda

gástrica. Un paciente con mutación F508del/3876delA presentó diabetes mellitus recibiendo manejo con insulina.

Los autores hacen mención acerca de que la mayoría de sus pacientes con FQ hispanos son descendientes de mexicanos y de personas de Sudamérica, y que esta mutación (3876delA) puede haber derivado de población mexicana. ¹⁷

Otros estudios confirman que el genotipo varía en poblaciones diversas. Un estudio en población iraní publicado en 2008, reporta la identificación de 37 mutaciones diferentes en 69 pacientes con fibrosis quística, siendo la mutación F508del la más frecuente (18.1%), en contraste con otras poblaciones donde la frecuencia es mayor al 50%. La segunda mutación más frecuente fue 2183_2184delAAinsG, con una frecuencia del 6.5%. La tercera mutación en frecuencia fue S466X, en un 5.8%, todos con un patrón homocigoto y resaltando que los padres de estos pacientes fueron todos consanguíneos. También reportan 8 mutaciones no reportadas previamente en la población iraní. ¹⁸

McKone y colaboradores, evaluaron el valor pronóstico del genotipo CFTR en un estudio que incluyó a todos los pacientes de la Fundación de Fibrosis Quística en Estados Unidos entre 1993 y 2002. Se obtuvo información de datos clínicos y genéticos de 15,651 pacientes con FQ.

El genotipo de los pacientes fue clasificado en dos grupos: genotipo CFTR de alto riesgo y genotipo CFTR de bajo riesgo, basados en el efecto de la clase funcional de la mutación CFTR, el fenotipo y la mortalidad. El grupo de alto riesgo incluyó a las mutaciones con clase funcional I, II y III; el grupo de bajo riesgo incluyó a las de clase IV y V. En total, 14,525 sujetos formaron el grupo de alto riesgo y 1,126 sujetos formaron el grupo de bajo riesgo.

Los pacientes con genotipo de alto riesgo tuvieron 2.25 veces más probabilidad de morir durante el período de seguimiento, que aquellos con

genotipo de bajo riesgo. La media de supervivencia de los pacientes con genotipo de alto riesgo fue de 36.3 años y los de bajo riesgo, de 50 años.

Algunos estudios sugieren que la preservación de la función pancreática es el principal mecanismo a través del cual el genotipo CFTR menos agresivo influye en el fenotipo, y aunque los resultados de este estudio apoyan este argumento, no explica por completo las diferencias observadas en la supervivencia entre ambos grupos.¹⁹

Shastri y colaboradores, reportan un estudio en 100 pacientes con FQ en la India, identificando al menos una mutación en 40 pacientes. La mutación más frecuente fue F508del en homocigotos en un 33% y en heterocigotos un 26.5%, así como tres mutaciones nuevas: G149X, 1002-7_1002-5delTTT, L183I. La correlación genotipo-fenotipo reveló que los pacientes con F508del tuvieron enfermedad más grave y un inicio de la enfermedad más temprano, como lo reporta la literatura.²⁰

La Sociedad Europea de Fibrosis Quística, realizó un consenso en marzo 2007, reuniendo a 30 expertos en fibrosis quística y genética molecular, dirigido a evaluar el uso e interpretación del análisis de mutaciones y su aplicación en la práctica clínica. Las conclusiones emitidas mencionan que la mayoría de las mutaciones CFTR no han sido funcionalmente caracterizadas y para la mayoría de ellas el potencial patogénico no queda claro aún. La caracterización de las mutaciones en las cinco clases diferentes es una herramienta útil. Sin embargo, no son del todo predictivas de la evolución clínica en todos los individuos. Así, correlaciones entre genotipo CFTR y fenotipo pueden usarse para determinar asociaciones, pero no deben ser usadas para indicar pronóstico en los pacientes de manera individual.

Con respecto a la función pancreática, concluyen que los pacientes con mutaciones clase I-III en ambos alelos tienen más probabilidad de presentar

insuficiencia pancreática, mientras que quienes presentan al menos una mutación CFTR clase IV-V, tienen más probabilidad de mantener suficiencia pancreática, como otras revisiones ya lo han descrito. Sin embargo, aunque estos pacientes tienden a un mejor estado nutricional, también tienen un riesgo significativo para desarrollar pancreatitis.

No hay evidencia suficiente de que exista correlación entre una mutación CFTR específica con íleo meconial, síndrome de obstrucción intestinal distal, enfermedad hepática y diabetes relacionada a FQ. Estas manifestaciones casi nunca ocurren en presencia de una mutación relacionada a suficiencia pancreática.²¹

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia y la evolución de las manifestaciones gastroenterológicas en pacientes pediátricos con fibrosis quística y cuál es la correlación de estas manifestaciones con su genotipo?

JUSTIFICACIÓN

Existe información en la literatura acerca de la relación genotipo-fenotipo de las manifestaciones de fibrosis quística, tanto para las pulmonares como las gastroenterológicas, siendo éstas las principales en esta enfermedad; y para las mutaciones más frecuentemente descritas. Sin embargo, hasta el momento actual no se conoce en México la incidencia real de la fibrosis quística, ni estudios publicados acerca de las manifestaciones gastroenterológicas y nutricionales, así como su correlación con el genotipo del paciente y su evolución, que pudieran permitir la estimación de un factor pronóstico en cuanto a la evolución de las manifestaciones gastrointestinales y nutricionales, y sus complicaciones, en la población mexicana de pacientes pediátricos con fibrosis quística.

OBJETIVOS

General.

Describir las manifestaciones gastrointestinales y nutricionales en un grupo de pacientes pediátricos con fibrosis quística que se atienden en el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG).

Específicos.

1. Describir las mutaciones del gen CFTR identificadas en un grupo de pacientes con fibrosis quística.
2. Describir la frecuencia y la evolución de las manifestaciones gastrointestinales en cada grupo de mutaciones.
3. Describir el estado nutricional y su evolución en el seguimiento de un grupo de pacientes con fibrosis quística en cada grupo de mutaciones.

MÉTODOLOGIA

TIPO DE ESTUDIO: Observacional, descriptivo, retrolectivo.

UNIVERSO: Pacientes pediátricos con diagnóstico de fibrosis quística del Hospital Infantil de México Federico Gómez en el Distrito Federal, en el período de tiempo del 1985 al 2008, durante su seguimiento.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes que cuenten con búsqueda de mutaciones del gen CFTR.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Expedientes incompletos.

VARIABLES

1) Mutaciones del gen CFTR.

Determinación mediante fluorescencia cuantitativa múltiple por PCR de las mutaciones de cada uno de los alelos (materno/ paterno) del gen del CFTR, pudiéndose establecer los siguientes grupo:

- a) Homocigoto F508de/F508del
- b) Heterocigoto F508del/ otra
- c) No F508del/No F508del
- d) Otra No Δ F508/ No identificada
- e) No identificada/ No identificada

Tipo de variable: cualitativa nominal.

2) Año de nacimiento.

Determinado por la fecha de nacimiento.

Tipo de variable: cuantitativa discontinua.

3) Edad al diagnóstico

Edad en meses al momento de confirmarse el diagnóstico de FQ, mediante prueba de electrolitos en sudor y/o confirmación de genotipo.

Tipo de variable: cuantitativa continua.

4) Edad al ingreso a HIMFG para seguimiento

Edad en meses al iniciar su seguimiento en esta institución. Ya que algunos pacientes contaban con el diagnóstico confirmado previo a su ingreso.

Tipo de variable: cuantitativa continua.

5) Diagnóstico nutricional al nacimiento.

Estado nutricional al momento del nacimiento, de acuerdo a la edad gestacional con las tablas de Babson para ambos géneros. Clasificándose en los siguientes estados nutricionales:

- a) Peso adecuado para la edad gestacional
- b) Peso bajo para la edad gestacional
- c) Retraso en el crecimiento intrauterino

Tipo de variable: cualitativa nominal.

6) Diagnóstico nutricional al momento del diagnóstico de FQ

Estado nutricional al momento del diagnóstico, con el IMC, peso para la talla, talla para la edad y peso para la talla, de acuerdo a las curvas de la OMS 2007 y a la clasificación de Waterloo (% talla para la edad y % peso para la talla) estableciendo los siguientes diagnósticos nutricionales:

- a) Eutrófico
- b) Desnutrición aguda de intensidad leve, moderada o grave
- c) Desnutrición crónica armónica
- d) Desnutrición crónica agudizada de intensidad leve, moderada o grave
- d) Talla baja
- e) Retardo en el crecimiento
- f) Sobrepeso
- g) Obesidad

Tipo de variable: cualitativa nominal

7) Diagnóstico nutricional al ingreso de su seguimiento.

Estado nutricional al inicio de su seguimiento en el HIMFG, establecido como se mencionó en el diagnóstico nutricional al nacimiento. (variable 6).

Tipo de variable: cualitativa nominal.

8) Diagnóstico nutricional al final de su seguimiento.

Estado nutricional al final de su seguimiento en el HIMFG, establecido como se mencionó en el diagnóstico nutricional al nacimiento. (variable 6).

Tipo de variable: cualitativa nominal

9) Tiempo de seguimiento.

Tiempo en meses desde la primera hasta la última visita al HIMFG.

Tipo de variable: cuantitativa continua

10) Íleo meconial.

Referido como ausencia de expulsión del meconio al nacer seguido de cuadro de oclusión intestinal.

Tipo de variable: cualitativa nominal.

11) Diagnóstico de insuficiencia pancreática

Realizado determinación de Sudán III en heces, balance de grasas en heces, clínico (esteatorrea), hipoalbuminemia.

- a) Sudán III. Negativa o positiva (+), (++) , (+++) ó (++++)
- b) Balance de grasas en heces de 72 hrs: expresado en coeficiente de absorción de grasa.
- c) Esteatorrea: referencia de heces con grasa.
- d) Hipoalbuminemia: valores séricos de albúmina menor a 3.4 mg/dL (rango de referencia de laboratorio de nuestra institución).

Tipo de variable: cualitativa nominal.

12) Enfermedad hepática.

Descrita por la presencia de alguna de las siguientes manifestaciones:

- a) Hepatomegalia: Hígado palpable > 2 cm por debajo del reborde costal en menores de 1 años de edad, y > 1cm en mayores de 1 año de edad

- b) Colestasis neonatal. Cuadro de obstrucción al flujo biliar en los primeros tres meses de vida, caracterizado por ictericia, coluria, acolia, elevación de la bilirrubina directa > 2 mg/dL.
- c) Elevación de aminotransferasas: por arriba del rango de referencia de nuestra institución (AST >80 U/L, ALT >50 U/L), tiempo de evolución en meses.
- d) Fibrosis hepática: descripción de hallazgos histológicos en los pacientes que cuenten con biopsia hepática.
- e) Hipertensión porta: datos clínicos o radiológicos de hipertensión porta. (Clínicos: ascitis, red venosa colateral, várices esofágicas o gástricas, hemorragia gastrointestinal. Radiológicos: alteración en los patrones de flujo vascular hepático medidos por ultrasonografía doppler)

Tipo de variable: cualitativa nominal

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó estadística descriptiva mediante frecuencias para variables cualitativas y medidas de centralización y dispersión para variables cuantitativas.

CONSIDERACIONES ETICAS

Debido a la naturaleza retrolectiva del estudio, de que no se realizará ninguna maniobra que pudiera representar un perjuicio al paciente y de que en todo momento se mantendrá la confidencialidad de los datos de los pacientes ingresados, es un estudio sin riesgo, por lo que no requiere cartas de consentimiento y asentimiento por parte de los familiares o el paciente.

CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD

No aplican en este tipo de estudio.

RESULTADOS

Se identificaron 70 expedientes de pacientes con fibrosis quística de 1985 a 2008, de los cuales 27 pacientes contaban con búsqueda de mutaciones del gen CFTR. Tres de ellos fueron eliminados por contar con el expediente incompleto, quedando 24 pacientes para el estudio.

De los 24 pacientes, 15 (62.5%) fueron del género femenino. La mediana de la edad al momento del diagnóstico fue de 14.5 meses de edad (rango 2-187 meses). La distribución por grupo etario es la siguiente:

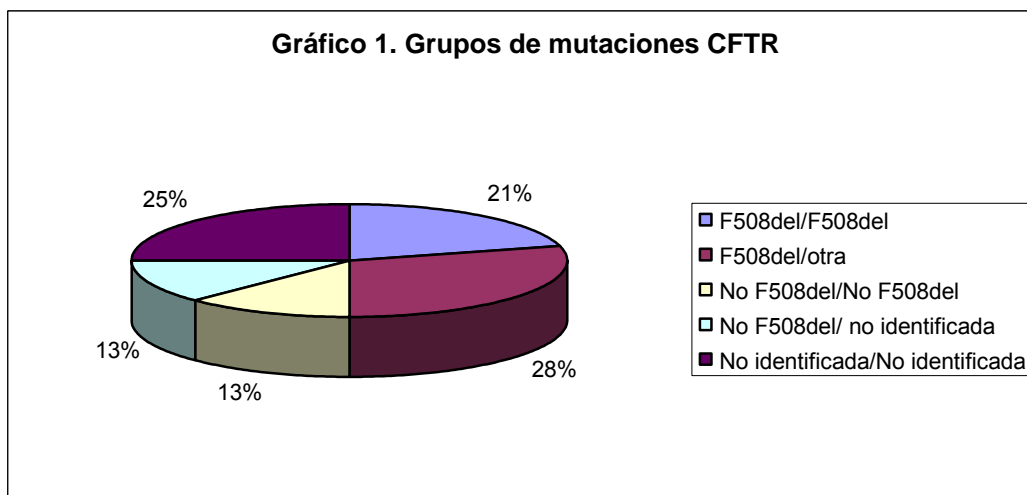
| | | |
|-----------------|--------------|---------|
| 0 a 12 meses: | 11 pacientes | (45.8%) |
| 13 a 24 meses: | 5 pacientes | (20.8%) |
| 25 a 60 meses: | 3 pacientes | (12.5%) |
| 61 a 144 meses: | 4 pacientes | (16.6%) |
| ≥ 145 meses: | 1 paciente | (4.1%) |

Se identificaron 13 mutaciones diferentes en 30 alelos en total. (Tabla 2). La más frecuente fue F508del, presente en 17 (56%) de los 30 alelos. Las once mutaciones restantes se presentaron de manera aislada (3.3% cada una).

Las mutaciones identificadas se agruparon de la siguiente manera (alelo 1/alelo 2), y los pacientes fueron distribuidos en cada grupo. (Gráfico 1)

- 1) Homocigoto F508del/F508del: 5 pacientes
- 2) Heterocigoto F508del/ otra: 7 pacientes
- 3) No F508del/No F508del: 3 pacientes
- 4) Otra No F508del/ No identificada: 3 pacientes
- 5) No identificada/ No identificada: 6 pacientes

| Tabla 2. Mutaciones CFTR identificadas, en 30 alelos diferentes. | |
|--|------------------|
| Mutación | Alelos presentes |
| F508del | 17 |
| A445E | 1 |
| Q552X | 1 |
| 3849+10kbC-T | 1 |
| 711+1G-T | 1 |
| G542X | 1 |
| L558S | 1 |
| 3120+1G-A | 1 |
| IF507del | 1 |
| N1303 | 1 |
| 3199del6 | 1 |
| A455E | 1 |
| S549N | 1 |



Respecto a las manifestaciones intestinales, pancreáticas, hepáticas y nutricionales, se describen por cada grupo de mutación CFTR.

En el grupo **Homocigoto F508del/F508del** (5 pacientes) : cuatro de los cinco pacientes (80%) fueron del género femenino, un paciente masculino (20%), el rango de edad al diagnóstico fue de los 7 a los 71 meses, con una media de

27.2 meses, el tiempo de seguimiento fue desde 1 a 102 meses con una media de 57 meses.

Todos los pacientes cursaban con insuficiencia pancreática, y recibían manejo con enzimas pancreáticas; todos cursaban con hipoalbuminemia, 3 de ellos con Sudán III en heces positivo, y uno de éstos 3 con balance de grasas de 72 horas, con un coeficiente de absorción de grasa del 75%.

Dos pacientes (40%) presentaron afección hepática, uno de ellos (paciente 4, tabla 3) manifestado con hepatomegalia, colestasis neonatal y movilización de aminotransferasas; se realizó colangiografía transoperatoria descartando atresia de vías biliares y toma de biopsia hepática (a los 74 días de vida) la cual reportó datos de obstrucción parcial al flujo biliar y con presencia de *fibrosis periportal leve*, también cursó con enfermedad por reflujo gastroesofágico documentando por histología esofagitis. El otro paciente (paciente 3, tabla 3) con hepatomegalia, movilización de aminotransferasas e hipertensión porta, presentó también várices esofágicas grado I/II y gastropatía hipertensiva leve, sin sangrado de tubo digestivo, y recibió manejo con beta bloqueadores (propranolol), con adecuada evolución clínica, y confirmando por endoscopia 2 años después, la ausencia de várices esofágicas. Se realizó biopsia hepática (5 años 11 meses de edad), reportándose pérdida de la arquitectura debido a expansión de los espacios porta por aumento del tejido conectivo, con formación de tabiques que unen hasta dos espacios porta, hepatocitos con esteatosis macro y microvesicular acentuada, algunos hepatocitos binucleados y con transformación pseudoacinar focal, infiltrado inflamatorio por célula mononucleares y leucocitos polimorfonucleares que rodean a los conductos biliares interlobulillares, los cuales se encontraron dilatados y con retención de secreciones eosinófilas granulares en la luz, concluyendo hallazgos compatibles con *fibrosis moderada* (estadio II) secundaria a fibrosis quística.

En el aspecto nutricional, al nacimiento se encontraron con un peso adecuado para la edad gestacional a excepción de un paciente, al momento del diagnóstico 4/5 se encontraban con índice de masa corporal (IMC) en percentila \leq 3, de acuerdo a curvas de la OMS (*Organización Mundial de la Salud, 2007*).

Al inicio de su seguimiento en esta institución 3/5 pacientes con IMC en percentila \leq 3 y dos pacientes en percentila 5, al final de su seguimiento dos pacientes se encontraban con IMC en percentil 3, y los tres restantes en percentil 10,25 y 50. Se detalla la información nutricional en la tabla 3.

Un paciente de este grupo (paciente 5, tabla 3) fue conocida en esta institución a los 11 años 8 meses con un único internamiento en el cual falleció por neumonía y choque séptico, contaba con diagnóstico de fibrosis quística desde los dos años de edad.

En el grupo **heterocigoto F508del/Otra**, cuatro de los siete (57%) pacientes fueron del género femenino, y 3 masculinos (43%), el rango de edad al diagnóstico fue de los 6 a los 30 meses con una media de 12.5 meses, el tiempo de seguimiento fue de 10 a 107 meses, con una media de 45.2 meses.

Todos los pacientes cursaron con insuficiencia pancreática, a cinco de siete pacientes (71.4%) se les realizó Sudán III en heces siendo positivo en 4 de ellos, a uno de éstos se le realizó balance de grasas en heces de 72 horas con un coeficiente de absorción de grasas del 76%, todos cursaban con hipoalbuminemia.

Un paciente cursó con íleo meconial (paciente 7, tabla 4), y cuadro de oclusión intestinal que ameritó exploración quirúrgica, resección intestinal (se ignora que longitud se resecó) y anastomosis termino-terminal, sin complicaciones abdominales posteriores.

Dos pacientes presentaron afección hepática (28.5%), uno de ellos (paciente 9, tabla 4) con hepatomegalia y sangrado de tubo digestivo alto manifestado con hematemesis, documentando várices esofágicas en tercio inferior, así como várices gástricas fúndicas, recibiendo manejo con propranolol, y con una adecuada evolución clínica durante su seguimiento en esta institución, y con un control endoscópico 8 meses después del inicial, reportándose notable disminución del tamaño de las várices, y sin presentar otro episodio de hemorragia gastrointestinal. Cabe señalar, que ésta fue su última visita a esta institución, sin conocer su evolución posterior. (Seguimiento de agosto de 1985 a febrero de 1996).

El otro paciente con afección hepática (paciente 10), presentó colestasis neonatal, hepatomegalia, elevación de aminotransferasas, realizándose biopsia hepática a los 6 meses de edad, la cual reportó cambios arquitectura hepática conservada, escaso infiltrado inflamatorio por células mononucleares, transformación gigantocelular y pseudoacinar, colestasis intracelular, sin fibrosis. Se realizó microscopía electrónica la cual mostró aumento del número de mitocondrias con irregularidad en su membrana, la disposición del glucógeno se refiere anormal con gránulos densos, cambios ultraestructurales que sugieren glucogenosis. Sin embargo, la evolución clínica no se ha comportado como un cuadro de glucogenosis, la hepatomegalia remitió a los 2 años de edad, la colestasis a los 9 meses de edad y la aminotransferasemia a los 16 meses de edad, no se documentaron hipoglucemias ni se reportan datos clínicos sugestivos.

En el aspecto nutricional al momento del nacimiento seis de siete pacientes se encontraron con un peso adecuado para la edad gestacional (85.7%), al momento del diagnóstico un se encontraba con índice de masa corporal (IMC) en percentila 75 y los seis restante por debajo de la percentila 3, de acuerdo a curvas de la OMS (*Organización Mundial de la Salud, 2007*).

Al inicio de su seguimiento, cuatro pacientes (57%) se encontraban con IMC por debajo de la percentila 3, un paciente con IMC en la percentila 25 y los dos restantes en la percentil 50. Al final de su seguimiento, tres de los pacientes que iniciaron con IMC menor a la percentila 3 continuaron igual, el restante, al final de su seguimiento se encontraba con IMC en percentil 90 (obesidad) y continuó con talla baja. Los dos pacientes que iniciaron con IMC en percentila 50, uno se encontró en percentil 25 y el otro en el percentil 5, al final de su seguimiento. El paciente que inició con IMC en percentil 25, al final se encontró por debajo de la percentila 3. Se detalla la información nutricional en tabla 4.

En el grupo **No F508del/No F508del** dos de los tres pacientes fueron femeninos (66.6%) y uno masculino (33.3%), el rango de edad al momento del diagnóstico fue de 6 a 96 meses, con una media de 112 meses. El seguimiento fue de 8 a 52 meses, con una media de 37 meses.

Todos los pacientes cursaron con insuficiencia pancreática, los tres pacientes contaron con Sudán III en heces positivo e hipoalbuminemia, y dos de ellos con balance de grasas en heces de 72 hrs, con un coeficiente de absorción de grasas de 81% y 75%.

Uno de los tres pacientes (paciente 15, tabla 5) al mes de vida presentó íleo meconial, perforación intestinal y peritonitis meconial, que ameritó resección intestinal, con apertura de ileostomía. Hospitalización prolongada (6 meses), cursando con eventos de sepsis, coagulopatía, transfusiones múltiples (56 transfusiones en su primer internamiento) ayuno prolongado y uso de nutrición parenteral total prolongado (aproximadamente 40 días), considerándose que la afección hepática fue multifactorial. En un segundo internamiento a los 7 meses de edad por cuadro de diarrea aguda y neumonía, desarrolló choque séptico y falla hepática con coagulopatía, hemorragia subaracnoidea y parenquimatosa que la llevó a la muerte a los 9 meses de edad.

En el aspecto nutricional, los tres pacientes se encontraron con un peso adecuado para la edad gestacional al momento del nacimiento. Al momento del diagnóstico, uno de ellos contaba con IMC en percentila 25 y los dos restantes con IMC por debajo de la percentila 3. Al inicio de su seguimiento, se mantuvieron con IMC igual que al diagnóstico; uno de los pacientes con IMC menor a la percentila 3 y el que se encontraba en percentila 25, finalizaron su seguimiento con IMC por debajo de percentila 3, el tercer paciente se mantuvo con IMC por debajo de percentila 3. Todos cursaban con talla baja. Se detalla información nutricional en tabla 5.

En el grupo ***Otra No F508del/ No identificada***: los 3 pacientes fueron femeninos, el rango de edad al diagnóstico fue de 2 a 64 meses, con una media de 35 meses. El seguimiento fue de 7 a 70 meses, con una media de 39.3 meses.

Todos los pacientes cursaron con insuficiencia pancreática, dos de ellos contaban con Sudán III en heces positiva, al paciente restante no se le realizó, uno de los pacientes con Sudán III positivo contaba con balance de grasas en heces de 72 horas, con un coeficiente de absorción de grasas del 75%. Todos cursaron con hipoalbuminemia.

Un paciente cursó con íleo meconial (paciente 16, tabla 6), que ameritó exploración quirúrgica y resección de 45 cm de intestino delgado. Con internamiento prolongado desde su nacimiento, y con desarrollo de neumonía nosocomial que lo llevó a choque séptico y falla orgánica múltiple, falleciendo a los 7 meses de edad.

En el aspecto nutricional, los tres pacientes se encontraron con peso adecuado para la edad gestacional al nacer, al momento del diagnóstico el paciente 16 (mencionado previamente) se encontraba con IMC por debajo de la percentila 3 manteniéndose igual durante su seguimiento, y los dos restantes en

percentila 25 y 50 al inicio y en la percentila 5 y 50 respectivamente el final de su seguimiento. Se detalla información nutricional en tabla 6.

A pesar de que escapa del objetivo de esta revisión, se incluye la información de 6 pacientes en los cuales no se identificaron mutaciones CFTR, en la prueba realizada que busca 34 diferentes y más frecuentes mutaciones.

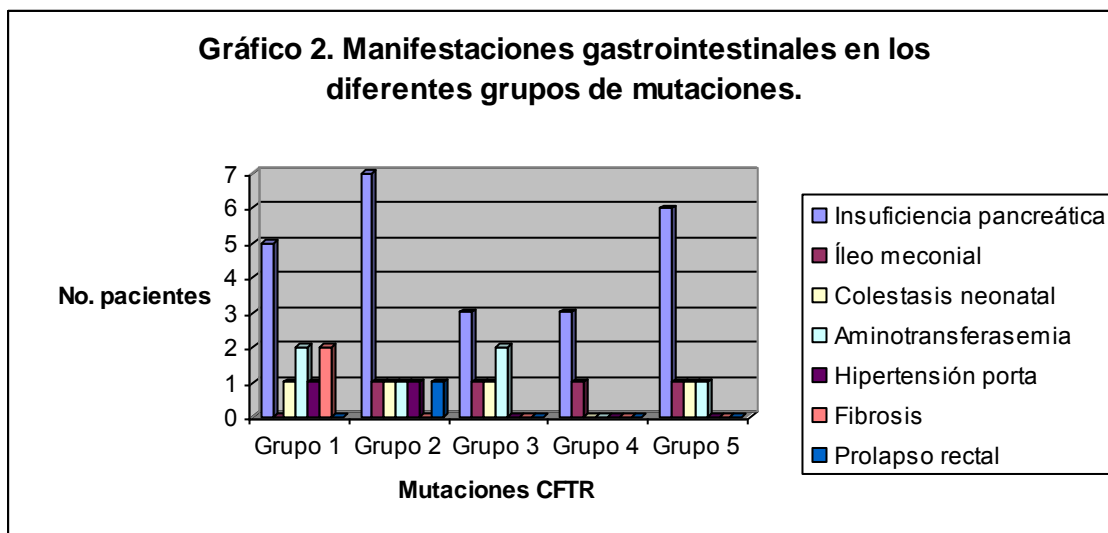
En el grupo de mutaciones **No identificada/ No identificada**: dos de seis pacientes fueron femeninos (33.3%), y cuatro fueron masculinos (66.6%). El rango de edad al diagnóstico fue de 2 a 187 meses, con una media de 57 meses, y el seguimiento fue de 2 a 195 meses, con una media de 56.3 meses.

Todos los pacientes cursaron con insuficiencia pancreática, cuatro de ellos contaban con determinación de Sudán III positivo, dos de éstos con balance de grasas en heces de 72 horas con coeficiente de absorción de grasas en 51% y 91% , todos cursaron con hipoalbuminemia.

Un paciente cursó con íleo meconial (paciente 24, tabla 7) que ameritó exploración quirúrgica y resección intestinal al tercer día de vida, sin complicaciones abdominales posteriores. Cursó también con colestasis neonatal, la cual remitió clínica y bioquímicamente a los 4 meses de edad, en su abordaje de estudio se realizó colangiografía transoperatoria descartando atresia de vías biliares y toma de biopsia hepática por cuña reportando colestasis intracitoplasmática, sin fibrosis e hipoplasia de conductos biliares (16 espacios porta, y ninguno con conducto biliar interlobulillar. Ha persistido con elevación de aminotransferasas desde los 2 meses de vida (actualmente 3 años y 4 meses) ya se han descartado causas infecciosas (serologías para virus de hepatitis A, B y C, virus de inmunodeficiencia humana, citomegalovirus y virus Epstein Barr negativas) y está pendiente la realización de biopsia hepática para reevaluar diagnóstico etiológico de hepatopatía crónica.

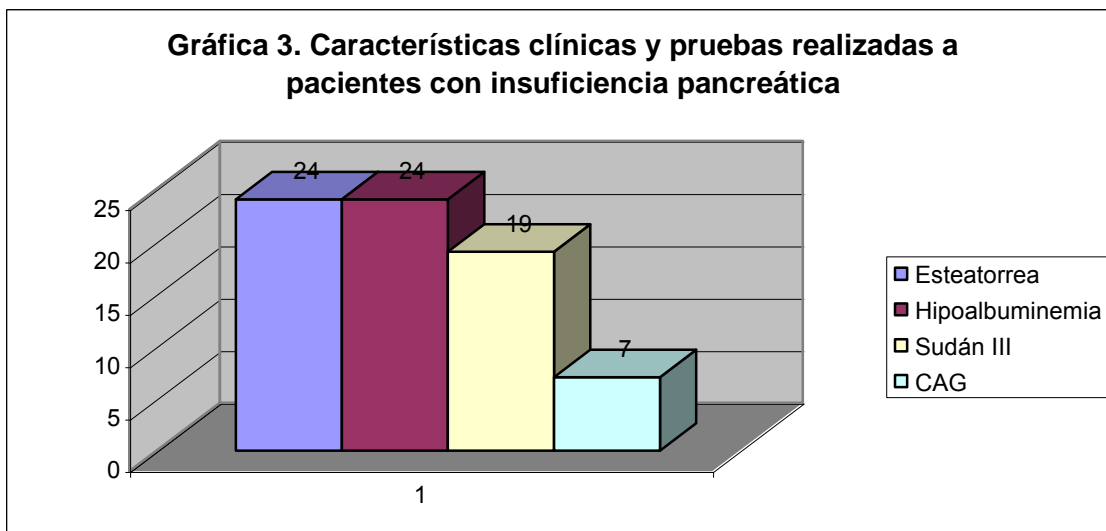
En el aspecto nutricional, al momento del nacimiento dos pacientes (33.3%) presentaron peso bajo para la edad gestacional, al momento del diagnóstico no se contó con información de un paciente, de los cinco restantes, solo uno contaba con IMC en percentila 97, y el resto con IMC por debajo de la percentila 3. El paciente con obesidad se mantuvo con IMC en percentila 95 y 98 al inicio y final de su seguimiento respectivamente. Los pacientes restantes presentaban IMC por debajo de percentila 3 al inicio, y al final de su seguimiento uno de ellos se encontraba en percentila 5, otro en percentila 25 y otro en percentila 85, dos pacientes concluyeron su seguimiento con IMC por debajo de percentila 3. Los detalles nutricionales se encuentran en la tabla 7.

En general, la insuficiencia pancreática se encontró en el 100% de los pacientes estudiados, seguido de la afección hepática en un 33.3% (8 pacientes), el íleo meconial en un 16.6% (4 pacientes), el prolapso rectal en un 2.4% (1 paciente) y la enfermedad por reflujo gastroesofágico, afección a la vesícula biliar no fueron reportadas. La distribución de las manifestaciones gastrointestinales en cada grupo de mutaciones se muestran en el gráfico 2.



Grupo 1: homocigoto F508del/F508del, **grupo 2:** heterocigoto F508del/ otra, **grupo 3:** No F508del/No F508del, **grupo 4:** Otra No F508del/ No identificada, **grupo 5:** No identificada/ No identificada.

De todos los pacientes que presentaron insuficiencia pancreática, el 79% (19 pacientes) contaban con prueba de Sudán III en heces, siendo ésta positiva en un 84% (16 de 19 pacientes). Solamente un 29.1% (7 pacientes) contaba con la realización de balance de grasas en heces de 72 hrs, el cual resultó con un coeficiente de absorción de grasa bajo en todos los pacientes a los que se realizó, con un rango de 51 a 91%. Todos los pacientes referían esteatorrea en algún momento y todos presentaron hipoalbuminemia, y a ninguno se realizó cuantificación de elastasa fecal. La distribución de las pruebas realizadas se muestra en el gráfico 3.



CA

G: coeficiente de absorción de grasas en heces.

De los ocho pacientes que cursaron con afección hepática, todos tuvieron hepatomegalia, 4 de ellos presentaron colestasis neonatal y elevación de aminotransferasas. De estos cuatro pacientes, sólo a tres se realizó biopsia hepática y en uno de ellos se documentó presencia de fibrosis.

Otros dos pacientes presentaron elevación de aminotransferasas sin colestasis, uno de ellos con hipertensión porta y biopsia hepática que documentó presencia de fibrosis. Un paciente presentó datos clínicos de hipertensión porta sin movilización de aminotransferasas, y no contó con realización de biopsia hepática. La frecuencia de las manifestaciones hepáticas se ilustran en el gráfico 4.

Gráfica 4. Afección hepática en pacientes con FQ.

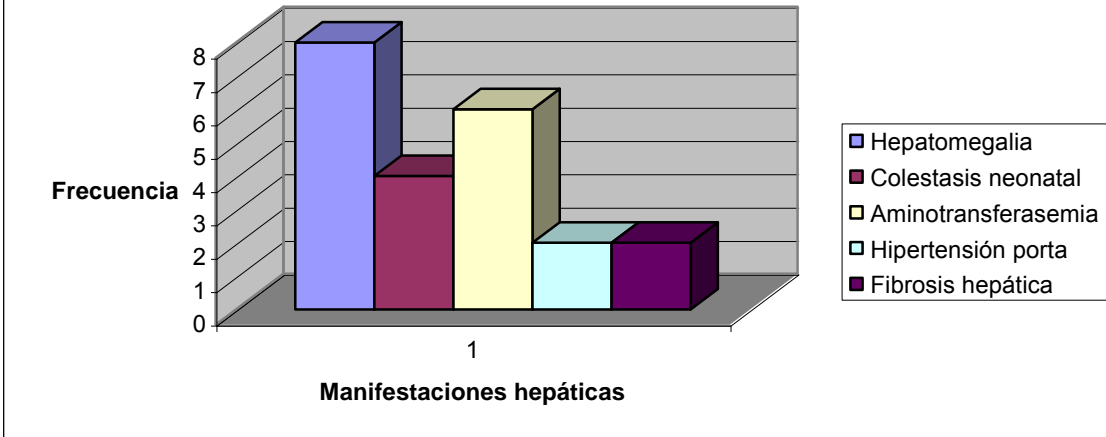


Tabla 3. Características grupo homocigoto F508del/f508del.

| Paciente (Género) | Edad-Dx meses | Seguimiento meses | Manifestaciones gastrointestinales | | | | | | | Diagnóstico / Evolución Nutricional durante seguimiento | | | | | |
|----------------------|------------------|----------------------|------------------------------------|----|----|----|----|-------------------|-------|---|------------------|------------------|---------------------------|----------------|----------------|
| | | | IP | IM | CN | AT | HP | BxH | Otras | RN | TE-I / PT-I % | TE-F / PT-F % | IMC-I/IMC-F percentila | RM-I/RM-F % | RG-I/RG-F % |
| 1 (M) | 13 | 82 | S | N | N | N | N | N | | PAEG | 99/84 | 98/95 | <3/25 | 81/103 | 60/70 |
| 2 (F) | 24 | 42 | S | N | N | N | N | N | | PBEG | 90/85 | 88/91 | 5/10 | SD | SD |
| 3 (F) | 71 | 58 | S | N | N | S | S | Fibrosis leve | | PAEG | 85/85 | 88/95 | 3/50 | 53/90 | 54/91 |
| 4 (F) | 7 | 102 | S | N | S | S | N | Fibrosis moderada | | PAEG | 84/95 | 82/85 | <3/3 | SD/111 | SD/30 |
| 5* (F) | 21 | 1 | S | N | N | N | N | N | | PAEG | 93/84 | 92/82 | 5/3 | 59/57 | 65/63 |

* Falleció a los 11 años 8 meses en HIMFG por cuadro de neumonía y choque séptico.

Edad-Dx: edad al diagnóstico, **IP:** insuficiencia pancreática, **IM:** ileo meconial, **CN:** colestasis neonatal, **AT:** aminotransferasemia, **HP:** hipertensión porta, **BxH:** biopsia hepática, **RN:** recién nacido, **TE-I:** talla para la edad al inicio, **PT-I:** peso para la talla al inicio, **TE-F:** talla para la edad al final, **PT-F:** peso para la talla al final, **IMC-I:** índice de masa corporal al inicio, **IMC-F:** índice de masa corporal al final, **RM-I:** reserva magra al inicio, **RM-F:** reserva magra al final, **RG-I:** reserva grasa al inicio, **RG-F:** reserva grasa al final, **M:** masculino, **F:** femenino, **S:** si, **N:** no, **PAEG:** peso adecuado para la edad gestacional, **PBEG:** peso bajo para la edad gestacional, **S:** si, **N:** no, **SD:** sin datos, **HIMFG:** Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Tabla 4. Características grupo heterocigoto F508del/otra.

| Paciente (Género) | Edad-Dx meses | Seguimiento meses | Manifestaciones gastrointestinales | | | | | | | Diagnóstico / Evolución Nutricional durante seguimiento | | | | | |
|-------------------------------------|------------------|----------------------|------------------------------------|----|----|----|----|---------------------------------------|-------|---|------------------|------------------|---------------------------|----------------|----------------|
| | | | IP | IM | CN | AT | HP | BxH | Otras | RN | TE-I / PT-I % | TE-F /PT- F % | IMC-I/IMC-F percentila | RM-I/RM-F % | RG-I/RG-F % |
| 6 (M) Mut: F508del/desconocida | 4 | 10 | S | N | N | N | N | N | | PAEG | 97/69 | 91/79 | <3/<3 | 56/62 | 52/58 |
| 7 (F) Mut: F508del/desconocida | 30 | 23 | S | S | N | N | N | N | | PAEG | 92/77 | 91/82 | <3/<3 | 74/80 | 48/44 |
| 8 (F) Mut: F508del/L558S | 6 | 23 | S | N | N | N | N | N | | PAEG | 88/81 | 86/81 | <3/<3 | SD | SD |
| 9 (M) Mut: F508del/F507del | 19 | 107 | S | N | N | N | S | N | | PBEG | 92/94 | 89/98 | 50/25 | SD | SD |
| 10 (M) Mut: F508del/3199del6 | 11 | 72 | S | N | S | S | N | S (sin fibrosis) * prolapso rectal | | PAEG | 82/74 | 85/110 | <3/90 | 33/109 | 35/106 |
| 11 (F) Mut: F508del/A455E | 6 | 69 | S | N | N | N | N | N | | PAEG | 94/97 | 94/88 | 50/5 | 124/95 | 76/86 |
| 12 (F) Mut: F508del/ desconocida | 12 | 13 | S | N | N | N | N | N | | PBEG | 95/95 | 95/78 | 25/<3 | 104/84 | 62/52 |

Edad-Dx: edad al diagnóstico, **IP:** insuficiencia pancreática, **IM:** ileo meconial, **CN:** colestasis neonatal, **AT:** aminotransferasemia, **HP:** hipertensión porta, **BxH:** biopsia hepática, **RN:** recién nacido, **TE-I:** talla para la edad al inicio, **PT-I:** peso para la talla al inicio, **TE-F:** talla para la edad al final, **PT-F:** peso para la talla al final, **IMC-I:** índice de masa corporal al inicio, **IMC-F:** índice de masa corporal al final, **RM-I:** reserva magra al inicio, **RM-F:** reserva magra al final, **RG-I:** reserva grasa al inicio, **RG-F:** reserva grasa al final, **M:** masculino, **F:** femenino, **S:** si, **N:** no, **PAEG:** peso adecuado para la edad gestacional, **PBEG:** peso bajo para la edad gestacional, **SD:** sin datos, **Mut:** mutación CFTR.

Tabla 5. Características grupo No F508del/ No F508del

| Paciente (Género) | Edad-Dx meses | Seguimiento meses | Manifestaciones gastrointestinales | | | | | | | Diagnóstico / Evolución Nutricional durante seguimiento | | | | | |
|--------------------------------------|------------------|----------------------|------------------------------------|----|----|----|----|-----|-------|---|-------------------------|-------------------------|----------------------------------|-----------------------|-----------------------|
| | | | IP | IM | CN | AT | HP | BxH | Otras | <u>RN</u> | <u>TE-I / PT-I</u> % | <u>TE-F / PT-F</u> % | <u>IMC-I/IMC-F</u> percentila | <u>RM-I/RM-F</u> % | <u>RG-I/RG-F</u> % |
| 13 (M) Mut: A445E/Q552X | 10 | 52 | S | N | N | S | N | N | | PAEG | 80/78 | 90/90 | <3/25 | 36/88 | 44/44 |
| 14 (F) Mut: 3849+10kbC-T/711+1G-T | 96 | 51 | S | N | N | N | N | N | | PAEG | 92/105 | 86/76 | 25/<3 | 95/78 | 130/68 |
| *15 (F) Mut: N1303/N1303 | 6 | 8 | S | S | S | S | N | N | | PAEG | 81/107 | 76/73 | <3/<3 | 54/45 | 30/40 |

* Al mes de vida presenta íleo meconial, perforación intestinal y peritonitis meconial, que ameritó resección intestinal, con apertura de ileostomía. Hospitalización prolongada (6 meses), cursando con eventos de sepsis, coagulopatía, transfusiones múltiples (56) ayuno prolongada y uso de nutrición parenteral total prolongado (aproximadamente 40 días), considerándose que la afección hepática fue multifactorial. En un segundo internamiento a los 7 meses de edad por cuadro de diarrea aguda y neumonía, desarrolla choque séptico y falla hepática con coagulopatía que la lleva a una hemorragia subaracnoidea y parenquimatosa que la llevó a la muerte a los 9 meses de edad.

Edad-Dx: edad al diagnóstico, **IP:** insuficiencia pancreática, **IM:** ileo meconial, **CN:** colestasis neonatal, **AT:** aminotransferasemia, **HP:** hipertensión porta, **BxH:** biopsia hepática, **RN:** recién nacido, **TE-I:** talla para la edad al inicio, **PT-I:** peso para la talla al inicio, **TE-F:** talla para la edad al final, **PT-F:** peso para la talla al final, **IMC-I:** índice de masa corporal al inicio, **IMC-F:** índice de masa corporal al final, **RM-I:** reserva magra al inicio, **RM-F:** reserva magra al final, **RG-I:** reserva grasa al inicio, **RG-F:** reserva grasa al final, **M:** masculino, **F:** femenino, **S:** si, **N:** no, **PAEG:** peso adecuado para la edad gestacional, **PBEG:** peso bajo para la edad gestacional, **SD:** sin datos, **Mut:** mutación CFTR

Tabla 6. Características grupo Otra No F508del/ No identificada

| Paciente (Género) | Edad-Dx meses | Seguimiento meses | Manifestaciones gastrointestinales | | | | | | | Diagnóstico / Evolución Nutricional durante seguimiento | | | | | |
|--------------------------------------|------------------|----------------------|------------------------------------|----|----|----|----|-----|-------|---|------------------|------------------|-----------------------------|------------------|------------------|
| | | | IP | IM | CN | AT | HP | BxH | Otras | RN | TE-I / PT-I % | TE-F / PT-F % | IMC-I / IMC-F percentila | RM-I / RM-F % | RG-I / RG-F % |
| + 16 (M) Mut: G542X/desconocida | 2 | 7 | S | S | N | N | N | N | | PAEG | 94/70 | 86/68 | <3/<3 | 61/41 | 25/35 |
| 17 (F) Mut: 3120+1G-A/desconocida | 64 | 70 | S | N | N | N | N | N | | PAEG | 96/94 | 97/83 | 25/5 | 79/82 | 70/65 |
| 18 (F) Mut: S549N/desconocida | 40 | 41 | S | N | N | N | N | N | | PBEG | 84/92 | 86/100 | 50/50 | 63/89 | 52/44 |

+ cursó con íleo meconial, que ameritó exploración quirúrgica y resección de 45 cm de intestino delgado. Con internamiento prolongado desde su nacimiento, y con desarrollo de neumonía nosocomial que lo llevó a choque séptico y falla orgánica múltiple, falleciendo a los 7 meses de edad.

Edad-Dx: edad al diagnóstico, **IP:** insuficiencia pancreática, **IM:** íleo meconial, **CN:** colestasis neonatal, **AT:** aminotransferasemia, **HP:** hipertensión porta, **BxH:** biopsia hepática, **RN:** recién nacido, **TE-I:** talla para la edad al inicio, **PT-I:** peso para la talla al inicio, **TE-F:** talla para la edad al final, **PT-F:** peso para la talla al final, **IMC-I:** índice de masa corporal al inicio, **IMC-F:** índice de masa corporal al final, **RM-I:** reserva magra al inicio, **RM-F:** reserva magra al final, **RG-I:** reserva grasa al inicio, **RG-F:** reserva grasa al final, **M:** masculino, **F:** femenino, **S:** si, **N:** no, **PAEG:** peso adecuado para la edad gestacional, **PBEG:** peso bajo para la edad gestacional, **SD:** sin datos, **Mut:** mutación CFTR.

Tabla 7. Características del grupo con mutaciones No identificada / No identificada

| Paciente (Género) | Edad-Dx meses | Seguimiento meses | Manifestaciones gastrointestinales | | | | | | | Diagnóstico / Evolución Nutricional durante seguimiento | | | | | |
|----------------------|------------------|----------------------|------------------------------------|----|----|----|----|-----|-------|---|------------------|------------------|---------------------------|----------------|----------------|
| | | | IP | IM | CN | AT | HP | BxH | Otras | RN | TE-I / PT-I % | TE-F / PT-F % | IMC-I/IMC-F percentila | RM-I/RM-F % | RG-I/RG-F % |
| * 19 (F) | 108 | 18 | S | N | N | N | N | N | | PAEG | 91/75 | 92/77 | <3/<3 | SD | SD |
| + 20 (M) | 9 | 2 | S | N | N | N | N | N | | PAEG | 88/122 | 85/130 | 95/98 | SD | SD |
| # 21 (M) | 16 | 49 | S | N | N | N | N | N | | PBEG | 84/76 | 83/103 | <3/85 | 77/85 | 52/100 |
| 22 (F) | 25 | 195 | S | N | N | N | N | N | | PBEG | 91/75 | 91/103 | <3/25 | SD/110 | SD/93 |
| 23 (M) | 187 | 37 | S | N | N | N | N | N | | PAEG | 95/68 | 103/72 | <3/<3 | 57/45 | 60/52 |
| & 24 (M) | 2 | 37 | S | S | S | S | N | N | | PAEG | 87/70 | 83/81 | <3/5 | 41/67 | 27/33 |

* Falleció a los 205 meses de edad, por cuadro de neumonía y choque séptico .

+ Falleció a los 10 meses de edad por neumonía nosocomial (*Stenotrophomona maltophilia*), neuroinfección por *Staphilococcus* meticilino resistente. Desarrolló choque séptico y falla orgánica múltiple. Se realizó autopsia que reportó: hepatomegalia congestiva, bronquiectasias bilaterales, necrosis tubular aguda, atrofia cerebral, higromas quísticos.

Con diagnóstico de atresia intestinal al nacimiento, que requirió resección intestinal amplia dejando con síndrome de intestino corto. Cursa también con acidosis tubular renal y actualmente con buena evolución clínica y nutricional, aunque persiste con talla baja.

& íleo meconial que ameritó exploración quirúrgica y resección intestinal al tercer día de vida, sin complicaciones abdominales posteriores. Cursó también con colestasis neonatal, la cual remitió clínica y bioquímicamente a los 4 meses de edad, en su abordaje de estudio se realizó colangiografía transoperatoria descartando atresia de vías biliares y toma de biopsia hepática por cuña reportando colestasis intracitoplasmática, sin fibrosis e hipoplasia de conductos biliares (16 espacios porta, y ninguno con conducto biliar interlobulillar). Ha persistido con elevación de aminotransferasas desde los 2 meses de vida (actualmente 3 años y 4 meses) ya se han descartado causas infecciosas (serologías para virus de hepatitis A, B y C, virus de inmunodeficiencia humana, citomegalovirus y virus Epstein Barr negativas) y está pendiente la realización de biopsia hepática para reevaluar diagnóstico etiológico de hepatopatía crónica.

Edad-Dx: edad al diagnóstico, **IP:** insuficiencia pancreática, **IM:** íleo meconial, **CN:** colestasis neonatal, **AT:** aminotransferasemia, **HP:** hipertensión porta, **BxH:** biopsia hepática, **RN:** recién nacido, **TE-I:** talla para la edad al inicio, **PT-I:** peso para la talla al inicio, **TE-F:** talla para la edad al final, **PT-F:** peso para la talla al final, **IMC-I:** índice de masa corporal al inicio, **IMC-F:** índice de masa corporal al final, **RM-I:** reserva magra al inicio, **RM-F:** reserva magra al final, **RG-I:** reserva grasa al inicio, **RG-F:** reserva grasa al final, **M:** masculino, **F:** femenino, **S:** si, **N:** no, **PAEG:** peso adecuado para la edad gestacional, **PBEG:** peso bajo para la edad gestacional, **SD:** sin datos, **HIMFG:** Hospital Infantil de México Federico Gómez.

DISCUSIÓN

La FQ es una enfermedad multiorgánica con fenotipo considerablemente variable. Tal heterogeneidad es pobremente entendida. La diversidad tan amplia de las mutaciones identificadas hasta el momento actual explica también la diversidad de fenotipos de estos pacientes.

Existen algunas mutaciones ya bien ubicadas (Clase I a V) de acuerdo al defecto funcional que producen, y algunas ya bien relacionadas con algunas manifestaciones, como por ejemplo, los pacientes homocigotos F508del/F508del invariablemente manifiestan insuficiencia pancreática.

En la población mexicana aún no existen reportes de las mutaciones más frecuentemente encontradas en pacientes con FQ, en este estudio la mutación F508del fue la más frecuente, lo que concuerda con lo reportado en la literatura internacional. El resto de las mutaciones encontradas se encontraron de manera aislada, a excepción de un paciente homocigoto N1303/N1303, la cual se ha reportado en poblaciones del Medio Oriente y del sur de Europa.

De las mutaciones restantes identificadas, solo la 3199del6 se ha reportado en población hispánica, el resto han sido reportadas en países como Francia (711+1G>T), India (S549N), África, Arabia Saudita, Sur de Europa, poblaciones afroamericanas (3120+1G>A), Holanda (A455E), y en poblaciones como los judíos azquenazi (3849+10kbC>T) y en población europea (IF507del, G542X, Q552X, L558S).^{17, 21}

Con respecto a las manifestaciones gastrointestinales y hepáticas, no es posible establecer una correlación con el genotipo debido al tamaño de la muestra, lo cual es una limitante en este estudio. Solamente llama la atención que aunque ya se sabe que la mayoría de los pacientes con FQ cursan con insuficiencia pancreática, algunas mutaciones como la A445E y la 3849+10kbC>T han sido

asociadas a suficiencia pancreática, siendo que en nuestro estudio, estas estuvieron presentes y asociadas a insuficiencia pancreática.

La literatura describe que el íleo meconial y la enfermedad hepática, casi nunca ocurren en presencia de mutaciones relacionadas con suficiencia pancreática,²¹ lo cual concuerda con los hallazgos en nuestro estudio, ya que todos los pacientes cursaron con insuficiencia pancreática, y por ende, los que cursaron con afección hepática también tenían insuficiencia pancreática.

El estado nutricional en los pacientes con fibrosis quística se ha correlacionado con la suficiencia o insuficiencia pancreática, siendo que los pacientes suficientes pancreáticos tienden a tener un mejor estado nutricional.²¹ En nuestra serie, el 45.8% de los pacientes presentaban un IMC \leq percentila 3 al final de su seguimiento, tomando en cuenta que el 81% tenía una talla para la edad por debajo de la percentil 50. De los pacientes que tuvieron una talla para la edad en la percentila 50 (20.8% de toda la población), el 60% tuvo un peso para la talla por debajo de la percentil 50. No podemos correlacionar estos resultados con lo reportado en la literatura, ya que todos nuestros pacientes cursaban con insuficiencia pancreática.

Con respecto a la insuficiencia pancreática, que es la manifestación clínica más frecuente después de la afección pulmonar, cabe señalar que en nuestra serie sólo el 29% contaba con coeficiente de absorción de grasa en heces, siendo que de las pruebas no invasivas disponibles, ésta es a pesar de lo complejo de su realización, es de utilidad para evaluar con precisión la función pancreática.¹¹ Aunque todos los pacientes cursaban con hipoalbuminemia, y ésta ha sido descrita como una manifestación de malabsorción intestinal, no es posible asegurar que sea causada exclusivamente por malabsorción, ya que también el estado nutricional y el grado de afección hepática pueden favorecer la presencia de hipoalbuminemia.

Lo anterior hace reflexionar a cerca de la falta de una evaluación adecuada y formalmente establecida en nuestro medio para evaluar el estado de suficiencia o insuficiencia pancreática.

CONCLUSIONES

En general, podemos concluir que el fenotipo gastrointestinal, hepático y nutricional es muy variable en los pacientes con FQ, y que en este estudio no se pudo establecer que hubiera relación entre el genotipo y el fenotipo, debido a que el tamaño de la muestra es muy pequeño por lo que no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas.

La mutación más frecuente sigue siendo delta F508, y al menos en nuestra población las mutaciones restantes no ha sido reportadas en población hispana, a excepción de una de ellas.

La evaluación de la función pancreática exócrina debe mejorar en el seguimiento de los pacientes con FQ, dado el impacto que tiene en su estado nutricional.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lezana FJ. Fibrosis Quística. Guías clínicas para el diagnóstico y tratamiento. Ed. Interistemas, 2008.
2. Gaskin KJ. Cystic Fibrosis. Exocrine Pancreatic Dysfunction. En: Walker's, editor. Pediatric gastrointestinal disease. 5ª ed. BC Decker Inc, Hamilton Ohio, Canada.;2008. p.1228-1239.
3. Farrel PM, et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: cystic fibrosis foundation consensus report. J Pediatr 2008; 153:S4-S14.
4. Oliveira G, Oliveira C. Nutrición, fibrosis quística y aparato digestivo. Nutr Hosp., 2008;23 (supl 2):71-86.
5. López CE, et al. Cystic fibrosis in Mexican children. A report of 32 cases in 3,260 consecutive pediatric autopsies. Patología. 1980; 18: 167-181.
6. Coughlin JP, Gauderer MW, Stern RC, et al. The spectrum of appendiceal disease in cystic fibrosis. J Pediatr Surg 1990; 25:835-839.
7. Shields MD, Levison H, Reisman JJ, et al. Appendicitis in cystic fibrosis. Arch Dis Child 1991; 66:307-310.
8. Feranchak AP. Cystic fibrosis liver disease. En: Suchy FJ, editor. Liver disease in children. Third edition. Cambridge University Press, New York USA; 2007. p.572-594.
9. Lezana FJL, Maza GD, Lezana FMA. Fibrosis quística en México: análisis de sus principales aspectos epidemiológicos. Bol Med Hosp Infant Mex. 1994;51:305-310.
10. Soldan W, Henker V, Sprossig C. Sensitivity and specificity of quantitative determination of pancreatic elastase I in feces of children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1997;24:53-55.
11. Weintraub A, Blau H, Mussaffi H, et al. Exocrine pancreatic function testing in patients with cystic fibrosis and pancreatic sufficiency: a correlation study. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2009;48(3):306-310.
12. Lai HJ, et al. Classification and nutritional status in cystic fibrosis. Curr Opin Pulm Med. 2006; 6: 422-427.

13. Wiedemann B, et al. Evaluation of body mass index percentiles for assessment of malnutrition in children with cystic fibrosis. *Eur J Clin Nutr.* 2007;61:759-768.
14. Flegal KM. Weight for stature compared with body mass index for age growth charts for the United States from the Center for Disease Control and Prevention. *Am J Clin Nutr.* 2002;75: 761-766.
15. Enright S, Chatham K, Ionescu AA, et al. The influence of body composition on respiratory muscle, lung function and diaphragm thickness in adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2007;30:384-90.
16. Koch C, Cuppens H, Rainisio M, et al. European Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis (ERCF): Comparison of major disease manifestations between patients with different classes of mutations. *Pediatr Pulmonol* 2001;31: 1-12.
17. Wang J, Bowman M, Hsu E, et al. A novel mutation in the CFTR gene correlates with severe clinical phenotype in seven Hispanic patients. *J Med Genet* 2000; 37:215-218.
18. Alibakhshi R, Kianishirazi R, Cassiman J, et al. Analysis of the CFTR gene in Iranian cystic fibrosis patients: identification of eight novel mutations. *J Cyst Fibros* 2008;7:102-109.
19. McKone E, Goss CH, Aitken ML. CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis. *Chest* 2006;130:1441-1447.
20. Shastri S, Kabra M, Kumar S, et al. Characterisation of mutations and genotype-phenotype correlation in cystic fibrosis: Experience from India. *J Cyst Fibros* 2008; 7:110-115.
21. Castellani C, Cuppens H, Macek M, et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros* 2008;7:179-196.