



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO**

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"

**PANCREATITIS AGUDA RECURRENTE RELACIONADA CON
FIBROSIS QUÍSTICA, CORRELACIÓN CLÍNICA, GENOTIPO Y
ESTADO PANCREÁTICO**

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE
P E D I A T R Í A

PRESENTA
DRA. YOLI LIZBETH SUÁREZ BOBADILLA

ASESORA DE TESIS
DRA. MIRIAM SOSA ARCE

MÉXICO, D. F.

JULIO 2015



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.

**PANCREATITIS AGUDA RECURRENTE RELACIONADA CON
FIBROSIS QUÍSTICA, CORRELACIÓN CLÍNICA, GENOTIPO Y
ESTADO PANCREÁTICO.**

AGRADECIMIENTOS

La conclusión de esta obra es el inicio de mi profesión. Gracias a mis padres: Rafael Suárez García, por el apoyo y la confianza que me brindó, gran ejemplo de constancia, disciplina y sobre todo amor a todo lo que hace por mi hermosa familia; mi mamá F. Yolanda Bobadilla Cruz, ante la adversidad siempre hubo un consejo para seguir luchando, su preocupación constante no es más que la muestra del gran amor que nos tiene. Gracias Papás los amo; los dos siempre un hermoso equilibrio en mi vida, e Itzel Suárez Bobadilla mi pequeña y hermosa hermana, siempre mantiene mi mentalidad abierta pone a prueba mi tolerancia, al mismo tiempo causante de uno de mis más grandes pilares de confianza, y, por su apoyo incondicional, en los mejores y peores momentos de este camino.

Gracias a la Dra. Miriam Sosa Arce asesora de ésta tesis, gran ejemplo a seguir, su entrega, constancia y disciplina cambiaron muchas actitudes y puso a prueba mis aptitudes, logrando una excelente formación como pediatra en mi persona.

Tengo la firme idea que las amistades llegan en el momento indicado, gracias: Raúl Loera, Jonathan Cedillo, Guillermo Peñaloza, Maricarmen Cabrera, Roberto Carmona cada uno en diferentes momentos de mi vida, gracias por su amistad. Sin olvidar aquellos momentos en los que nuestras metas parecen inalcanzables: Gracias Gabriel Garnica, por aterrizar y poner mis pies en la tierra cuando se trata de alcanzar los sueños.

Gracias a la Universidad Autónoma Metropolitana pilar en mi carrera, así como a la Dra. Luz María Flores Rosales, inspiración para mi gusto por Pediatría. A todos los maestros que compartieron su conocimiento conmigo a lo largo de esta hermosa carrera. Y finalmente gracias infinitas a todos los pacientes que he conocido y me han dejado aprender de ellos.

CONTENIDO

1. Resumen	1
2. Introducción	3
2. Justificación	8
3. Planteamiento del problema	10
4. Pregunta de investigación	11
5. Objetivos	12
6. Hipótesis	13
7. Programa de trabajo	14
• Diseño de estudio	14
• Variables	15
• Universo de trabajo	25
• Criterios de inclusión	26
• Criterios de exclusión	26
• Criterios de eliminación	27
• Tamaño de la muestra	28
• Material y Métodos	29
• Plan de análisis	31
8. Aspectos éticos	32
9. Recursos y factibilidad	33
10. Resultados	34
11. Discusión	41
12. Conclusiones	44
10. Bibliografía	46
11. Anexo 1: Hoja de recolección de datos	49
13. Cronograma	53

RESUMEN

AUTOR: SUÁREZ BOBADILLA YOLI LIZBETH

TITULO: PANCREATITIS AGUDA RECURRENTE RELACIONADA CON FIBROSIS QUÍSTICA, CORRELACIÓN CLÍNICA, GENOTIPO Y ESTADO PANCREÁTICO.

ASESORA: SOSA ARCE MIRIAM

RESUMEN

ANTECEDENTES: La Pancreatitis Aguda Recurrente (PAR) es la presencia de al menos dos episodios de pancreatitis aguda por año, o más de tres episodios durante toda la vida, en un paciente sin evidencia de Pancreatitis Crónica o Pseudoquistes Pancreáticos. Los pacientes con Fibrosis Quística (FQ), pueden desarrollar episodios agudos, aislados o repetidos de pancreatitis. **OBJETIVO:** Determinar la prevalencia de fibrosis quística en pacientes con pancreatitis aguda recurrente en el servicio de gastroenterología pediátrica del Hospital General Centro Médico “La Raza”.

METODOLOGIA: Estudio observacional analítico, retrospectivo y transversal.

RESULTADOS: De los 17 pacientes, 52.94% género femenino y 47.06% género masculino. Se determinó etiología asociada a PAR en dos pacientes con FQ, la prevalencia estimada fue de 11.76%. La media de edad de presentación del primer evento de pancreatitis en los pacientes con PAR y FQ fue a los 8.5 años, con 4.5 eventos de pancreatitis aguda. Los dos pacientes con PAR y cloruros en sudor indicativos de FQ tuvieron resultado negativo para las 23 mutaciones recomendadas por el Colegio Americano de Medicina Genética. **DISCUSIÓN:** La

prevalencia de fibrosis quística en PAR fue superior a la descrita por estudios previos. Se ha descrito la presencia de mutación *R117H* en población adulta con PAR, la cual resultó negativa en ambos pacientes. Además de la mutación *R117H*, existen 8 mutaciones más con las que no contamos en las que la conductancia de cloro es normal, pero con alteración selectiva de conductancia de bicarbonato, asociadas a inflamación del páncreas, infecciones sinusales e infertilidad masculina.

INTRODUCCIÓN

La pancreatitis aguda se presenta en todos los grupos de edad. Estudios recientes de Estados Unidos, México y Australia han informado de un aumento en la incidencia de pancreatitis aguda pediátrica en los últimos 2 años. En la actualidad, las mejores estimaciones sugieren que hay 3,6 a 13,2 casos por cada 100.000 individuos pediátricos por año, una incidencia que se aproxima a la incidencia de la enfermedad en adultos¹.

La pancreatitis consiste en la inflamación del páncreas, resultado del daño a las células acinares, con la consiguiente respuesta inflamatoria local, liberación de mediadores inflamatorios y respuesta inflamatoria sistémica; la magnitud de esta respuesta determinará la severidad y las complicaciones. La pancreatitis se clasifica en aguda y crónica. La pancreatitis aguda es más frecuente, reversible y en la mayoría de los pacientes se presenta como evento único. El diagnóstico de pancreatitis aguda (PA) requiere al menos dos de los siguientes criterios: a) dolor abdominal sugestivo o compatible con PA, de inicio súbito, intenso, localizado en epigastrio persistente con irradiación hacia espalda en hemicinturón; b) elevación de amilasa o lipasa sérica al menos tres veces por encima de límite superior; c) hallazgos característicos en estudios de imagen de PA como tomografía computada contrastada, resonancia magnética o ultrasonido.²

En población pediátrica se han descrito diversas causas de PA, como colelitiasis, enfermedades sistémicas, medicamentos, traumáticas, infecciosas, metabólicas, genéticas, autoinmune y alteraciones anatómicas de árbol biliar. Sin embargo, pese a los avances en pruebas de laboratorio, imagen, biología molecular y genética, en 10 a 15% de los casos de PA no se logra determinar la etiología.³

La determinación de la etiología de pancreatitis es primordial en la prevención o eliminación del factor predisponente de recurrencia de la enfermedad, elección del tratamiento adecuado aunado a la identificación de la historia natural y complicaciones a mediano o largo plazo.^{4, 5}

La Pancreatitis Aguda Recurrente (PAR) se define como la presencia de al menos dos episodios de pancreatitis aguda por año, o más de tres episodios durante toda la vida, en un paciente sin evidencia de Pancreatitis Crónica o Pseudoquiste Pancreático. Actualmente, no se dispone de estimaciones fiables del riesgo de recurrencia de PA en pacientes pediátricos. Las series de casos informan que del 10% a 35% de los pacientes tendrán recidiva.⁵ La fisiopatología de episodios recurrentes es similar a los pacientes que experimentan episodio único. La recurrencia de PA conduce a pancreatitis crónica (PC), la cual es irreversible y conlleva a la destrucción de los conductos y parénquima pancreáticos, con pérdida de la función exocrina.

La etiología de PAR es diversa y en ocasiones controversial, dentro de las causas se encuentran; a) cálculos biliares: macrolitiasis, microlitiasis (<2mm) o lodo biliar; b) anomalías anatómicas pancreatobiliares congénitas: anomalías en unión pancreatobiliar, quiste de colédoco, páncreas anular, páncreas divisum; c) genéticas: pancreatitis hereditaria y mutaciones de genes; d) enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celíaca e infecciones, e) pancreatitis autoinmune; f) medicamentos; g) metabólicas como hipercalcemia, e hipertrigliceridemia; h) idiopáticas; i) disfunción del esfínter de Oddi. En los últimos 15 años, se han identificado mutaciones en varios genes y se han asociado con mayor riesgo de PAR y PC⁶⁻⁸:

- 1) Gen de proteasa serina 1 (*PRSS-1*) incrementa la autoactivación de tripsinógeno a tripsina o incrementa la resistencia a la inactivación de la tripsina en la célula acinar. Se asocia con pancreatitis hereditaria.

- 2) Inhibidor de la proteasa de serina Kazal tipo 1 (*SPINK-1*) se produce en las células acinares. Su producto actúa como defensa para la activación prematura del tripsinógeno.
- 3) Gen regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (*CFTR*), se considera modificador de enfermedad en la PA al igual que *SPINK-1*. El aumento del riesgo de pancreatitis es menor para los pacientes que tienen mutaciones heterocigotas. Los pacientes con fibrosis quística generalmente tienen suficiencia pancreática y características clínicas leves, conforme evoluciona la fibrosis quística puede progresar a insuficiencia pancreática. Otros pacientes con mutaciones del gen *CFTR* carecen de características clínicas de fibrosis quística.^{7 y 9}
- 4) El gen quimotripsina C (*CTRC*). Se sugiere que protege a las células acinares de la activación inapropiada de tripsinógeno y se considera gen modificador de PA.⁸

La proteína *CFTR* tiene 1480 aminoácidos y ejerce funciones complejas; es un canal de cloro activado por AMPc que se ubica en la membrana apical de las células epiteliales. Además, participa en el transporte de otros iones y en la regulación de otros canales iónicos, como el canal de sodio epitelial o *ENaC*.

La Fibrosis Quística (FQ), es una enfermedad crónica de herencia autosómica recesiva, ocasionado por mutaciones en el gen *CFTR* localizado en el cromosoma 7. La incidencia de FQ es de 1 de cada 3000 nacidos vivos en el mundo. En la actualidad, se han descrito más de 1,900 mutaciones. Recientemente, se han encontrado genes moduladores que podrían influir en la expresión clínica de la enfermedad, contribuir a su amplia variabilidad fenotípica e influir en el pronóstico y la supervivencia de los pacientes a largo plazo. Los efectos de las mutaciones se clasifican en 5 grupos: clase I con ausencia de producción de proteína (*p.Gli542X* o *p.G542X*); clase II, con defecto en procesamiento de la proteína (*p.F508del*); clase III con defecto en la regulación del canal (*p.Gli551Asp* o *p.G551D*); clase IV

con defecto en la conductancia (*p. Arg117His* o *p.R117H*); clase V, por alteración del splicing o “empalme” (*c. 621+1G>T*). En las mutaciones clases I y II, hay ausencia de la proteína en la membrana celular. En contraste, en las mutaciones clases III y IV puede resultar en la presencia de una proteína con actividad residual. Las mutaciones clases I, II y III, se consideran severas y cursan con insuficiencia pancreática (IP), las clase IV y V cursan con suficiencia pancreática (SP). Las mutaciones clase V tienen efecto variable.¹⁰

En el páncreas, la disfunción *CFTR* “leve”, en al menos uno de los alelos afecta la función pancreática residual; como resultado hay disminución de la secreción de bicarbonato ductal que predispone a la acidificación a nivel del lumen pancreático con la activación de las enzimas proteolíticas. En los pacientes con FQ y SP una reserva pancreática residual, puede evitar la digestión anormal, pero contribuir a la pancreatitis, debido también a factores genéticos y ambientales. Con el tiempo, la recurrencia sintomática de PA puede inducir fibrosis y destrucción del parénquima exocrino / endocrino, lo que conlleva a la progresión de SP a IP. Los pacientes con FQ, pueden desarrollar episodios agudos, aislados o repetidos de pancreatitis o, ser la forma de presentación de la enfermedad, descrita en algunas publicaciones como forma atípica. Este tipo de presentación se encuentra en pacientes con mutaciones leves, con escasa afección de la función pulmonar, suficiencia pancreática y poca sintomatología en otros órganos. La edad de presentación de FQ en relación con pancreatitis aguda recurrente, en general, es superior a la de la forma clásica de la enfermedad, de inicio en la infancia. Además, se ha documentado que el 2% o menos de pacientes con FQ cursan con pancreatitis crónica y tienen mutaciones leves del gen *CFTR*. La mayor incidencia se encuentra en la adolescencia o adulto joven, sin haberse encontrado al momento una clara correlación fenotipo-genotipo.^{2, 11-14}.

El diagnóstico de FQ se basa en la combinación de características fenotípicas, historia familiar, pruebas funcionales y/o la identificación de variantes en dos

alelos *CFTR*^{CF}.¹⁵ Las mutaciones severas de *CFTR* (*CFTR*^{sev}) causan pérdida completa de la función del gen *CFTR* resultando en FQ con afección de glándulas, senos paranasales, pulmones, páncreas, hígado, intestino y aparato reproductivo masculino. Previamente, se consideraban benignas las mutaciones no causantes de FQ, sin embargo, LaRusch J y colaboradores han descubierto 9 mutaciones (*CFTR* *R74Q*, *R75Q*, *R117H*, *R170H*, *L967S*, *L997F*, *D1152H*, *S1235R* y *D1270N*) en los que hay conductancia normal de cloro pero con alteración selectiva de conductancia de bicarbonato, asociado a inflamación del páncreas, infecciones sinusales e infertilidad masculina sin otros síntomas de FQ (*CFTR*^{BD}).^{16, 17}

Sultan M y colaboradores encontraron mutaciones en gen *CFTR* en 14 de 29 pacientes (48%).¹⁸ Lucidi y colaboradores, en estudio retrospectivo de 5 años encontraron 78 pacientes pediátricos con PAR sin etiología establecida, al revisar y realizar búsqueda de etiología en ellos, encontraron alteración en cloruros en sudor en un paciente, en otros 7 pacientes los niveles de cloruros en sudor, estaban en límite. A 53 de los 78 pacientes se les realizó determinación de mutaciones en gen *CFTR*; se encontraron mutaciones en el 39.6% de los pacientes, a diferencia de las mutaciones en *SPINK-1* en 7.1% y *PRSS-1* en 4.5%. Se diagnosticó FQ en 2 pacientes (2.6%) con PAR como manifestación clínica inicial, uno por determinaciones de cloruros en sudor y otro por la detección de 2 mutaciones causantes de FQ. El antecedente familiar de PC y FQ se encontró en 16 (20.5%) y 4 (5.1%) pacientes respectivamente.¹⁹

JUSTIFICACIÓN

Recientemente, se ha incrementado el diagnóstico de pancreatitis aguda en pacientes pediátricos. La evidencia científica indica que es primordial determinar etiología de la pancreatitis para establecer tratamiento, evitar recurrencia y la progresión del daño pancreático. Cuando las etiologías potenciales más comunes se excluyen por la historia, estudios de laboratorio e imagen, se deben considerar las condiciones más raras o inusuales.

En México, hay pocos estudios de niños con PAR en los que se determina etiología y mutaciones. Sánchez A y colaboradores tomaron muestras a 39 niños con PA y PAR para determinar la frecuencia de mutación DF508, sin encontrarla, a diferencia de otras poblaciones pediátricas de Polonia e Inglaterra, donde identificaron casos de niños con mutación DF508 en 16.6% y 8.2% de sus casos respectivamente.²⁰⁻²¹ Además de las mutaciones de *CFTR*, se han encontrado otras mutaciones asociadas a PAR y PC. Sin embargo, por el costo no se justifica de rutina la determinación de las mismas. Se ha sugerido en primera instancia, la realización de cloruros en sudor que de resultar positivos justifica la búsqueda de mutaciones específicas del gen *CFTR* para descartar que la PAR sea manifestación inicial o atípica de fibrosis quística.²

Dentro del grupo de pacientes con PAR en quienes es un reto determinar etiología y disminuir riesgo de recurrencia y complicaciones. Se determinó la prevalencia de fibrosis quística en niños con PAR, atendidos en consulta externa y hospitalización, por el servicio de gastroenterología pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital General, Centro Médico “La Raza”, durante el período de enero de 2010 a mayo de 2015; se determinaron las características

clínicas, estado nutricional, función pulmonar y asociación con mutaciones frecuentes de gen *CFTR*.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Durante el abordaje diagnóstico de PA, al realizar estudios de laboratorio y gabinete, no siempre es posible establecer etiología, lo que implica un reto por riesgo de recurrencia y complicaciones.

En México, no se cuentan con estudios suficientes de pacientes pediátricos en los que se determine la etiología de PAR, en ninguno de los estudios disponibles se establece la relación de pancreatitis aguda recurrente como manifestación inicial o atípica de fibrosis quística.

Se realizó estudio para determinar la prevalencia de fibrosis quística en pacientes con pancreatitis aguda recurrente en población pediátrica en seguimiento por la consulta externa y hospitalización del servicio de gastroenterología pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital General Centro Médico “La Raza” durante el período de enero de 2010 a mayo de 2015; se determinaron las características clínicas, estado nutricional, función pulmonar y asociación con mutaciones frecuentes de gen CFTR.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es la prevalencia de fibrosis quística en pacientes con pancreatitis aguda recurrente en población pediátrica en seguimiento por la consulta externa y hospitalización del servicio de gastroenterología pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital General Centro Médico “La Raza”?

OBJETIVO PRINCIPAL

Determinar la prevalencia de fibrosis quística en pacientes con pancreatitis aguda recurrente en población pediátrica en seguimiento por la consulta externa y hospitalización del servicio de gastroenterología pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital General Centro Médico “La Raza”.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar la existencia de antecedentes familiares de pancreatitis aguda o fibrosis quística de pacientes pediátricos con PAR y FQ de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital General Centro Médico “La Raza” .
2. Determinar edad de inicio de primer evento y número de eventos de pancreatitis aguda en pacientes con PAR y FQ.
3. Determinar manifestaciones clínicas en evento de pancreatitis aguda y estado nutricional en pacientes con PAR y FQ.
4. Determinar niveles de amilasa, lipasa durante evento de pancreatitis aguda y resultados de estudios de gabinete (ultrasonido abdominal, tomografía computada de abdomen, CPRE, CPRM) en pacientes con PAR y FQ.
5. Determinar grado de suficiencia pancreática en pacientes con PAR y FQ.
6. Determinar la función respiratoria en pacientes con PAR y FQ.
7. Determinar si se encontraron mutaciones del gen *CFTR* en pacientes con PAR y FQ.

HIPOTESIS

Por las características del estudio no se requiere de hipótesis.

PROGRAMA DE TRABAJO

DISEÑO DE ESTUDIO

Observacional, analítico, retrospectivo y transversal.

- Escala de medición: razón.
- Indicador: valor que se obtiene con el estadímetro en metro y centímetros.
- **Peso**
 - Definición conceptual: La fuerza ejercida sobre un cuerpo por un campo gravitacional.²²
 - Definición operacional: último registro expresado en kilogramos y gramos, obtenidos de la somatometría al acudir a consulta o ser hospitalizado en el servicio de gastroenterología pediátrica.
 - Variable: Cuantitativa continua.
 - Escala de medición: razón.
 - Indicador: número que registra la báscula en kilogramos y gramos.

VARIABLES A ESTUDIAR

1. Pancreatitis aguda

- Definición conceptual: La pancreatitis aguda consiste en la inflamación del páncreas, resultado del daño a las células acinares, con la consiguiente respuesta inflamatoria local, liberación de mediadores inflamatorios y respuesta inflamatoria sistémica.
- Definición operacional.- El diagnóstico de pancreatitis aguda (PA) requiere al menos dos de los siguientes criterios:
 - Dolor abdominal sugestivo o compatible con PA, de inicio súbito, intenso, localizado en epigastrio con irradiación hacia espalda en hemicinturón y persistente;

- Elevación de amilasa o lipasa sérica al menos tres veces por encima de límite superior;
- Hallazgos característicos en estudios de imagen de PA como tomografía computada contrastada, resonancia magnética o ultrasonido
- Tipo de variable: cualitativa.
- Escala de medición: nominal.
- Indicador: diagnóstico establecido por médico tratante en expediente clínico de gastroenterología pediátrica.

2. Pancreatitis aguda recurrente

- Definición conceptual: se define como la presencia de al menos dos episodios de pancreatitis aguda por año, o más de tres episodios durante toda la vida, en un paciente sin evidencia Pancreatitis Crónica o sin Pseudoquiste Pancreático.
- Definición operacional. se define como la presencia de al menos dos episodios de pancreatitis aguda por año, o más de tres episodios durante toda la vida, en un paciente sin evidencia Pancreatitis Crónica o sin Pseudoquiste Pancreático.
- Tipo de variable: cualitativa.
- Escala de medición: nominal.
- Indicador: diagnóstico establecido por médico tratante en expediente clínico de gastroenterología pediátrica y al verificar que cumpla con criterios.

3. Fibrosis Quística

- Definición conceptual: enfermedad crónica de herencia autosómica recesiva diagnosticada por mutaciones en el gen *CFTR* y/o determinación de cloruros en sudor.
- Definición operacional: enfermedad crónica de herencia autosómica recesiva diagnosticada por dos determinaciones de cloruros en sudor ≥ 60

mEq/L y/o por análisis genético de mutaciones en gen *CFTR* en caso de haberse solicitado por genética del Hospital General CMN “La Raza”, no se realiza de rutina y es subrogado a laboratorio externo, incluye las incluye las 23 mutaciones recomendadas por el Colegio Americano de Medicina Genética mediante la técnica de reacción en Cadena de la Polimerasa – Multiplex (PCR): *F508-C, R347P, R117H, Delta F508, 1717 (-1)G>A 711 (+1)G>T, 3120 (+1G>A=1078delT, 1148T, 3849 (+10kb)C>T, 1507-V, R334W, R560T, Delta 1507, 621(+1)G>T, R1162X, G542X, G551D, R553x, IS8-5T, IS8-9T.*

- Tipo de variable: cualitativa.
- Escala de medición: nominal.
- Indicadores: 1= Sí 2= No

4. Antecedente de familiares con pancreatitis aguda o fibrosis quística

- Definición conceptual: es el antecedente de pancreatitis aguda o fibrosis quística en familiares de pacientes con PAR.
- Definición operacional: es el antecedente de pancreatitis aguda o fibrosis quística en familiares de pacientes con PAR obtenido de expediente clínico.
- Tipo de variable: Cualitativa.
- Escala de medición: Nominal.
- Indicadores: 1= Sí.
2= No.

5. Edad de inicio de primer evento de pancreatitis aguda

- Definición conceptual: tiempo transcurrido desde el nacimiento al inicio de primer evento de pancreatitis aguda.
- Definición operacional: tiempo transcurrido desde el nacimiento al inicio de primer evento de pancreatitis aguda, que se obtendrá del expediente clínico.
- Tipo de variable: cuantitativa.

- Escala de medición: De razón.
- Indicador: Valor que se obtiene de la fecha de nacimiento al momento de revisar expediente en años y meses.

6. Número de eventos de pancreatitis aguda

- Definición conceptual: Número de eventos de pancreatitis aguda presentado desde el nacimiento al momento de revisar expediente clínico.
- Definición operacional: Número de eventos de pancreatitis aguda presentados desde el nacimiento hasta el momento de revisar expediente clínico.
- Tipo de variable: Cuantitativa. Continua.
- Escala de medición: razón.
- Indicador: número de eventos de pancreatitis aguda.
- Categorías: 1= un evento; 2= 2 eventos; 3 = 3 eventos 4= 4 eventos o más.

7. Lipasa en último evento de pancreatitis aguda

- Definición conceptual: Enzima que lleva a cabo hidrólisis de enlaces éster junto con los ácidos grasos.
- Definición operacional: Enzima que lleva a cabo hidrólisis de enlaces éster junto con los ácidos grasos, determinación máxima en último evento de pancreatitis aguda.
 - Tipo de variable: cuantitativa.
 - Escala de medición: De razón.
 - Indicador: Valor que se obtiene en expediente clínico.

8. Amilasa en último evento de pancreatitis

- Definición conceptual: Enzima hidrolasa producida principalmente en glándulas salivales y páncreas.
- Definición operacional: Enzima hidrolasa producida principalmente en glándulas salivales y páncreas, determinación máxima en último evento de pancreatitis aguda.
- Tipo de variable: cuantitativa.
- Escala de medición: De razón.
- Indicador: Valor que se obtiene en expediente clínico.

9. Síntomas gastrointestinales durante evento de pancreatitis aguda

- Definición conceptual: Manifestaciones clínicas gastrointestinales presentes durante evento de pancreatitis aguda.
- Definición operacional: Manifestaciones clínicas gastrointestinales presentes durante evento de pancreatitis aguda obtenidos de expediente clínico.
- Tipo de variable: Cualitativa.
- Escala de medición: Nominal.
- Indicadores: 1= Dolor abdominal, 2= Náusea 3= Vómito 4= Fiebre 5 = Otros 6= íleo

10. Estado nutricional

- Definición conceptual: Estado de salud de una persona en relación con los nutrientes de su régimen de alimentación.
- Definición operacional: Estado en el que se encuentra registrado en expediente clínico, se obtiene al emplear tablas para peso, talla, índice de masa corporal por edad y género desarrolladas por la Organización Mundial de la Salud en menores de 10 años y a partir de los 10 años a los 15 años 11 meses se emplearán tablas CDC.
- Tipo de variable: Cualitativa.

- Escala de medición: Nominal.
- Indicadores:
1= Obesidad 2= Peso normal 3 =Desnutrición

10. Síntomas respiratorios previos

- Definición conceptual: Manifestaciones clínicas respiratorias referidos en antecedentes personales o evento de pancreatitis aguda.
- Definición operacional: Manifestaciones clínicas respiratorias referidos en antecedentes personales o evento de pancreatitis aguda.
- Tipo de variable: Cualitativa.
- Escala de medición: Nominal.
- Indicadores: 1= Tos crónica, 2= Sinusitis 3= Otros

11. Alteración en estudios de imagen

- Definición conceptual: Estudios de gabinete realizados durante último evento de pancreatitis aguda en pacientes con PAR.
- Definición operacional: Estudios de gabinete con alteraciones realizados durante último evento de pancreatitis aguda o posterior a evento para determinar etiología en pacientes con PAR. Los estudios de gabinete incluyen tomografía computada de abdomen contrastada (TC abdomen), ultrasonido abdominal (USG), colangiopancreatografía retrograda endoscópica (CPRE) y/o colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM). Las alteraciones en TC de Abdomen contrastada clasificados según los criterios tomográficos de Balthazar:
 - Grado A: Páncreas normal.
 - Grado B. Aumento de tamaño focal o difuso del páncreas. Incluyendo: contornos irregulares, atenuación heterogénea del páncreas, dilatación del ducto pancreático, pequeñas colecciones líquidas dentro del páncreas, sin evidencia de enfermedad peri pancreática.

- Grado C: Alteraciones pancreáticas intrínsecas asociadas con: aumento de la densidad peripancreática difusa y parcial que representa cambios inflamatorios en la grasa.
- Grado D: Colección líquida única mal definida.
- Grado E: Dos o múltiples colecciones líquidas pobremente definidas o presencia de gas en o adyacente al páncreas.

Las alteraciones por ultrasonido: presencia de edema pancreático, disminución de ecogenicidad de páncreas o colecciones. Las alteraciones por CPRE o CPRM incluyen malformaciones de vía biliar y pancreática, colelitiasis.

- Tipo de variable: Cualitativa.
- Escala de medición: Nominal.
- Indicadores: 1= Ultrasonido , 2= CPRE 3= CPRM 4= TC abdomen

12. Niveles de cloruros en sudor

- Definición conceptual: Resultado de concentración de cloruros en sudor obtenidos mediante iontoforesis y empleo de pilocarpina.
- Definición operacional: Resultado de concentración de cloruros en sudor obtenidos mediante iontoforesis y empleo de pilocarpina. con la siguiente interpretación en niños >6meses – adultos:

Concentración de cloruros en sudor (mEq/L)	Interpretación
0-39	FQ* indeterminada
40-59	Intermedia
≥ 60	Indicativa de FQ*

**FQ: Fibrosis Quística
Pediatrics in Review Vol.35 No.5 May 2014*

- Tipo de variable: Cuantitativa
- Escala de medición: De razón

- Indicadores: Valor que se obtiene de expediente clínico expresado en mEq/L.
- Categorías:
 - Primera determinación _____
 - Segunda determinación _____

13. Mutaciones del gen CFTR

- Definición conceptual: Análisis genético de mutaciones en el gen de conductancia transmembrana de fibrosis quística.
- Definición operacional: análisis genético de mutaciones en el gen de conductancia transmembrana de fibrosis quística realizado en Hospital General CMN “La Raza” mediante la técnica de reacción en cadena de la Polimerasa-Multiplex (PCR), que incluye las 23 mutaciones recomendadas por el Colegio Americano de Medicina Genética: *F508-C, R347P, R117H, Delta F508, 1717 (-1)G>A 711 (+1)G>T, 3120 (+1G>A=1078delT, 1148T, 3849 (+10kb)C>T, 1507-V, R334W, R560T, Delta 1507, 621(+1)G>T, R1162X, G542X, G551D, R553x, IS8-5T, IS8-9T*. El estudio molecular es solicitado por servicio de genética de acuerdo a valoración, como el hospital no cuenta con estudio molecular, este se subroga a Laboratorios Chopo.
- Tipo de variable: Cualitativa
- Escala de medición: Nominal
- Indicador: 1= presente 2= ausente

1. FEV1

- Definición conceptual: Volumen espirado máximo en el primer segundo de espiración forzada que se obtiene durante la realización de espirometría.
- Definición operacional: Volumen espirado máximo en el primer segundo de espiración forzada que se obtiene durante la realización de espirometría. La espirometría se realiza en el servicio de Fisiología Pulmonar del Hospital

General CMN “La Raza” y se revisará reporte de estudio en expediente de pacientes con Fibrosis quística.

- Tipo de variable: Cuantitativa continua.
- Escala de medición: Razón.
- Indicador: Valor en porcentaje que se obtiene al realizar espirometría.

UNIVERSO DE TRABAJO:

Todos los pacientes pediátricos valorados de enero de 2010 a mayo de 2015 en consulta externa y hospitalización del servicio de gastroenterología pediátrica de la Unidad Médica de Alta especialidad Centro Médico Nacional “La Raza” con diagnóstico establecido de pancreatitis aguda recurrente.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes de 1 año a 15 años 11 meses de edad.
2. Pacientes con diagnóstico establecido por gastroenterólogo pediatra pancreatitis aguda recurrente. Se informa a todos los gastroenterólogos pediatras del servicio para control de calidad en la obtención de resultados los criterios diagnósticos para PAR son: los mismos descritos anteriormente para pancreatitis aguda: El diagnóstico de pancreatitis aguda (PA) requiere al menos dos de los siguientes criterios: a) dolor abdominal sugestivo o compatible con PA, de inicio súbito, intenso, localizado en epigastrio con irradiación hacia espalda en hemicinturón y persistente; b) elevación de amilasa o lipasa sérica al menos tres veces por encima de límite superior; c) hallazgos característicos en estudios de imagen de PA como tomografía computada contrastada, resonancia magnética o ultrasonido. Los criterios para PAR son: la presencia de al menos dos episodios de pancreatitis aguda por año, o más de tres episodios durante toda la vida, en un paciente sin Pancreatitis Crónica y sin Pseudoquiste Pancreático.
3. Valorados en la consulta externa de gastroenterología pediátrica de enero de 2010 a mayo de 2015.
4. Pacientes hospitalizados en el servicio de gastroenterología pediátrica de enero de 2010 a mayo de 2015.

CRITERIOS DE EXCLUSION

1. Pacientes con diagnóstico establecido de fibrosis quística previo a primer evento de pancreatitis aguda.
2. Pacientes con malformación de vía biliar o pancreática.

3. Pacientes con antecedente de traumatismo abdominal.
4. Paciente con antecedente de infecciones sistémicas.
5. Pacientes con expedientes clínicos incompletos.

CRITERIOS DE ELIMINACION

1. Paciente que no cuenten con expediente clínico

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Todos los pacientes registrados en formato 430-6 y archivo de notas de egreso hospitalario con diagnóstico de pancreatitis aguda recurrente valorados en consulta externa y hospitalización en el servicio de gastroenterología y nutrición pediátrica durante el periodo de enero de 2010 a mayo de 2015 en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Centro Médico “La Raza” que cumplieron con criterios de inclusión y desearon participar en el estudio.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. El nombre y número de seguridad social se obtuvo de las hojas 430-6 y de los censos de pacientes hospitalizados del servicio de gastroenterología pediátrica, dichas hojas consisten en registro de pacientes citados y valorados en consulta externa o pacientes hospitalizados en el servicio de gastroenterología pediátrica, se encuentran archivadas en la jefatura de gastroenterología y nutrición pediátrica, de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital General Centro Médico Nacional "La Raza". Únicamente se obtuvo listado de pacientes valorados durante enero de 2010 a mayo de 2015 con el diagnóstico de pancreatitis aguda recurrente establecido por gastroenterólogos pediatras del servicio.
2. Se revisó expediente clínico conforme al listado de pacientes obtenido durante el 2014 a mayo de 2015 para verificar que cumplieran con criterios de inclusión.
3. La hoja de recolección de datos y la obtención de datos de expediente clínico, se realizó por investigador principal y asociados. Se capturaron los datos de cada paciente, en la hoja diseñada para la investigación (anexo 1).
4. No se solicitó ningún estudio de laboratorio o gabinete al paciente.
5. Las variables estudiadas fueron edad, género, talla, peso, antecedentes de familiares con pancreatitis aguda o fibrosis quística, edad de inicio de primer evento de pancreatitis aguda, número de eventos de pancreatitis aguda, niveles séricos de lipasa y amilasa en último evento de

pancreatitis, síntomas gastrointestinales durante evento de pancreatitis aguda, estado nutricional, síntomas respiratorios previos, *FEV1*, alteración en estudios de imagen, niveles de cloruros en sudor, mutaciones del gen *CFTR*. Cabe destacar que el estudio molecular del gen *CFTR* no es parte del abordaje habitual en pacientes con PAR en el servicio de Gastroenterología pediátrica del CMN “La Raza”, dentro del abordaje de pacientes con PAR se solicita valoración de genética, siendo ellos los que determinan quienes son candidatos a realizarlo. En nuestro servicio se desconoce a cuántos pacientes valorados por genética con PAR se han realizado estudios moleculares.

6. Se capturaron los datos en hoja electrónica diseñada por el investigador y colaborador.
7. Se analizaron los datos obtenidos de cada paciente. Se calculó la prevalencia de FQ en PAR. Se clasificaron a los pacientes en dos grupos de PAR conforme a la presencia o no de FQ. Se calcularon distribuciones de frecuencias de variables estudiadas.

PLAN DE ANÁLISIS

Se calculó la prevalencia de fibrosis quística en pacientes con pancreatitis aguda recurrente: Se calcularon distribuciones de frecuencias de variables estudiadas.

ASPECTOS ÉTICOS

Para la investigación a realizar sin ningún tipo de intervención sobre los pacientes, no se requiere consentimiento escrito previa información del familiar. Se obtendrán los resultados de estudios de laboratorio, gabinete, espirometría, genético previamente realizados en la unidad del expediente médico.

El estudio se apega a los principios científicos y éticos, establecidos en la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos, artículo 4º, publicado en el diario oficial de la federación, el día 6 de abril de 1990; Ley general de salud, artículo 100, la declaración de Helsinki en 1964, sus modificaciones en Tokio de 1995, Venecia 1983, Hong Kong 1989 y las normas dictadas por el Instituto Mexicano del Seguro Social.

RECURSOS Y FACTIBILIDAD

Recursos humanos

El hospital cuenta con el personal altamente calificado para seguimiento del paciente en consulta externa y hospitalización de Gastroenterología pediátrica.

Recursos Materiales

El hospital cuenta con el equipo que se propone utilizar.

Recursos financieros

La papelería, hojas de captura de datos y equipo de cómputo con paquete estadístico serán aportados por el investigador.

Factibilidad

El departamento de Gastroenterología pediátrica cuenta con pacientes en control por consulta externa y hospitalización con diagnóstico de PAR, así como expedientes clínicos en archivo para realizar el estudio.

RESULTADOS

Durante el período de enero de 2010 a mayo de 2015 se encontraron 125 pacientes que cursaron con pancreatitis aguda y 2 pacientes con pancreatitis crónica, de los 125 pacientes con pancreatitis aguda, 23 pacientes cursaron con pancreatitis aguda recurrente. Del total de pacientes con PAR, 17 pacientes cumplieron con criterios de inclusión; 6 pacientes fueron excluidos, 4 pacientes sin expediente clínico o incompleto, dos pacientes con quiste de colédoco, ameritando hepatoyeyunoanastomosis y cursaron con complicaciones post quirúrgicas y nuevas cirugías.

De los 17 pacientes, se encontraron 9 pacientes de género femenino (52.94%) y 8 pacientes de género masculino (47.06%). Se determinó etiología asociada a PAR en 8 pacientes (47%). 3 pacientes (17.64%) con colelitiasis y colecistitis crónica litiásica, 3 pacientes (17.64%) portadores de dislipidemias, uno de ellos además con intolerancia a carbohidratos, dos pacientes con FQ, prevalencia estimada de 11.76%, por determinación indicativa de FQ en cloruros en sudor \geq a 60 mEq/L en dos determinaciones. (Gráfico 1).

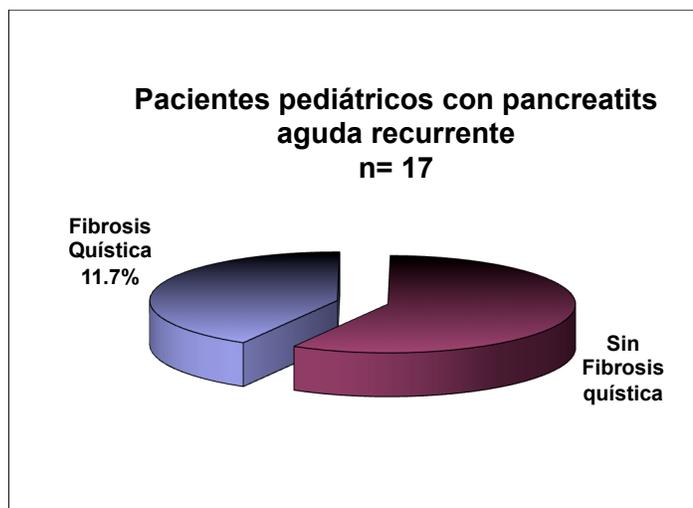


Gráfico 1. Prevalencia de pacientes con Pancreatitis aguda recurrente y Fibrosis quística

Ninguno de los pacientes tenía antecedentes familiares de FQ. Una paciente (5.88%) tenía antecedente familiar de pancreatitis aguda recurrente en hermano y primos, así como padre con insuficiencia pancreática.

La media de edad de presentación del primer evento de pancreatitis en los pacientes con PAR y FQ (grupo 1) fue a los 8.5 años, con un rango entre 7 y 10 años. El promedio de edad al diagnóstico de Fibrosis Quística en este grupo es de 14.2 años (Tabla 2).

TABLA 2. Pacientes con pancreatitis aguda recurrente y fibrosis Quística (grupo 1)

PAR con FQ n=2	Género	Edad Actual (años)	Edad 1ª pancreatitis (años)	Edad de Diagnóstico de FQ (años)	Afección pulmonar	No. eventos PA	Estudios imagen	Cloruros en sudor mEq/L	Elastasa fecal mcg/g
1	M	15	10.10	14.25	No FEV1 96%	5	USG: PA CPRE: No CPRM: normal	1)49 2)61 3)75	> 500
2	M	15	7.00	14.3	No FEV1 86%	4	USG: PA CPRE: normal CPRM: normal	1)98 2)95	No

La media de edad de presentación del primer evento de pancreatitis en pacientes con PAR sin FQ (grupo 2) fue a los 10.13 años, con un rango entre 4 y 15 años. En el grupo 1 se presentaron 4.5 eventos de pancreatitis aguda y en el grupo 2 la media fue de 2.6 eventos de pancreatitis (Tabla 3).

TABLA 3. Pancreatitis aguda recurrente sin fibrosis Quística (grupo 2)

n=15	Género	Edad Actual (años)	Etiología de PA	Edad 1era PA (años)	No. eventos PA	USG	TC Balt	CPRE	Cloruros sudor mEq/L
1	F	20	CCL	15	2	PA /CCL	No	No	No
2	F	15	No	4	3	PA edematosa	A	No	1a. 43 2a. 11
3	F	9	No	10	3	PA Edematosa	B	Normal Esfinterotomía	11
4	M	11	No	12	2	PA Edematosa	B	Normal Esfinterotomía	13
5	F	13	No	8	3	PA Edematosa	No	No	Muestra insuficiente
6	F	11	Colelitiasis	12	3	PA edematosa Dilat. Cond. pancreático	D	Lito Esfinterotomía	10
7	F	16	No	7	3	PA edematosa con colecciones	D	Normal esfinterotomía	1a. 38 2a. Pte
8	F	8	No	5	2	PA edematosa	A	No	13
9	F	8	Dislipidemia	9	2	PA edematosa	B	No	14.5
10	M	13	Dislipidemia Int. CHO	10	4	PA edematosa	B	Normal esfinterotomía	12
11	F	19	Dislipidemia	12	3	PA edematosa	B	Normal esfinterotomía	No
12	M	14	No	14	3	PA edematosa	E	Normal esfinterotomía	No
13	M	18	Colelitiasis	12	3	PA/CCL	No	No	No
14	M	16	CCL	14	2	PA edematosa	No	No	No
15	M	15	No	10.40	2	PA edematosa	No	No	1a. 33 2a. Pte

Los niveles de lipasa en el grupo 1, se reportó una media de 485.5 U/L, con un rango entre 275 y 696 U/L. En el grupo 2, el promedio de niveles de lipasa fue de 1346.95 U/L con un rango entre 296 y 5266 U/L. Los niveles de amilasa en el grupo 1, el promedio fue de 1616.25 U/L con un rango entre 1911 y 1321.5 U/L. En el grupo 2, la media se reportó en 999.84 U/L con un rango entre 44 y 3299 U/L.

Los síntomas gastrointestinales en el grupo 1 fueron: 100% presentó dolor abdominal, náusea y vómito; un paciente cursó con íleo y fiebre. En el grupo 2 el 100% presentó dolor abdominal y náusea; 86% vómito; 6.6% fiebre; 20% otros síntomas, y 6.66% íleo.

Ninguno de los pacientes con FQ tenía síntomas respiratorios previos ni durante los eventos de PAR. Del grupo 2 una paciente (6.6%) tuvo antecedente de infecciones de vías respiratorias superiores de repetición.

El estado nutricional en el grupo 1 ambos sin presentar obesidad, sin embargo un paciente con desnutrición (50%) y el otro paciente con estado nutricional normal (Gráfico 2). En el grupo 2, cursaron con desnutrición 6.6%; con estado nutricional normal 66.6%, sobrepeso 13.33%, y obesidad 13.33% (Gráfico 3).

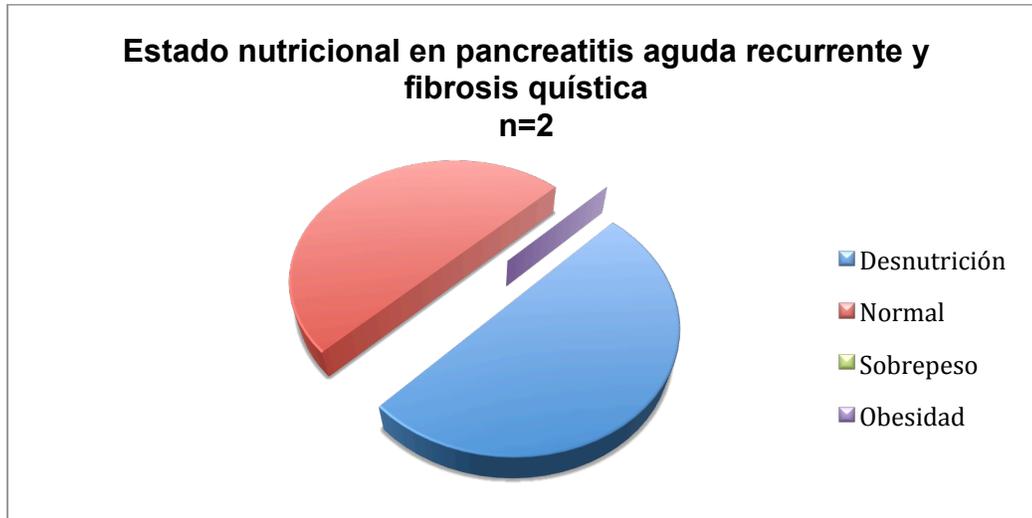


Gráfico 2. Estado nutricional en pacientes con pancreatitis aguda recurrente y fibrosis quística

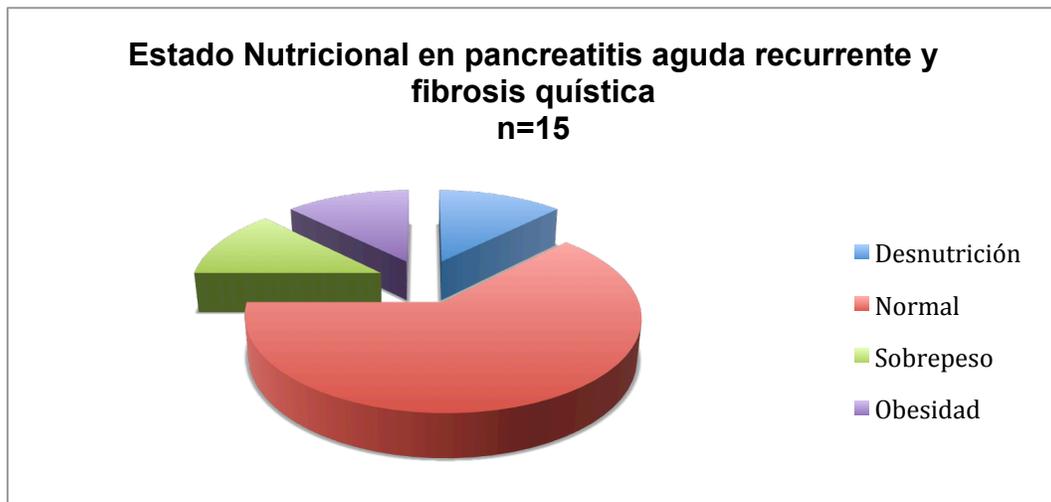


Gráfico 3. Estado nutricional en pacientes con pancreatitis aguda recurrente sin fibrosis quística

En cuanto a los estudios de gabinete: Todos los pacientes contaban con ultrasonido abdominal en los eventos de pancreatitis con los siguientes hallazgos:

- Grupo 1: 100% hallazgo de pancreatitis aguda edematosa.
- Grupo 2: 86.66% reporte de pancreatitis aguda edematosa de estos reportes el 7.6% además con colecciones y otro 7.6% con dilatación de conductos pancreáticos y en 13.33% de los pacientes se encontró además de pancreatitis aguda y colecistitis crónica litiásica.

Del grupo 1 ambos pacientes cuentan con tomografía computada (TC) de abdomen, de acuerdo a la clasificación de Balthazar el 50% con Balthazar B y el otro 50% con Balthazar D. En el 66.66% del grupo 2 (10 pacientes) se realizó TC de abdomen, de ellos, el 20% con Balthazar A, 50% con Balthazar B, 20% con Balthazar D y sólo el 10% con Balthazar E.

En 8 pacientes de ambos grupos se realizó colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) (47.05%), del grupo 1 sólo se realizó en un paciente sin evidencia de alteraciones anatómicas en vía biliar y pancreática, 7 pacientes del grupo 2 sin evidencia de alteraciones anatómicas, en un paciente con hallazgo de

lito en vía biliar y se realizó esfinterotomía en 6 pacientes.

Solo se realizó colangiopancreatografía por resonancia magnética (CPRM) en los dos pacientes con PAR y FQ sin evidencia de alteraciones anatómicas.

De los 17 pacientes, 12 pacientes contaban con determinación de cloruros en sudor (70.5%), en un paciente con FQ con dos determinaciones \geq a 60 mEq/L, en el otro paciente con FQ la primera determinación fue dudosa de 49 mEq/L, en la segunda y tercera \geq a 60 mEq/L. Del grupo 2, se encontró una paciente con determinación inicial dudosa, en la primera determinación de cloruros en sudor de 43mEq/L y la segunda determinación negativa (11mEq/L). Una paciente con muestra insuficiente y el resto sin ser indicativos de FQ resultado menor de 39 mEq/L en primera determinación.

Los dos pacientes con cloruros en sudor indicativos de FQ (grupo 1) fueron referidos a valoración de genética de la unidad, el genetista solicitó las 23 mutaciones recomendadas por el Colegio Americano de Medicina Genética mediante la técnica de reacción en Cadena de la Polimerasa – Multiplex (PCR), negativo a las siguientes mutaciones: *F508-C*, *R347P*, *R117H*, *Delta F508*, *1717 (-1)G>A*, *711 (+1)G>T*, *3120 (+1G>A=1078delT*, *1148T*, *3849 (+10kb)C>T*, *I507-V*, *R334W*, *R560T*, *Delta I507*, *621(+1)G>T*, *R1162X*, *G542X*, *G551D*, *R553x*, *IS8-5T*, *IS8-9T*.

En el grupo 2 se encontró un paciente con determinación de cloruros en sudor de 13 mEq/L, se realizaron las mismas 23 mutaciones recomendadas para FQ por el Colegio Americano de Medicina Genética mediante la técnica de reacción en Cadena de la Polimerasa – Multiplex (PCR) siendo negativas.

Del grupo 1, un paciente contaba con estado nutricional adecuado y suficiencia pancreática por elastasa fecal >500 mcg/g. El segundo paciente con FQ se

encontró con desnutrición leve, se desconoce estado pancreático ya que no cuenta con elastasa fecal ni balance de grasas en heces. Ambos pacientes sin antecedente de diarrea o esteatorrea. Los dos pacientes fueron referidos a neumología pediátrica al momento del diagnóstico de FQ encontrándose la función pulmonar conservada FEV1 de 87 y 97% (Tabla 1).

DISCUSIÓN

Estudios recientes en diversos países, han informado de un aumento en la incidencia de pancreatitis aguda en edad pediátrica¹. En nuestro servicio en los últimos 5 años se encontraron 125 pacientes con pancreatitis aguda y 2 con pancreatitis crónica. De los 125 pacientes, 23 pacientes cursaron con PAR y sólo 17 cumplieron con criterios de inclusión para el estudio. En literatura se han descrito diversas causas de pancreatitis aguda, con recidiva en 10-35%⁵. La etiología de la pancreatitis aguda recurrente es diversa y en ocasiones controversial, requiriendo cada vez más de estudios especiales para identificar la causa prevenir recurrencia y progresión de daño pancreático⁶⁻⁸. En nuestro estudio se determinó etiología en 47% de los pacientes, las causas asociadas a PAR fueron colelitiasis y/o colecistitis crónica litiásica, dislipidemias y en tercer lugar fibrosis quística como manifestación inicial de PAR, en 53% de los pacientes con PAR no se ha determinado al momento la etiología. En estudios multicéntricos en pacientes con FQ, se ha descrito la presencia de pancreatitis aguda y en 2% o menos pancreatitis crónica con mayor incidencia en adolescencia y adulto joven.^{2,9,11-14}

En la muestra de 17 pacientes con pancreatitis aguda recurrente para este estudio se revela una prevalencia de fibrosis quística del 11.76%, superior a la descrita por estudios previos,^{9,11,13,19} sin embargo, hay que considerar que 6 pacientes fueron excluidos por no contarse con expedientes, estar incompletos o por múltiples cirugías abdominales secundarias a quiste de colédoco complicado.

En el estudio publicado por Terlizzi y colaboradores en 2014, la media de edad del primer episodio de PAR y FQ fue de 5 años, en nuestro estudio la media de edad fue de 8.5 años. En publicaciones previas a 2014 la media de edad fue de 14 años.

El diagnóstico de FQ se realizó a los 14.25 y 14.3 años. En los dos pacientes la manifestación inicial fue PAR, se realizó el diagnóstico de FQ mediante determinación de cloruros en sudor con resultado $\geq 60\text{mEq/L}$, indicativos de la enfermedad. En una paciente con PAR, la primera determinación cloruros en sudor resultó dudosa, con segunda determinación negativa para FQ.

Se han descrito más de 1900 mutaciones asociadas a FQ, se realizaron las 23 mutaciones recomendadas por el Colegio Americano de Medicina Genética mediante la técnica de reacción en Cadena de la Polimerasa – Multiplex (PCR): *F508-C*, *R347P*, *R117H*, *Delta F508*, *1717 (-1)G>A* *711 (+1)G>T*, *3120 (+1G>A=1078delT*, *1148T*, *3849 (+10kb)C>T*, *I507-V*, *R334W*, *R560T*, *Delta I507*, *621(+1)G>T*, *R1162X*, *G542X*, *G551D*, *R553x*, *IS8-5T*, *IS8-9T*, con resultado negativo en ambos pacientes. En la literatura se ha descrito la presencia de mutación *R117H* en población adulta^{2,11-14} con PAR y FQ, la cual resultó negativa en ambos pacientes.

Además de la mutación *R117H*, existen 8 mutaciones más (*CFTR R74Q*, *R75Q*, *R170H*, *L967S*, *L997F*, *D1152H*, *S1235R* y *D1270N*) en las que la conductancia de cloro es normal, pero con alteración selectiva de conductancia de bicarbonato, asociadas a inflamación del páncreas, infecciones sinusales e infertilidad masculina. Los estudios genéticos en búsqueda de mutaciones menos frecuentes son útiles para investigación y se han determinado en algunos países, sin embargo, en nuestro país, la realidad es que el análisis genético es costoso, incluso en las 23 mutaciones recomendadas por Colegio Americano de Medicina Genética. Sería importante investigar la existencia y correlación de fenotipo – genotipo en pacientes pediátricos mexicanos.

Los pacientes con FQ no tenían manifestaciones respiratorias al momento del diagnóstico y por espirometría la función pulmonar estaba conservada, se deberá

dar seguimiento, ya que no se puede descartar que presenten en un futuro infecciones sinusales, afección pulmonar o infertilidad masculina. Un paciente con FQ y PAR se encontró con adecuado estado nutricional y suficiencia pancreática corroborada por elastasa fecal >500 mcg/g. En el segundo paciente con desnutrición leve, se desconoce estado pancreático por no contar con balance de grasa en heces ni elastasa fecal.

En la correlación clínica, no hay diferencia entre los pacientes con PAR con o sin fibrosis quística. La mayoría cursó con dolor abdominal, náusea y vómito. En ambos grupos con elevación de amilasa y lipasa 3 veces por arriba de límite superior normal. En estudios radiológicos en todos los pacientes se realizó ultrasonido abdominal con hallazgo de pancreatitis edematosa. Sólo en pacientes con fibrosis quística se encontró vía pancreatobiliar normal por colangiografía por resonancia magnética. La colangiopancreatografía retrógrada endoscópica no se realizó en todos los pacientes, sólo en 8 de ambos grupos (47.05%) con hallazgo de lito en un paciente, el resto sin alteraciones y esfinterotomía en 6 pacientes. Comparando ambos grupos, los pacientes con PAR y FQ tuvieron más eventos de pancreatitis que los pacientes con PAR con o sin otras causas.

CONCLUSIONES

La prevalencia de fibrosis quística en pacientes con pancreatitis aguda recurrente en el servicio de gastroenterología pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad fue de 11.7%. No se encontraron antecedentes heredofamiliares de fibrosis quística en ningún paciente con pancreatitis aguda recurrente. En un paciente con PAR sin FQ, sí se encontraron antecedentes familiares de pancreatitis aguda recurrente e insuficiencia pancreática, por lo que se tendría que estudiar en este paciente otras mutaciones asociadas a PAR. Las manifestaciones más frecuentes en ambos grupos fueron dolor abdominal, náusea y vómitos durante los eventos de PAR. Los niveles de amilasa y lipasa durante eventos de pancreatitis se encontraron tres veces por arriba de límite superior y los hallazgos ultrasonográficos fueron compatibles con pancreatitis aguda en último evento en todos los pacientes. La CPRM sólo se realizó en pacientes con PAR y FQ sin evidencia de alteraciones anatómicas, la CPRE se realizó en un paciente con PAR y FQ sin evidencia de alteraciones anatómicas.

La determinación de cloruros en sudor de los 17 pacientes de la muestra con PAR, se realizó en 12 (70.5%), encontrando por este método dos pacientes con fibrosis quística no diagnosticados previamente, dos pacientes con determinación inicial dudosa, en uno con segunda y tercera determinación indicativa de FQ, la otra paciente con determinación negativa. Las 23 mutaciones recomendadas por Colegio Americano de Medicina Genética realizado en nuestro hospital resultaron negativas, no pudiendo establecer relación del genotipo con fenotipo. Sólo en un paciente con PAR y FQ se demostró suficiencia pancreática por elastasa fecal. Ambos con función pulmonar conservada.

El servicio de gastroenterología pediátrica de nuestra unidad, cuenta con un número importante de pacientes con pancreatitis aguda referidos de otros hospitales o servicios. Es importante resaltar, que al realizar la determinación de cloruros en sudor en pacientes con PAR, se pudo establecer diagnóstico de fibrosis quística en dos pacientes. Por consiguiente, dentro de los estudios de abordaje de pacientes con PAR además de la búsqueda de anomalías anatómicas, obstructivas, autoinmunes, medicamentos, metabólicas y genéticas, la determinación de cloruros en sudor es un método diagnóstico útil para descartar o confirmar si la PAR es manifestación inicial o atípica de FQ, aunque no existan síntomas respiratorios o de mala absorción intestinal.

Es necesario continuar un estudio prospectivo para determinar si esta prevalencia se mantiene y si se puede establecer relación genotipo con fenotipo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Morinville VD, Barmada MM, Lowe ME. Increasing incidence of acute pancreatitis at an American pediatric tertiary care center: is greater awareness among physicians responsible? *Pancreas*. 2010;39 (1):5–8.
2. Srinath AI, Lowe ME. Pediatric Pancreatitis. *Pediatr Rev*. 2013 Feb;34:79-90.
3. Forsmark CE, Baillie J. AGA Institute Technical Review on acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2007; 132:2022-2044.
4. Cappell, MD. Acute Pancreatitis: Etiology, Clinical Presentation, Diagnosis, and Therapy. *Med Clin N Am* 2008; 92:889-923.
5. Bai HX, Lowe ME, Husain SZ. What have we learned about acute pancreatitis in children? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 52(3):262–270.
6. Lowe ME, Greer JB. Pancreatitis in children and adolescents. *Curr Gastroenterol Rep* 2008;10(2):128–135.
7. Ahmed N, Corey M, Forstner G, Zielenski J, Tsui LC, Ellis L, et al. Molecular consequences of cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) gene mutations in the exocrine pancreas. *Gut* 2003; 52:1159-64.
8. LaRusch J, Whitcomb DC. Genetics of pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol* 2011; 27(5):467–474.
9. DeBoeck K, Weren M, Proesmans M, Kerem E. Pancreatitis among patients with cystic fibrosis: correlation with pancreatic status and genotype. *Pediatrics* 2005; 115:e463-9.
10. McAuley DF, Elborn JS. Cystic fibrosis: basic science. *Paediatr Respir Rev* 2000; 1:93- 100.
11. Durno C, Corey M, Zielensky J, Tullis E, Tsui LC, Durie P. Genotype and

- phenotype correlations in patients with Cystic Fibrosis and pancreatitis. *Gastroenterology* 2002; 123:1857-64.
12. Koch C, Cuppens H, Rainisio M, Madessani U, Harms HK, 30. Hodson ME, 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.
 13. Gooding I, Bradley E, Pulenston J, Gyi KM, Hodson M, Westaby D. Symptomatic pancreatitis in patients with cystic fibrosis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104:1519-23.
 14. Ahmed N, Corey M, Forstner G, Zielenski J, Tsui LC, Ellis L, 25. et al. Molecular consequences of cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) gene mutations in the exocrine pancreas. *Gut* 2003; 52:1159-64.
 15. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr* 1998; 132: 589–595.
 16. LaRusch J, Jung J, General IJ, Lewis MD, Park HW, et al. Mechanisms of CFTR Functional Variants That Impair Regulated Bicarbonate Permeation and Increase Risk for Pancreatitis but Not for Cystic Fibrosis. 2014. *PLoS Genet* 10(7): e1004376. doi:10.1371/journal.pgen.1004376.
 17. Schneider A, Larusch J, Sun X, Aloe A, Lamb J, et al. Combined Bicarbonate Conductance-Impairing Variants in CFTR and SPINK1 Variants. *Gastroenterology* 2011; 140: 162–171.
 18. Sultan M, Werlin S, Venkatasubramani N. Genetic Prevalence and Characteristics in Children With Recurrent Pancreatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nut* 2012; 54:645-650.
 19. Lucidi V, Alghisi F, Dall'Oglio L, D'Apice MR, Monti L, et al. The Etiology of Acute Recurrent Pancreatitis in Children A Challenge for Pediatricians.

Pancreas 2011; 40: 517-521.

20. Consuelo-Sánchez A, García-Aranda JA. Pancreatitis aguda. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2012; 69:3-10.
21. Sánchez-Ramírez CA, Larrosa-Haro A, Flores-Martínez S, Sánchez-Corona J, Villa-Gómez A, Macías-Rosales R. Acute and recurrent pancreatitis in children: etiological factors. *Acta Paediatr* 2007; 96: 534-537.
22. Real Academia Española de la lengua: Diccionario de la Lengua Española 22a ed. Madrid, Espasa-Calpe; 2001.

ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS			
Nombre:			
Género	Masculino	Femenino	Peso kg.
Edad:		Talla	cm.
Cédula:		IMC	
Nombre del padre o tutor:		Teléfono	

1. Antecedente de familiares con pancreatitis o fibrosis quística

a. Sí _____ Familiar _____

b. No _____

2. Edad al momento de primer evento de pancreatitis aguda

3. Número de eventos previos de pancreatitis aguda al momento del estudio

4. Niveles de lipasa en último evento de pancreatitis aguda _____

5. Niveles de amilasa en último evento de pancreatitis aguda _____

6. Síntomas durante evento de pancreatitis aguda:

- Dolor abdominal _____

- Náusea _____

- Vómito _____
- Fiebre _____
- Distensión abdominal _____
- Otros _____ ¿Cuáles? _____

7. Síntomas respiratorios previos

- a. Sí _____ ¿Cuáles? _____
- b. No _____

8. Estado nutricional

- a. Sobrepeso y obesidad _____
- b. Adecuado _____
- c. Desnutrición _____ Grado _____

9. Ultrasonido abdominal.

- a. Sí _____ Hallazgos _____
- b. No _____

10. Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

- a. Sí _____ Hallazgos _____
- b. No _____

11. Colangiopancreatografía por Resonancia magnética

- a. Sí _____ Hallazgos _____
- b. No _____

12. Determinación de niveles de cloruros en sudor

- a. Sí _____
- Resultado primera determinación _____
- Resultado segunda determinación _____

b. No

13. Valoración por genética

a. Sí

b. No

14. Determinación de mutaciones frecuentes asociadas con FQ solicitadas por genéticas

a. Sí Resultado: _____

b. No

15. ¿cuenta con elastasa fecal?

a. Sí Resultado: _____

b. No

16. ¿Cuenta con espirometría?

a. Sí FEV1 _____

b. No

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Para la investigación a realizar sin ningún tipo de intervención sobre los pacientes, no se requiere consentimiento escrito previa información del familiar.

