

PEDIATRÍA



**CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
AGUASCALIENTES
POSGRADO DE PEDIATRÍA**

**FIBROSIS QUÍSTICA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
DEL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO
ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN PEDIATRÍA**

MERCEDES ALVARADO GUERRA

ASESORES:

**DRA. ADRIANA CAJERO AVELAR
DRA. MINERVA HERNÁNDEZ RAMÍREZ
DR. SIGIFREDO NUÑO RUBIO
M.C. GERARDO BARAJAS SALCEDO**

AGUASCALIENTES, AGS. FEBRERO 2009

[Signature]
Dr. Felipe de Jesús Flores Parkman Sevilla
Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación

[Signature]
Dra. Lucila Martínez Medina
Jefe del Departamento de Pediatría

[Signature]
Dra. Ofelia Torres Coronado
Profesor Titular del Curso de Pediatría

[Signature]
Dra. Adriana Cajero Avelar
Asesor de Tesis
Jefe del Servicio de Infectología Pediátrica

[Signature]
Dra. Minerva Hernández Ramírez
Asesor de Tesis
Gastroenteróloga Pediatra

[Signature]
Dr. Sigifredo Nuño Rubio
Asesor de Tesis
Neumólogo Pediatra

[Signature]
M.C. Gerardo Barajas Salcedo
Asesor Metodológico

[Signature]
Dra. Mercedes Alvarado Guerra
Residente de Pediatría

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

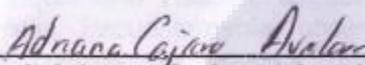


AUTORIZACION DE IMPRESIÓN DE TESIS

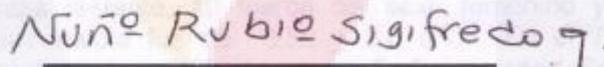
SUSTENTANTE: MERCEDES ALVARADO GUERRA

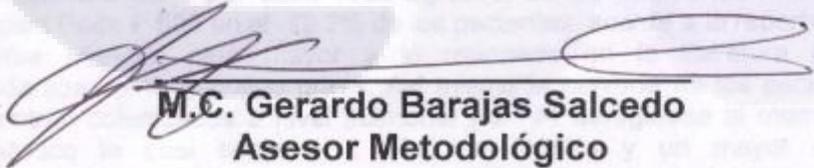
Por medio de la presente y después de haber revisado la Tesis sobre "Fibrosis Quística en pacientes pediátricos en el departamento de Pediatría del Centenario Hospital Miguel Hidalgo" para obtener el grado correspondiente de la especialidad en Pediatría presentada por Mercedes Alvarado Guerra, autorizo su impresión.

DEFINICION DEL PROBLEMA: Debido a que la Fibrosis Quística (FQ) es considerada una enfermedad hereditaria no rara en nuestra población con elevada mortalidad infantil y en la que no existen soluciones que determinen su incidencia real. Necesitamos el momento oportuno la incidencia en nuestra



Dra. Adriana Cajero Avelar
Asesor de Tesis
Jefe del Servicio de Infectología Pediátrica

Dra. Minerva Hernández Ramírez
Asesor de Tesis
Gastroenteróloga Pediatra


Dr. Sigifredo Nuño Rubio
Asesor de Tesis
Neumólogo Pediatra


M.C. Gerardo Barajas Salcedo
Asesor Metodológico

RESUMÉN**SUSTENTANTE: MERCEDES ALVARADO GUERRA****ASESORES: DRA. ADRIANA CAJERO AVELAR****DRA. MINERVA HERNANDEZ RAMIREZ****DR. SIGIFREDO NUÑO RUBIO****M.C. GERARDO BARAJAS SALCEDO****28 DE FEBRERO DE 2009**

DEFINICION DEL PROBLEMA: Debido a que la Fibrosis Quística (FQ) es considerada una enfermedad hereditaria no infrecuente en nuestra población, con elevada morbilidad y mortalidad y de la cual no existen estudios que determinen su prevalencia en México, es importante conocer la misma en nuestra población pediátrica del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, así como la mutación cromosómica más frecuentemente observada y agentes bacterianos aislados en cultivos de lavados bronco alveolares y su susceptibilidad antimicrobiana.

METODOLOGIA: Se realizó el presente estudio en el Departamento de Pediatría del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, se revisaron los expedientes clínicos de manera retrospectiva de pacientes menores de 16 años, con diagnóstico de FQ durante el período de febrero 2000 a noviembre del 2007, y de manera prospectiva de julio del 2007 a noviembre del 2008. Se revisaron los cultivos de lavado bronco- alveolar para identificar los agentes bacterianos y su sensibilidad antimicrobiana; así como la mutación cromosómica mediante técnicas de biología molecular. Captando los datos en la hoja de recolección diseñada para tal fin.

RESULTADOS: Un total de 21 pacientes con FQ se incluyeron en el estudio, con una prevalencia de 0.077%. Tres pacientes fueron excluidos por no contar con estudio genético, de los 18 pacientes restante, 10 fueron del sexo femenino y 8 del sexo masculino. La edad media fue de 3.59 ± 2.8 años. En el 72.2% de los pacientes el diagnóstico se realizó antes de los 5 años de edad. Se identificó la mutación Delta F 508 en 13 pacientes (72.2%). El germen más frecuentemente aislado en cultivo de lavado bronquio-alveolar fue *Pseudomonas aeruginosa* en un 88%, de las cuales 33.3% fueron beta lactamasa positivas.

CONCLUSIONES: La FQ es una enfermedad no rara en nuestra población con una prevalencia de 0.077%, en los cuales identificamos la mutación Delta F 508 en el 72.2% de los pacientes, acorde a lo reportado en la literatura mundial pero mayor a lo reportado en la literatura nacional, considerada como genotipo grave. Así mismo la mayoría de los pacientes se encuentran colonizados a nivel pulmonar por *P. aeruginosa* al momento del diagnóstico lo cual conlleva a infección crónica y un mayor deterioro respiratorio, aunado el hecho de que 33.3% de las mismas son beta lactamasas positivas. Lo anterior es importante como parte de las estrategias que se deben implementar para el manejo integral de estos pacientes dentro de un comité multidisciplinario, con la finalidad de mejorar sus condiciones nutricionales, y evitar el deterioro respiratorio en base a lo encontrado en nuestro estudio.

A Dios por permitirme cumplir este sueño

A mis padres y hermanos con todo mi amor y agradecimiento

A mis profesores por seguirme enseñando lo maravilloso que es la medicina

A mis compañeras y amigas Marina, Sheyla, Jociela y Sara que si bien
tuvimos momentos difíciles los supimos enfrentarlos juntas.

A quienes me acompañaron a lo largo de este sueño

sin perder nunca la fe en mí

A quienes me entregaron su confianza, esperanza y cariño,
con toda mi admiración y respeto porque serán siempre

los mejores maestros: **LOS NIÑOS**

ÍNDICE

1. Definición del problema	1
2. Marco teórico	2
3. Justificación	6
4. Hipótesis	7
5. Objetivos	8
6. Tipo de estudio	9
7. Diseño	9
8. Material y métodos	10
9. Resultados	13
10. Discusiones	22
11. Conclusiones	25
12. Bibliografía	26
13. Anexos	29

ÍNDICE DE GRAFICAS Y FIGURAS

1. Gráfica 9.1 Distribución de casos de Fibrosis Quística por años	13
2. Tabla 9.1 Distribución de pacientes por sexo	13
3. Gráfica 9.2 Distribución de pacientes por sexo	14
4. Tabla 9.2 Distribución de pacientes por edad	14
5. Gráfica 9.3 Distribución de pacientes por edad	15
6. Gráfica 9.4 Distribución de pacientes de acuerdo a lugar de referencia	15
7. Gráfica 9.5 Presentación de diagnóstico genético	16
8. Tabla 9.3 Cirrosis hepática	16
9. Tabla 9.4 Fibrosis hepática	16
10. Tabla 9.5 Varices esofágicas	17
11. Tabla 9.6 hepatitis	17
12. Tabla 9.7 hipertensión portal	17
13. Gráfica 9.6 Afección hepática	17
14. Tabla 9.8 Neumonía	18
15. Tabla 9.9 Fibrosis pulmonar	18

16. Tabla 9.10 Patrón bronquítico bilateral	18
17. Tabla 9.11 Afección pulmonar intersticial	18
18. Tabla 9.12 Bronquiectasias	18
19. Gráfica 9.7 Afección pulmonar	18
20. Gráfica 9.8 Bacterias aisladas en cultivo de LBA	19
21. Gráfica 9.9 Estado nutricional	20



1. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

Debido a que la Fibrosis Quística (FQ) es considerada como una enfermedad hereditaria no infrecuente en nuestra población con una elevada morbilidad y mortalidad de la cual no existen estudios que determinen su prevalencia en México, es importante conocer la misma en la población pediátrica del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, así como la mutación cromosómica más frecuentemente observada y agentes bacterianos aislados en cultivos de lavados bronco-alveolares y su susceptibilidad antimicrobiana.

2. MARCO TEÓRICO

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad hereditaria autonómica recesiva, multisistémica, con mutaciones de un gen en el cromosoma 7 que altera canales de cloro y determina cambios en la visco-elastidad de las secreciones de las glándulas exocrinas, los sistemas más afectados son el respiratorio, gastrointestinal y reproductor además de las glándulas sudoríparas.¹

Su incidencia varía de 1 entre 3,000 recién nacidos vivos dependiendo de la población. Esta enfermedad está causada por la mutación en un gen que codifica una proteína reguladora de la conductancia transmembrana: *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR). El gen, situado en el cromosoma 7, se aisló en 1989. La mutación más frecuente. La Delta F508, se produce por la pérdida del aminoácido fenilalanina en la posición 508. En 1980 López Corella² reportó 32 casos de FQ en 3 260 autopsias consecutivas practicadas en niños mexicanos, para una incidencia de 1 % en el material de autopsia estudiado. Únicamente siete de estos casos fueron diagnosticados en vida.

En México y Latinoamérica, las expectativas de supervivencia a inicios de la década de 1990 alcanzaban los nueve años en promedio.^{3, 4} Hoy en día, con la aparición de nuevas terapias y un mejor control del padecimiento, la supervivencia promedio de un paciente con FQ en México es de 211 meses (IC 95% 201.6 a 220.7 (Archivos de la Asociación Mexicana de Fibrosis Quística).

La enfermedad pulmonar es la principal causa de morbimortalidad en más de 95% de los pacientes que sobreviven al periodo neonatal.⁵

En Europa central y occidental la incidencia estimada es de uno por cada 2 000 a 2 600 nacidos vivos.⁶ En Estados Unidos se ha descrito en uno de cada 1 900 a 2 500 nacidos vivos,⁷ aunque estudios recientes de tamiz neonatal sugieren una incidencia ligeramente menor, de uno por cada 3 500 nacidos vivos. En México, Orozco y colaboradores^{8,9} establecieron 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 gene CFTR.

Cuadro1. Frecuencia de las mutaciones mas comunes del CFTR en 97 (194 cromosomas) pacientes mexicanos

Mutación	Frecuencia
VF508.	40.72
G542 X	6.18
v 1507,S549N.	2.57
N1303K.	2.06
R75X, 406-IG-A,II 48T.	1.54
2055del9-A, 935delA, 1506T, 3199del6, 2183AA-G.	1.03
G551D, R553X, 1924del7, G551S, 1078delT, Y1092X, R117H, G885E, 3849+10kbC-T, I716G-A, W1204X, W1098C(*), 846delT(*), P750L(*), V754M, R75Q, W1069X, L558S, 4160insGGGG(*), 297-IG-A(*), H199Y.	0.51

*Mutaciones descritas de novo en población mexicana.

El análisis de 34 mutaciones, detecto 74.58% de los cromosomas.

Tomado de Orozco y col. (16)

La descripción original fue por Guido Fanconi en 1936¹⁰ y en la actualidad se considera como la enfermedad letal más frecuente en la población blanca de los Estados Unidos de Norteamérica donde su incidencia se reporta en 1 por 2, 500 recién nacidos.

La microbiología de las vías respiratorias en la asociación con FQ tiene relevancia por su estrecha relación con el pronóstico y la calidad de vida.^{1, 11,12}

Los gérmenes más frecuentes aislados y reportados de acuerdo a la edad son: *Staphylococcus aureus* durante los 2 primeros años de vida, *H. influenzae* en preescolares de 2 a 5 años, *Pseudomonas aeruginosa* en mayores de 7 años, *Burkholderia cepacia* y *Micobaterium sp.* en la adolescencia tardía o mayores de 13 años,^{13,14} estudios moleculares indican que las variantes mucoides de *Pseudomonas aeruginosa* es responsable de formación de microcolonias dentro de una biocapa, la cual les confiere resistencia tanto a los sistemas mecánicos e inmunológicos de las vías aéreas y conllevan al deterioro progreso de la función pulmonar. *Burkholderia cepacia* a emergido como un importante patógeno en algunos pacientes con fibrosis quística los cuales pueden desarrollar “síndrome cepacio” caracterizado por un rápido deterioro en la función pulmonar, bacteremia y muerte de los primeros 6 meses.¹⁵

La FQ se manifiesta en su forma clásica y más habitual por enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia pancreática exocrina (IP), elevación de cloro en sudor e infertilidad en varones por azoospermia obstructiva.

Los criterios diagnósticos clásicos se relacionan con a) elevación de los niveles de cloro en sudor; b) enfermedad pulmonar obstructiva crónica; c) insuficiencia pancreática exocrina y d) historia familiar positiva. Para realizar el diagnóstico es necesario en la mayoría de los casos un aprueba en sudor positiva más uno de los otros criterios. Sin embargo, es un padecimiento con fenotipos diversos, producto de más de 1 500 mutaciones identificadas en el gene CFTR y que a veces necesita un alto índice de sospecha para llegar al diagnóstico.

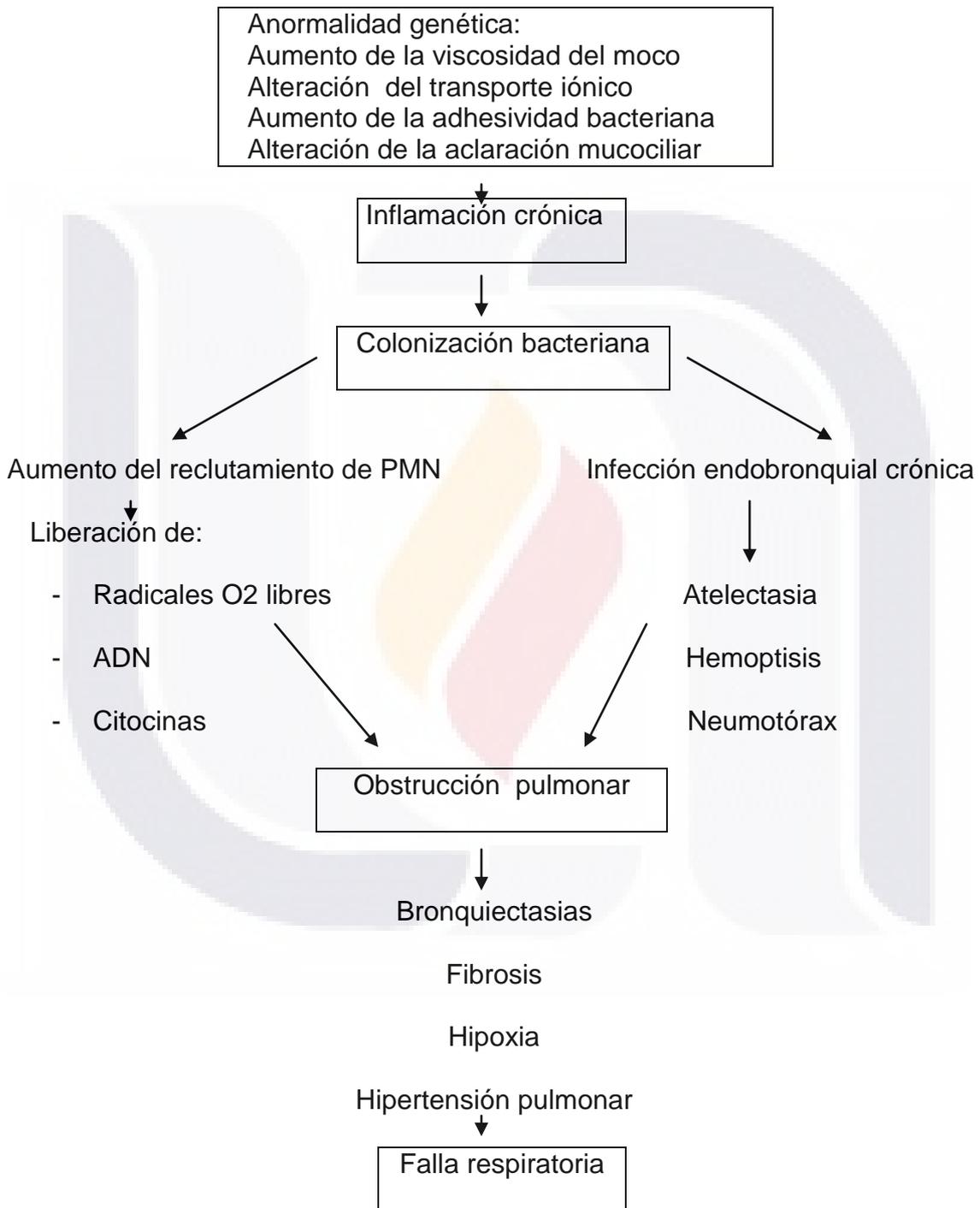
La disfunción CFTR puede ser documentado por: 1. Aumento de la concentración de cloro en sudor. 2. Identificación de la mutación causante de la enfermedad en cada gen CFTR. 3. Demostración de un transporte anormal de iones en el epitelio nasal.¹⁶

El Test del sudor es una excelente herramienta diagnóstica y debe realizarse siempre que exista una sospecha de FQ. La confirmación diagnóstica se basa en cifras elevadas de cloro en el sudo(> 60 mEq/l) obtenidas por el clásico test del sudor de Gibson y Cooke.¹⁷ Un 2% de los pacientes tienen valores entre 50 y 69 mEq/l y 1 entre 1.000 pueden tener cifras dentro del rango normal. Sin olvidar la relación del estudio genético para determinar la alteración cromosómica y pronóstico del paciente.

Las anomalías secretoras en la FQ tienen profundas consecuencias clínicas y una etiología compleja, teniendo como base un defecto genético que impide la secreción de CL y una absorción anormal de Na y HCO₃ este desbalance electrolítico repleta 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 las vías aéreas 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 células de inflamación (neutrófilos),

incrementando la viscosidad de las secreciones, disminuyendo aún más el aclaramiento pulmonar y contribuyendo a perpetuar el círculo vicioso de inflamación- infección- obstrucción. ¹⁶

Cascada fisiopatológica del problema respiratorio en la FQ.



3. JUSTIFICACIÓN

Existen pocos estudios acerca de la epidemiología de Fibrosis Quística en pediatría, y la mayoría de ellos son realizados en hospitales de tercer nivel, por lo que es importante conocer la prevalencia de Fibrosis Quística en la población pediátrica del Centenario hospital Miguel Hidalgo, así como la alteración cromosómica más frecuentemente observada, agentes bacterianos más frecuentemente aislados en los cultivos de lavado bronco-alveolar con la finalidad de determinar el pronóstico y establecer estrategias encaminadas al tratamiento integral en nuestros pacientes para mejorar sus condiciones generales, evitar la infección crónica, delimitar el daño pulmonar, mejorando así su calidad de vida y de esta manera lograr abatir la morbi-mortalidad en los mismos.

4. HIPÓTESIS

1. La Fibrosis Quística es un padecimiento relativamente frecuente en el Departamento de Pediatría del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.
2. La mutación Delta F508 es la más común en niños con Fibrosis Quística del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.
3. Los agentes bacterianos más frecuentes aislados en los cultivos de lavados bronco-alveolares son *P. aeruginosa* y *S. aureus*, en pacientes pediátricos con Fibrosis Quística del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

5. OBJETIVOS

1. Determinar la prevalencia de Fibrosis Quística en la población pediátrica del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.
2. Identificar la mutación más frecuente encontrada en pacientes pediátricos con Fibrosis Quística del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.
3. Identificar los agentes bacterianos más frecuentemente aislados en cultivos de lavado bronco-alveolar así como su sensibilidad antimicrobiana, en los pacientes con Fibrosis Quística del Departamento de Pediatría del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

6. TIPO DE ESTUDIO

Observacional

7. DISEÑO

Descriptivo, ambispectivo

Fase retrospectiva: febrero del 2000 a noviembre del 2007

Fase prospectiva: julio del 2007 a noviembre del 2008

8. MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron los expedientes clínicos de manera retrospectiva de todos los pacientes menores de 16 años, con diagnóstico de Fibrosis Quística atendidos en el departamento de pediatría del Centenario Hospital Miguel Hidalgo de febrero del 2000 a junio del 2007, y de manera prospectiva de julio del 2007 a noviembre del 2008. Se revisaron las libretas de los cultivos del departamento de microbiología del Centenario Hospital Miguel Hidalgo para identificar los gérmenes aislados a nivel bronco- alveolar de los pacientes pediátricos con Fibrosis quística, así como su sensibilidad antimicrobiana. Los pacientes fueron enviados al Centro de Investigaciones Biomédicas de Occidente del Centro Médico Nacional de Occidente, donde se identificó la mutación cromosómica mediante técnicas de biología molecular, captando los datos en la hoja de recolección diseñada para tal fin.

8.1 DEFINICIÓN DEL UNIVERSO

Niños menores de 16 años, con diagnóstico de Fibrosis Quística atendidos en el departamento de Pediatría del Centenario Hospital Miguel Hidalgo de febrero del 2000 a noviembre del 2008, y que cuenten con expediente clínico completo.

8.2 CRITERIOS

A) CRITERIOS DE INCLUSION: Niños menores de 16 años, con diagnóstico confirmado de Fibrosis Quística, atendidos en el departamento de Pediatría del Centenario Hospital Miguel Hidalgo y que cuenten con expediente clínico, así como con estudio genético.

B) CRITERIOS DE EXCLUSION: Todo paciente que no cuente con expediente clínico completo.

8.3 MÉTODOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Es un tipo de muestreo no probabilística, por conveniencia, registrándose Registro de los niños menores de 16 años, con diagnóstico de Fibrosis Quística, atendidos por el departamento de Pediatría del Centenario Hospital Miguel Hidalgo que cuenten con expediente completo (incluyendo broncoscopia con toma de muestra de lavado bronco-alveolar para su cultivo y antibiograma). Esta información se cotejó en la hoja de recolección de datos, incluyendo los resultados del estudio genético para la determinación del tipo de mutación cromosómica en estos pacientes.

8.4 DEFINICIÓN DE VARIABLES

A) VARIABLE INDEPENDIENTE:

Fibrosis Quística: Enfermedad hereditaria autonómica recesiva, multisistémica, con mutaciones de un gen en el cromosoma 7 que altera canales de cloro y determina cambios en la visco-elasticidad de las secreciones de las glándulas exocrinas; los sistemas más afectados son el respiratorio, gastrointestinal y reproductor de glándulas sudoríparas.

B) VARIABLES DEPENDIENTES:

Cultivo de lavado bronco-alveolar: Muestra obtenida mediante lavado bronco-alveolar tomado por broncoscopia y enviado para su cultivo al departamento de microbiología, y realización de pruebas de sensibilidad antimicrobiana para los gérmenes aislados en dichas muestras.

Mutación delta F508: Alteración cromosómica situada en el brazo corto del cromosoma 7, que se produce por la pérdida del aminoácido fenilalanina en la posición 508.

8.5 PROCESAMIENTO Y PRESENTACION DE LA INFORMACIÓN

Estadística descriptiva: Medidas de tendencia central, desviación estándar, porcentajes y frecuencias.

8.6 CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

No requiere dado que el presente es un estudio descriptivo.

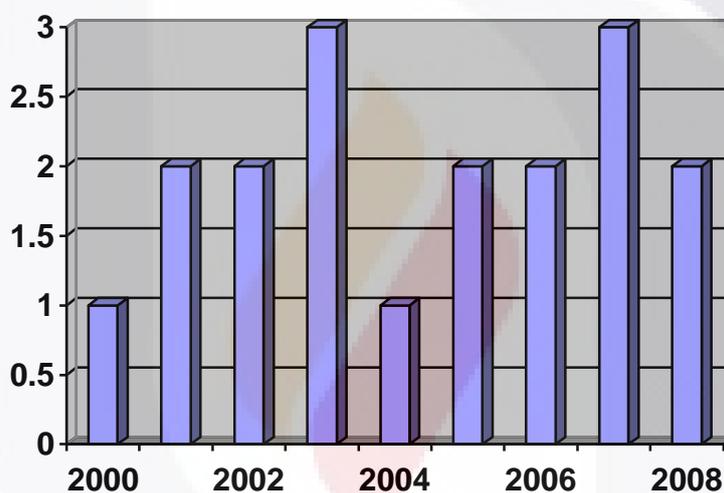
8.7 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

- a) Marzo de 2008: Presentación de protocolo ante el Comité de Enseñanza e investigación.
- b) Marzo a Noviembre de 2008: Recolección de la información.
- c) Noviembre de 2008: Presentación de protocolo de tesis en el departamento de pediatría.
- d) Enero del 2009: Presentación de resultados ante médicos de departamento de pediatría y redacción del escrito final.
- e) Enero de 2009: Presentación de la tesis a la UAA.
- f) Febrero de 2009: Presentación de resultados finales en el Auditorio del Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

9. RESULTADOS

Un total de 21 pacientes con FQ fueron diagnosticados en el departamento de pediatría del Centenario Hospital Miguel Hidalgo durante el periodo de estudio de 8 años, con una prevalencia de 0.077% (Gráfica 1). Tres pacientes fueron excluidos por no contar con estudio genético, de los 18 pacientes restantes 10 fueron del sexo femenino y 8 del sexo masculino, con una relación de 1.2: 1 (Tabla 9.1 y Gráfica 9.2)

Gráfica 9.1 Distribución de casos de FQ por año



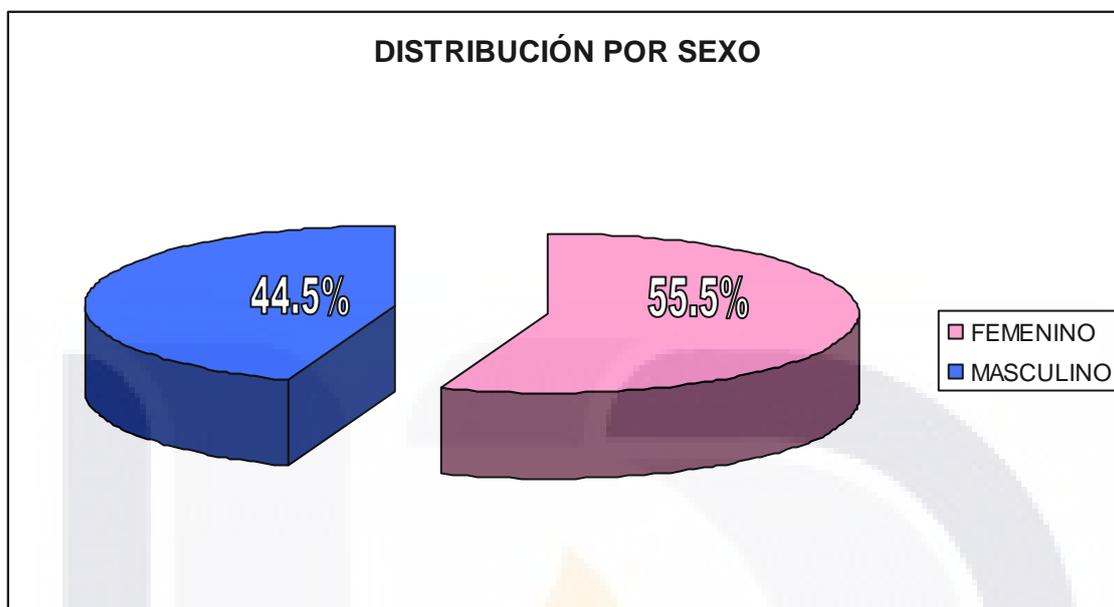
Fuente: Archivo clínico

Tabla 9.1 Distribución de pacientes por sexo

Tabla de porcentaje: SEXO		
Sexo	Pacientes	Porcentaje
F	10	56
M	8	44
Total	18	100

Fuente: Archivo clínico

Gráfica 9.2. Distribución de pacientes por sexo.



Fuente: Archivo clínico

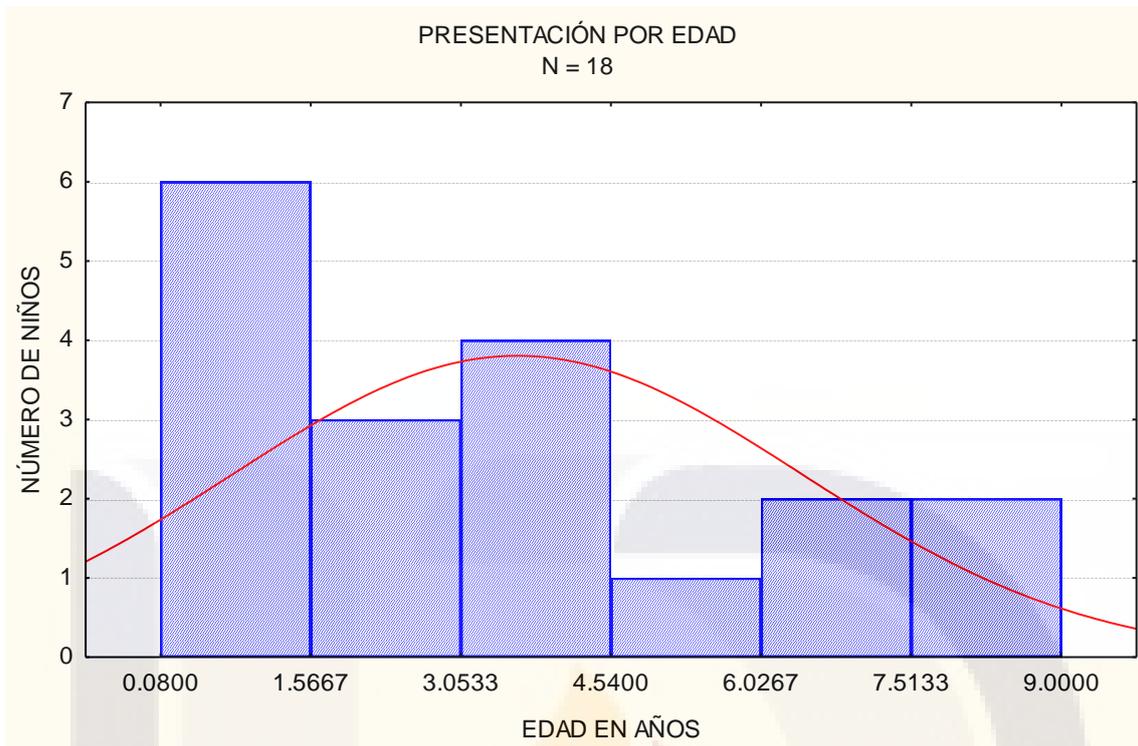
En el 72.2% de los pacientes el diagnóstico se realizó antes de los 5 años de edad. De los 18 pacientes con FQ: 4 pacientes fueron menores de 1 año de edad (22.2%), 9 pacientes con edad de 1-4 años (50%) y, 5 pacientes de 5-13 años (27.8%). La edad media fue de 3.59 ± 2.8 años. (Tabla 9.2 y Gráfica 9.3)).

Tabla 9.2 Distribución de pacientes por edad

Descripción estadística						
Variable	Media	Mediana	Moda	Mínima	Máxima	Desv. Est.
EDAD EN AÑOS	3.59	3.12	4.00	0.08	9.00	± 2.80

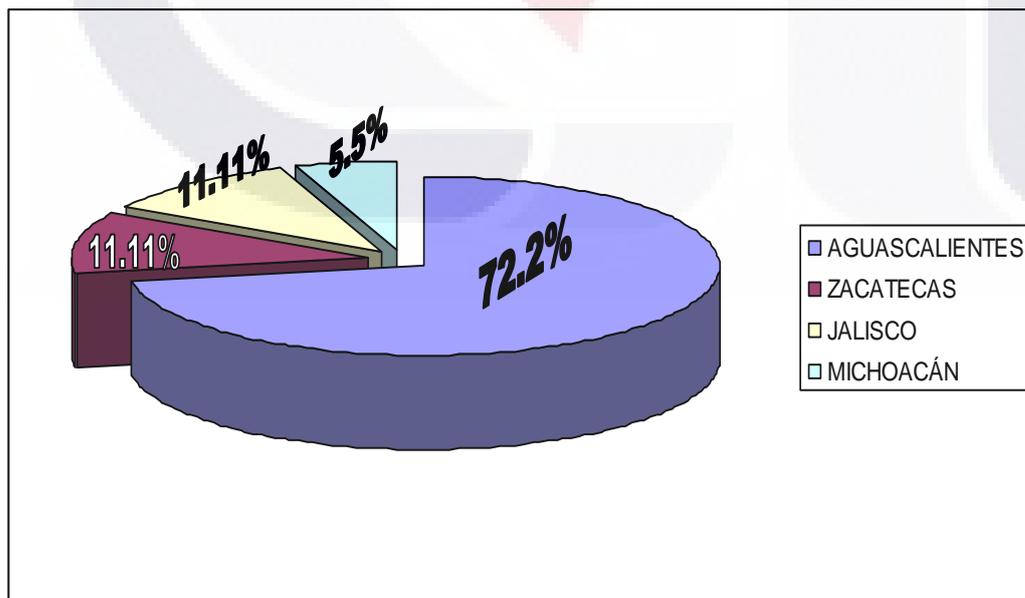
Fuente: Archivo clínico

Gráfica 9.3 Distribución de pacientes por edad



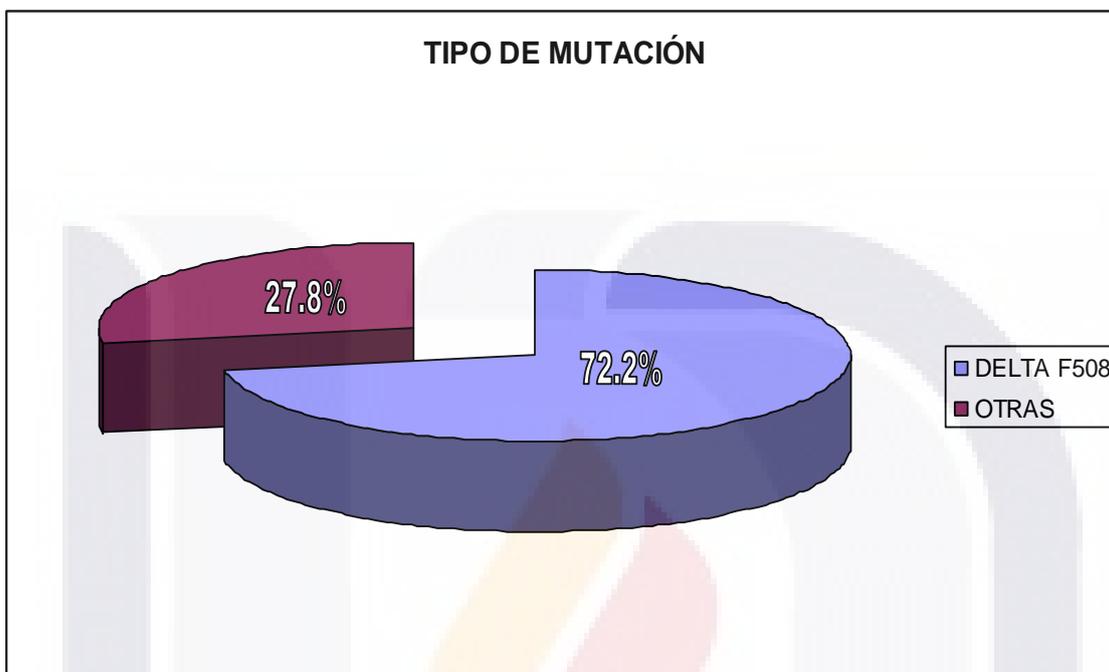
La mayoría de nuestros pacientes (72.2%) fueron originarios de Aguascalientes, el 27.8% restantes provenían de Zacatecas, Michoacán y Jalisco. (Gráfica 9.4)

Gráfica 9.4 Distribución de pacientes de acuerdo al lugar de referencia



Mediante estudio de biología molecular se identifico la mutación Delta F 508 en 13 pacientes (72.2%). (Gráfica 9.5).

Gráfica 9.5 Presentación de diagnóstico genético



Fuente: Archivo clínico

El 100% de los pacientes mostraron insuficiencia pancreática, un 16.6% (3) tuvieron afección hepática, cabe mencionar que a 2 de ellos se les realizo estudio histopatológico en biopsia de hígado identificándose cirrosis, fibrosis, hepatitis e hipertensión portal y, uno de ellos presento varices esofágicas. (Tabla 9.3, Tabla 9.4, Tabla 9.5, Tabla 9.6, Tabla 9.7). (Gráfica 9.6).

Tabla 9.3 **CIRROSIS HEPATICA**

	Pacientes	Porcentaje
1	2	11
2	16	89
Total	18	100

Fuente: Archivo clínico

Tabla 9.4 **FIBROSIS HEPATICA**

	Pacientes	Porcentaje
1	2	11
2	16	89
Total	18	100

Fuente: Archivo clínico

Tablas 9.5 **VARICES ESOFÁGICAS**

	Pacientes	Porcentajes
1	1	6
2	17	94
Total	100	100

Fuente: Archivo clínico

Tabla 9.6 **HEPATITIS**

	Pacientes	Porcentajes
1	3	17
2	15	83
Total	18	100

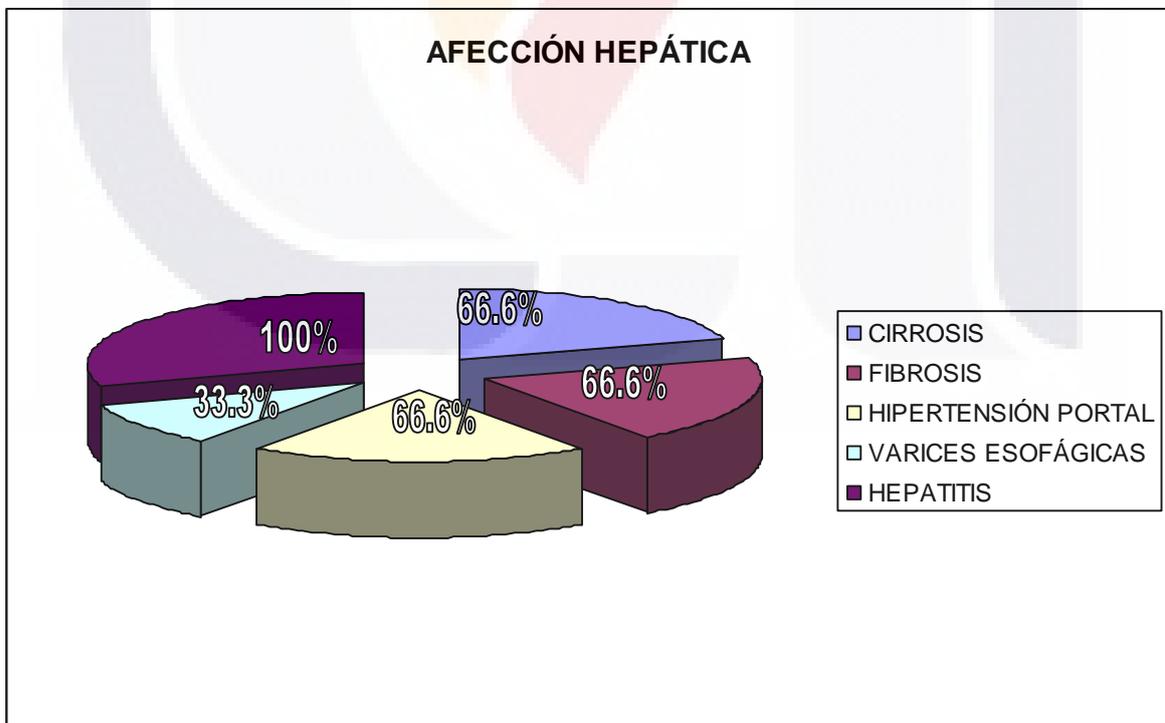
Fuente: Archivo clínico

Tabla 9.7: **HIPERTENSIÓN PORTAL**

	Pacientes	Porcentajes
1	2	11
2	16	89
Total	18	100

Fuente: Archivo clínico

Gráfica 9.6 Afección Hepática



Fuente: Archivo clínico

PEDIATRÍA

En el 27.7 % (5) de los pacientes se identificó afección pulmonar caracterizada por fibrosis, bronquiectasias y/o afección intersticial con patrón bronquítico bilateral (Tabla 9.8 – Tabla 9.12) (Gráfica 9.7)

Tabla 9.8 **NEUMONÍA**

	Pacientes	Porcentaje
1	5	28
2	13	72

Tabla 9.9 **FIBROSIS PULMONAR**

	Pacientes	Porcentajes
1	4	22
2	14	78

Tablas 9.10 **PATRÓN BRONQUÍTICO BILATERAL**

	Pacientes	Porcentajes
1	14	78
2	4	22

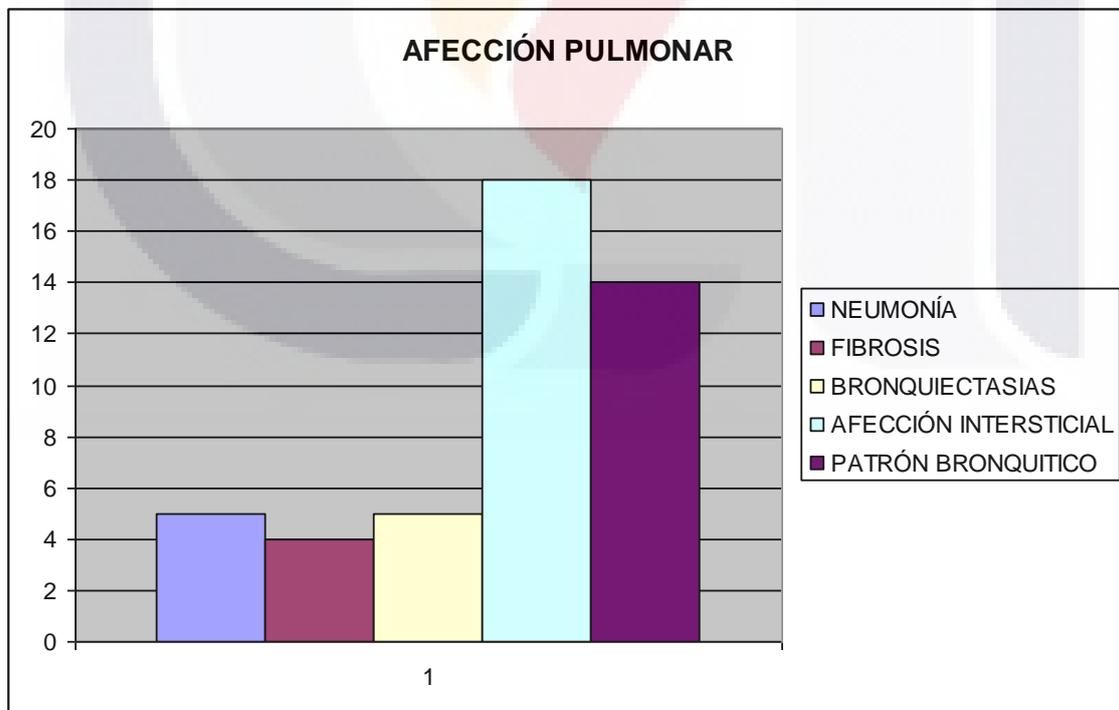
Tabla 9.11 **AFECCIÓN PULMONAR INTERSTICIAL**

	Pacientes	Porcentajes
1	18	100

Tabla 9.12 **BRONQUIECTASIAS**

	Pacientes	Porcentajes
1	5	28
2	13	72

Gráfica 9.7 Afección Pulmonar

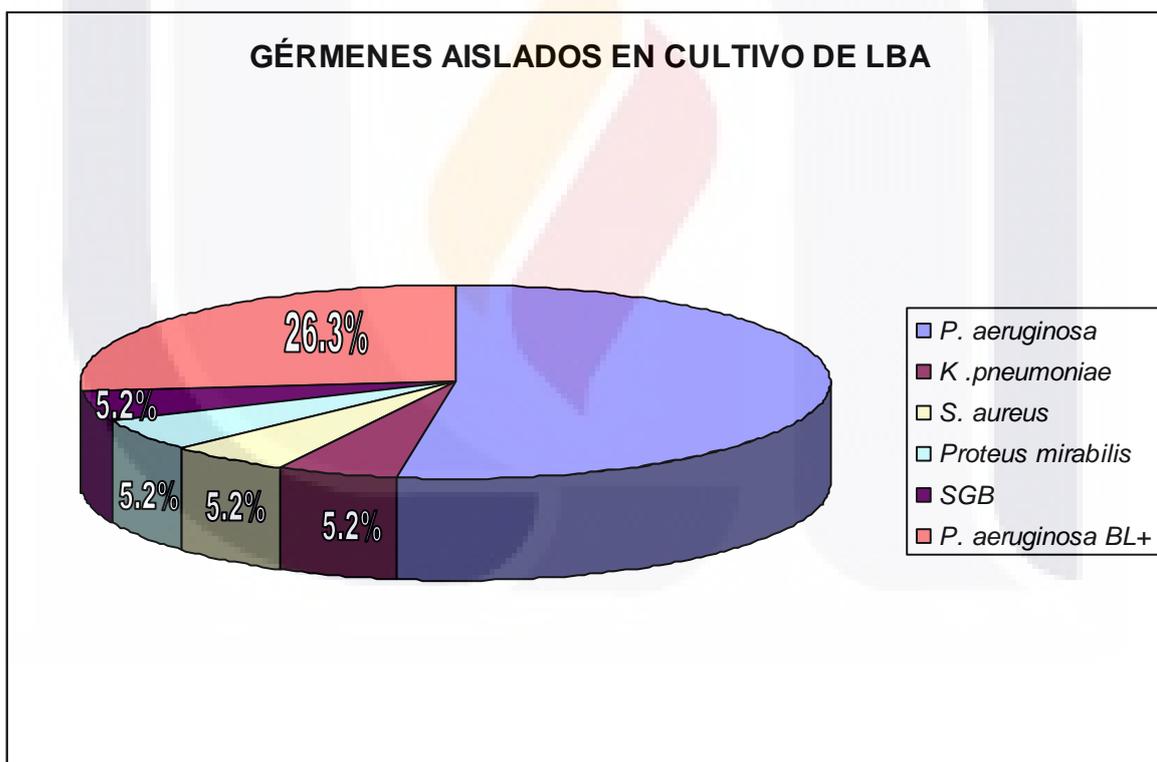


Fuente: Archivo clínico

A todos los pacientes se le realizó cultivo bronco-alveolar por broncoscopia, encontrando colonizados a 17 pacientes (94.4%), de los cuales 15 (88%) se encontraron colonizados con *Pseudomonas aeruginosa*, cinco de las cuales (33.3%) fueron beta lactamasas positivas. Un paciente tuvo cultivo de lavado bronco-alveolar con *Staphylococcus aureus* oxacilino sensible, otro paciente con *Klebsiella pneumoniae* beta B lactamasas positiva, *Streptococcus pneumoniae* sensible a penicilina en un paciente, así como SGB sensible a ampicilina y gentamicina en otro de los niños con FQ. (Gráfica 9.8)

Todos los pacientes durante el estudio recibieron tratamiento antimicrobiano de acuerdo al aislamiento en cultivo bronco-alveolar y su sensibilidad.

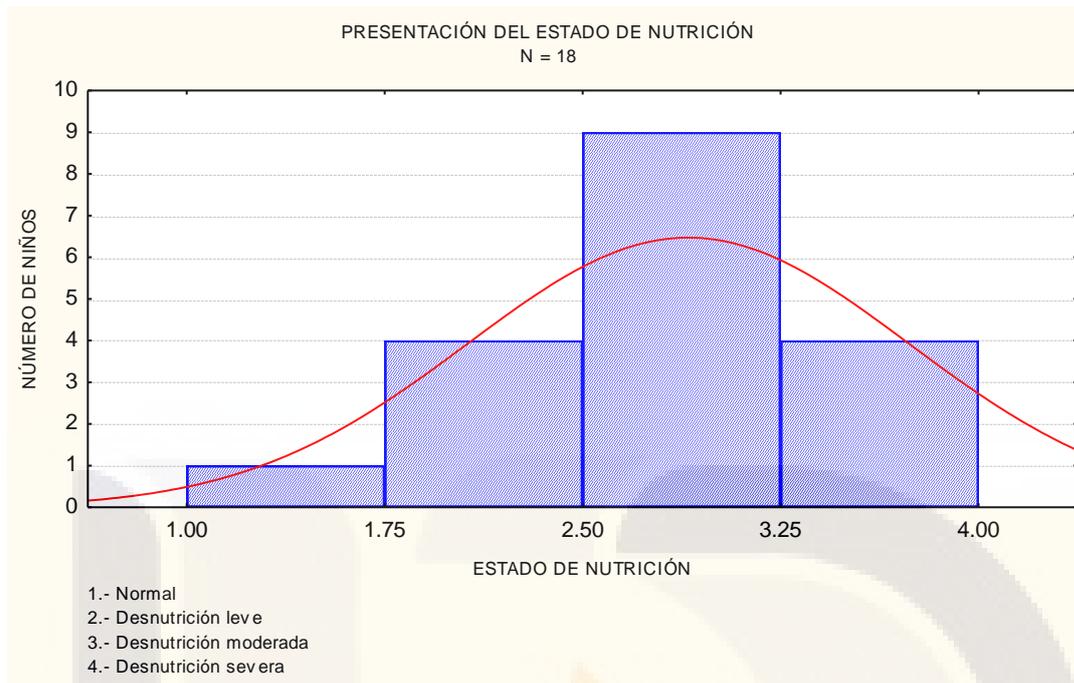
Gráfica 9.8 Bacterias aisladas en cultivos de LBA



Fuente: Archivo clínico

Es importante comentar que prácticamente todos los pacientes mostraban algún grado de desnutrición: 50% desnutrición moderada, 5.55% desnutrición leve y 22.2% con desnutrición severa. (Gráfica 9.9)

Gráfica 9.9 Estado Nutricional



Fuente: Archivo clínico

Durante el periodo del estudio solo dos pacientes fallecieron, debido a su ingreso tardío a nuestro hospital, aunado al hecho de que se encontraban en pésimas condiciones generales y con una afección pulmonar severa (fibrosis pulmonar, e imágenes radiológicas compatibles con destrucción pulmonar, por Tomografía axial descritas como “ panal de abeja”).

10. DISCUSIÓN

Hoy en día sabemos que FQ es una enfermedad compleja multiorgánica, causada por mutaciones que afectan la proteína reguladora de conductancia transmembranal de fibrosis quística (CFTR) en un gen situado en el brazo largo del cromosoma 7 (región q31) y que ejerce una función reguladora de los canales de cloro en la membrana apical de las células epiteliales que nuestro estudio no solo será de utilidad para conocer la situación clínica y epidemiológica de nuestros pacientes con FQ con la finalidad de ofrecer una mejor alternativa de manejo integral y mejorar sus condiciones generales y por ende la calidad de vida en los mismos, con la formación de un comité multidisciplinario creado para tal fin. ¹⁶

En los últimos años nos hemos dado cuenta que FQ no es una enfermedad rara en nuestro medio, si no más bien es una enfermedad subdiagnosticada, por desconocimiento de la propia patología y por considerar que es un tipo de padecimiento poco común. Existe poca o nula información respecto a la epidemiología de FQ en nuestra población, a tal grado que en la Asociación Mexicana de Fibrosis Quística hay solo dos pacientes registrados de nuestra entidad. En nuestro estudio un total de 21 pacientes con FQ fueron diagnosticados en el departamento de pediatría del Centenario Hospital Miguel Hidalgo durante el periodo de estudio de 8 años, con una prevalencia de 0.077%, información que será de utilidad para actualizar la información a nivel nacional a través de la Asociación Mexicana de Fibrosis Quística, con el objetivo de obtener recursos para el tratamiento de estos pacientes, considerando que es de por vida y el costo es muy alto y dadas las condiciones y características de nuestra población la incidencia encontrada en nuestro estudio es muy elevada respecto al reportado a nivel nacional, donde según los datos de la Asociación Mexicana de fibrosis Quística, cada año nacen en México de 300 a 400 casos con este padecimiento, de los cuales 85% mueren antes de los cuatro años de edad por falta de diagnóstico oportuno y tratamiento, y solo 15% de los casos se diagnostica a tiempo para su tratamiento.

La muerte temprana de pacientes con FQ en nuestro país guarda particular relevancia si consideramos que el diagnóstico oportuno y la

implantación de nuevas opciones terapéuticas basadas en evidencia ha permitido que la esperanza de vida de pacientes con FQ en países desarrollados rebase ya los 40 años con una mejor calidad de vida¹⁸. Hoy en día con la aparición de nuevas terapias y un mejor control del padecimiento la supervivencia promedio de un paciente con FQ en nuestro país es de 17.5 años. En nuestra población estudiada en un 72.2% el diagnóstico se hizo antes de los 5 años de edad y hasta el momento la sobrevida mayor es de 7 años, lo cual tiene relevancia con respecto al pronóstico de vida.

Acorde a lo reportado en la literatura la mayoría de nuestros pacientes tuvieron la mutación Delta F 508, en un 72.2% de los casos, considerada como genotipo grave y por tanto de consecuencias trágicas si el diagnóstico es tardío.

La infección pulmonar crónica en la FQ esta asociada habitualmente con un número limitado de microorganismos, los patógenos bacterianos aislados con más frecuencia son *S. aureus* y *P. aeruginosa*, entre otros.¹⁹ La prevalencia de infección por *P. aeruginosa* aumenta conforme a la edad del paciente, de esta forma en menores de 24 meses el riesgo es de 20-30%, de 30-40% en niños de 2 a 10 años de edad, 60% en adolescentes y 80% en adultos.¹⁹ En población mexicana la colonización por dicho agentes se observa de manera temprana en los primeros meses de vida, relaciones probablemente con un diagnóstico tardío así como múltiples hospitalizaciones y exposición a sistemas de nebulizaciones. En nuestro estudio el agente bacteriano más frecuentemente aislado en los cultivos de lavado bronco-alveolar fue *P. aeruginosa*, de las cuales (5/15) 33.3% presentaron beta lactamasas positivas, lo cual es importante en lo referente a la terapia antimicrobiana a emplear en nuestros pacientes, ya sea como profilaxis y/o bien durante los cuadros de exacerbaciones, con el objetivo de reducir la densidad bacteriana a nivel respiratorio por dicho agente, y por ende retrasar la progresión del daño pulmonar irreversible que conducirá en la mayoría de nuestros pacientes a la muerte.

Los niños con FQ pueden y deben crecer a una velocidad normal para su edad, por lo que el retraso en el crecimiento será un indicador muy importante para la sobrevivencia de estos pacientes, ya que su estado nutricional se encontrará directamente asociado a la afección pulmonar.²⁰ El patrón de crecimiento adecuado estará relacionado a la edad del diagnóstico del niño ya que entre más temprana sea la intervención terapéutica, la calidad y esperanza de vida serán mejores; se requiere para ello de un seguimiento continuo y del apoyo de un nutriólogo para establecer el tipo de dieta y los suplementos vitamínicos que se requieran de acuerdo a cada paciente en particular.

El presente estudio constituirá la piedra angular para poder crear la clínica de FQ en nuestro hospital con el manejo multidisciplinario que esto implica, considerando además no solo la afección de los órganos principalmente involucrados (páncreas y pulmón), sino también la complicación de la enfermedad hepática grave, misma que se puede retrasar si se realiza el diagnóstico y manejo temprano; así mismo debemos considerar la trascendencia psicológica que tiene la enfermedad en el paciente y en su familia, y la necesidad del consejo genético a los padres.

Con todo lo anterior se busca mejorar la calidad de la atención médica, reducir la práctica de la medicina anecdótica y reducir los costos con base en la mejor evidencia disponible sobre beneficios, riesgos y costos de decisiones alternas.

11. CONCLUSIONES.

La prevalencia de FQ en el departamento de pediatría del Centenario Hospital Miguel Hidalgo fue del 0.077% durante el periodo de estudio, lo cual es de gran utilidad para conocer la situación epidemiológica de dicha entidad en nuestra población pediátrica.

La mutación más frecuente corresponde a Delta F508 en 13 pacientes (72.2%), acorde a lo reportado en la bibliografía.

El sexo femenino fue el más afectado en una relación de 1.2 : 1; y la edad media fue de 3.59 ± 2.8 años. Así mismo el diagnóstico de FQ se realizó antes de los 5 años de edad, lo cual se traducirá en un mejor pronóstico.

El germen más frecuentemente aislado en cultivo de lavado bronquioalveolar fue *Pseudomonas aeruginosa* en un 88%, de las cuales 33.3% fueron beta lactamasas positivas, lo cual es importante al considerar la terapia antimicrobiana a emplear en estos pacientes durante sus procesos de exacerbación y/o profilaxis, con la finalidad de limitar la progresión del daño pulmonar, el cual es irreversible y en la mayoría de los casos conducirá a la muerte a estos pacientes.

En base a la información obtenida en nuestro estudio, es necesaria la creación de una clínica de fibrosis con un grupo de atención multidisciplinada para mejorar e incrementar la expectativa de vida de estos pacientes.

12. BIBLIOGRAFÍA

1. Hilman BC, Leviston NJ. Clinical manifestation of cystic fibrosis. En: *Bettina C. Hilman Pediatrics Respiratory Disease*. Diagnosis and Treatment. WB Saunders Company, 1993; 661-73.
2. López CE, Ridaura SC, Lopez CG. Cystic fibrosis in Mexican Children. A report of 32 cases in 3260 consecutive pediatric autopsies. *Patologia* 2002; 18: 167-81.
3. Lezana FJL, Maza GD, Lezana FMA. Fibrosis quística en Mexico: analisis de sus principales aspectos epidemiologicos. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 1994; 51: 305-10.
4. Macri C, y Col. Registro Latinoamericano de Fibrosis Quística, Buenos Aires, Argentina. 1997.
5. Boat TF, Welsh MJ, Beaudet AL. Cystic fibrosis. En: Scriver CL, Beaudet al, Sly WS, Valle D, editores. *The metabolic basis of inherited disease*. New York: McGraw-Hill; 1989. p 2649-80.
6. Morral N Bertranpetit J, Estivill X, y col. The origin of the major cystic fibrosis mutation (F508) in European populations. *Nat Genet*. 1994; 7: 169. . .
7. Merrit AD, Hanna BL, Todd CW, y col. Incidence and mode of inheritance of cystic fibrosis. *J Lab Clin Med*. 1962; 60: 998-9.
8. Orozco L, Zielenski D, y col. Two novel frameshift deletion (1924del17,2055del19-A) in the CFTR gene in Mexican cystic fibrosis patients, *Human Mutation*, 1997; 10:239-40.

9. Orozco L, Lezana JL, Villarreal MT, Chavez M, Carnevale A. Mild cystic fibrosis disease in three Mexican delta F508/G551S compound heterozygous siblings. Clin Genet. 1995;47;96-8.

10. Pérez Fernández LF, Flores-Rojas C, López Corella E, Parra-Cardeno W, Lezana-Fernández JL. Fibrosis Quística en niños mexicanos. Acta pediátrica. Méx. 1990; 11: 149-60.

11. Wilmontt RW, Fedler Ma. Adelantos recientes en el tratamiento de fibrosis – quística. En clínicas Pediátricas de Norteamérica. Medicina del aparato parte II. Interamericana McGraw-Hill 1994; 3: 469-88.

12. Govan JRW, Nelson JW. Microbiology of lung infections in cystic fibrosis. En British Medical Bolletin, Churchill Livings inc. 1992; 48: 912-30.

13. Colin AA, Wohl ME, cystic fibrosis. Pediatr. Rev 004, 192-200.

14. Hoiby N. microbiology of Cystic Fibrosis. En Hodson ME, Geedas DM. Cystic fibrosis London: Chapman & Hall, 1995, 75-78.

15. Gerard L, Mandel, John E, Bennett, Raphael Dolin, Cystic fibrosis, Knoss MR: Principio and practice of infectious diseases, Fifth edition, 1, 267-777.

16. Dr. José Lezana Fernández. Fibrosis Quística, Guías Clínicas para el diagnóstico y tratamiento. Hospital infantil de México “Federico Gómez”, 2008.

17. Gibson LE, Cooke RE A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. Pediatrics. 1959; 23: 545-9.

18. Cystic Fibrosis Foundation: Patient Registry 2005 Annual Data Report, 2006. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation; 2005.

PEDIATRÍA

19. Carlos N. Macri, Alejandro M Teper, Enfermedades Respiratorias
Pediátricas, Mc Graw Hill, 2003, 413-456.

20. Beker LT, col. Stature as prognostic factor in CF survival, J Am diet Assoc.
2001; 101: 438-42



13. ANEXOS

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre _____ Edad _____

Sexo _____ Expediente _____

Lugar de referencia _____

Edad al diagnóstico _____ Peso _____

Cultivos _____

Radiografía de tórax _____

Ultrasonido hepático _____

Biometría Hemática _____

Pruebas de función hepática _____

Coprológico _____

Esquema de vacunación completo _____

Síntomas _____

Estado de nutrición _____

Tratamiento _____

Tiempo de seguimiento _____

Electrolitos en sudor _____

Tipo de mutación _____

Defunción _____

PEDIATRÍA

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS



TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO