

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SERVICIO DE NEUMOLOGÍA Y CIRUGÍA DE TORAX
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA
SECRETARIA DE SALUD

INP
CENTRO DE INFORMACIÓN
Y DOCUMENTACIÓN

PERFIL CLÍNICO Y SOBREVIDA DE NIÑOS
MEXICANOS CON FIBROSIS QUÍSTICA EN
TÉRMINOS DE DIAGNÓSTICO TEMPRANO Y
TARDÍO

TRABAJO DE TESIS QUE PRESENTA LA
DRA. PAULA CAROLINA MORALES SUM
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE: ESPECIALISTA EN
NEUMOLOGIA PEDIATRICA

MÉXICO D. F. 2002



PERFIL CLINICO Y SOBREVIDA DE NIÑOS MEXICANOS CON FIBROSIS
QUISTICA EN TÉRMINOS DE DIAGNÓSTICO TEMPRANO Y TARDÍO.
Estudio retrospectivo realizado en el Instituto Nacional de Pediatría de la
Ciudad de México de 1971 al 2000.

Dra. Paula-Carolina Morales Sum*

Dra. Adriana Alva Chaire *

Dr. Lorenzo Pérez-Fernández*

Dr. Francisco Cuevas Schacht*

Dr. Eduardo López Corella**

Dra. Cristina Martínez***

En el Instituto Nacional de Pediatría, S.S.A.

* Departamento de Neumología y Cirugía de Tórax

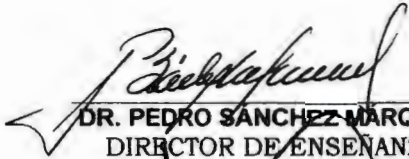
** Departamento de Patología

*** Departamento de Investigación

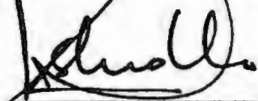
Beca otorgada por el gobierno de México a través de la dirección de
Intercambio Académico de la Secretaría de Relaciones Exteriores .

Palabras clave: Fibrosis quística, diagnóstico temprano, diagnóstico
tardío complicaciones, supervivencia.

PERFIL CLÍNICO Y SOBREVIVENCIA DE NIÑOS MEXICANOS CON FIBROSIS
QUISTICA EN TÉRMINOS DE DIAGNÓSTICO TEMPRANO Y TARDÍO



DR. PEDRO SÁNCHEZ MÁRQUEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA




DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA DE PRE Y POSGRADO



DR. LORENZO F. PÉREZ FERNÁNDEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA
Y
CIRUGÍA DE TÓRAX PEDIÁTRICA
TUTOR DEL TRABAJO DE TESIS



DRA. ADRIANA ALVA CHAIRE
TUTOR DEL TRABAJO DE TESIS



DRA. CRISTINA SOSA DE MARTÍNEZ
TUTOR DE METODOLOGÍA Y ESTADÍSTICA

DEDICATORIA:

A DIOS por sus múltiples bendiciones.

A LA VIRGEN MARÍA por ser mi fuente de inspiración.

A MI MADRE, mi compañera y amiga por su apoyo incondicional para alcanzar mis metas.

A MI PADRE por su ejemplo de trabajo y dedicación.

A MIS HERMANOS: Claudia, David y Telma por su cariño que rebasó fronteras.

A la Dra. Ninfa Sánchez de Santini, Ing. Ninfa Santini, Lic. Arely Santini de Vargas y toda su familia, por ser mi familia en México.

AGRADECIMIENTOS:

A los niños Mexicanos y sus familias por permitirme aprender cada día un poco más.

Al Dr. Lorenzo Pérez-Fernández por ayudarme a cumplir una de mis metas, a través de sus enseñanzas.

Al Dr. Francisco Cuevas Schacht por compartir sus conocimientos y por su paciencia al enseñar.

A la Dra. Adriana Alva Chaire por toda su ayuda en la elaboración de esta tesis.

A la Dra. Cristina Sosa de Martínez por su colaboración con la realización de esta tesis.

Al Dr. Luis Enrique Nieto Barajas del Departamento de Estadística del ITAM por su ayuda en el análisis estadístico de sobrevida.

A mi amiga Ninfa Santini por ayudarme como mi hermana.

A mis amigos Vicente, Vinko, Luis, Sergio, Carolina y Fernando por su afecto y compañerismo.

A las Señoritas Enfermeras: Anita, Irmita, Adriana y Lolita por el cariño que me manifestaron y todo su apoyo durante estos dos años.

A la Señorita Trabajadora Social: Xochil Fernández por su ayuda en la localización de los pacientes con pérdida en el seguimiento.

RESUMEN.

Objetivo: Investigar el perfil social, demográfico, genético y clínico de pacientes con fibrosis quística (FQ) en términos de diagnóstico temprano y tardío y su reflejo en la sobrevida.

Diseño del estudio: retrospectivo, comparativo, observacional y longitudinal.

Sitio y fecha: Instituto Nacional de Pediatría, S.S.A. Marzo de 1971 a Diciembre del 2000.

Material y métodos: Se revisaron los expedientes clínicos completos de los pacientes de 0-18 años con diagnóstico comprobado de FQ. Se dividieron en diagnóstico temprano (0-23 meses) y tardío (≥ 24 meses), así como en vivos, muertos y pérdida en el seguimiento para la función de sobrevida. Se registraron: fecha de nacimiento, método, y edad al diagnóstico, edad al ingreso, perfil clínico, edad, fecha y causa de muerte. Así como género, datos demográficos, historia familiar y perfil social. Se utilizó prueba exacta de Fisher y Ji-Cuadrada para variables categóricas y para las continuas prueba de Mann Whitney. Para la función de sobrevida se utilizó el método de Kaplan Meier. Las contrastaciones estadísticas fueron de dos colas con $\alpha = 0.05$.

Resultados: Fueron estudiados 105 niños. En el grupo de diagnóstico temprano 57% fueron diagnosticado por autopsia ($p=0.01$), su edad mediana de ingreso fue de 5 meses ($p= 0.00001$), predominó el íleo meconial ($p= 0.01$), hiponatremia ($p=0.002$), hipokalemia ($p=0.0001$) y deshidratación ($p=0.00001$); e infección como causa de muerte ($p=0.04$). Su edad mediana de muerte fue de 3.5 meses ($p=0.00001$) y esperanza de vida de 5.1 años. En comparación con

los de diagnóstico tardío en el que el diagnóstico se realizó en el 75% en vida, su edad de ingreso mediana fue de 69 meses y predominaron los síntomas respiratorios crónicos ($p=0.005$) y falta de medro ($p=0.01$); tuvieron un mayor número de hospitalizaciones ($p=0.0002$), uso de esteroides orales ($p=0.02$), broncodilatadores ($p=0.008$), antibióticos ($p=0.05$) y enzimas pancreáticas ($p=0.01$) previo a su ingreso. La edad mediana de muerte fue 89 meses y esperanza de vida 11.9 años.

Discusión: Los pacientes del grupo de diagnóstico temprano fueron en su mayoría pacientes en quienes el diagnóstico se realizó por autopsia y tuvieron una presentación más grave y fatal a corto plazo de la enfermedad. Los pacientes continúan teniendo un retraso importante en el diagnóstico y pobre sobrevida. Debido a las características de los pacientes del grupo denominado como diagnóstico temprano, en quienes en su mayoría el diagnóstico no fue realizado en vida, nuestro estudio no pudo valorar los factores que pudieran determinar el retraso en el diagnóstico y su reflejo en la sobrevida, por lo que se plantea la necesidad de continuar las investigaciones.

INTRODUCCIÓN.

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad genética letal más frecuente en la raza blanca, con una incidencia estimada de 1:2,500 nacidos vivos¹. La expectativa de vida de estos pacientes se ha incrementado de manera muy importante debido, sin lugar a dudas, a su detección temprana y tratamiento específico y sistematizado. En la población mexicana había sido considerada hasta antes de los años 80 una enfermedad poco frecuente²⁻⁶, lo que estaba en contra de lo esperado ya que su composición étnica es una mezcla de hispanos y nativos americanos. Recientemente estudios de tamiz neonatal ampliado han sugerido una mayor frecuencia de la misma y estudios genéticos demuestran características únicas de esta enfermedad en la población autóctona⁷⁻¹⁰. Estudios previos hacen notar que continúa habiendo un retraso importante en su diagnóstico y una sobrevida muy por debajo de la observada en la raza blanca. Se ha postulado que otros factores pudieran determinar este resultado como son las condiciones económicas adversas, la limitada disponibilidad de recursos médicos, las altas tasas de morbi-mortalidad de padecimientos pulmonares y gastrointestinales en la población infantil que enmascaran aquellas características propias de la enfermedad, además de las características genéticas particulares¹¹⁻¹⁴.

En México solo se han reportado estudios descriptivos que han analizado el perfil clínico o la sobrevida, por lo que el objetivo fue analizar el perfil social, demográfico, genético, clínico, de niños mexicanos con FQ en términos del

diagnóstico temprano y tardío, y su reflejo en la sobrevida en el Instituto Nacional de Pediatría entre Marzo de 1971 a Diciembre del 2000.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, comparativo, observacional y longitudinal en 105 pacientes conocidos con diagnóstico de fibrosis quística en el Instituto Nacional de Pediatría durante el período comprendido entre marzo de 1971 y diciembre del 2000.

Se incluyeron todos los pacientes de 0 a 18 años de edad con diagnóstico comprobado de fibrosis quística realizado por determinación de cloro en sudor positiva en dos muestras distintas ya sea por el método de iontoforesis cuantitativa con pilocarpina descrito por Gibson y Cooke¹⁵ o sistema Macroduct¹⁶⁻¹⁷, o por diagnóstico anatomopatológico en autopsia, y que contasen con el expediente clínico, microfilm o Jacket completo en el archivo clínico.

En cada paciente se registraron los siguientes datos a su ingreso: fecha de nacimiento, forma de diagnóstico, edad al diagnóstico, edad al ingreso, género, cuadro clínico, colonización de la vía aérea, estado nutricional, complicaciones y tratamiento, fecha de muerte, edad a la muerte, causa de muerte. Así como motivo de referencia, datos demográficos, perfil social, historia familiar y perfil genético.

La población estudiada se dividió en dos grupos de acuerdo a la edad de diagnóstico, considerándose como diagnóstico temprano a los pacientes de 0 a 23 meses de vida y diagnóstico tardío aquellos mayores de 24 meses. Para la función de supervivencia se agruparon a los pacientes en tres grupos: vivos, muertos y como pérdida en el seguimiento aquellos que tuviesen más de dos

años de no acudir al hospital. En estos últimos se realizó comunicación telefónica en los que contaban con este dato para confirmar la fecha de muerte. En los que no fue posible lo anterior se consideraron vivos hasta la fecha de su última consulta.

La información se recabó en formas diseñadas *ex profeso* (Anexo 1-4) y se digitó en Excel 2000. El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el paquete de programas de cómputo denominados *Biomedical Computer Programs, D-Series* (BMDP) versión 7. En función de la escala de medición de las variables se obtuvieron estadísticas descriptivas. La variable diagnóstico temprano o tardío fungió como variable explicativa. Cuando la variable respuesta fue de tipo categórico se utilizaron pruebas: exacta de Fisher y de Ji-Cuadrada, dependiendo del tamaño de la muestra; y en variables continuas prueba de Mann Whitney. En todas las contrastaciones las pruebas fueron de dos colas con $\alpha = 0.05$.

Para la función de sobrevivencia a partir de la fecha de nacimiento y fecha al diagnóstico tanto general como para el grupo de diagnóstico temprano y tardío se utilizó el método de Kaplan-Meier y la comparación de ambas funciones se analizó a través de la prueba de Ji-Cuadrada.

RESULTADOS.

Se encontraron 129 pacientes con diagnóstico confirmado de fibrosis quística de los cuales solo 105 contaban con el expediente clínico, microfilm o jacket completo. Del total de los pacientes 58 fueron diagnosticados por determinación de cloro en sudor y 47 por estudio anatomopatológico en autopsia. La edad de diagnóstico del grupo en general fue de 26.6 meses en promedio con una mediana de 9 meses. Se detectaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.01$) en el grupo de los pacientes diagnosticados tempranamente, los cuales tuvieron en su mayoría diagnóstico al momento de la autopsia, en comparación con el grupo de diagnóstico tardío en quienes el diagnóstico se realizó en vida por determinación de cloro en sudor como se puede apreciar en el Cuadro 1. Así mismo se detectaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0.00001$) al comparar la edad de diagnóstico con la edad de ingreso al hospital, siendo la mediana de 5 meses en el grupo con diagnóstico temprano y 69 meses en el grupo de diagnóstico tardío (Cuadro 2). Llama la atención que en 3 pacientes que ingresaron antes de los 2 años de edad el diagnóstico se retrasó 25 meses en promedio y que 5 pacientes con diagnóstico temprano fuesen referidos tardíamente en un promedio de 60 meses. No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al género (Cuadro 3).

Perfil clínico: Al realizar la contrastación estadística de las manifestaciones clínicas al ingreso se detectaron diferencias significativas en el grupo con diagnóstico temprano donde predominaron el íleo meconial,

hiponatremia, hipokalemia y deshidratación en contraste de los síntomas respiratorios y falta de medro en el grupo con diagnóstico tardío (Cuadro 8). Con relación al estado nutricional, solo en 74 pacientes se encontraron consignados el peso y la talla al ingreso y de éstos es de llamar la atención que únicamente el peso y la talla de 11 y 13 pacientes respectivamente estuvieran por arriba de la porcentil 10.

El 44% de los pacientes con diagnóstico temprano y el 62% de los pacientes con diagnóstico tardío se encontraban colonizados a su ingreso como puede observarse en el Cuadro 9. Llama la atención la presencia de *Pseudomonas aeruginosa* en los menores de 2 años.

No se detectaron diferencias significativas en la proporción de complicaciones observadas al ingreso (Cuadro 11). Se observó una mayor proporción en el uso de esteroides sistémicos ($p=0.029$), antibióticos profilácticos ($p=0.05$), broncodilatadores ($p=0.008$) y enzimas pancreáticas ($p=0.01$) así como también un mayor número de hospitalizaciones en el grupo con diagnóstico tardío previo a su ingreso (Cuadros 2 y 10).

Sobrevida: Al contrastar la edad de muerte se detectaron diferencias significativas entre ambos grupos, con una mediana de 3.5 meses (promedio 5.7 ± 7.8) en el grupo con diagnóstico temprano y 89 meses (promedio 94.9 ± 58.9) en el de diagnóstico tardío ($p=0.00001$) como se puede apreciar en la parte baja del Cuadro 2.

El Cuadro 12 muestra las causas de muerte, observándose únicamente mayor proporción de infección en el grupo con diagnóstico temprano ($p=0.04$).

La función de supervivencia acumulada general mostró una edad mediana de vida de 73.9 meses (promedio=92.8) (Gráfica 1), existiendo una diferencia estadísticamente significativa al comparar el grupo de diagnóstico temprano vs. tardío, siendo la vida mediana de 9.2 meses (promedio=61.7) y 130.4 meses (promedio=143.4) respectivamente ($p=0.00001$) (Gráfica 2).

Cuando se hizo la contrastación en función del seguimiento de los pacientes no se encontraron diferencias significativas como puede observarse en el Cuadro 12. A la fecha se encuentran en control solamente 8 pacientes del grupo con diagnóstico temprano y 4 pacientes del de diagnóstico tardío.

Datos demográficos: En el Cuadro 3 se pueden apreciar los resultados correspondientes a la referencia de los pacientes y si fueron referidos con el diagnóstico correcto. En ambos grupos el Distrito Federal y el Estado de México ocuparon los primeros lugares en cuanto a la procedencia de los pacientes (Cuadro 4).

Perfil Social: Al realizar la contrastación del estado socioeconómico no se detectó diferencia significativa alguna. Los pacientes con diagnóstico tardío tuvieron una mayor proporción de familias desintegradas en comparación con el grupo de diagnóstico temprano ($p=0.02$) (Cuadro 5). En la parte baja del Cuadro 5 se presenta la proporción de padres fallecidos.

Historia familiar: En el Cuadro 6 se muestra el total de hermanos, hermanos muertos por fibrosis quística y familiares portadores de la enfermedad. Como se puede observar tampoco se detectaron diferencias

significativas. Es de llamar la atención que solo 4 familias tuvieron más de un integrante con la enfermedad.

Perfil Genético: .En el Cuadro 7 se puede apreciar el tipo de mutación encontrada. Es importante señalar que solo en 36 pacientes este dato se encontraba disponible en el expediente y de éstos en el 60% la mutación fue desconocida.

DISCUSIÓN

En el presente estudio se analizaron los factores que, eventualmente, determinaron que el diagnóstico se halla establecido de manera temprana o tardía y su impacto en el perfil clínico y en la sobrevida en niños mexicanos con diagnóstico comprobado de fibrosis quística. A pesar de que la serie comprende un lapso de 29 años, esta no es representativa de la enfermedad en nuestro país, puesto que el Instituto Nacional de Pediatría es un hospital de referencia nacional de tercer nivel de atención en salud, donde generalmente se concentran los casos de difícil diagnóstico.

La premisa de que los niños con diagnóstico e inicio de tratamiento temprano tienen una menor morbilidad y con ello una mayor sobrevida¹⁸ no se cumple en la población estudiada, ya que los pacientes con diagnóstico temprano fueron en realidad, en un 57% pacientes cuyo diagnóstico se realizó al momento de la autopsia y que tuvieron una presentación más grave de la enfermedad. El perfil clínico de estos niños se manifestó principalmente por que ingresaron al hospital en los primeros meses de vida por presentar íleo meconial (46%), desequilibrio hidroelectrolítico (77%) deshidratación (64%), e infección (88%) de evolución fatal. A diferencia del grupo con diagnóstico tardío cuyas manifestaciones pulmonares crónicas, de mala absorción y falta de medro no están asociadas con la alta mortalidad del grupo anterior y por ello permitieron que el diagnóstico se realizara en un 75% en vida, este es el grupo de pacientes que ya anteriormente Pérez-Fernández y cols.¹² habían descrito que a pesar de contar con manifestaciones clínicas típicas de la enfermedad

esta no fue detectada y los pacientes ingresan con un mayor daño pulmonar el cual en nuestro estudio se reflejó por la presencia de que hayan tenido un mayor número de hospitalizaciones previas a su ingreso y requirieran del uso de antibióticos profilácticos, esteroides orales, broncodilatadores y enzimas pancreáticas. Esto explica que la edad promedio general al diagnóstico fuese menor que en el estudio reportado por la Sociedad de Fibrosis quística en México¹⁴, en el que el diagnóstico se realizó en promedio a los 4.4 años. En cambio este último dato concuerda con la edad promedio de nuestros pacientes diagnosticados en vida la cual fue de 5.5 años.

Una vez aclaradas las peculiaridades del grupo denominado como de diagnóstico temprano, en quienes el perfil clínico de presentación se asocia a una alta morbi-mortalidad, se puede explicar la pobre supervivencia observada de estos pacientes. En la que el análisis crudo simple expresado en términos de edad de muerte fue en la mitad de los pacientes de 3.5 meses en comparación paradójica con los de diagnóstico tardío en quienes la mitad de ellos mueren a los 7.4 años.

La función de supervivencia acumulada permite hacer observaciones más precisas para una edad exacta, y en éstas se muestra que la mitad de los pacientes del grupo denominado como de diagnóstico temprano logran vivir 9.2 meses y tienen una esperanza de vida de tan solo 5.1 años, que esta dada por los pocos pacientes diagnosticados en vida, en comparación con el grupo de diagnóstico tardío en quienes la mitad logran vivir 10.8 años y tienen una esperanza de vida de 11.9 años. No se pudo calcular la función de supervivencia

acumulada a partir del diagnóstico, es decir, el número de años que vive un paciente a partir de que se realiza el diagnóstico ya en que la mayoría de los pacientes del grupo de diagnóstico temprano, el diagnóstico se realizó a la muerte. A pesar de estas dificultades los resultados de la función de supervivencia en los pacientes con diagnóstico tardío son comparables con los resultados de Lezana y cols.¹⁴ cuya supervivencia media es de 9 años. Sin embargo estas cifras distan mucho de las de los países desarrollados donde el 70% son diagnosticados antes del año de vida y su supervivencia mediana es de 32 años¹⁹.

Este panorama pudiera ser interpretado en la creencia de que el mejor conocimiento de la enfermedad, su difusión a nivel de la población médica y las diferentes modalidades del tratamiento no han mejorado la supervivencia de nuestros pacientes, sin embargo sería conveniente analizar a los pacientes de acuerdo a su forma de diagnóstico, es decir, diagnóstico en vida versus diagnóstico por criterios anatomopatológicos en autopsia y la edad al diagnóstico y la supervivencia en diferentes cohortes; ya que en los años 70 el diagnóstico se realizaba principalmente a través de autopsia y a partir de los años 80 esta relación empezó a invertirse¹². De igual manera el tratamiento de los pacientes ha variado en el tiempo de acuerdo al avance en el conocimiento de la enfermedad, como por ejemplo en la década de los años 80 el concepto del manejo nutricional con dietas muy especializadas cambió al uso de una dieta normal y se inició también la sistematización en el estudio y manejo de estos pacientes, y en los años 90 el tratamiento intensivo para la colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa* cobró importancia, ya que *Pseudomonas*

aeuriginosa es el determinante primario del deterioro funcional pulmonar progresivo, que es la principal causa de muerte en estos pacientes. Finalmente el desarrollo de las técnicas quirúrgicas pediátricas y el manejo en unidades de cuidados intensivos ha mejorado de forma importante en la última década el pronóstico de los pacientes que se presentan con íleo meconial y que hace 20 años tenían una mortalidad cercana al 100%.

Los datos demográficos resultaron ser similares a los observados en estudios previos^{12,14}(ver anexo 5). A pesar de que no existieron diferencias en género continúa habiendo un mayor predominio en varones (1.6:1), situación que ha sido observada en otras poblaciones.

El resto de las variables estudiadas no muestra diferencias con los datos publicados anteriormente^{2,11,12}, en donde la mayoría de los pacientes (43%), a pesar de haber sido referidos a la institución, la mitad tienen un diagnóstico incorrecto, provienen principalmente de ciudades que cuentan con adecuados recursos médicos como son el Distrito Federal y el Estado de México, y son familias de bajos recursos económicos. Y aún dentro de nuestra institución el 3% tienen un retraso en el diagnóstico lo que nos habla de pacientes cuyas características hacen en ocasiones difícil el diagnóstico. Solo el 3.8% tienen el antecedente familiar de fibrosis quística dato que difiere de la literatura internacional¹⁹ en donde se encuentra este antecedente hasta en un 17%, desafortunadamente en pocos casos se encontraron consignados en el expediente los datos del tipo de mutación y genéticos lo cual no permitió realizar correlaciones de fenotipo-genotipo y comparar con otras poblaciones.

Dentro de las limitaciones del estudio se encuentran el que fue un estudio retrospectivo, en donde la recolección de los datos se dificulta ya que los expedientes no siempre se encuentran completos. Así mismo el estudio genético de los pacientes fue posible realizarse en esta institución hasta 1992, cuando se funda el laboratorio de biología molecular, de manera que no es posible comparar estos datos antes de ésta fecha.

Finalmente esta investigación muestra que en el 44.7% del total de la muestra la enfermedad ha sido diagnosticada por criterios anatomopatológicos en estudios de autopsia, la mayor parte de éstos casos son niños menores de 2 años. De manera indirecta se muestra que el perfil clínico de los casos diagnosticados en autopsia es diferente a los pacientes diagnosticados en vida. Debido a las características de los pacientes del grupo denominado como diagnóstico temprano, en quienes el diagnóstico no fue realizado en vida, nuestro estudio no pudo valorar los factores que pudieran determinar el retraso en el diagnóstico y su reflejo en la sobrevida. Se plantea entonces la necesidad de realizar otro estudio con todas las consideraciones antes mencionadas.

Cuadro 1

Método de diagnóstico en 105 pacientes con fibrosis quística en términos de diagnóstico temprano y tardío.

	< 2 años n=73	= 2 años n=32	Prueba exacta de Fisher p=
Pacientes diagnosticados por autopsia	39	8	
Pacientes diagnosticados por cloros en sudor	34	24	0.01*

(*)diferencias estadísticamente significativas

Cuadro 2.

Edad de ingreso, hospitalizaciones previas y sobrevida en 105 pacientes con fibrosis quística en términos de diagnóstico temprano y tardío.

Características del paciente:	< 2 años			n	= 2 años			n	Prueba de Mann-Whitney	p=
	Md	Min	Max		Med	Min	Max			
Edad de ingreso (en meses)	5	0.03	77	73	69	3	168	32	153	0.00001*
Hospitalizaciones previas	1	0	10	72	2	0	5	31	713.5	0.00025*
Edad de muerte (en meses)	3.5	0.03	45	44	89	26	216	12	4	0.00001*
Sobrevida (en meses)	7	0.03	165	73	78	12	216	32	234	0.00001*

(*) diferencias estadísticamente significativas; Med= mediana; Min= mínimo; Max= máximo; N= tamaño de muestra en cada variable

Cuadro 3

Género y referencia en 105 pacientes con fibrosis quística en términos de diagnóstico temprano y tardío.

	< 2 años	= 2 años	Prueba exacta de Fisher p=
Género masculino	n=73 45	n=32 22	0.52
Referido por:			
Nadie	31	7	
Otro servicio del INP	12	10	
Médico General	5	2	
Médico pediatra fuera del INP	7	3	
Médico neumólogo fuera del INP	3	1	
Otros (Sociedad de fibrosis quística e Instituto mexicano del seguro social)	15	9	
Referido con diagnóstico correcto	n=42	n=32	
No	24	10	0.21

Cuadro 4

**Lugar de procedencia de 105 pacientes con fibrosis
quistica en términos de diagnóstico temprano y
tardío.**

	< 2 años	= 2 años
	n=73	n=32
Aguascalientes	1	0
Coahuila	1	0
Colima	0	1
Chiapas	0	1
D.F	31	10
Durango	0	1
Guanajuato	2	3
Guerrero	3	0
Hidalgo	2	2
Edo.de México	17	8
Michoacán	4	0
Morelos	5	1
Oaxaca	1	0
Puebla	1	2
Querétaro	1	0
Sonora	1	0
Tabasco	1	0
Tamaulipas	1	0
Veracruz	1	3

Cuadro 5.
Perfil social de 105 pacientes con fibrosis quística en
términos de diagnóstico temprano y tardío.

	< 2 años n=73	= 2 años n=32
Estado socioeconómico†		
Extrema pobreza	2	0
Pobreza	36	14
Clase media	26	12
Clase alta	9	6
(†) Prueba de Ji-cuadrada (g.l.=3) p=0.64		
Familia integrada*	67	6
Padre muerto	0/72	1/32
Madre muerta	0/73	2/32
(*) Prueba exacta de Fisher p= 0.02		

Cuadro 6.

Características de la familia en 105 pacientes con fibrosis quística (FQ) en términos de diagnóstico temprano y tardío.

Características de la familia:	< 2 años				= 2 años				Prueba de	
	Md	Min	Max	n	Med	Min	Max	n	Mann-Whitney	p=
Total de hermanos	1	0	10	73	2	0	10	32	1055.5	0.42
Hermanos muertos con FQ	0	0	3	63	0	0	1	29	853.5	0.45
Familiares portadores de FQ	0	0	4	24	0	0	2	14	158.5	0.7

Md=mediana; Min=mínimo;Max=máximo;N= tamaño de muestra en cada variable

Cuadro 7.

Determinación genética en 105 pacientes con fibrosis quística en términos de diagnóstico temprano y tardío.

	< 2 años n=24	= 2 años n=12
Homocigoto:	6	4
ΔF508	3	2
G542X	2	1
Δ1507	1	1
Heterocigoto:	4	1
ΔF508 / -	2	1
ΔF508 / N1303K	2	0
Mutación desconocida	14	7

Cuadro 8.

Manifestaciones clínicas al ingreso en 105 pacientes con fibrosis quística en términos de diagnóstico temprano y tardío.

	< 2 años n=73	= 2 años n=32	Prueba exacta de Fisher
Pulmonar	58	32	0.005*
Falla de medro	57	31	0.01*
Mala absorción	50	27	0.1
Ileo meconial	23	3	0.01*
Prolapso rectal	1	1	0.51
Hiponatremia	35	5	0.002*
Hipokalemia	35	3	0.0001*
Deshidratación	47	6	0.00001*
Otros (ictericia y fiebre)	12	10	0.11

(*) diferencias estadísticamente significativas

Cuadro 9.
Aislamiento bacteriológico en 105 pacientes con
fibrosis quística en términos de diagnóstico
temprano y tardío.

	< 2 años	= 2 años
	n=68	n=29
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	17	5
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	3
<i>Klebsiella pneumonie</i>	2	0
<i>Burkholderia cepacia</i>	3	4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> y <i>Staphylococcus aureus</i>	1	4
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> y <i>Klebsiella pneumonie</i>	2	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> y <i>P. rugosa</i>	3	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> y <i>P. maltophila</i>	0	1
<i>Staphylococcus aureus</i> y <i>Klebsiella pneumonie</i>	1	0
Cultivo negativo	38	11

Cuadro 10.

Complicaciones y tratamiento al ingreso de 105 pacientes con fibrosis quística en términos de diagnóstico temprano y tardío.

	< 2 años n=73	= 2 años n=32	Prueba exacta de Fisher p=
Complicaciones al ingreso			
Neumotórax	3	1	1
Reflujo gastroesofágico	22	6	0.33
Sinusitis	4	6	0.06
Hipertensión portal	13	5	1
Hemoptisis	7/72	5	0.5
Sin complicaciones			
Tratamiento al ingreso:			
Esteroides vía oral	6	8	0.02*
Esteroides inhalados	23	12	0.65
Antibiótico profiláctico	15	13	0.05*
Antibiótico inhalado	4	1	
Broncodilatador	39	26	0.008*
Oxígeno continuo	13	3	0.38
Enzimas pancreáticas	29	22	0.01*
Vitaminas	55	29	0.11

(*) Diferencias estadísticamente significativas.

Cuadro 11.

Causas de muerte en 105 pacientes con fibrosis quística en términos de diagnóstico temprano y tardío.

	< 2 años	= 2 años	Prueba exacta de Fisher p=
Falla respiratoria	41/55	10/55	1
Falla hepática	18/21	3/21	0.55
Cirrosis	1/2	1/2	0.33
Hemorragia esofágica	4/5	1/5	1
Hepatitis	4/5	1/5	1
Falla renal	15/17	2/17	0.4
Infección	37/42	5/42	0.04*
No especificada	0/1	1/1	0.19

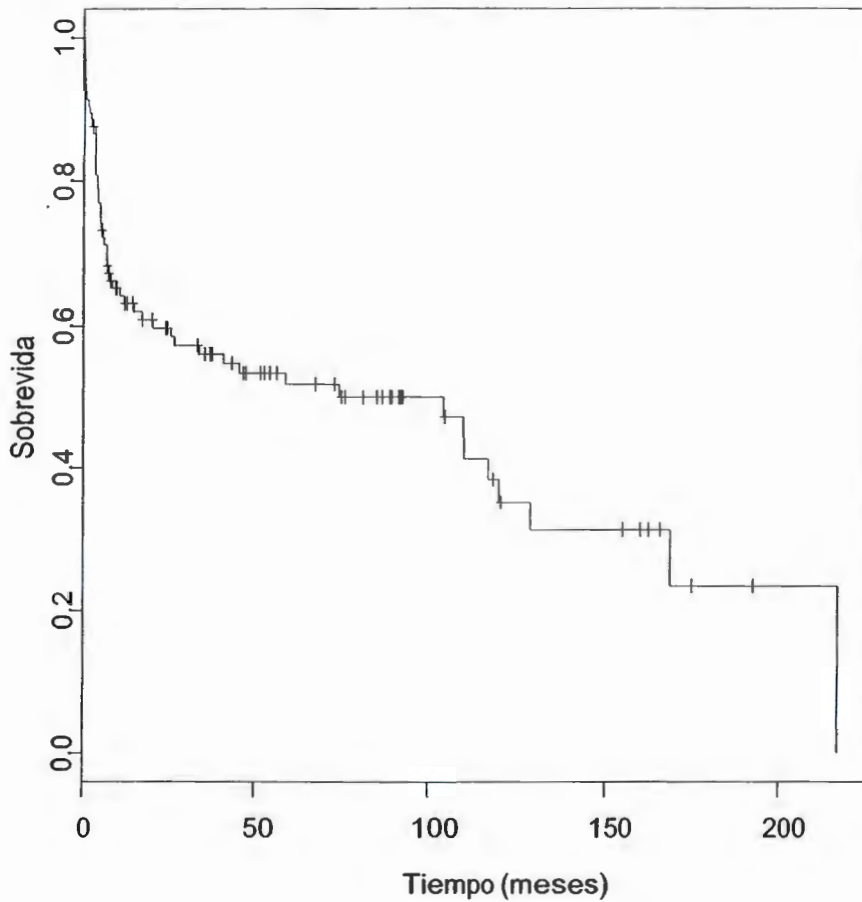
(*) diferencia estadísticamente significativa

Cuadro 12.
Seguimiento en 105 pacientes con fibrosis quística en
términos de diagnóstico temprano y tardío.

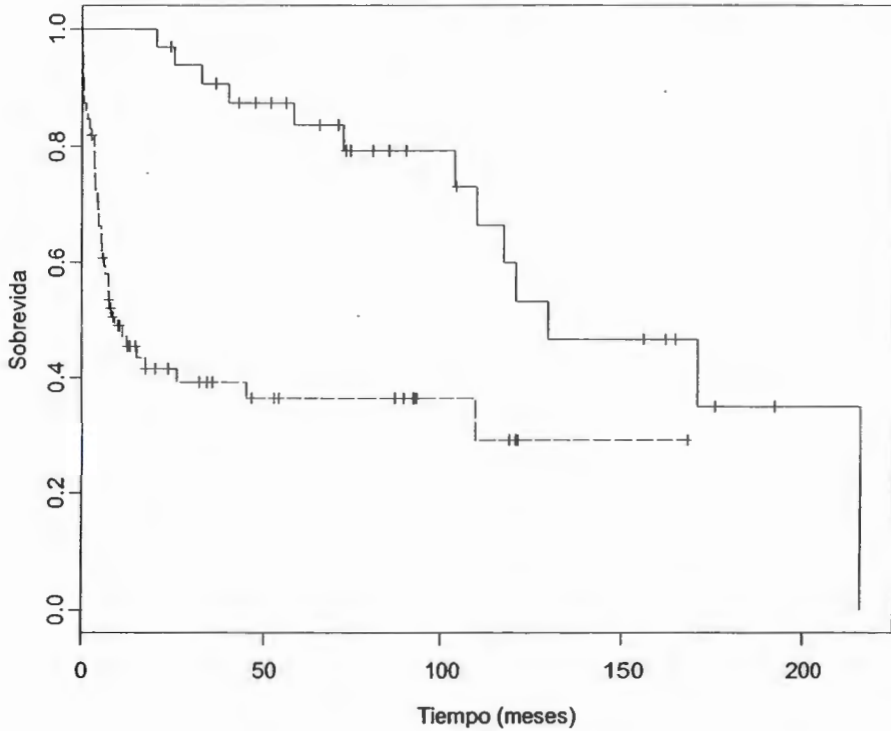
	< 2 años	= 2 años
	n=73	n=32
Estado actual del paciente:†		
Vivo	8	4
Pérdida de seguimiento	21	16
Muertos	44	12

(†) Prueba de Ji-cuadrada _(g.l.=2) p=0.07

Gráfica1. Función de sobrevida general a partir del nacimiento en 105 pacientes con fibrosis quística



Gráfica 2. Comparación en la función de supervivencia a partir del nacimiento en términos de diagnóstico temprano y tardío de 105 pacientes con fibrosis quística



línea continua = Tardío
línea discontinua = Temprano

Anexo 1

HOJA DE CAPTACIÓN DE INFORMACIÓN

Datos generales

() Folio

Nombre del paciente _____

1. () Registro
2. () Edad en meses
3. () Fecha de nacimiento
4. () Fecha de última cita
5. () Género 0= masculino 1= femenino
6. () ¿Quién refiere al paciente?

0= nadie 1= Otro servicio del INP 2= Médico General 3 = Médico
Pediatra fuera del INP 4= Médico Neumólogo fuera del INP 5= Otros

*** Claves para variables: 5,7,8,9,18,20,22,32-41,44-58,62-69.

0 = negativo; 1 = positivo; 9 = se ignora

7. () ¿Fue referido con el diagnóstico correcto?

Datos demográficos y genéticos

8. () Estado de la república (ver hoja de claves anexo 3)
9. () Se determinó la mutación
10. () Es homocigoto
11. () Es heterocigoto
12. (...../.....) ¿Cuál es la mutación? (Ver hoja de claves anexo 2)
13. () Edad de diagnóstico (en meses)
14. () Fecha del diagnóstico

Historia Familiar

- 15. () Número total de hermanos (vivos y muertos)
- 16. () Número de hermanos con FQ confirmada (vivos y muertos)
- 17. () Número de hermanos muertos por FQ
- 18. () Número de parientes con FQ

Perfil Social

- 17. () Clasificación social (ver anexo 4)
- 18. () ¿Esta vivo el padre?
- 19. () Si el padre esta muerto, la edad del paciente cuando el padre murió
- 20. () ¿Esta viva la madre?
- 21. () Si la madre esta muerta, la edad del paciente cuando la madre murió
- 22. () ¿Es una familia integrada?

Crecimiento (al diagnóstico)

- 23. () Peso en Kilos
- 24. () Talla en centímetros
- 25. () Percentil de Peso (en porcentajes)
- 26. () Percentil de talla (en porcentajes)

Cuadro clínico (al diagnóstico)

- 27. () Pulmonares
- 28. () Mala absorción
- 29. () Falla de medro
- 30. () Ileo Meconal
- 31. () Prolapso Rectal
- 32. () Hiponatremia
- 33. () Hipokalemia

34. () Deshidratación
35. () Tamiz neonatal
36. () Otros

Bacteriología

37. () Colonizado por: 0= Ningún germen; 1= *Pseudomonas auriginosa*; 2= *P. rugosa*; 3= *P. maltophila*; 4= *Staphylococcus aureus*; 5= *Haemophilus influenzae*; 6= *Klebsiella pneumoniae*; 7= *Burkholderia cepacia*; 8= *Cándida*; 9= *Aspergillus*; 10= *Mycobacterium tuberculosis* 11= *P. mucoide*
12 = 1+4, 13= 1+6, 14= 1+2, 15= 1+3, 16=4+6

Complicaciones al diagnóstico

38. () Neumotorax
39. () RGEP
40. () Sinusitis
41. () Hipertensión portal
42. () DM
43. () Hemoptisis
44. () Insuficiencia hepática.

Causa de muerte

45. () falla respiratoria
46. () falla hepática
47. () cirrosis hepática
48. () hemorragia esofágica
49. () hepatitis
50. () Infección
51. () falla renal
52. () no especificada
53. () Edad de la muerte (en meses)
54. () Fecha de muerte

Tratamiento al diagnóstico

55. () Número de hospitalizaciones previas (en números)
56. () Ha usado esteroides orales
57. () Utiliza esteroides inhalados
58. () Utiliza antibiótico profiláctico
59. () Utiliza antibiótico inhalado
60. () Utiliza broncodilatador
61. () Utiliza Oxígeno continuo
62. () Utiliza enzimas pancreáticas
63. () Utiliza vitaminas
64. () Sobrevida (en meses)
65. () Se realizó el diagnóstico en vida , o por autopsia

0 = Vivo 1= Muerto

ANEXO 2

Claves para recolectar la información sobre el tipo de mutación genética

- 0 = Ninguna
- 1. = δ F508
- 2. = G542X
- 3. = δ 1507
- 4. = S549N
- 5. = N1303K
- 6. = R75X
- 7. = 406—1G—A
- 8. = 1148T
- 9. = 2055del9—A
- 10.= 935delA
- 11.= 1506T
- 12.= 3199del6
- 13.= 2183AA—G
- 14.= G551D
- 15.= R553X
- 16.= 1924de17
- 17.= G551S
- 18.= 1078deT
- 19.= Y1092X
- 20.= R117H
- 21.= G85E
- 22.= 3849+10KbC—T
- 23.= 1716G—A
- 24.= W1204X
- 25.= W1098C
- 26.= 846deT
- 27.= P750L
- 28.= V754M
- 29.= R75Q
- 30.= W1069X
- 31= L558S
- 32= 4160msGGGG
- 33= 297—1G—A
- 34= H199Y
- 35= 2869insG
- 36= R1162X
- 37=3120+1G—A
- 38= δ F508 / 0
- 39 = δ F508 / N1303K

ANEXO 3

CLAVES PARA LOS ESTADOS DE LA REPUBLICA MEXICANA

1. = Aguas Calientes
2. = Baja California Norte
3. = Baja California Sur
4. = Campeche
5. = Coahuila
6. = Colima
7. = Chiapas
8. = Chihuahua
9. = D.F
10. = Durango
11. = Guanajuato
12. = Guerrero
13. = Hidalgo
14. = Jalisco
15. = Edo. de México
16. = Michoacán
17. = Morelos
18. = Nayarit
19. = Nuevo León
20. = Oaxaca
21. = Puebla
22. = Querétaro
23. = Quintana Roo
24. = San Luis Potosí
25. = Sinaloa
26. = Sonora
27. = Tabasco
28. = Tamaulipas
29. = Tlaxcala
30. = Veracruz
31. = Yucatán
32. = Zacatecas

ANEXO 4

Clasificación social de los pacientes con Fibrosis quística

1X = Extrema Pobreza

1N = Pobreza

2N y 3N = Clase media

4N,5N y 6N = Clase alta

Anexo 5. Cuadro de Características clínicas y paraclínicas de pacientes con fibrosis quística (FQ)

Nombre del autor principal	López Corella y cols ¹³	Pérez Fernández L ^{**}	Macri C y cols ¹⁴			
Año	1980	1989	1991			
País	México	México	Argentina, Brasil, Chile y México			
Nivel de atención	tercero	Tercero	Tercero			
Grupo estudiado	Posmortem	FQ del INP	Vivos, muertos y perdidos			
Cantidad de pacientes	32	39	Argentina 140	Chile 50	Brasil 38	México 200
Cantidad de grupos estudiados	1	1	4 grupos			
Datos demográficos						
Edad	0-18 años	0-18 años	0-42 años	0-21 años	0-18 años	0-40 años
Edad al diagnóstico	n/r	14.2	1 año	1 año	3.3 años	2 años
Sobrevida	27 < 1 año	4	6-7 años	4-5 años	3 años	4-5 años
Manifest Clínicas						
Enfermedad pulmonar crónica	n/r	26	n/r	n/r	n/r	n/r
Diarrea crónica	n/r	9	n/r	n/r	n/r	n/r
Ileo meconal	4	1	n/r	n/r	n/r	n/r
falla de medro	n/r	1	n/r	n/r	n/r	n/r
Apetito excesivo	n/r	0	n/r	n/r	n/r	n/r
Historia familiar positiva	n/r	2	n/r	n/r	n/r	n/r
Desnutrición	n/r	36	n/r	n/r	n/r	n/r
Fiebre de etiología desconocida	n/r	1	n/r	n/r	n/r	n/r
Hipertensión portal	11	1	n/r	n/r	n/r	n/r
Obstrucción intestinal	4	n/r	n/r	n/r	n/r	n/r
Esteatorrea	n/r	31	n/r	n/r	n/r	n/r
Métodos diagnósticos						
Rx con hallazgos sugestivos de FQ	n/r	39	n/r	n/r	n/r	n/r
Cultivo de secreción bronquial	n/r	24	n/r	n/r	n/r	n/r
Cloros en sudor	2	39	n/r	n/r	n/r	n/r
Genotipo	n/r	n/r	n/r	n/r	n/r	n/r
*n/r =no registrado						

Anexo 5. Cuadro de Características clínicas y paraclínicas de pacientes con fibrosis quística (FQ)

FitzSimmons S.20	Lezána Fernández 17	Hamosh A y cols 24		Cystic Fibrosis Foundation 21	Fogarty A. 23
1993	1994	1998		1999	2000
United States	México	Baltimore		Bathesda Maryland	UK
Fundación de FQ	Tercero	Fundación de FQ		Fundación FQ	Tercero
FQ	Datos de la Asociación de FQ de México	Caucásicos	Negros	Datos de E.E.U.U	Datos de 10 países
17,857 pacientes	255	18,356 ptes		21044	Todos los pacientes con FQ de 1980-1987
114 centros	1	2		111	10 países
0-36años	0-10años	0-28 años		0-33años	0-40años
70%durante 1er año de vida	4.4	2.1	2.7	6meses	n/r
27.6años	9 años	29.3	28.8	32.3años	21 años
44.6% al inicio	n/r	n/r	n/r	44.60%	0
21.10%	n/r	n/r	n/r	n/r	0
15.70%	n/r	242	7056	19.40%	0
50%	n/r	0	0	31.60%	0
n/r	n/r	601	17755	n/r	0
11.20%	n/r	n/r	n/r	n/r	0
50%	n/r	n/r	n/r	31.60%	0
n/r	n/r	0	0	n/r	0
n/r	n/r	0	0	n/r	0
20%	n/r	4.50%	2.20%	19.40%	0
21.10%	n/r	n/r	n/r	25.40%	0
n/r	n/r	n/r	n/r	n/r	0
80%	n/r	100%	100%	n/r	0
n/r	35%	100%	100%	94.30%	0
14.10%	n/r	40.50%	39.80%	70.90%	n/r

Bibliografía

1. Warwick WJ. The incidence of cystic fibrosis in Caucasian population. *Helv Paediatr Acta* 1978; 33:117-25.
2. García MP., Velasco CL. Fibrosis quística del páncreas en recién nacidos. *Ginecol Obstet* 1965; 20:811-5.
3. Gómez MS., Riojas DU. Correlación clínico radiológica de 18 casos de mucovisidosis en niños. *Rev Mex Pediatr* 1968; 39:213-18.
4. Cuellar A., Rangel L., Alemán P. Mucovisidosis. Descripción de un caso con especial atención al diagnóstico y tratamiento. *Rev Mex Pediatr* 1971; 40:477-90.
5. Almendares S., Cortes R., De la Rosa L. El componente genético en la mortalidad infantil. *Rev Invest Clin* 1974; 26: 3-18.
6. Aristizabal DG., Leal QF., Ruíz VE., Franco RG. Actualización sobre mucovisidosis. Presentación de 2 casos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1978; 35: 65-77.
7. Velázquez A., Vela Amieva M., Naylor E., Chace DH. Resultados del tamiz neonatal ampliado como nueva estrategia para la prevención de los defectos al nacimiento. *Rev Mex Pediatr* 2000; 67 (5):206-13.
8. Orozco L., Salcedo M., Lezana JL., *et al.* Frequency of $\delta F508$ in a Mexican sample of cystic fibrosis patients. *J Med Genet* 1993;30:501-2.
9. Villareal M., Chávez M., Lezana JL., Orozco L., *et al.* G542X mutation in Mexican cystic fibrosis patients. *Clin Genet* 1996;49: 54-6.

10. Orozco L., Velásquez R., Zielenski J., Tsui LC., Chávez M., Lezana JL., Saldaña., *et al.* Spectrum of CFTR mutations in Mexican cystic fibrosis patients: identification of five novel mutations (W1098C, 846delT,P750L,4160insGGG and 297-1G—A). *Hum Genet* 2000;106:360-5.
11. López-Corella E., Ridaura-Sanz C., López-Cervantes G. Cystic fibrosis in Mexican Children, a report of 32 cases in 3260 consecutive Pediatric Autopsies. *Patología* 1980; 18 (2):167-81.
12. Pérez-Fernández L., Flores Rojas C., López-Corella E., Parra-Cerdeño W., Lezana FJ. Cystic fibrosis in Mexican Children. *International Pediatrics* 1989; 4 (3):266-70.
13. Macri CN., Gentile A., Manterola A., Tomezzoli S., Caldeira Reis F., Largo García I., Lezana Fernández JL. Epidemiology of Cystic Fibrosis in Latin America: Preliminary Communication. *Pediatr Pulmonol* 1991;10: 249-53.
14. Lezana-Fernández JL., Maza-González D., Lezána-Fernández MA. Fibrosis quística en México: Análisis de sus principales aspectos epidemiológicos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1994; 51 (5): 305-10.
15. Gibson LE., Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in Cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatr* 1959; 545-9.
16. Webster HL., Barlow WK. New approach to cystic fibrosis diagnosis by use of an improved sweat-induction/collection system and osmometry. *Clin Chem* 1981;27:385.

17. Webster HL. Improved pilocarpine reservoir for use in sweat testing. *Clin Chem* 1982; 28: 2181.
18. Sociedad Española de Neumología. Protocolo de diagnóstico y seguimiento de los pacientes con fibrosis quística. Epidemiologic registry of cystic fibrosis; 1998. .
19. Cystic fibrosis foundation. Patient registry annual data report 1998. Bethesda: Cystic Fibrosis Foundation; 1999.
20. FitzSimmons S. The changing epidemiology of cystic fibrosis. *J Pediatr* 1993; 122 (1): 1-9.
21. Hamosh A, FitzSimmons SC, Macek M, Knowels M, Rosenstein BJ, Cutting GR. Comparison of the clinical manifestations of cystic fibrosis in black and white patients. *J Pediatr* 1998; 132 (2): 255-9.
22. Fogarty A, Hubbard R, Britton J. International comparison of median age at death from cystic fibrosis. *Chest* 2000; 117 (6): g1656-60.

IN
CENTRO DE INFORMACION
DOCUMENTACION