



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

*Relación de la función respiratoria y estado
nutricional en niños con fibrosis quística*

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA:

DR. JONATHAN GIOVANI PALAFOX FLORES

DIRECTOR DE TESIS:

DR. JOSE LUIS LEZANA FERNÁNDEZ



México, D.F., Febrero de 2014.





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).

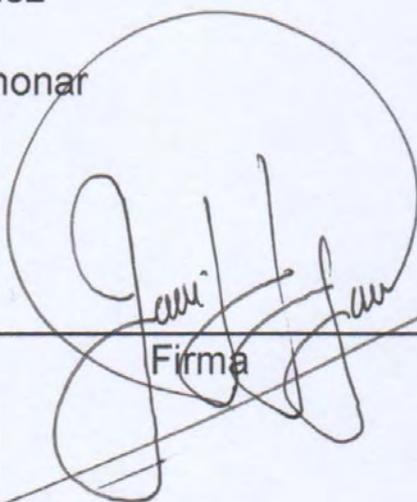
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

RELACIÓN DE LA FUNCIÓN RESPIRATORIA Y ESTADO NUTRICIONAL EN NIÑOS CON FIBROSIS QUISTICA

A mi familia, pilar fundamental de mi vida

Dr. Jonathan Giovani Palafox Flores
Residente de 3er Año de Pediatría

Tutor
Dr. Jose Luis Lezana Fernández
Clínica de Fibrosis Quística
Laboratorio de Fisiología Pulmonar



Firma

Directora de Enseñanza
Dra. Rebeca Gómez Chico Velazco

Firma

DEDICATORIAS

A mi familia, pilar fundamental de mi vida

INDICE

1. ANTECEDENTES.....	5
2. MARCO TEÓRICO.....	6
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	37
4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	37
5. JUSTIFICACIÓN.....	37
6. OBJETIVOS.....	38
7. HIPÓTESIS.....	38
8. MÉTODOS.....	38
9. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	39
10. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.....	40
11. RESULTADOS.....	41
12. DISCUSIÓN.....	49
13. CONCLUSIONES.....	51
14. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	51
15. REFERENCIAS.....	52
16. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	55
17. ANEXOS.....	55

RELACIÓN DE LA FUNCIÓN RESPIRATORIA Y ESTADO NUTRICIONAL EN NIÑOS CON FIBROSIS QUISTICA

1. ANTECEDENTES

La fibrosis quística es una de las condiciones letales más comunes en pacientes caucásicos. Con un tipo de herencia autosómica recesiva con afección multisistémica, por lo que se relaciona con una amplia gama de manifestaciones clínicas de acuerdo al grado de severidad en que se manifiesta la misma enfermedad. El gen anormal localizado en el cromosoma 7 codifica a una proteína denominada regulador de conducción transmembranal de la fibrosis quística (CFTR), la cual permite el paso de iones cloro a través de canales específicos, tal función se encuentra alterada en esta patología, lo que se manifiesta como aumento de secreciones viscosas por diferentes órganos. Las afecciones respiratorias son la principal causa de morbilidad en los pacientes que padecen de esta enfermedad. Los avances en el cuidado de los pacientes con fibrosis quística han mejorado su supervivencia con una esperanza de vida por arriba de los 30 años.

Dentro de las causas que han aumentado la expectativa de vida en este tipo de pacientes, se encuentran los métodos de fisioterapia, el uso de antibióticos antipseudomonas y la regulación estricta de la nutrición y del estado nutricional.^{2,3}

De acuerdo a organismos que se especializan en esta enfermedad, llegan a la conclusión de que el estado nutricional debe ser normal en este tipo de pacientes; concluyendo que un índice de masa corporal por arriba de la percentila 50, se asocia con un mejor funcionamiento pulmonar, evidenciando que un estado desfavorable de nutrición se relaciona con una potencial reducción de la función pulmonar, tomando en cuenta parámetros como peso para la edad, peso para la talla y talla para la edad, los cuales se relacionan con el funcionamiento pulmonar por medio del Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo (VEF1)¹; lo cual representa un reto para los cuidadores de salud al tratar de mantener a estos pacientes en un estado nutricional cercano a la percentila 50, ya que la media de estos pacientes se ubica por debajo de la misma, de acuerdo a registros de países con poblaciones caucásicas.⁴

Tal circunstancia se corrobora con pacientes pediátricos que mantienen un adecuado estado nutricional, en quienes existe un mejor VEF1, que en quienes mantienen niveles nutricionales subóptimos para su edad, en quienes se demuestra un menor VEF1, relacionado directamente con un deterioro en la función pulmonar. La función pulmonar en pacientes pediátricos habían sido previamente utilizados solo por centros especializados, actualmente se han desarrollado instrumentos que permiten una determinación mas sencilla de algunos parámetros de la función pulmonar. Las pruebas de función pulmonar se utilizan para diferenciar una patología obstructiva (flujo reducido de aire) de una restrictiva (volumen pulmonar reducido).

2. MARCO TEORICO

FIBROSIS QUÍSTICA

Definición

La fibrosis quística (FQ) es un trastorno hereditario multisistémico en niños y adultos caracterizado, principalmente, por obstrucción en las vías respiratorias y por maldigestión con sus consecuencias. Se trata del trastorno autosómico recesivo limitante más frecuente en pacientes de raza blanca. Patogénicamente, el principal trastorno es una disfunción de las superficies epitelizadas, que determina una amplia, variada y en ocasiones confusa mezcla de presentaciones y complicaciones.

La FQ es la principal causa de neumopatía crónica grave en los niños y de la mayor parte de las insuficiencias pancreáticas exocrinas durante los primeros años de vida. Es también responsable de muchos casos de depleción de sal, poliposis nasal, pansinusitis, prolapso rectal, pancreatitis, colelitiasis e hiperglucemia insulino dependiente. La FQ puede debutar con un retraso del desarrollo y, en algunos casos, con una cirrosis u otras formas de disfunción hepática. Por tanto, este trastorno se debe incluir en el diagnóstico diferencial de muchos trastornos pediátricos.

GÉNÉTICA. La FQ se presenta con más frecuencia en las poblaciones blancas del norte de Europa, Norteamérica y Australia/Nueva Zelanda. La prevalencia varía según la población pero, en general, se aproxima a 1/3.500 nacidos vivos. Aunque es menos frecuente en África, Oriente Medio, sur y este de Asia, con la mejoría en los medios diagnósticos la prevalencia en estos grupos es considerablemente superior a la estimada previamente. La prevalencia de FQ en niños de 0 a 14 años en Toronto es sólo moderadamente menor en los inmigrantes del sur de Asia que en la población general (1/9.200 frente a 1/6.600).

Dentro de las complicaciones de la fibrosis quística se encuentran las de tipo:

RESPIRATORIAS:

Bronquiectasias, bronquiolitis, neumonía, Atelectasias, Hemoptisis, Neumotórax, Pólipos nasales, Sinusitis, Enfermedad reactiva de las vías respiratorias, Cor pulmonale, Insuficiencia respiratoria, Impactación mucoide de los bronquios, Aspergilosis broncopulmonar alérgica; DIGESTIVAS: Íleo meconial, tapón meconial (recién nacidos), Síndrome de obstrucción intestinal distal (obstrucción no neonatal), Prolapso rectal, Invaginación, Vólvulo, Colonopatía fibrosante (bridas), Apendicitis, Atresia intestinal, Pancreatitis, Cirrosis biliar (hipertensión portal: varicis esofágicas, hiperesplenismo), Ictericia neonatal obstructiva, Esteatosis hepática, Reflujo gastroesofágico, Colelitiasis, Hernia inguinal, Retraso del crecimiento (malabsorción), Estados de déficit de vitaminas (vitaminas A, K, E, D), Déficit de insulina, hiperglucemia sintomática, diabetes, Neoplasias (infrecuentes); OTRAS: Infertilidad, Retraso de la pubertad, Edema-hipoproteïnemia, Deshidratación-golpe de calor, Osteoartropatía hipertrófica-artritis, Acropaquias, Amiloidosis, Diabetes mellitus.

La FQ es una enfermedad con herencia autosómica recesiva. El gen de la FQ codifica una proteína de 1.480 aminoácidos denominada regulador transmembrana de la FQ (RTFQ). El RTFQ se expresa, sobre todo, en las células epiteliales de la vía respiratoria, de la vía digestiva (incluido el páncreas y la vía biliar), de las glándulas sudoríparas y del aparato genitourinario. Tiene una función de canal

iónico y diversas funciones reguladoras, que se pueden alterar en distinto grado según la mutación. Más de 1.500 polimorfismos del RTFQ están asociados al síndrome de FQ. La mutación más prevalente del RTFQ es un único residuo de alanina en el aminoácido 508 (>F508) y esta mutación es la responsable de la elevada incidencia de FQ en los países del norte de Europa, siendo menos frecuente en otras poblaciones, como Europa del sur o Israel. Aproximadamente un 50% de los individuos con FQ de origen norteyuropeo es homocigoto para AF508 y > 70% es portador al menos de un gen AF508. El resto de los pacientes tiene mutaciones muy diversas, ninguna de las cuales tiene una prevalencia superior a un pequeño porcentaje, excepto en alguna población circunscrita. La mutación W1282X AFECTA AL 60% de los judíos asquenazíes con FQ. La relación entre el genotipo RTFQ y el fenotipo clínico es muy complicada y no se puede predecir en los pacientes individuales. Las mutaciones consideradas “graves” (como AF508) se asocian en casi todos los casos con una insuficiencia pancreática pero solo en general con una progresión más rápida de la enfermedad pulmonar. Los polimorfismos de los genes reguladores parecen ser responsables de muchas de las variaciones en la progresión de la enfermedad pulmonar. La asociación más constante con la enfermedad más grave es con un cambio de un único nucleótido en el gen TGF-B1. Los alelos variantes de la lectinas ligadora de manosa, un factor clave en la inmunidad sistémica innata, se asocian con infecciones pulmonares más graves y una reducción en la supervivencia. En los pacientes con unas concentraciones de cloro normales en el sudor se encuentran diversas mutaciones (3849 + 10 Kb C>T). Algunos individuos con polimorfismos de ambos genes de RTQF tienen escasas o nulas manifestaciones clínicas FQ hasta la adolescencia o la edad adulta, momento en el cual presentan pancreatitis, sinusitis, bronquiectasias difusas o infertilidad masculina. Mientras que las mutaciones en el RTFQ son condición necesaria para la FQ, dos mutaciones del RTFQ causan trastornos que no cumplen criterios diagnósticos de FQ y, ocasionalmente, no causan problemas clínicos claros.

El genotipo del RTFQ no permite predecir la presencia de trastornos hepáticos. Esto sugiere que existe un importante componente ambiental (adquirido) en la disfunción orgánica o que pueden existir otros genes que modifican el fenotipo de la FQ.

El genotipo del 80-90% de los pacientes con FQ en EE.UU. se puede determinar usando las sondas disponibles para las 30 mutaciones más frecuentes; aumentar el número de sondas hasta 70 sólo incrementa este porcentaje de una forma marginal. Algunos laboratorios tienen protocolos establecidos para el cribado completo de todas las mutaciones conocidas del RTFQ. En los casos especiales se tiene que secuenciar el gen del RTFQ para determinar el genotipo.

Se ha planteado que la elevada frecuencia de las mutaciones de la FQ se debe a una resistencia mayor a la morbimortalidad por el cólera a lo largo de la historia. Las células epiteliales intestinales de la FQ homocigotas para AF508 en cultivo son insensibles a los efectos secretores de la toxina colérica.

ETIOPATOGENIA. Fisiopatológicamente, cuatro son los factores importantes: la incapacidad de eliminar las secreciones mucosas, la escasez de agua en las secreciones mucosas, el elevado contenido en sal del sudor y de otras secreciones serosas y la aparición de infecciones crónicas en la vía respiratoria. Además, existe una mayor diferencia de potencial negativo en los epitelios respiratorios de pacientes con FQ que en los controles. También se demostraron trastornos en las propiedades eléctricas del epitelio de los conductos de las glándulas salivales en la FQ no pueden secretar iones cloro en respuesta a las señales mediadas por la adenosinmonofosfato cíclico (AMPc), lo que explicaría que, al menos en la vía respiratoria, unas cantidades excesivas de sodio sean absorbidas por las membranas. Estos defectos se pueden explicar por el trastorno del RTFQ.

La conductancia al cloro mediada por AMPc depende del propio RTFQ y su función falla en las células epiteliales con muchas mutaciones diferentes del gen de RTFQ. Estas mutaciones se pueden clasificar en 6 grupos, aunque solapan en cierta medida. Los individuos con mutaciones de clase I, II y III, en general, tienen una supervivencia menor que aquellos que tienen genotipos "leves" (clase IV y V). La importancia clínica de estas categorías funcionales es limitada, pero no se corresponden de forma uniforme con ningún rasgo clínico específico ni con la

gravedad. Parece que la clínica se correlaciona con la actividad residual del RTFQ. Los individuos con sólo 1% de la función normal del RTFQ tienen enfermedad pulmonar e insuficiencia pancreática; la función pancreática se mantiene con un 5% de la actividad y con un 10% únicamente se produce una ausencia congénita bilateral de los conductos deferentes o una pancreatitis crónica idiopática. Estas cifras deben considerarse relativas, ya que continúa el debate sobre el nivel absoluto de actividad del RTFQ necesario para conservar la función de los órganos y sistemas.

La posible fisiopatología del trastorno epitelial de las vías respiratorias consiste en una incapacidad para secretar sal y, de forma secundaria, agua, en presencia de una reabsorción excesiva de sal y agua. La consecuencia de este trastorno es la presencia de una cantidad insuficiente de agua en la superficie de las vías respiratorias para hidratar las secreciones. Dichas secreciones desecadas se vuelven más viscosas y elásticas (gomosas), y su eliminación por los mecanismos mucociliar u otros se hace más difícil. Este trastorno de la morfología del moco se puede agravar cuando el nivel de HCO_3 es bajo y el pH más ácido. Las secreciones se retienen y obstruyen la vía respiratoria, empezando por las de menor calibre o bronquiolos. La obstrucción al flujo aéreo en las vías de menor calibre es la primera alteración fisiopatológica observable en el aparato respiratorio.

Es posible que en los conductos pancreáticos y biliares se produzcan trastornos fisiopatológicos similares (y también en el conducto deferente) con la consiguiente desecación de las secreciones proteináceas y obstrucción de los mismos. Como la función de las células ductales de las glándulas sudoríparas es absorber más que secretar cloro, no se extrae la sal del sudor primario isotónico, que se transporta hacia la superficie cutánea; por eso los niveles de cloro y sodio se ven aumentados. La infección crónica en la FQ se limita a las vías respiratorias. La explicación más plausible para la infección es una secuencia de acontecimientos que se inicia con la incapacidad para eliminar las bacterias inhaladas con rapidez, lo que permite la colonización persistente y la respuesta inflamatoria en las paredes de las vías respiratorias. Otra hipótesis alternativa plantea que el RTFQ genera un estado proinflamatorio o amplifica la respuesta inflamatoria secundaria a la infección viral

inicial. Los episodios inflamatorios se producen en primer lugar, en las vías respiratorias de menor calibre, quizá porque resulta más difícil eliminar secreciones alteradas y microorganismos en estas regiones. La bronquitis y bronquiolitis crónicas son la manifestación inicial al pulmón, pero, al cabo de meses o años, los cambios estructurales de la vía respiratoria dan origen a bronquioloectasias o bronquiectasias.

Los responsables de la agresión a la vía respiratoria pueden ser producto de los neutrófilos, como los radicales oxitativos o las proteasas, pero también pueden haberse generado por una reacción inmunitaria.

Cuando progresa la enfermedad pulmonar, la infección puede extenderse al parénquima pulmonar peribronquial, varios productos inflamatorios, incluidas las proteasas, contribuyen a la hipersección de moco característica de la enfermedad crónica de la vía respiratoria.

Otro hallazgo que no resulta fácil de explicar es la elevada prevalencia de colonización de las vías respiratorias por *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Burkholderia cepacia*, gérmenes que no pueden infectar el pulmón de los individuos sanos. Las células epiteliales de las vías respiratorias o los líquidos de superficie de la FQ generan un entorno favorable para que aniden estos gérmenes. Además, el epitelio de la vía respiratoria de los pacientes con FQ puede tener una alteración innata de su capacidad defensiva frente a dichos gérmenes, por una alteración adquirida o genética. La actividad antimicrobiana está reducida en las secreciones de los pacientes con FQ; es probable que esto esté relacionado con la presencia de líquidos de superficie muy ácidos u otros trastornos en la inmunidad innata. Otro hecho de explicación dudosa es la propensión de *P. aeruginosa* a sufrir una transformación mucoide en las vías respiratorias de la FQ. El complejo polisacárido producido por estos gérmenes genera una biocapa que crea un entorno hipóxico, protegiendo así a *Pseudomonas* de los antimicrobianos.

Aunque se pueden producir deficiencias funcionales en la inmunidad celular, en la función inmunitaria de la mucosa y en la vía alternativa del complemento, al progresar la infección a estadios avanzados, parece que el sistema inmunitario de los pacientes con FQ permanece básicamente intacto. Algunos factores

nutricionales, como la deficiencia de ácidos grasos, se han considerado predisponentes para sufrir infecciones respiratorias. Más específicamente, las concentraciones de lipoxinas, moléculas que suprimen la inflamación neutrofílica, están suprimidas en las vías respiratorias de la FQ. El 10-15% de los pacientes que conserva una función significativa del páncreas exocrino tiene unos valores de cloro en el sudor estadísticamente más bajos y se observa en ellos que la colonización por *P. aeruginosa* es más tardía y que el deterioro de la función pulmonar es más lento. Los factores nutricionales parece que sólo contribuyen a ello porque la conservación de la función pancreática no impide el desarrollo de una neumopatía típica.

ANATOMÍA PATOLÓGICA. No se producen trastornos morfológicos en las glándulas sudoríparas ecrinas ni en la parótida o en sus conductos, a pesar de que existen alteraciones en la composición electrolítica de sus secreciones.¹⁵

La primera lesión morfológica en el pulmón es una bronquiolitis (tapones de moco y respuesta inflamatoria en las vías respiratorias de menor calibre). Con el tiempo, el moco acumulado y la inflamación afectan a las vías respiratorias de mayor calibre (bronquitis). Las principales expresiones morfológicas del estado hipersecretor son la hiperplasia de las células caliciformes y de las glándulas submucosas, que posiblemente son secundarias a una infección crónica de las vías respiratorias. Parece que los gérmenes quedan confinados en el espacio endobronquial y no es característica la infección bacteriana invasiva. Cuando la enfermedad ha evolucionado mucho, aparecen evidencias que indican destrucción de la vía respiratoria, con obliteración de los bronquiolos, bronquioloectasias y bronquiectasias. Las técnicas de imagen muestran un aumento del grosor de la pared de las vías respiratorias y de la sección transversal de la luz de forma relativamente precoz en la enfermedad pulmonar. En las neumopatías avanzadas son frecuentes los quistes bronquiectásicos y las bullas enfisematosas o subpleurales, que afectan sobre todo a los lóbulos superiores. Estos espacios aéreos de gran tamaño se pueden romper y ocasionar un neumotórax. La neumopatía intersticial no es una característica destacada, aunque pueden aparecer áreas de fibrosis. Se producen casos de enfisema verdadero, aunque no

es un hallazgo morfológico frecuente, las arterias bronquiales se muestran aumentadas de tamaño y son tortuosas, lo que contribuye a la tendencia de los pacientes con bronquiectasias a sufrir hemoptisis. Las arterias pulmonares de pequeño calibre pueden sufrir hipertrofia de la media, como la observada en la hipertensión pulmonar secundaria.

Los senos paranasales están rellenos de forma uniforme por las secreciones que contienen productos inflamatorios, y su revestimiento epitelial presenta elementos secretores hiperplásicos e hipertróficos. Se han descrito casos con pólipos nasales, mucopiocele y erosión del hueso. La mucosa nasal puede contener células inflamatorias, estar edematosa y formar pólipos grandes o múltiples, cuya base suele localizarse alrededor de los orificios de drenaje de los senos maxilares y etmoidales.

El páncreas suele ser pequeño, en ocasiones quístico, y resulta difícil encontrarlo en la autopsia. El grado de afectación al nacer es variable. En los lactantes, los acinos y los conductos suelen estar distendidos y llenos de un material eosinófilo. En el 85-90% de los pacientes, la lesión progresa hasta una destrucción completa o casi completa de los acinos y llegar a la sustitución de los mismos por grasa y tejido fibroso. En pocos casos se observan focos de calcificación en las radiografías del abdomen. Los islotes de Langerhans contienen células B de apariencia normal, aunque pueden desarrollar alteraciones arquitecturales por tejido fibroso en la segunda década de vida.

El tubo digestivo sólo tiene unas alteraciones mínimas. Las glándulas esofágicas y duodenales suelen estar distendidas por secreciones mucosas. En ocasiones se forman colecciones en la luz apendicular o en el ciego. Las criptas del apéndice y el recto pueden estar dilatadas y llenas de secreciones.

La cirrosis biliar fecal secundaria al bloqueo de los conductos biliares intrahepáticos es poco frecuente en las primeras etapas de la vida, aunque puede causar algunos casos de ictericia neonatal prolongada. Esta lesión se hace más prevalente y extensa con la edad, y se encuentra en un 25% o más de los pacientes al practicárseles la autopsia. En pocos casos, este proceso evoluciona a una cirrosis biliar multilobular sintomática, que tienen un patrón distintivo, con grandes nódulos

parenquimatosos irregulares y bandas interpuestas de tejido fibroso. Aproximadamente 30% de los pacientes tienen una infiltración grasa del hígado, que en algunos casos se produce incluso cuando la nutrición es adecuada. En la autopsia se observa con frecuencia congestión hepática secundaria a un cor pulmonale. La vesícula biliar puede aparecer hipoplásica y estar llena de un material mucoide, aunque con frecuencia también contiene cálculos. El revestimiento epitelial suele mostrar una metaplasia mucinosa extensa. También se han descrito casos con atresia del conducto cístico y estenosis del colédoco.

Con frecuencia, las glándulas salivales mucosecretoras están aumentadas de tamaño y presentan tapones de moco y dilatación de los conductos.

Las glándulas del cérvix uterino están distendidas por moco, que también se acumula en gran cantidad en el canal cervical. Puede aparecer una prominente endocervicitis en adolescentes y en mujeres jóvenes. En >95% de los varones se observa obliteración o atresia del cuerpo y de la cola del epidídimo, del conducto deferente o de las vesículas seminales. Se han escrito casos pocos frecuentes de amiloidosis generalizada

MANIFESTACIONES CLÍNICAS. La heterogeneidad mutacional y los factores ambientales justifican la gran variabilidad en la afectación del pulmón, el páncreas y otros órganos. Una lista completa de las posibles formas de presentación sería muy extensa, aunque predominan los cuadros respiratorios y digestivos.

Aparato respiratorio. La tos es el síntoma más constante en la afectación pulmonar. En principio, la tos puede ser seca y brusca, pero con el tiempo se hace productiva y hueca. En los pacientes mayores, la tos es más intensa al levantarse por las mañanas o después de realizar una actividad. El moco se expectora suele ser purulento. Algunos pacientes permanecen asintomáticos durante largos períodos de tiempo o parecen tener infecciones respiratorias agudas intermitentes, pero prolongadas. Otras pacientes desarrollan tos a las pocas semanas de vida o tienen neumonías repetidas. La bronquiolitis extensa causa sibilancias, que es un síntoma frecuente durante el primer año de vida. Cuando progresa lentamente la enfermedad pulmonar, aparece intolerancia al esfuerzo, disnea y retraso del

crecimiento. Las exacerbaciones de los síntomas pulmonares, posiblemente por una infección de la vía respiratoria más activa, pueden obligar a hospitalizar de forma repetida al paciente para administrar el tratamiento. En las últimas fases, el paciente desarrolla un cor pulmonale, con insuficiencia respiratoria y muerte, a menos que se realice un trasplante de pulmón. La colonización por *Burkholderia cepacia* y otros microorganismos multirresistentes puede causar un deterioro pulmonar muy rápido y la muerte.

La velocidad de progresión de la enfermedad pulmonar es el factor que principalmente condiciona la morbimortalidad. Sin embargo, la evolución de la neumopatía es independiente del genotipo. Las mutaciones graves tienden a estar asociadas con una progresión más rápida. Unas pocas mutaciones (R117H) pueden respetar los pulmones. El sexo masculino y la buena actividad exocrina del páncreas se asocian con una disminución más lenta de la función pulmonar. Las agresiones precoces al pulmón (infecciones virales graves) pueden ser un condicionante fundamental en la evolución pulmonar.

Los hallazgos físicos iniciales son el incremento del diámetro anteroposterior del tórax, la hiperresonancia generalizada, la presencia de subcrepitantes difusos o localizados y la aparición de acropaquias. Se pueden auscultar sibilancias espiratorias, sobre todo en niños pequeños. La cianosis es tardía. Entre las complicaciones pulmonares frecuentes destacan las atelectasias, la hemoptisis, el neumotórax y el cor pulmonale, que suelen aparecer después de la primera década de vida.¹⁶

Aunque los senos paranasales casi siempre están opacificados en la radiografía, la sinusitis aguda es poco habitual. Sin embargo, son frecuentes la rinorrea y la obstrucción nasal por la inflamación y tumefacción de las mucosas y, en algunos casos, por la poliposis nasal. Los pólipos nasales causan problemas entre los 5 y 20 años de edad.

Aparato Digestivo. Un 15-20% de los recién nacidos con FQ muestra una obstrucción completa del íleon por meconio (íleo meconial). Esta frecuencia es aún mayor (30%) entre los hermanos de un niño que padeció un íleo meconial y especialmente llamativa en los gemelos monocigotos, lo que indica la contribución

genética de 1 o más genes modificadores de produce distensión abdominal, vómitos e incapacidad de expulsar el meconio en las primeras 24-48 horas de vida. Las radiografías abdominales muestran asas de intestino dilatadas con niveles hidroaéreos y, frecuentemente, también una colección de material granular “en vidrio esmerilado” en la parte central baja del abdomen. En pocos casos se produce una peritonitis meconial como consecuencia de la rotura intrauterina de la pared intestinal, que se puede detectar radiológicamente por la presencia de calificaciones peritoneales o escrotales. El síndrome por tapón de meconio se observa cada vez más en los lactantes con FQ, pero resulta menos específico que el íleo meconial. La obstrucción del íleon por material fecal (síndrome de obstrucción intestinal distal o equivalente al íleo meconial) afecta a pacientes mayores y produce dolor abdominal de tipo cólico y distensión abdominal.

Más del 85% de los niños afectados evidencia mala digestión debida a la insuficiencia pancreática exocrina. Los síntomas incluyen deposiciones abundantes, frecuentes y grasientas, así como falta de incremento de peso, aunque la ingesta sea abundante. Prácticamente 40% de los pacientes presenta insuficiencia nutricional según los criterios de peso/talla menor del percentil 10. Es frecuente que las heces contengan gotas de grasa visibles. Los signos físicos típicos son un abdomen protuberante, una menor grasa muscular y un retraso tanto en el crecimiento como madurativo. El exceso de gas (flato) puede ser un problema. Algunas mutaciones conservan la función exocrina del páncreas, como R117H y 3849+10kb C > T. Prácticamente todos los homocigotos AF508 se asocian con insuficiencia pancreática.

Otras manifestaciones digestivas menos frecuentes son la invaginación, la impactación de heces a nivel del ciego con masa asintomática en el cuadrante inferior derecho y dolor epigástrico por inflamación duodenal. El reflujo de ácido o bilis, con la consiguiente esofagitis, es frecuente en los niños mayores y en los adultos. También se han descrito casos de apendicitis subaguda y abscesos periapendiculares. Un episodio relativamente frecuente en el pasado, el prolapso rectal, es mucho menos frecuente como consecuencia del diagnóstico precoz y del inicio del tratamiento sustitutivo con enzimas pancreáticas. En algunos lactantes

malnutridos se produce una hipoproteïnemia con anasarca, sobre todo si los niños se alimentan con derivados de soja. Se puede producir una disfunción neurológica (demencia o neuropatía periférica) y anemia hemolítica como consecuencia de la deficiencia de vitamina E. La carencia de otras vitaminas liposolubles también puede generar síntomas, como la hipoprotrombinemia secundaria a la deficiencia de vitamina K que cursa con una diátesis hemorrágica. Otras manifestaciones causadas por deficiencia de vitaminas liposolubles incluyen una menor densidad ósea y ceguera nocturna. El raquitismo es poco frecuente.

Vía biliar. En los primeros 15 años de vida se detectan con mayor frecuencia los signos de disfunción hepática en hasta 30% de los individuos. La cirrosis biliar sólo es sintomática en el 2-3% de los pacientes, y puede causar ictericia, ascitis, hematemesis por varices esofágicas y datos de hiperesplenismo. Se ha descrito un cuadro similar a una hepatitis neonatal con hepatomegalia masiva por esteatosis. Pueden producirse cólicos biliares secundarios a la colelitiasis en la segunda década de la vida o más tarde. La hepatopatía se produce independientemente del genotipo, pero se asocia a íleo meconial pancreática.

Páncreas. Además de la insuficiencia pancreática exocrina, se pueden observar datos de hiperglucemia y glucosuria, con poliuria y pérdida de peso, sobre todo en la segunda década de vida. Ocho por ciento de los pacientes de 11-17 años y 18% de los 18-24 años tienen diabetes insulino dependiente. No suele producirse cetoacidosis, aunque se han descrito complicaciones oculares, renales y vasculares en los pacientes que sobreviven al menos 10 años desde el comienzo de la hiperglucemia. Se puede producir una pancreatitis aguda repetida en pacientes con algo función exocrina pancreática conservada, y puede ser la única manifestación de dos mutaciones del RTFQ.

Aparato genitourinario. El desarrollo sexual se suele retrasar, aunque sólo en una media de 2 años. Más del 95% de los varones tiene una azoospermia como consecuencia del fallo en el desarrollo de las estructuras derivadas del conducto de Wolff, aunque la función sexual no suele alterar. La incidencia de hernia inguinal, hidrocele y testículos no descendidos es mayor de la esperada. Las mujeres adolescentes pueden sufrir una amenorrea secundaria, sobre todo durante las

exacerbaciones de la enfermedad pulmonar. Se han descrito casos de cervicitis y acumulación de moco espeso en el canal cervical. La fertilidad femenina está disminuida. El embarazo se tolera bien, por lo general, en las mujeres con la función pulmonar buena, pero puede acelerar la progresión de la lesión pulmonar y llegar a producir la muerte de las pacientes con una neumopatía moderada o avanzada.

Glándulas sudoríparas. La excesiva pérdida de sal en el sudor predispone a los niños pequeños a sufrir episodios de depleción de la sal, sobre todo en relación con los cuadros de gastroenteritis cuando el tiempo es caluroso. Estos niños sufren una alcalosis hipoclorémica. Los padres pueden percibir la (condensación) de la sal sobre la piel y un sabor salado al besar al niño. Unos pocos genotipos (p. ej. 3849 +10 kb C > T) se asocian con niveles de cloro normales en el sudor.

DIAGNÓSTICO Y VALORACIÓN. El diagnóstico de FQ se ha basado, durante muchos años, en la demostración de una prueba cuantitativa del sudor positiva (Cl >60mEq/l) junto con uno o más de los siguientes trastornos: enfermedad pulmonar obstructiva crónica típica, insuficiencia pancreática exocrina demostrada o antecedentes familiares. Se han propuesto unos criterios diagnósticos que incorporan otras pruebas diagnósticas.

Prueba de sudor. la prueba del sudor utiliza la iontoforesis para la pilocarpina y consiste en recoger sudor para analizar su contenido en cloro; sigue siendo la forma habitual de realizar este diagnóstico. El procedimiento se debe hacer con cuidado y exactitud, se emplea una corriente eléctrica de 3 mA para introducir la pilocarpina en la piel del antebrazo y estimular localmente a las glándulas sudoríparas. Después de lavar el brazo con agua destilada, se recoge el sudor en un papel de filtro o con una gasa (o con tubo capilar), que se coloca sobre la piel estimulada y se tapa para evitar la evaporación. A los 30 minutos se retira el papel de filtro, se pesa y se diluye en agua destilada. Se recomienda usar un cloridómetro para analizar el contenido en el cloro de estas muestras. Se debe medir la cantidad de sudor recogido. Para que los resultados sean fiables hay que recoger, al menos, 75 mg de sudor, aunque es mejor recoger 100 mg o más. Resulta difícil realizar la prueba en las primeras dos semanas de vida por la escasa producción de sudor,

pero se recomienda en cualquier momento tras las primeras 48 horas de vida. Se deben confirmar siempre los resultados positivos y también se deben repetir los resultados negativos si existe un elevado grado de sospecha de este diagnóstico. La existencia de más de 60 mEq/l de cloro en el sudor es diagnóstica de FQ cuando se cumple, al menos, uno de los demás criterios. En los adultos sanos, los valores de cloro en el sudor aumenta ligeramente, aunque el valor de 60 mEq/l sigue distinguiendo bien la FQ de otros trastornos, las concentraciones de cloro en el sudor son algo más bajas en los pacientes con una función pancreática exocrina conservada, aunque siguen siendo diagnósticas, se pueden producir falsos negativos de esta prueba en los niños con edema por hipoproteinemia: pueden aparecer resultados falsos positivos cuando se realizan la prueba sobre la piel afectada por eccemas o contaminada por cremas o lociones cutáneas.

Los trastornos distintos de la FQ, que se asocian con un incremento de las concentraciones de electrolitos en el sudor son las insuficiencias suprarrenal no tratada, la displasia ectodérmica, la diabetes insípida nefrogénica hereditaria, la deficiencia de glucosa -6- fosfatasa, el hipotiroidismo, el hipoparatiroidismo, la colestasis familiar, la pancreatitis, las mucopolisacaridosis, la fucosidosis y la malnutrición. Muchos de estos procesos se distinguen de la FQ por la clínica.

Pruebas de ADN. varios laboratorios comerciales detectan 30-80 de las mutaciones más frecuentes del RTFQ. Estas pruebas identifican >90% de los individuos que portan 2 mutaciones de FQ. Algunos niños manifestaciones de FQ típica tienen una mutación detectable o ninguna con este método. Algunos laboratorios realizan análisis completos de mutaciones identificadas.

Otras pruebas diagnósticas. El incremento de las diferencias de potencial en el epitelio nasal, la pérdida de esta diferencia con la aplicación de amilorida tópica y la ausencia de una respuesta de voltaje ante la administración de un agonista beta-adrenérgico permiten confirmar el diagnóstico en pacientes con un cloro en sudor dudoso o normal. Algunas variantes de la FQ se caracterizan por la falta de sudoración cuando se inyecta en la piel una mezcla de isoproterenol y atropina.

Función pancreática. La disfunción pancreática exocrina provoca síntomas en muchos pacientes. Es mejor demostrarla si se plantean dudas sobre el estado

funcional del páncreas. Entre las técnicas fiables destacan la determinación de las grasas en heces de 3 días, o la demostración directa de la secreción enzimática tras la intubación duodenal y la estimulación con pancreocimina-secretina, aunque estas medidas son molestas o invasivas en los niños y no se solicitan rutinariamente. La cuantificación de la actividad de las heces recientes es una técnica de determinación selectiva. La medición del tripsinógeno inmunorreactivo en el suero, empleado para el cribado en recién nacidos, también permite distinguir con seguridad a los pacientes con FQ que presentan, o no insuficiencia pancreática. Existen otras medidas indirectas de la secreción enzimática pancreática, pero su utilidad clínica está poco demostrada o es limitada. La disfunción endocrina de páncreas puede ser más frecuente de lo que se creía antes. Muchos autores han planteado como necesario un control anual con una prueba modificada de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) a las 2 horas en pacientes mayores de 10 años, ya que esta determinación es más sensible que los controles puntuales de los niveles de glucemia y glucosuria y de hemoglobina glucosilada.

Radiología. Los hallazgos radiológicos a nivel pulmonar sugieren el diagnóstico, pero no son específicos, se produce una hiperinsuflación de los pulmones de forma precoz, que se puede pasar desapercibida cuando no existe infiltrados o densidades lineales. El engrosamiento bronquial y los tapones de mocos, así como las sombras anilladas sugieren bronquiectasias y suelen mostrarse antes en los lóbulos superiores. Después se producen densidades nodulares, atelectasias parcheada e infiltrados confluentes. Pueden aparecer prominentes adenopatías hiliares, al progresar la enfermedad, se produce una importante hiperinsuflación con depresión del diafragma, abombamiento hacia delante del esternón y estrechamiento de la silueta cardíaca. Con frecuencia en la enfermedad avanzada se producen quistes, bronquiectasias extensa, dilatación de segmentos de la arteria pulmonar y atelectasias lobulares o segmentarias. Para seguir la progresión de la enfermedad pulmonar se han utilizado sistemas de puntuación de los cambios radiológicos. La TC detecta y localiza los engrosamientos de las paredes bronquiales, la presencia de tapones de moco, la hiperinsuflación focal y las primeras bronquiectasias; sin embargo, no se suele usar de forma rutinaria en la

valoración de la enfermedad torácica. Muchos niños con función pulmonar normal tienen bronquiectasias en la TC, lo cual indica que esta técnica de imagen es sensible para detectar los cambios pulmonares iniciales.

Las radiografías de los senos paranasales muestran panopacificación y falta de desarrollo del seno frontal. La TC proporciona una mejor resolución de los cambios sinusales si se requiere esta información clínica. La ecografía fetal puede sugerir una obstrucción ileal por meconio a principios del segundo trimestre, pero este hallazgo no permite predecir el desarrollo de un lío meconial tras el nacimiento.

Función pulmonar. Las pruebas de función pulmonar estándar no se realizan hasta los 5-6 años de edad, momento en el cual muchos de los pacientes tienen la típica obstrucción pulmonar; la disminución de la velocidad de flujo medio máximo es un cambio funcional precoz, que refleja obstrucción de las vías respiratorias de menor calibre. Esta lesión también afecta a la distribución de la ventilación e incrementa la diferencia alveolo-arterial de oxígeno. Encontrar una enfermedad pulmonar obstructiva y una respuesta modesta con los broncodilatadores es compatible con el diagnóstico de FQ en todas las edades. El volumen residual y la capacidad residual funcional están aumentados en las primeras fases de la enfermedad. Los cambios restrictivos, con una disminución de la capacidad pulmonar total y de la capacidad vital, se correlacionan con las lesiones pulmonares extensas y con fibrosis, por lo que se producen en fases tardías. Se recomienda la realización de pruebas en cada revisión para evaluar la evolución de la lesión pulmonar e intervenir precozmente cuando se detecten reducciones sustanciales. Cada vez más centros especializados en FQ disponen de equipos para medir los patrones de flujo aéreo en lactantes sedados, aunque este procedimiento sólo se utiliza en estudios de investigación. Pocos pacientes llegan a la adolescencia o la edad adulta con una función pulmonar normal y sin evidencias de hiperinsuflación.¹⁰

Estudios microbiológicos. Encontrar *S. aureus* o *P. aeruginosa* en el cultivo de las vías respiratorias distales (esputo) sugiere el diagnóstico de FQ. La demostración de *B. cepacia* también sugiere FQ. Se encuentran con frecuencia una amplia variedad de otros microorganismos, especialmente en la enfermedad pulmonar avanzada, que comprenden varios bacilos gramnegativos, hongos y especies de

micobacterias no tuberculosas. La no respuesta a los antibióticos habituales de los síntomas respiratorios induce a realizar la prueba de detección de micoplasma y virus. La fibrobroncoscopía se utilizan para obtener secreciones de las vías respiratorias bajas en lactantes y en niños pequeños que no consigue expectorar.

Detección de heterocigotos y diagnóstico prenatal. El análisis de las mutaciones debe aportar información a la hora de valorar a posibles portadores o a un feto, siempre que se tengan identificadas las mutaciones de esa familia. La evaluación de la pareja de un portador con una batería de sondas estándar tiene una sensibilidad de =90% se a replanteado la recomendación realizada en 1977 por la Nacionalidad Institutes of Health Consensus Conference de ofrecer asesoramiento prenatal a todas las parejas que quisieran tener hijos , además de los individuos con antecedentes familiares de FQ y a las parejas en las que las mujeres sufren FQ El aborto es una opción menos apreciada porque el curso clínico no es predecible y la longevidad media actualmente se aproxima a las 4 décadas de vida.

Detención selectiva de los recién nacidos. La mayor parte de los recién nacidos con FQ se pueden identificar determinando el tripsinógeno inmunorreactivo y pruebas limitadas de ADN en sangre y confirmando el diagnóstico con un estudio de sudor. Esta prueba de detención selectiva tiene una sensibilidad de 95% El diagnóstico en recién nacidos puede prevenir las deficiencias nutricionales precoces y mejorar el crecimiento a largo plazo y puede conservar la función cognitiva. El diagnóstico precoz también tiene la ventaja del consejo genético para la familia y, en algunos casos, evita esfuerzos diagnósticos prolongados. Aún no existen evidencias convincentes de que este diagnóstico precoz mejora el pronóstico pulmonar y, por tanto, la supervivencia. La detención selectiva de los recién nacidos pueden conllevar para los lactantes un mayor riesgo de adquirir *P. aeruginosa* y otras infecciones problemáticas de las vías respiratorias si no se practican un riguroso control de infección. La ansiedad de los padres obligan a la realización de las pruebas de confirmación de forma rápida cuando se encuentra una prueba de detención selectiva positiva.

TRATAMIENTO NUTRICIONAL. Hasta un 90% de los pacientes tienen una pérdida completa de la función de páncreas y una digestión y absorción inadecuadas de las grasas y de las proteínas . En estos casos se debe ajustar la dieta, reponer las enzimas pancreáticas y aportar suplementos de y vitaminas. En general, los niños con FQ necesitan superar la ingesta calórica habitualmente requerida para crecer. El objetivo se ha situado en 130 Kcal/kg de peso corporal. Son necesarios suplementos diarios de vitaminas liposolubles.

Dieta. Muchos lactantes tienen deficiencias nutricionales en el momento del diagnóstico. Los lactantes pequeños que tienen sibilancias y se alimentan con fórmulas que contienen proteínas de la soya no son capaces de utilizar bien estas proteínas y pueden desarrollar una hipoproteïnemia con anasarca. Los lactantes no suelen necesitar de forma habitual fórmulas que contengan proteínas predigeridas y triglicéridos de cadena intermedia, antes se recomendaban dietas pobres en grasas y ricas en proteínas y calorías para los niños mayores. Algunos niños que reciben este tipo de dieta pueden desarrollar deficiencias en ácidos grasos esenciales. La introducción de productos derivados de enzimas pancreáticas mejorados permite que estos pacientes tolerar cantidades normales o aumentadas de grasa en dieta, que es la opción preferida en la actualidad. La ingesta en grasa puede ajustarse si las heces contienen con frecuencia aceite no digerido. No es raro que se produzca una mala relación entre los padres y el niño durante la alimentación, y una intervención sobre la conducta puede mejorar la ingesta calórica.¹⁰

La mayor parte de los individuos tienen unas necesidades calóricas superiores a las normales, pues presentan un mayor trabajo respiratorio y posiblemente, poseen un metabolismo basal aumentado por la deficiencia de base. Cuando se produce una anorexia por una infección crónica, estos pacientes pierden peso. Se debe recomendar la ingesta de alimentos muy calóricos, pero generalmente no consiguen que el paciente incremente su peso hasta que no se ha controlado la infección pulmonar. Cuando la enfermedad pulmonar se encuentra evolucionada, la estabilización o un incremento de peso requiere en ocasiones la alimentación del niño por la noche a través de una sonda nasogástrica, una enterostomía percutánea o mediante hiperalimentación intravenosa a corto plazo. Los beneficios de estas

intervenciones a largo plazo comprenden la mejoría de calidad de vida y el bienestar psicológico, la mejoría de la función pulmonar no ha sido claramente demostrada.⁶

El tratamiento con hormona del crecimiento recombinante ha mejorado los resultados nutricionales, como los efectos positivos sobre el balance de nitrógenos y las mejorías de velocidades de peso y talla.⁷

Sustitución de enzimas pancreáticas. La administración de extractos de páncreas animal con comida reduce las pérdidas de grasa y nitrógeno en las heces, pero no las corrige por completo, La dosis y el tipo de enzimas se debe individualizar para cada paciente, aunque las formas mas utilizadas son las microesferas de enzima con cubierta entérica sensible al pH, se dispone de diversas potencias, hasta 20,000 UI de lipasa/cápsula. La administración de dosis excesivas se ha relacionado con estenosis colínica, que obligan a la cirugía. Por tanto la situación enzimática no debe superar 2.500 unidades de lipasa/kg./comida. Una o tres cápsulas, comida es suficiente para la mayoría de los pacientes, aunque los lactantes pueden necesitar 2.000-4.000 unidades de lipasa por comida que se administra mas fácilmente mezclada con zumo de manzana. Los preparados de microesferas suelen ser bastantes eficaces como para permitir una dieta libre que debería incluir leche homogenizada con vitamina D. Aunque los niños con FQ muestran mala absorción de las sales biliares, no suele ser necesario la administración de preparados enzimáticos que las contengan. Las dosis de enzimas necesario generalmente se incrementa con la edad, pero algunos adolescentes y adultos jóvenes requieren una disminución de dicha dosis.

Suplemento de vitaminas y minerales. La insuficiencia pancreática causa una mala absorción de las vitaminas liposolubles (A, D, E, y K.) motivo por el cual se recomienda un aporte suplementario de las mismas. En los lactantes con falta de zinc se ha descrito un exantema cutáneo y acrodermatitis similar a la enteropatía. También se debe presentar atención a nivel de hierro, ya que un estudio demostró que un tercio de los niños con FQ tiene una ferritina baja.¹²

VENTILACIÓN PULMONAR

Los objetivos de la respiración son suministrar oxígeno a los tejidos y eliminar dióxido de carbono. Para lograrlos, la respiración puede dividirse en cuatro sucesos funcionales importantes:

1) ventilación pulmonar, que significa el flujo del aire, de entrada y salida, entre la atmósfera y los alvéolos pulmonares; 2) difusión del oxígeno y del dióxido de carbono entre los alveolos y la sangre; 3) transporte del oxígeno y del dióxido de carbono de la sangre y los líquidos corporales a las células y desde ellas, y 4) regulación de la ventilación y de otras facetas de la respiración.¹

MECANICA DE LA VENTILACION PULMONAR

Músculos que causan la expansión y contracción de los pulmones : Los pulmones pueden expandirse y contraerse de dos maneras: 1) por el movimiento hacia abajo y arriba del diafragma para alargar y cortar la cavidad torácica, 2) por elevación y descenso de las costillas para aumentar y disminuir el diámetro anteroposterior de la cavidad torácica.

La respiración normal tranquila se logra casi totalmente por el primer de ambos sistemas, es decir, por el movimiento del diafragma. Durante la inspiración, la contracción del diafragma tira de las superficies interiores de los pulmones hacia abajo.

Después, durante la espiración, el diafragma se limita a relajarse, y el retroceso elástico de los pulmones, de la pared torácica y de las estructuras abdominales el que comprime los pulmones.

Durante la respiración enérgica, sin embargo, la fuerza elástica no tiene la potencia suficiente para provocar la espiración rápida necesaria, de forma que la fuerza adicional necesaria se logra principalmente mediante la contracción de los músculos abdominales, que empuja el contenido abdominal hacia arriba contra la superficie interior e diafragma.

El segundo método de expandir los pulmones es elevar la caja torácica. Esta maniobra expande los pulmones debido a que dirigen hacia abajo, lo que permite que el esternón caiga hacia atrás, hacia la columna vertebral. Pero cuando la caja

torácica se eleva, las costillas se proyectan casi directamente hacia delante, de forma que el esternón se dirige hacia delante, lejos de la columna, y hace que el espesor anteroposterior del tórax sea aproximadamente 20% mayor durante la inspiración forzada que la espiración. Los músculos mas importantes que elevan la caja torácica son los intercostales externos, pero también contribuyen: 1) el musculo esternocleidomastoideo, que tira del esternón hacia arriba; 2) los serratos anteriores, que levantan muchas costillas, y 3) los escalenos que levantan las dos primeras costillas.

Los músculos tiran de la caja torácica hacia abajo durante la respiración son: 1) los rectos abdominales, que tienen el efecto poderoso de tirar hacia debajo de las costillas interiores a la vez que, junto con los restantes músculos abdominales, comprimen el contenido abdominal hacia arriba contra el diafragma, y 2) los intercostales interiores. Las costillas se angula hacia abajo durante la espiración y los intercostales externos se estiran hacia delante respecto a las costillas para elevarlas, causando así la inspiración. Los intercostales internos funcionan exactamente al revés y actúan como músculos espiratorios, debido a que su ángulo entre las costillas va en la dirección contraria y hace la palanca opuesta.

Trabajo respiratorio

Durante la respiración normal tranquila, casi toda la contracción de los músculos respiratorios tiene lugar durante la inspiración, mientras que la espiración es casi totalmente un proceso pasivo causada por la retracción elástica de los pulmones y de las estructuras de la caja torácica. Por tanto, los músculos respiratorios normalmente solo “trabajan” para inspirar, pero no para espirar.

El trabajo de la inspiración puede dividirse en tres facciones: 1) el requerido para expandir los pulmones en contra de las fuerzas elásticas de los pulmones y del tórax, denominado trabajo de distensibilidad o trabajo elástico; 2) el requerido para vencer la viscosidad de los pulmones y de las estructuras de la pared torácica, denominando trabajo de resistencia tisular, y 3) el preciso para vencer la resistencia de la vía respiratoria durante el movimiento del aire a los pulmones, denominando trabajo de resistencia de la vía respiratoria.¹

TRABAJO ADICIONAL REQUERIDO PARA EXPANDIR Y CONTRAER LA CAJA TORACICA.

El trabajo respiratorio solo se refiere a los pulmones, no a la caja torácica. Sin embargo, hemos visto que la distensibilidad del sistema total de pulmones y tórax es solo un poco mas de la mitad que la de los pulmones aislados. Por tanto, se requiere casi el doble de energía para la expansión y contracción normal del sistema total de pulmones y tórax para los pulmones y tórax para los pulmones solos.

Comparación entre los diferentes tipos de trabajo. Durante la respiración normal de la mayor parte del trabajo realizado por los músculos respiratorios se utiliza simplemente para expandir los pulmones. Normalmente solo un pequeño porcentaje del trabajo total se invierte en vencer la resistencia tisular (viscosidad tisular) y algo mas para vencer la resistencia de las vías respiratorias. Por otra parte, durante la respiración profunda, cuando el aire ha de fluir a gran velocidad por las vías respiratorias, la mayor parte del trabajo se invierte en vencer la resistencia de las vías respiratorias.

En la patología pulmonar a menudo están muy aumentados los tres tipos de trabajo. El trabajo de distensibilidad y el trabajo de resistencia tisular están especialmente aumentados por las enfermedades que causan la fibrosis de los pulmones y el trabajo de resistencia de la vía respiratoria lo esta en las enfermedades que obstruyen las vías respiratorias.

Durante la respiración normal tranquila, no se hace “trabajo” muscular durante la espiración debido que la espiración es consecuencia de la retracción elástica de los pulmones y del tórax. En la respiración profunda, o cuando la resistencia de la vía respiratoria y la tisular son grandes, si que se produce trabajo espiratorio, y a veces es incluso mayor que el inspiratorio. Esto es especialmente cierto en el asma, que con frecuencia aumenta muchas veces la resistencia de las vías respiratorias durante la espiración, pero mucho menos en la inspiración.

ENERGIA REQUERIDA PARA LA RESPIRACION

Durante la respiración normal tranquila, solo entre el 3 y el 5% del total del gasto energético corporal se consume en el proceso ventilatorio pulmonar. Durante el ejercicio intenso, la cantidad de energía requerida puede aumentar hasta 50 veces, especialmente si la persona tiene algún grado de aumento de la resistencia pulmonar. Por tanto, una de las principales limitaciones de la intensidad del ejercicio que puede realizar una persona es su capacidad de suministrar energía suficiente al proceso respiratorio.

VOLUMENES Y CAPACIDADES PULMONARES

Registro de las variaciones del volumen pulmonar: Espirometría

Un método simple de estudiar la ventilación pulmonar es registrar el movimiento del volumen de aire que sale de los pulmones, un proceso denominado espirometría. Consiste en un tambor invertido sobre una cámara de agua, con el tambor contrapesado por un peso. En el tambor existe un gas respirable, habitualmente aire u oxígeno; un tubo conecta la boca con la cámara de gas.

Cuando se respira a la cámara o se toma aire de ella, el tambor sube y baja y se hace un registro adecuado sobre una hoja de papel en movimiento.

Para facilitar la descripción de los sucesos de la ventilación pulmonar se ha subdividido el aire de los pulmones en cuatro volúmenes y cuatro capacidades, que son los siguientes.

Volúmenes pulmonares

Los cuatro volúmenes pulmonares, que sumados, son iguales al máximo volumen al que es posible expandir los pulmones. El significado de cada uno de ellos es el siguiente:

1. El volumen corriente es el volumen de aire inspirado en cada respiración normal; en el varón joven es en promedio de unos 500 mililitros.
2. El volumen de reserva inspiratorio es el volumen adicional de volumen que se puede inspirar por encima del volumen corriente normal; habitualmente es igual a unos 3000 mililitros.

3. El volumen de reserva espiratoria es la cantidad adicional de aire que se puede espirar por espiración forzada después de una espiración normal; normalmente es de unos 1100 mililitros.
4. El volumen residual es el volumen de aire que queda en los pulmones tras la espiración forzada supone en promedio unos 1200 mililitros.

Capacidades pulmonares

Al describir los sucesos del ciclo pulmonar, a veces es deseable considerar juntos dos o más de los volúmenes anteriores.

1. La capacidad inspiración es igual al volumen corriente mas el volumen de reserva inspiratorio. Es la cantidad de aire (unos 3500 mililitros) que una persona puede respirar comenzando el nivel de una espiración normal e hinchado al máximo sus pulmones.
2. La capacidad residual funcional es igual al volumen de reserva espiratoria mas del volumen residual. Es la cantidad d aire que queda en los pulmones tras una espiración normal (unos 2300 mililitros).
3. La capacidad vital es igual al volumen de reserva inspiratoria, mas el volumen corriente, mas el volumen de reserva espiratorio. Es la máxima cantidad de aire que puede expulsar una persona de los pulmones después de una inspiración máxima y espirando al máximo (unos 4600 mililitros).
4. La capacidad pulmonar total es el máximo volumen al que puede expandirse los pulmones con el máximo esfuerzo inspiratorio posible (unos 5800 mililitros); es igual a la suma de la capacidad vital y del volumen residual.

Todos los volúmenes y capacidades pulmonares son entre un 20 y un 25% menores en la mujer que en el hombre y son mayores en personas altas y atléticas que en pequeños asténicos.

Determinación de la capacidad residual funcional, del volumen residual y de la capacidad pulmonar total: método del helio

La capacidad residual funcional, que es el volumen de aire que permanece en los pulmones entre las respiraciones, es importante para la función respiratoria. Su valor se modifica notablemente en algunos tipos de enfermedad pulmonar, motivo por el cual a menudo es deseable medirla. El espirómetro no puede utilizarse de forma directa para medir la capacidad residual funcional debido a que el aire del volumen residual de los pulmones no puede ser espirado al espirómetro, y este volumen constituye aproximadamente la mitad de la capacidad residual funcional. Para medir la capacidad residual funcional, el espirómetro debe utilizarse de una forma indirecta, habitualmente por medio de un método de dilución de helio, de la siguiente manera.

Se llena un espirómetro de volumen conocido con una mezcla de aire y helio a una concentración conocida. Antes de preparar del espirómetro, la persona espira normalmente. Al fin de esta espiración, el volumen que queda en el pulmón es igual a la capacidad residual funcional. En este punto, el sujeto comienza inmediatamente a respirar del espirómetro, y los gases de espirómetro comienzan a mezclarse con los gases de los pulmones.

Como consecuencia, el helio se diluye por los gases de la capacidad residual funcional puede calcularse entonces por el grado de dilución.

Una vez determinada la capacidad residual funcional, el volumen residual puede determinarse sustrayendo el volumen de reserva espiratoria de la capacidad residual funcional. También puede determinarse la capacidad pulmonar total sumando la capacidad inspiratoria a la capacidad residual funcional.

Las pruebas de funcionamiento pulmonar son parte importante en el comportamiento de pacientes pediátricos con síntomas respiratorios, aunque como se ha mencionado la mayoría de este tipo de exámenes son más fáciles de realizar en pacientes jóvenes o adolescentes.⁸ La aplicación práctica de la función pulmonar se evidencia al documentar la presencia de enfermedades de tipo obstructivo o de tipo restrictivo.¹⁰ Uno de los parámetros para poder cuantificar la función pulmonar

en pacientes que padecen de fibrosis quística, por ser una enfermedad de tipo obstructiva, es el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1).⁹

Los desórdenes de tipo nutricional son un problema común en los pacientes que padecen de fibrosis quística, produciendo una disminución en la calidad de vida, aumento de la morbilidad y pobre pronóstico. En las últimas décadas numerosos estudios han demostrado algunas de las causas de la desnutrición aguda o crónica, tales como ingesta inadecuada, problemas en la absorción, aumento de los requerimientos; tales circunstancias dependen de la condición específica de cada paciente en particular.¹²

La mayoría de los estudios realizados, se basan en pacientes de edad adulta, los cuales demuestran mayor prevalencia de desnutrición en edades más avanzadas⁵ en pacientes que padecen de fibrosis quística.

DESNUTRICIÓN

Definición

La palabra desnutrición señala toda pérdida anormal de peso del organismo, desde la más ligera hasta la más grave, sin prejuzgar en sí, de lo avanzado del mal, pues igualmente se llama desnutrido a un niño que ha perdido el 15% de su peso, que al que ha perdido 60% o más, relacionando estos datos siempre al peso que le corresponde tener para una edad determinada, según las constantes conocidas.

La desnutrición puede ser un trastorno inicial único, con todo el variado cortejo sintomático de sus distintos grados o puede aparecer secundariamente como síndrome injertado a lo largo de padecimientos infecciosos o de otra índole y, entonces sus síntomas y manifestaciones son más localizadas y precisas.¹¹

La clasificación de los distintos grados de desnutrición ha sido objeto de terminología también distinta y a veces confusa y poco connotativa; nosotros seguimos la terminología simplista que iniciamos en el Hospital y que señala con bastante claridad, el estado que guarda un niño desnutrido en sus distintas etapas.

Llamamos desnutrición de primer grado a toda pérdida de peso que no pase del 25% del peso que el paciente debería tener, para su edad; llamamos desnutrición

de segundo grado cuando la pérdida de peso fluctúa entre el 25 y el 40%, y, finalmente llamamos desnutrición de tercer grado, a la pérdida de peso del organismo más allá del 40%.

Causas que producen la desnutrición

Se puede decir que el 90% de los estados de desnutrición en nuestro medio, son ocasionados por una sola y principal causa: la sub-alimentación del sujeto, bien sea por deficiencia en la calidad o por deficiencia en la cantidad de los alimentos consumidos.

A su vez la sub-alimentación la determinan varios factores: alimentaciones pobres, miserables o faltas de higiene, o alimentaciones absurdas y disparatadas y faltas de técnica en la alimentación del niño. El 10% restante de las causas que producen la desnutrición lo encontramos causado por las infecciones enterales o parenterales, en los defectos congénitos de los niños, en el nacimiento prematuro y en los débiles congénitos; por último, hay un sector que tiene como origen la estancia larga en hospitales o en instituciones cerradas.

La hospitalización es una entidad patológica indeterminada y misteriosa que altera profundamente el aprovechamiento normal de los alimentos y que se instala en el organismo de los niños hospitalizados por largo tiempo, a pesar de que están rodeados de todas las atenciones higiénicas y médicas y a pesar también, de que la alimentación a que están sometidas sea correcta desde todos los puntos de vista que se la considere.

Es una especie de disminución profunda de la facultad reaccional, defensiva y de aprovechamiento que normalmente tiene el organismo del niño, que afecta la fisiología normal del sistema digestivo y que repercute hondamente en todos los procesos de anabolismo.

Está probado el mal que resiente el sistema de defensas, reacciones y aprovechamiento alimenticio de un niño menor de dos años después de cuatro o más meses de hospitalización.

La subalimentación, causa principal de la desnutrición, tiene múltiples orígenes, pero en nuestro medio son la pobreza, la ignorancia y el hambre las causas que

corren parejas disputándose la primacía en la patogenia de la sub-alimentación, que acarrea la desnutrición.

Cuando el niño cumple un año, apenas si conserva el peso que tenía a los seis meses; unos meses antes o en esta época, se ha iniciado el destete y la alimentación mixta, a veces disparatada y a veces miserable por su exigua cantidad y calidad; en un caso o en otro se sigue arruinando la fisiología de los sistemas de aprovechamiento del organismo y acentuándose el desplome de la curva del peso; las infecciones se implantan fácilmente en este terreno debilitado, afectando, bien sea las vías enterales o localizándose en los sitios parenterales más susceptibles que complican el cuadro con diarrea periódica que agota progresivamente las exiguas reservas que al organismo le van quedando.

En esta pendiente de desnutrición, el niño rueda con mayor o menor rapidez pasando de la desnutrición ligera a la media y de la desnutrición media a la muy grave, en forma insensible y progresiva, si no hay la mano médica experta y oportuna que lo detenga en su caída.

Cuadro clínico

Desnutrición de primer grado

El niño se vuelve crónicamente llorón y descontento, contrastando con la felicidad, el buen humor y el buen sueño que antes tenía; este paso es insensible y frecuentemente no lo notan las madres; tampoco se aprecia que adelgace, pero si se tiene báscula y si se compara su peso con los anteriores, se nota que éstas se han estacionado en las últimas cuatro o seis semanas. En este periodo no se observa diarrea, sino por el contrario ligera constipación, no hay vómitos u otros accidentes de las vías digestivas que llame la atención. Las infecciones respetan al niño que aun conserva su capacidad reaccional y defensiva casi íntegra, como generalmente acontece en la iniciación del mal.

Así, el dato principal que se observa, y solamente si se busca, es el estacionamiento en el peso o un ligero descenso de él que persiste a través de las semanas; el niño avanza en edad y el peso se va quedando a la zaga, avanzando penosamente o estacionado.

Desnutrición de segundo grado

Insensiblemente la pérdida de peso se acentúa y va pasando del 10 ó 15%, a pérdidas mayores; la fontanela se hunde, se van hundiendo también los ojos y los tejidos del cuerpo se hacen flojos, perdiendo su turgencia y su elasticidad; el niño duerme con los ojos entreabiertos, es pasto fácil de catarrros, resfriados y otitis, se acentúa su irritabilidad; fácilmente hay trastornos diarréicos y a veces se percibe, desde esta etapa de la desnutrición, discretas manifestaciones de carencia al factor B, así como edemas por hipoproteinemia.

El final de la etapa segunda en la desnutrición es ya francamente alarmante y obliga a los padres a recurrir al médico si antes no lo habían hecho.

Por otra parte, si las medidas dietéticas y terapéuticas a que se acuda no son lo suficientemente cuidadosas y efectivas, el paciente cae en una exquisita intolerancia a toda clase de alimentos y a toda cantidad que se le dé; esta intolerancia obliga a cambios frecuentes en la dieta, y a nuevos intentos de acomodación digestiva por parte del organismo, en los cuales se pierde tiempo, se va aumentando la destrucción de sus reservas, y el desplome de la curva de peso, que cada vez se aleja más del paralelismo normal con la curva de la edad.

Desnutrición de tercer grado

La desnutrición de tercer grado se caracteriza por la exageración de todos los síntomas que se han enumerado en las dos etapas anteriores de desnutrición, y el niño llega a ella bien sea porque no hubo una mano experta que guiara la restitución orgánica, o porque la miseria y la ignorancia hicieron su papel homicida, o porque a pesar de las medidas tomadas, ya la célula y su mecanismo metabólico habían entrado en una fase negativa o de desequilibrio anabólico que no permiten que se aproveche ni las cantidades mínimas para sostener la pobre actividad del paciente.

Los ojos se hundén, la cara del niño se hace pequeña y adquiere el aspecto de “cara de viejo”; se ven prominentes todos los huesos de la cara y la bola grasosa de

Bichat hace su grotesca aparición como última reserva grasosa de este sector del organismo.

Los músculos de los miembros cuelgan como pesadas cortinas forrados de piel seca y arrugada; los huesos de los miembros superiores, del dorso y del tórax se observan forrados de una piel escamosa, arrugada, sin vitalidad y sin la menor elasticidad. Los ojos de la criatura quedan vivos, brillantes y siguen con una gran avidez, los movimientos que a su alrededor se desarrollan, como buscando ansiosamente el alimento que le podría servir de salvación. Muchos desnutridos llegan a esta etapa sin tener edemas por carencia proteica o manifestaciones de carencias vitamínicas y en cambio a otros se les ve hinchados de sus piernas, del dorso de las manos y de los párpados y sobre estos edemas hay manifestaciones peligrosas hipercrómicas, acrómicas y discrómicas.

Sobre el estado angustioso de autoconsunción, se observan como síntomas predominantes, la intolerancia absoluta a la alimentación, que toman a veces vorazmente; los vómitos fáciles, los accidentes digestivos de aspecto agudo o semiagudo y las infecciones focales que estallan con periodicidad desesperante y virulencia cada vez mayor.

El cuerpo del paciente se encuentra en completa bancarrota orgánica; las células solamente tienen capacidad para transformar en alimentos de consumo, los aminoácidos que extraen de las miserables reservas proteicas que van quedando en los músculos; no hay alimento por sencillo, puro y apropiado que se busque, que pueda aprovecharse y a veces ni siquiera tolerarse. Es la etapa de los balances negativos en todos los sistemas del organismo que en estado normal se encadenan, se equilibran y se complementan para la asimilación.

El catabolismo aumenta su curva desproporcionadamente, y su función de arrastre y desecho adquiere proporciones catastróficas y destructoras, llevándose todo lo poco utilizable que va quedando en el desastre, de moléculas proteicas, de reservas glicogénicas o de reservas grasosas.

Profilaxis de la desnutrición

Hay que considerar dos aspectos a cual más de importantes en la prevención de la desnutrición: 1o. Factor familiar. 2o. Factor médico.

Factor familiar

Es obvio que combatiendo la miseria se evitaría en un gran porcentaje la desnutrición, pero no está a nuestra mano médica señalar medidas de alcance nacional que eleven el *standard* de vida de nuestro pueblo. Sin embargo, queda el factor ignorancia familiar que debe de ser combatido intensamente por todos los medios a nuestro alcance; el médico se debe de convertir en educador de sus clientes y en propagador de los conocimientos de puericultura más elementales para que los padres aprendan a distinguir al niño sano del enfermo y acuden oportunamente al consultorio o al hospital.

Debemos enseñar a los padres a estimar el enorme valor que tiene el pesar cada semana a los niños de menos de dos años; a estimar el peligro de no ganar en peso por varias semanas o a perderlo; a temer a los vómitos y a la diarrea. La profilaxis de la desnutrición es obra de conjunto de los médicos, de las enfermeras, de las trabajadoras sociales, de los departamentos oficiales, de las Instituciones privadas y en una palabra, de todo elemento social que tenga contacto con la madre y el niño de un país.

Factor médico

Es indispensable que el médico conozca el valor energético de los alimentos y cómo integrar una fórmula correcta de alimentación; también debe saber las necesidades calóricas de un organismo para poder dictar medidas dietéticas que prevengan la desnutrición. El médico que sabe darle a la curva de peso el valor inmenso que tiene durante el primer año de la vida, puede prevenir la desnutrición de los niños confiados a su cuidado o combatirla oportunamente.

Los cambios frecuentes de leche en los niños, traen desadaptación digestiva y alteración de la función del sistema que puede conducir a la desnutrición.

Combatiendo a tiempo las infecciones y equilibrando los defectos congénitos se previenen también algunos estados de desnutrición. La infección prolongada

conduce a la desnutrición y la desnutrición prolongada por su parte, expone al organismo a la invasión fácil de las infecciones.

El conocimiento de este peligroso círculo por el médico, lo pondrá alerta para prevenir la desnutrición.

Se llamará Desnutrición de Primer Grado a la pérdida de peso que no sobrepase el 15% del peso normal para la edad del paciente. Se llamará Desnutrición de Segundo Grado a la pérdida de peso que oscila entre el 15% y el 40%; y por último se llamará Desnutrición de Tercer Grado a aquella pérdida de peso del organismo que sobrepase el 40% del peso que debería tener.¹¹

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En un grupo de paciente con fibrosis quística atendidos en el departamento de neumología del Hospital Infantil de México Federico Gómez entre el 2000 y el 2013, es posible comprobar si existe relación entre la función pulmonar y el estado nutricional.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe relación entre la FEV1 y los parámetros nutricionales (Peso/Edad, Peso/Talla, Talla/Edad e IMC) en pacientes mexicanos con diagnóstico de fibrosis quística?

5. JUSTIFICACIÓN

La fibrosis quística es una enfermedad con alta tasa de morbimortalidad en la población pediátrica. Produce un sinnúmero de complicaciones, dentro de las que se identifican alteraciones nutricionales, sobre todo de tipo malnutrición, la cual disminuye de manera proporcional la calidad de vida.

Intervenir de manera oportuna al identificar alteraciones nutricionales. Se ha demostrado en población pediátrica caucásica y norteamericana que existe una disminución de la función respiratoria en pacientes desnutridos. En población latina no

se han realizado estudio de este tipo.

Este trabajo contribuirá a que el médico pediatra centre su atención en el estado nutricional de los niños con fibrosis quística, interviniendo de manera oportuna para incrementar la probabilidad de mantener un adecuado funcionamiento respiratorio.

6. OBJETIVOS

6.1. Objetivo General

Relacionar la FEV1 con parámetros nutricionales de los pacientes mexicanos con diagnóstico de Fibrosis Quística.

7. HIPÓTESIS

Si existe relación entre la función respiratoria (FEV1) y parámetros nutricionales evaluados en niños mexicanos con fibrosis quística.

8. METODOLOGÍA

- **Tipo de Estudio:**

Observacional, transversal, descriptivo, de procesos patológicos con corte histórica.

- **Perfil:**

 - **Criterios de inclusión:**

 - Pacientes de 4 a 18 años de edad
 - Pacientes que acuden al Hospital Infantil de México Federico Gómez
 - Pacientes con diagnóstico confirmado de fibrosis quística
 - Contar con examen espirométrico
 - Pacientes con valoración nutricional

- **Criterios de exclusión:**

 - Pacientes con diagnóstico no confirmado de fibrosis quística
 - Pacientes con expediente incompleto
 - Pacientes con cardiopatías congénitas o adquiridas

- Pacientes con antecedente de lobectomía parcial o total, así como neumectomías
 - Pacientes con deformidades a nivel de caja torácica
 - Pacientes con alteraciones neuromusculares
- **Programa para selección y registro de casos:**
 - Identificación de pacientes con diagnóstico de Fibrosis quística, pertenecientes al Hospital Infantil de México Federico Gómez, de acuerdo al registro de expedientes del servicio de Neumología en el área de Fibrosis quística del periodo de Enero del 2000 a Abril 2013.
 - Recolección de expedientes de pacientes previamente valorados y que ingresan al servicio de Neumología en el área de Fibrosis quística.
 - Obtención de datos de acuerdo a prueba de espirometría, identificando FEV1 (Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo), como prueba de funcionamiento pulmonar. Los valores del FEV1 se expresan como porcentaje del valor predictivo en relación a sexo, talla, edad (Valores predictivos de Knudson).
 - Obtención de datos de valoración nutricional del paciente al momento de la realización de exámen espirométrico.
 - En pacientes de reciente ingreso, la realización de espirometría, así como valoración nutricional por medio de la consulta externa.

9. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Los datos del estado nutricional y pruebas de función pulmonar de cada paciente se capturaron manualmente en bases de datos.
- Se determinaron las medidas de tendencia central y dispersión.
- Se calculó la distribución con la prueba de Smirnov – Kolmogorov.
- Se aplicaron las pruebas Chi² / Exacta de Fisher, la correlación de Pearson, T de Student, ANOVA, así como el modelo lineal general para mediciones repetidas.
- Se utilizó el Software para Windows SPSS versión 20.

- El valor estadístico significativo se tomó a partir de $p < 0.05$, con un intervalo de confianza del 95%.

10. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO	ESCALA DE MEDICIÓN
Edad	Número de años o meses cumplidos	Continua	Años
Sexo	Estado gonadal que diferencia a los niños	Nominal Dicotómica	Masculino, Femenino
Peso	Peso del niño expresado en Kg.	Continua	Kilogramos
Longitud/talla	Tamaño alcanzado por un niño/a. Longitud en niños menores de 2 años (de pie)	Continua	Centímetros.
Estadificación Nutricional	Clasificación nutricional de acuerdo a las Clasificación de Federico Gómez (Peso/Edad) De acuerdo a percentilas de la CDC Waterlow (Talla/Edad) De acuerdo a percentilas de la CDC Waterlow (Peso/Talla) De acuerdo a percentilas	Ordinal	Normal 91-110% Leve 90-76% Moderado 75-60% Grave < 60% Normal 96-105% Leve 95-90% Moderado 89-85% Grave < 84%

	de la CDC		Normal 90-110% Leve 80-89% Moderado 79-70% Grave < 70%
VEF1	Volumen espiratorio forzado en el primer segundo	Continua Ordinal	Porcentaje Normal > 80% Leve 79-60% Moderada 59-40% Grave < 40%
IMC	Relación de Peso (kg) /Talla ² (m) De acuerdo a percentilas de la OMS	Ordinal	Normal p15-p85 Desnutrición < p15 Sobrepeso p85-p95 Obesidad > p95

11. RESULTADOS DEL ESTUDIO

Se estudiaron 69 expedientes de pacientes con diagnóstico de Fibrosis Quística atendidos en el servicio de neumología del Hospital Infantil de México Dr. Federico Gómez. El 60.9% de la población estudiada correspondieron al sexo femenino y el 39.1% al sexo masculino. El rango de edad abarcado se extendió de los 4 a los 18 años de edad, el promedio de la edad fue de 10.38 ± 4.14 y presento una distribución normal ($p=0.13$), la mayoría se encontraba en edad escolar (49.3%), seguido de los adolescentes (39.1%) siendo los de edad preescolar menos frecuentes (11.6%). Con respecto a los valores evaluados, los valores descriptivos de los parámetros Peso, Talla, Peso/Edad (Federico Gómez), Talla/Edad (Waterlow), Peso/Talla (Waterlow),

IMC y FEV1 se muestran en la tabla 1, mientras que las frecuencias y porcentajes se muestran en la tabla 2.

No se encontraron diferencias entre las medias de los datos cuantitativos estudiados según el sexo de los pacientes incluidos en el estudio, estos datos se muestran en la tabla 3.

Sin embargo, estos mismos parámetros evaluados según la edad, si presentaron diferencias estadísticamente significativas tal y como se muestra en la tabla 4, donde se puede observar diferencia en el peso ($p=0.0001$), talla ($p=0.0001$) y el IMC (0.0001), mientras que con el parámetro peso/edad solo se encontró una tendencia de asociación ($p=0.79$).

Tabla 3. Contraste de las medias cuantitativas según el sexo en la población infantil estudiada						
	Sexo	N	Media	Desviación típ.	Error típ.	Valor p
Edad	Femenino	42	10.45	4.26	0.65	0.85
	Masculino	27	10.26	4.02	0.77	
Peso	Femenino	42	28.03	14.20	2.19	0.67
	Masculino	27	29.62	16.64	3.20	
Talla	Femenino	42	127.78	25.56	3.94	0.79
	Masculino	27	129.49	26.39	5.07	
Talla/Edad (Waterlow)	Femenino	42	90.37	7.29	1.12	0.33
	Masculino	27	92.02	6.19	1.19	
IMC	Femenino	42	15.74	2.88	0.44	0.45
	Masculino	27	16.27	2.87	0.55	
Peso/Talla (Waterlow)	Femenino	42	87.81	12.71	1.96	0.15
	Masculino	27	92.08	10.89	2.09	
Peso/Edad (Federico Gómez)	Femenino	42	74.29	15.71	2.42	0.21
	Masculino	27	78.97	13.84	2.66	
FEV1	Femenino	42	70.76	16.48	2.54	

Tabla 3. Contraste de las medias cuantitativas según el sexo en la población infantil estudiada

	Sexo	N	Media	Desviación típ.	Error típ.	Valor p
Edad	Femenino	42	10.45	4.26	0.65	0.85
	Masculino	27	10.26	4.02	0.77	
Peso	Femenino	42	28.03	14.20	2.19	0.67
	Masculino	27	29.62	16.64	3.20	
Talla	Femenino	42	127.78	25.56	3.94	0.79
	Masculino	27	129.49	26.39	5.07	
Talla/Edad (Waterlow)	Femenino	42	90.37	7.29	1.12	0.33
	Masculino	27	92.02	6.19	1.19	
IMC	Femenino	42	15.74	2.88	0.44	0.45
	Masculino	27	16.27	2.87	0.55	
Peso/Talla (Waterlow)	Femenino	42	87.81	12.71	1.96	0.15
	Masculino	27	92.08	10.89	2.09	
Peso/Edad (Federico Gómez)	Femenino	42	74.29	15.71	2.42	0.21
	Masculino	27	78.97	13.84	2.66	
FEV1	Femenino	42	70.76	16.48	2.54	0.76
	Masculino	27	72.04	18.14	3.49	

Tabla 4. Contraste de las medias de las medidas cuantitativas según la edad por etapas en la población infantil estudiada

		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Peso	Inter-grupos	9682.72	2	4841.36	54.75	.0001
	Intra-grupos	5835.80	66	88.42		
Talla	Inter-grupos	32973.13	2	16486.56	90.78	.0001
	Intra-grupos	11985.92	66	181.60		
Peso/Edad (Federico Gómez)	Inter-grupos	1146.44	2	573.22	2.64	.079
	Intra-grupos	14323.46	66	217.02		
Talla/Edad (Waterlow)	Inter-grupos	207.95	2	103.97	2.27	.111
	Intra-grupos	3014.99	66	45.68		
IMC	Inter-grupos	168.29	2	84.14	14.13	.0001
	Intra-grupos	392.82	66	5.95		
Peso/Talla (Waterlow)	Inter-grupos	462.37	2	231.18	1.59	.210
	Intra-grupos	9548.82	66	144.67		
FEV1	Inter-grupos	579.09	2	289.54	.99	.374
	Intra-grupos	19146.21	66	290.09		

Analizando las diferentes medias de los mismos parámetros nutricionales y las FEV1 por condición actual de vivo o defunción, resulta interesante notar que no hay diferencia estadísticamente significativa en los parámetros nutricionales, pero si en la FEV1, estos datos son claros en la tabla 5.

Tabla 5. Medias de parámetros nutricionales y FEV1 de acuerdo a condición del paciente.

	condición	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	Valor p
Edad	vivo	62	10.60	4.178	.531	
	defunción	7	8.43	3.505	1.325	0.16
Peso	vivo	62	29.28	15.171	1.92	
	defunción	7	23.10	14.365	5.429	0.30
Talla	vivo	62	129.90	25.247	3.206	
	defunción	7	115.64	28.273	10.686	0.16
Talla/Edad (Waterlow)	vivo	62	91.30	6.901	.876	
	defunción	7	88.47	6.668	2.520	0.30
IMC	vivo	62	16.00	2.889	.366	
	defunción	7	15.50	2.897	1.09	0.66
Peso/Talla (Waterlow)	vivo	62	89.55	11.957	1.518	
	defunción	7	88.90	14.643	5.534	0.89
Peso/Edad (Federico Gómez)	vivo	62	76.88	14.540	1.846	
	defunción	7	69.47	19.269	7.283	0.22
FEV1	vivo	62	72.94	16.42	2.086	
	defunción	7	56.43	16.082	6.078	0.01

Al estudiar la relación de FEV1 con diferentes parámetros nutricionales encontramos que FEV1 se asoció al parámetro Peso/Edad ($p=0.03$), a el IMC ($p=0.03$), al parámetro Peso/Talla ($p=0.02$) pero no se encontró asociación con la razón Talla/Edad ($p=0.26$), las frecuencias de estos datos relacionados se pueden observar en la figura 1.

Se encontró correlación entre la FEV1 con el Peso/Edad ($r=0.42$, $p=0.0001$), con la Talla/edad ($r=0.22$, $p=0.05$), con el IMC ($r=0.28$, $p=0.02$) y finalmente con el Peso/Talla ($r=0.43$, $p=0.0001$). Estos resultados con la pendiente respectiva se muestran en los gráficos de la figura 2.

En nuestros resultados se tomaron en cuenta también las mediciones del primera, segunda y tercera valoración tanto de las FEV1 como del índice Peso/Talla (Waterlow). No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los 3 tiempos medidos (valoración 1, valoración 2 y valoración 3) en la variable Peso/Talla, pero si en la variable FEV1 (estos contrastes se muestran en la tabla 6), sin embargo se observó que el tipo de comportamiento para ambos parámetros fue de una pendiente cuadrática según las pruebas de contraste inter sujetos ($p=0.05$), la traza de Hotelling en este modelo fue significativo con un valor de p de 0.03. Solo se encontró diferencia en la valoración 2 con la valoración 3. En la figura 3 se muestran los resultados mencionados comparando las 3 mediciones de la FEV1 y del Peso/Talla.

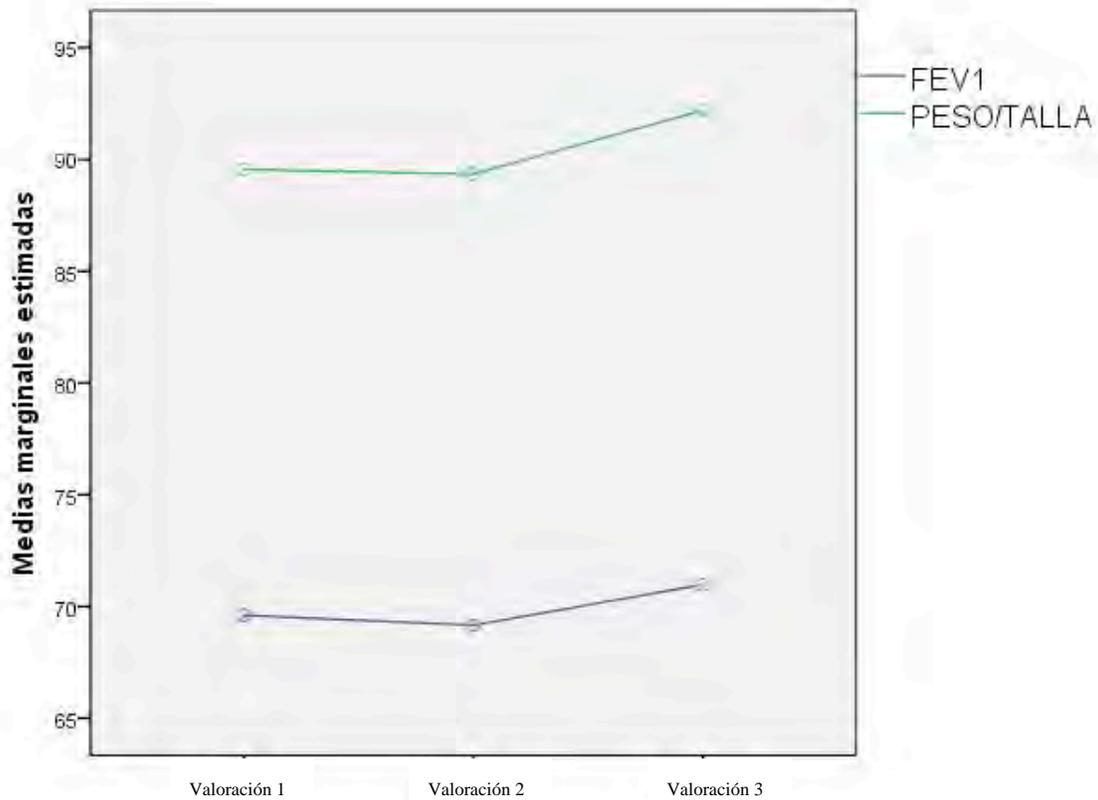


Figura 3. Evaluación de las mediciones tanto de la FEV1 como del Peso/Talla según el tiempo de medición. Ambas pendientes tienen un comportamiento cuadrático.

Resultado de nuestro interés evaluar las 3 mediciones en el tiempo de la FEV1 y del índice Peso/Talla respecto a si los pacientes fallecieron o continuaban con vida. Las medidas de estos valores se pueden observar en la tabla 7.

Tabla 7. Promedio de la FEV1 y Peso/Talla de las 3 valoraciones evaluadas en pacientes con fibrosis quística según su condición.

CONDICIÓN	Variable	Valoración	Media	Error típ.	Intervalo de confianza 95%	
					Límite inferior	Límite superior
VIVO	FEV1	1	70.583	2.593	65.413	75.753
		2	69.694	2.769	64.174	75.215
		3	72.194	2.671	66.871	77.518
	PESO/TALLA	1	89.681	2.593	84.511	94.851
		2	89.181	2.769	83.660	94.701
		3	92.378	2.671	87.054	97.702
DEFUNCIÓN	FEV1	1	52.000	11.003	30.066	73.934
		2	59.500	11.749	36.080	82.920
		3	49.000	11.331	26.413	71.587
	PESO/TALLA	1	87.200	11.003	65.266	109.134
		2	92.150	11.749	68.730	115.570
		3	88.900	11.331	66.313	111.487

En la tabla 8 se muestran los contrastes entre los diferentes tiempos, analizados por cada parámetro evaluado por separado (FEV1 y Peso/Talla) respecto a la condición de si los pacientes están vivos o ya han fallecido. Únicamente se encontró diferencia estadísticamente significativa en la valoración 3 en las mediciones de la FEV1. En la figura 4 se muestran las interacciones de estos resultados.

Tabla 8. Contrastes de la FEV1 y Peso/Talla tomando en cuenta cada valoración según la condición de los niños con fibrosis quística

Variable	Valoración	(I)DEFUNCION	(J)DEFUNCION	Error típ.	Sig. ^a	Intervalo de confianza al 95 %	
						Límite inferior	Límite superior
FEV1	1	VIVO	DEFUNCION	11.305	.105	-3.952	41.119
	2	VIVO	DEFUNCION	12.070	.401	-13.868	34.256
	3	VIVO	DEFUNCION	11.641	.040*	-.012	46.401
PESO/TALLA	1	VIVO	DEFUNCION	11.305	.827	-20.055	25.016
	2	VIVO	DEFUNCION	12.070	.806	-27.031	21.093
	3	VIVO	DEFUNCION	11.641	.766	-19.729	26.684

*Diferencia estadísticamente significativa

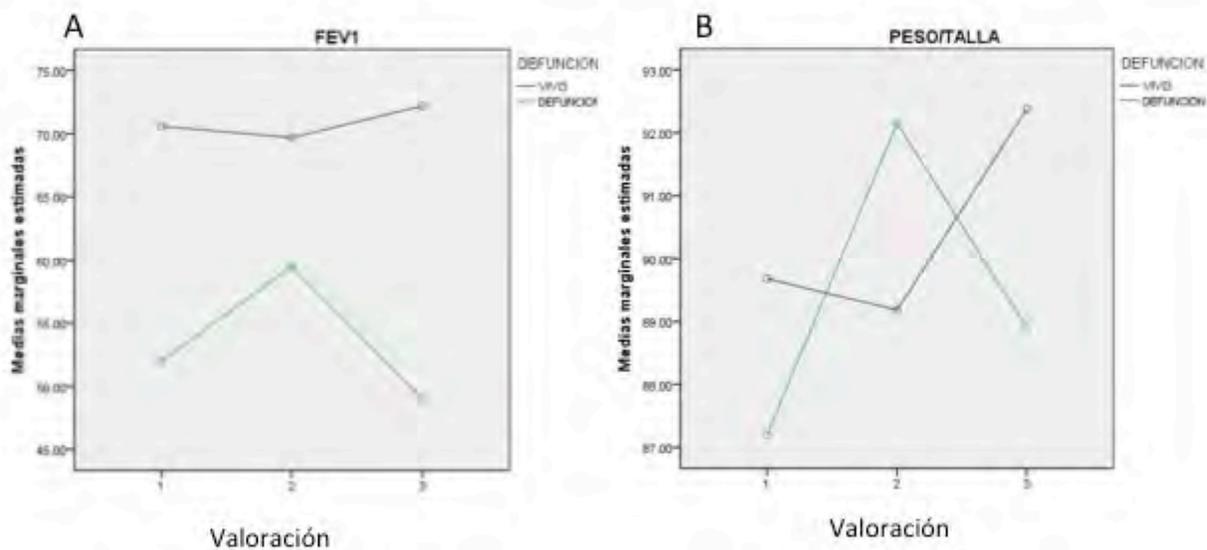


Figura 4. Grafica que muestra la FEV1 y la relación Peso/Talla respecto a la condición de los pacientes con fibrosis quística que se valoraron en 3 ocasiones.

12. DISCUSIÓN

De acuerdo a nuestros resultados observamos un predominio del sexo femenino sobre el sexo masculino en los niños con fibrosis quística, que de acuerdo al grupo de edad, la mayor parte se encuentran en etapa escolar. En cuanto al estado nutricional con los parámetros tomados en cuenta (Peso/Edad, Talla/Edad, Peso/Talla, IMC), observamos una prevalencia de desnutrición moderada en relación al Peso/Edad y leve en relación a Talla/Edad , Peso/Talla e IMC. Mientras tanto no se encontraron diferencias de significativas entre ambos sexos.

Al comparar la valoración de la FEV1 con los diferentes parámetros nutricionales, se encontró una relación directamente proporcional de la función pulmonar y el estado nutricional, asociándose de mejor manera con el Peso/Edad, IMC y Peso/Talla, siendo menos significativo con la relación Talla/Edad. Comparado con estudios previos realizados por Jarad et al.,⁸ en el que se asocia una menor función pulmonar con la disminución del IMC, sin embargo este tipo de estudio se realizó en pacientes tanto pediátricos como adultos y de población inglesa. Concordando con los estudios realizados por Wiedemann et al.,⁴ en el que toman como mejor parámetro para medir el estado nutricional el IMC que el Peso/Talla, sin embargo su estudio se realizó en una población niños alemanes. Cabe resaltar que no se puede intercambiar una valoración por la otra (IMC con Peso/Talla), por lo que se deben considerar como dos mediciones totalmente diferentes.²⁴ Cabe señalar que la Cystic Fibrosis Foundation recomienda el IMC como el método ideal de evaluación del estado nutricional del paciente con fibrosis quística.

Al observar las correlaciones entre la función pulmonar y los parámetros nutricionales, las que mejor se adaptan en nuestro estudio realizado son la relación Peso/Edad y el Peso/Talla, no tanto con el IMC que previamente se relacionó con la función pulmonar. Por lo que para estudios posteriores se puede tomar en cuenta en niños mexicanos los parámetros Peso/Edad y Peso/Talla para tener una valoración más fidedigna de la

función pulmonar en relación al estado nutricional. Tales resultados indican que ante un mejor estado nutricional se mejoraran las condiciones musculares en cada individuo, lo generara un mejor tono muscular y fuerza de contracción a nivel diafragmático y en músculos accesorios de la respiración, tal comportamiento fue observado por Hart et al.²¹

Al tomar en cuenta diferentes mediciones de valoraciones pulmonares de un mismo paciente en relación al Peso/Talla, solo se observó un diferencia significativa entre la segunda y tercera valoración, lo que traduce una mejoría del estado nutricional entre ambas valoraciones. Al realizar la comparación entre pacientes vivos y los fallecidos, se observa una disminución tanto del estado nutricional como de la función pulmonar la cual es progresiva, lo que nos habla del deterioro del paciente tanto a nivel nutricional como a nivel pulmonar, culminando con su fallecimiento; tal relación se observo por Jarad et al.,⁸ asociando un menor IMC a mayor índice de mortalidad. Coincidiendo con Peterson et al.,¹⁷ en el que un menor estado nutricional se relaciona con un mayor índice de mortalidad en pacientes pediátricos.

Al realizar los contrastes de la FEV1 con el Peso/Talla en las 3 valoraciones entre pacientes vivos y fallecidos, se observa únicamente esta diferencia significativa en la ultima valoración, lo que nos traduce el deterioro previamente mencionado de la función pulmonar, condicionado igualmente por la disminución del estado nutricional en los pacientes fallecidos, coincidiendo con los estudios realizados por Corey et al.,¹⁸. Tal contraste se comporta de manera contraria en los pacientes vivos, en el que se observa una mejor función pulmonar condicionado por un mejor estado nutricional, coincidiendo con los estudios realizados por Konstan et al.,¹⁹ y Beker et al.²⁰, por lo que tales resultados se pueden extrapolar a la población latina y viceversa.

Es importante realizar de manera oportuna las intervenciones necesarias en el estado nutricional de cada paciente, lo cual mejorara tanto la función pulmonar, como las condiciones generalas del paciente con fibrosis quística, proporcionado una mejor calidad de vida al disminuir la morbimortalidad que esto conlleva.

13. CONCLUSIONES

La reducción de la FEV1 se encuentra ligada con una disminución del estado nutricional en los niños mexicanos que padecen fibrosis quística, la cual se relaciona en mayor medida con el Peso/Edad (clasificación de Federico Gómez), que con el IMC, considerado como mejor parámetro nutricional en relación con la función pulmonar en este tipo de pacientes.

Realizar intervenciones en el estado nutricional del paciente con fibrosis quística con la finalidad de disminuir la morbimortalidad y mejorar la calidad de vida.

Instaurar programas nutricionales en los hospitales que tratan este tipo de pacientes, brindando una atención integral en el que intervenga un equipo multidisciplinario.

Se requieren investigaciones entre centros que tratan este tipo de pacientes con la finalidad de ampliar nuestro conocimiento y valorar el impacto que tiene a nivel global el estado nutricional en relación a la función pulmonar, así como unificar el mejor parámetro de medición del estado nutricional.

14. CRONOGRAMA

Actividad	Periodo de tiempo
Planteamiento del problema	Agosto 2011
Búsqueda de información	Septiembre 2011
Realización de Portafolio	Octubre 2011
Presentación pregunta de investigación	Noviembre 2011
Búsqueda de información referente a	Febrero 2012
Estructuración de proyecto de tesis	Marzo 2012
Planteamiento de objetivos	Mayo 2012
Planteamiento de hipótesis	Junio 2012
Selección de variables y metodología	Junio 2012
Selección de pacientes por expediente	Julio-Septiembre 2012
Captura de información	Septiembre 2012 – Abril 2013
Análisis de información	Abril 2013
Comparación y reporte de resultados	Abril 2013

Conclusiones del estudio realizado	Abril-Mayo 2013
Estructuración final de tesis	Abril-Mayo 2013
Entrega formal de tesis	Junio 2013

15. REFERENCIAS

- [1] Weiner D, Allen JL, Panitch HB. Infant pulmonary function testing. *Curr Opin Ped.* 2003; 15: 316-322.
- [2] Barr HL, Britton J, Smyth AR, Fogarty AW. Association between socioeconomic status, sex, and age at death from cystic fibrosis in England Wales. *BMJ.* 2011; 343: d4-662.
- [3] Frederck H, Royce C, Royce J. Health-related quality of life in cystic fibrosis. *Curr Opin Ped.* 2011; 23: 535-540.
- [4] Wiedemann B, Paul KD, Stern M, Wagner TO, Hierche TO. Evaluation of body mass index percentiles for assessment of malnutrition in children with cystic fibrosis. *EJCN.* 2007; 61: 759-768.
- [5] Dray X, Kanaan R, Bienvenu T, Dusser D, Marteau P. Malnutrition in adults with cystic fibrosis. *EJCN.* 2005; 59: 152-154.
- [6] Mc Donald CM. Validation of a nutrition risk screening tool for children and adolescents with cystic fibrosis ages 2-20 years. *JPGN.* 2008; 46: 438-446.
- [7] Hardin DS, Beverly AH, Brown D, Chatfield B. Growth hormone treatment improves growth and clinical status in prepuberal children with cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91: 4925-4929.
- [8] Jarad NA, Higgs S, Jeffcote T, Giles K. Factors associated with reduced FEV1 in adult patients with cystic fibrosis in a relatively affluent area. *Chronic Respiratory Disease.* 2005; 2: 133-137.
- [9] Wahl A, Rustoen T, Hanestad BR. Self-efficacy, pulmonary function, perceived health and global quality of life of cystic fibrosis patients. *Social Indicators Research.* 2005; 72: 239-261.
- [10] Blau H, Nussaffi H, Fink G, Kaye C. Effects of an intensive 4 week summer camp on cystic fibrosis: Pulmonary function, exercise tolerance and nutrition. *Chest.* 2002; 121: 117-1122.

- [11] Gomez F. Desnutrición. *Salud Pública de México*. 2003; 45: 576-582.
- [12] Corey M, Edwards L, Levison H. Longitudinal analysis of pulmonary function decline in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1997; 131: 809-814.
- [13] Colombo C, Battezzati A. Growth failure in cystic fibrosis: A true need of anabolic agents. *J. Pediatr*. 2005; 146: 303-305.
- [14] Ferkol T, Rosenfeld M, Milla CE. Cystic fibrosis pulmonary exacerbations. *J Pediatr*. 2006; 148: 259-264.
- [15] Smyth RL. Diagnosis and management of cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 2005; 90: ep1-ep6.
- [16] Lezana JL. Fibrosis quística: Guías clínicas para el diagnóstico y tratamiento. Intersistemas. 2008; 103 p.
- [17] Peterson ML, Jacobs DR, Milla CE. Longitudinal changes in growth parameters are correlated with changes in pulmonary function in children with cystic fibrosis. *Pediatrics* 2003;112: 588 – 92.
- [18] Corey M, McLaughlin FJ, Williams M, et al. A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *J Clin Epidemiol* 1988;41:583 – 91.
- [19] Konstan MW, Butler SM, Wohl ME, et al. Growth and nutritional indexes in early life predict pulmonary function in cystic fibrosis. *J Pediatr* 2003;142:624–30.
- [20] Beker LT, Russek-Cohen E, Fink RJ. Stature as a prognostic factor in cystic fibrosis survival. *J Am Diet Assoc* 2001;101:438–42.
- [21] Hart N, Tounian P, Clement A, et al. Nutritional status is an important predictor of diaphragm strength in young patients with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1201–6.
- [22] Baumgartner RN, Roche AF, Himes JH. Incremental growth tables: supplementary to previously published charts. *Am J Clin Nutr* 1986;43:711– 22.
- [23] Dodge J. Cystic fibrosis: nutritional consequences and management. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006; 20: 531-46
- [24] Lai HJ, y col. Classification of nutritional status in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2006; 6: 422-7.

16. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El estudio se limita solo a los pacientes de edad pediátrica mayores de 4 años y menores de 18 años de edad, ya que en pacientes menores es complicada la realización de espirometría por su falta de colaboración, así como la dificultad para seguir instrucciones específicas durante el procedimiento; en el caso contrario los pacientes mayores de 18 años ya son considerados como adultos.

La población estudiada solo se centraliza al Hospital Infantil de México Federico Gómez, sin embargo, para tener una muestra más significativa sería necesario incluir a otros centros especializados con la finalidad de establecer un estudio que puede extrapolarse a la población latinoamericana de pacientes pediátricos que padecen fibrosis quística.

El estudio realizado solo se realiza en un periodo de tiempo determinado por las condiciones de la misma, sin embargo, puede darse un seguimiento, con la finalidad de establecer el comportamiento de los pacientes de acuerdo a circunstancias específicas y determinar de esa manera las variaciones en cuanto al funcionamiento pulmonar y su estado nutricional.

17. ANEXOS

Tabla 1. Medidas de Tendencia Central y Dispersión de los datos cuantitativos.

n=69	Mínimo	Máximo	Rango	Media \pm DE	Varianza	Distribución (Valor p)
Peso (g)	6.70	66.50	59.8	28.65 \pm 15.10	228.21	0.27
Talla (cm)	70	173.5	103.50	128.45 \pm 25.71	661.16	0.63
Peso/Edad	38	107.8	69.80	76.12 \pm 15.08	227.47	0.81
Talla/Edad	60.3	99.70	39.40	91 \pm 6.88	47.39	0.25
Peso/Talla	57.70	115.10	57.40	89.48 \pm 12.13	147.22	0.19
IMC	10.20	22.40	12.20	15.94 \pm 2.87	8.25	0.18
FEV1	22	99	72	71.26 \pm 17.03	290.07	0.13

Tabla 2. Frecuencias de las variables cualitativas evaluadas en los pacientes con Fibrosis Quística.

	N=69	Frecuencias	Porcentaje
Peso/Edad	Normal	13	18.8
	Leve	21	30.4
	Moderado	25	36.2
	Severo	10	14.6
Talla/Edad	Normal	22	31.9
	Leve	22	31.9
	Moderado	15	21.7
	Severo	10	14.5
Peso/Talla	Normal	37	53.6
	Leve	17	24.6
	Moderado	9	13.0
	Severo	6	8.8
IMC	Desnutrición	23	33.3
	Normal	45	65.2
	Sobrepeso	1	1.5
FEV1	Baja	40	58

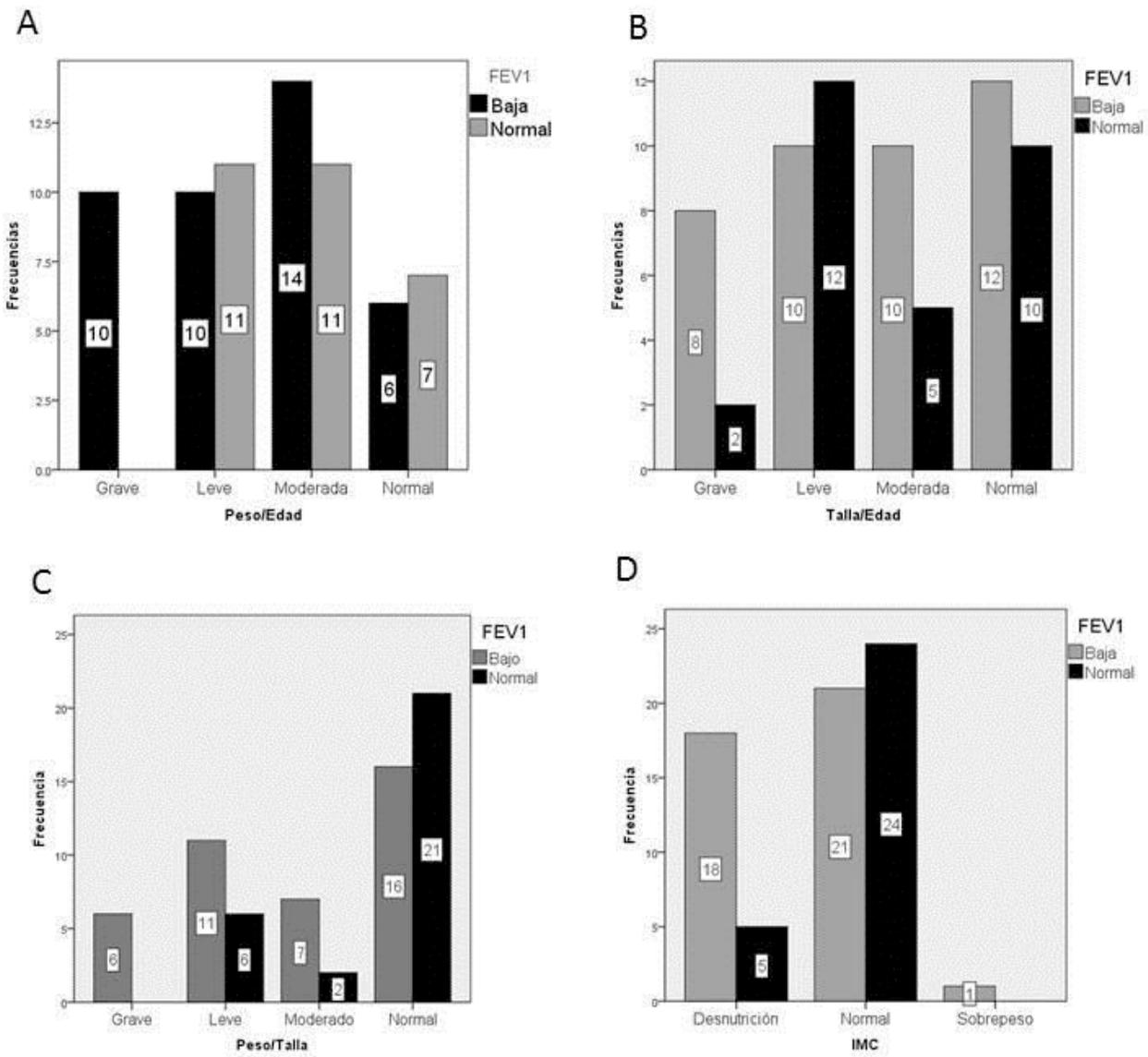


Figura 1. Gráficos de asociación entre la FEV1 y los parámetros nutricionales evaluados. A) FEV1-Peso/Edad ($p < 0.05^*$), B) FEV1-Talla/Edad ($p > 0.05$), C) FEV1-IMC ($p < 0.05^*$), D) FEV1-Peso/Talla ($p < 0.05$). * Significancia estadística.

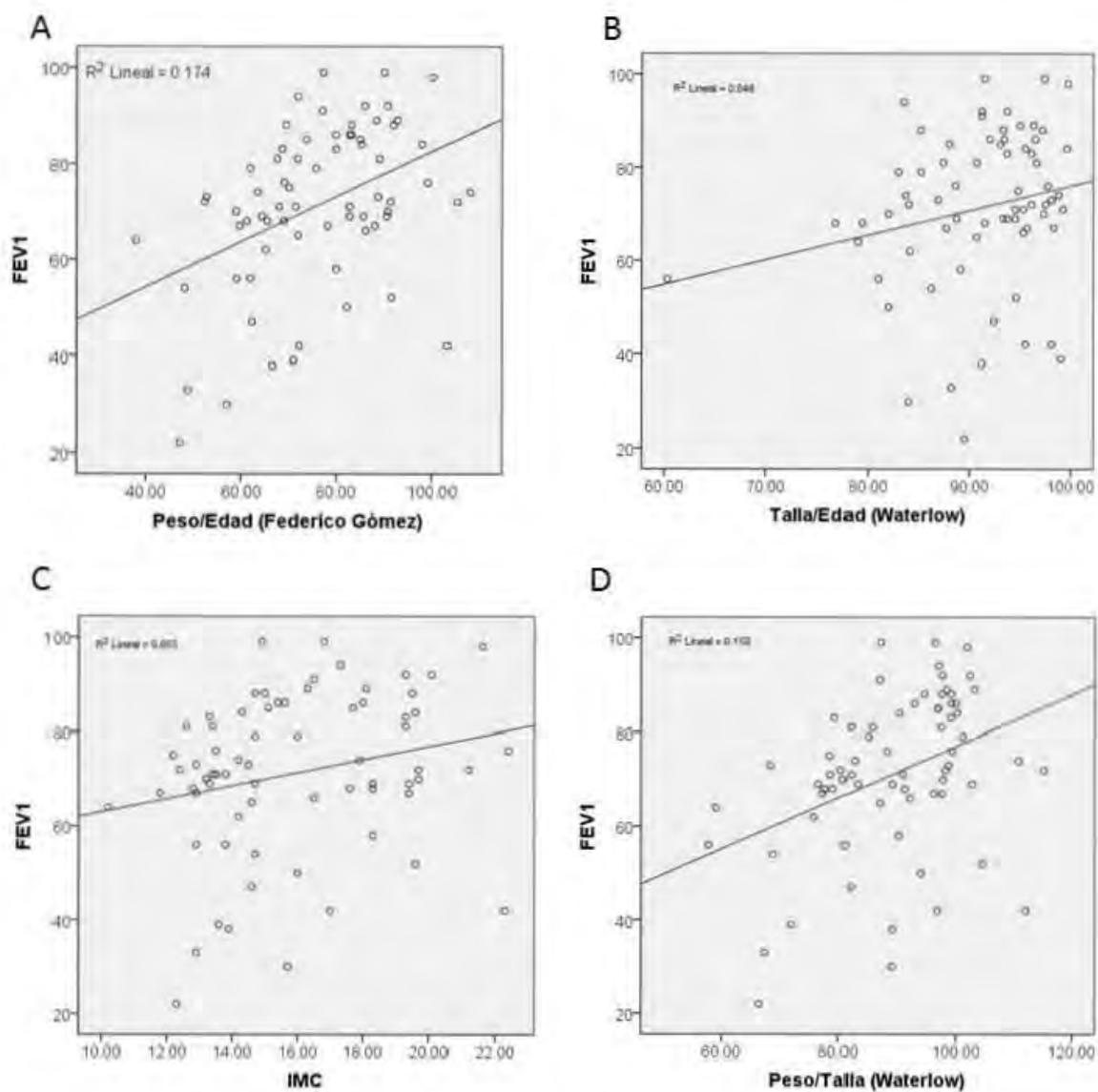


Figura 2. Gráficos de dispersión que muestran la correlación entre la FEV1 y los diversos parámetros nutricionales de los pacientes estudiados. A) FEV1-Peso/Edad

($p < 0.05$), B) FEV1-Talla/Edad ($p \leq 0.05$), C) FEV1-IMC ($p < 0.05$), D) FEV1- Peso/Talla ($p < 0.05$).

Tabla 6. Contrastes de las 3 mediciones de la FEV1 evaluadas en los niños con fibrosis quística

(I)TIEMPO	(J)TIEMPO	Diferencia de medias (I-J)	Error típ.	Sig. ^a	Intervalo de confianza al 95 % para la diferencia ^a	
					Límite inferior	Límite superior
Valoración 1	Valoración 2	.330	.912	1.000	-1.903	2.563
	Valoración 3	-2.007	1.076	.198	-4.641	.628
Valoración 2	Valoración 1	-.330	.912	1.000	-2.563	1.903
	Valoración 3	-2.337 [*]	.897	.033 [*]	-4.535	-.139
Valoración 3	Valoración 1	2.007	1.076	.198	-.628	4.641
	Valoración 2	2.337 [*]	.897	.033 [*]	.139	4.535

Basadas en las medias marginales estimadas.

a. Ajuste para comparaciones múltiples: Bonferroni.

*. La diferencia de medias es significativa al nivel .05.