



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

***ESTADO NUTRICIONAL AL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE  
PACIENTES CON FIBROSIS QUISTICA EN EL INSTITUTO  
NACIONAL DE PEDIATRIA.***

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
**ESPECIALISTA EN PEDIATRIA**

PRESENTA:

**DRA. NANCY LILIANA BARRIOS JUAREZ**

TUTOR:

**DR. FRANCISCO CUEVAS SCHACHT**

ASESOR METODOLOGICO:

**DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA  
FIS.MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO**



CIUDAD DE MÉXICO, 2017



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.

**ESTADO NUTRICIONAL AL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE PACIENTES  
CON FIBROSIS QUISTICA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA.**



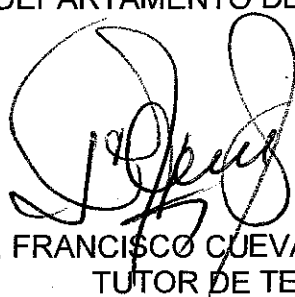
DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA.  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE  
ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA.



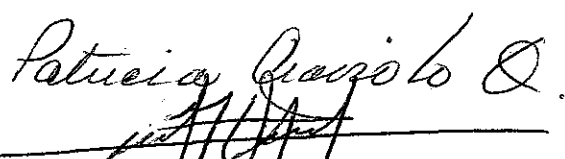
DR. JOSÉ NICOLÁS REYNES MANZUR.  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA.



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO.  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO.



DR. FRANCISCO CUEVAS SCHACHT  
TUTOR DE TESIS



DRA. PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA  
FIS. MAT. FERNANDO GALVÁN CASTILLO  
ASESOR METODOLOGICO

## INDICE

ANTECEDENTES.....	03
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	17
JUSTIFICACIÓN.....	18
OBJETIVOS.....	18
MATERIAL Y MÉTODOS.....	19
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	21
RESULTADOS.....	21
DISCUSIÓN.....	23
CONCLUSIONES.....	24
BIBLIOGRAFÍA.....	25
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	26

## ANTECEDENTES

### **Definición**

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad hereditaria, multisistémica, de carácter autosómico recesivo, originada como resultado de mutaciones en un gen ubicado en el brazo largo del cromosoma 7 (región 7q.31), el cual codifica para una proteína conocida como factor regulador de conductancia transmembranal (CFTR), y donde la disfunción de esta proteína provoca alteración del transporte iónico en la membrana apical de las células epiteliales. Su funcionamiento defectuoso ocasiona una alteración del transporte de cloro y sodio en las células secretoras epiteliales, lo que da lugar a la aparición de manifestaciones clínicas multisistémicas, de las que las más relevantes son las del tracto respiratorio (afección pulmonar progresiva) y del sistema digestivo (insuficiencia pancreática y hepatopatía), sin olvidar otras como la deshidratación por pérdida de iones por el sudor o la infertilidad masculina por atresia o ausencia de los conductos deferentes. En México hasta antes de 1980 se consideraba una enfermedad inexistente o muy poco frecuente. Las publicaciones nacionales eran escasas y de casos aislados. En 1980 López Corella reportó 32 casos de FQ en 3 260 autopsias consecutivas practicadas en niños mexicanos. Únicamente siete de estos casos fueron diagnosticados en vida. Actualmente y como resultado de un mejor conocimiento de la fisiopatología del CFTR, mejores formas de tratamiento, el reconocimiento de diversos grados de afección y la prevención de sus complicaciones, los pacientes afectados tienen una supervivencia promedio superior a los 35 años en los países desarrollados. En México y Latinoamérica, sin embargo, las expectativas de supervivencia a inicios de la década de 1990 alcanzaban los nueve años en promedio. Hoy en día con la aparición de nuevas terapias y un mejor control del padecimiento, la supervivencia promedio de un paciente con FQ en México es de 18 años.

La Fibrosis quística (FQ) es una enfermedad que refleja la evolución de la medicina a lo largo de las últimas décadas, desde la delimitación clínica de una nueva entidad nosológica en 1938, al conocimiento profundo de su etiología, sustrato patológico y fisiopatología. Su historia natural también ha evolucionado, desde un proceso letal en los primeros años de vida, a ser considerada actualmente como una enfermedad crónica con la esperanza de un tratamiento definitivo.

La primera descripción clínica de FQ se atribuye a Dorothy Andersen quien en 1938 publicó una detallada revisión de sus características clinicopatológicas, incluyendo su asociación con el íleo meconial. En el año 1938 publicó una detallada revisión de sus características clinicopatológicas, incluyendo su asociación con el íleo meconial. En el año 1945 Farber propuso en término de mucoviscidosis, al observar en estudios anatomopatológicos el defecto en las

secreciones glandulares mucosas que ocasionan obstrucción y pérdida de la función en los distintos órganos afectados, pero fue hasta el año 1953 en que di Sant'Agnese descubrió que los niveles de sodio y cloro en sudor se encontraban elevados en individuos con esta enfermedad y, posteriormente, en el año 1959 Gibson y Cooke describieron la prueba de inducción del sudor mediante iontoforesis cuantitativa con pilocarpina y la titulación de cloro como el método estándar para diagnóstico de FQ.

Cuando la FQ fue inicialmente descrita, se consideró como una enfermedad rara e invariablemente fatal en el curso de la infancia. En la actualidad y como resultado de un mejor conocimiento de la fisiopatología de CFTR, mejores formas de tratamiento, el reconocimiento de diversos grados de afección y la prevención de sus complicaciones, los pacientes afectados tienen una supervivencia promedio superior a los 35 años en países desarrollados. En México y Latinoamérica, sin embargo, las expectativas de supervivencia a inicios de la década de los años noventa alcanzan los 9 años en promedio. Hoy en día con la aparición de nuevas terapias y un mejor control de un paciente con FQ en México es de 18 años.

## **Epidemiología**

En México y Latinoamérica, sin embargo, las expectativas de supervivencia a inicios de la década de 1990 alcanzaban los nueve años en promedio. Hoy en día con la aparición de nuevas terapias y un mejor control del padecimiento, la supervivencia promedio de un paciente con Fibrosis Quística en México es de 211.0 meses (IC 95% 201.6 a 220.7 Archivos de la Asociación Mexicana de Fibrosis Quística). Es una enfermedad que predomina en la raza caucásica; sin embargo, se ha descrito en todos los grupos étnicos. En Europa central y occidental la incidencia estimada es de uno por cada 2000 a 2600 nacidos vivos. En Estados Unidos la frecuencia varía de uno en 1900 a 2500 nacidos vivos. Estudios más recientes por tamiz neonatal sugieren una incidencia ligeramente menor, de uno por cada 3500 nacidos vivos. La incidencia de Fibrosis Quística tiene amplias variaciones, sobre todo en grupos no caucásicos; tal es el caso de la población afroamericana, donde la incidencia es de uno en 15 300 nacidos vivos, aun más baja en la población oriental de Hawaii de uno en 90 000. La frecuencia con que se presenta en la población hispana que radica en Estados Unidos es de 1 por 9000 nacidos vivos. En México no existen datos estadísticos certeros, ya que la Fibrosis Quística se ha considerado como una enfermedad "rara"; sin embargo, López Corella, en 1980, documentó 32 casos de Fibrosis Quística en 3260 necropsias consecutivas efectuadas en niños mexicanos, para una incidencia de 0.98% en esta serie. En las décadas de 1960 y 1970 solo se informaron casos aislados del padecimiento. En 1974, Armendares y colaboradores hicieron referencia de Fibrosis Quística como el padecimiento autosómico recesivo más frecuente en 3421 necropsias. Orozco y colaboradores recientemente publicaron el establecimiento del patrón genotípico (mutación) predominante, así como la identificación de nuevas mutaciones del gen de Fibrosis Quística en la población mexicana.

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

### **Fisiopatología**

FQ es una enfermedad provocada por anomalías en el transporte iónico, incluyendo una conductancia reducida del cloro (Cl) transepitelial y un incremento en la tasa basal de absorción de sodio (Na). Normalmente el canal CFTR localizado en el conducto glandular es capaz de reabsorber Cl del sudor, un CFTR mutado será incapaz de cumplir con esta función; ello constituye la principal alteración fisiopatológica en FQ, mediante el cual se eliminan grandes cantidades de Cl y Na a través del sudor. El defecto es capaz de provocar incluso alteraciones hidroelectrolíticas que en un momento pueden poner en riesgo la estabilidad cardiocirculatoria del paciente.

La enfermedad pulmonar crónica es la mayor causa de morbimortalidad en el paciente con FQ. Las mutaciones del gen CFTR resultan en una secreción epitelial de Cl dependiente de AMP cíclico alterado y un incremento en la absorción de Na en el epitelio de la vía aérea. Se ha pensado que la inflamación de la vía aérea en pacientes con FQ es resultado de una respuesta a la infección; sin embargo, los diferentes estudios han demostrado que tanto la inflamación como la infección son eventos tempranos en el curso de la enfermedad pulmonar, presentes incluso en niños sin sintomatología pulmonar clínicamente evidente.

En FQ existe un transporte anormal de electrolitos en la membrana apical de las células epiteliales, con una conductancia transepitelial de Cl reducida y un incremento en el ritmo basal de absorción de Na. Además se ve afectada la liberación de ATP y la expresión de mediadores epiteliales de inflamación (RANTES, IL-8, IL-10 y óxido nítrico). La evidencia actual sugiere que la depleción del volumen del líquido que recubre la superficie epitelial con la consecuente adhesión de placas de moco en la superficie de la vía aérea, inicia la compleja cascada de eventos que culminan en infección crónica, bronquiectasias y falla respiratoria.

La enfermedad digestiva en FQ es, después de la afección respiratoria, la causa más importante de morbilidad, sobre todo en pacientes menores de seis años con insuficiencia pancreática exócrina, representando la principal causa de desnutrición. El epitelio intestinal regula el transporte de nutrientes, electrolitos y agua. La proteína CFTR presente en la membrana luminal del enterocito es crucial en este proceso. La disfunción de CFTR ocasiona un bloqueo en la secreción de Cl con aumento en la absorción de Na y Na unido a nutrientes. El resultado es una

deshidratación del contenido luminal, lo cual contribuye a muchas de las manifestaciones gastrointestinales de la enfermedad, incluyendo íleo meconial y el síndrome de obstrucción intestinal distal. La insuficiencia pancreática exocrina es la manifestación más común de la enfermedad gastrointestinal en FQ. La manifestación más temprana en FQ está relacionada a la insuficiencia pancreática exocrina, presente en aproximadamente 85% de los pacientes.

El CFTR es una glicoproteína (péptido) que funciona como un canal de cloro (Cl) dependiente de AMP cíclico en la membrana apical de las células epiteliales y pertenece a la familia de proteínas transportadoras de membrana. Esta formada por dos dominios transmembranales (TM1 y TM2), cada uno de los cuales atraviesa seis veces la doble membrana lipídica de la membrana celular, los cuales sirven para anclar la proteína. Dos sitios de unión ATP (NBF1, NBF2) y un dominio regulador (R) con múltiples sitios de fosforilación (nueve en total), dependientes de AMP cíclico y que controla la actividad del canal.

La expresión del gen CFTR está altamente regulada en células epiteliales del pulmón, páncreas, intestino, ductos biliares, riñón, glándulas salivales y del sudor, testículo y útero. Cualquiera que sea la mutación de CFTR, cada paciente presenta las siguientes anomalías en distintos grados: 1. Una concentración anormal de iones en las secreciones de las glándulas serosas, manifestado por aumento en la concentración de cloro y sodio en sudor. 2. Un incremento en la viscosidad de las secreciones de las glándulas secretoras de moco, asociada con obstrucción y pérdida secundaria de la función glandular. 3. Un aumento en la susceptibilidad a colonización endobronquial crónica por grupos específicos de bacterias (*Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*).

El CFTR se expresa en el epitelio de los conductos biliares intra y extrahepáticos, así como en la vesícula biliar. Regula la secreción de cloro y sodio a nivel ductal. Las mutaciones del gen CFTR condicionan la ausencia, la baja regulación o la disfuncionabilidad del canal de cloro dependiente de AMPc en el epitelio del ducto biliar, impidiendo la salida de cloro a través de la membrana celular e incluso aumentando la absorción de sodio y agua, lo que provoca alteraciones en la composición, hidratación, consistencia, alcalinidad y libre flujo del líquido biliar en los canalículos, contribuyendo a la patogenia de las lesiones hepáticas observadas en el paciente con FQ. Si bien todos los pacientes con FQ tienen un CFTR anormal, no todos los pacientes desarrollan enfermedad hepática.

La patogenia de la enfermedad hepática crónica en FQ culmina con una lesión característica, consistente en una cirrosis biliar focal. El gasto de sales biliares permanece normal o ligeramente reducido en pacientes con FQ, aunque el volumen biliar total está disminuido de manera significativa. Se genera una alta concentración de sales biliares dentro de los conductos intrahepáticos, la obstrucción ductal parcial o completa provoca reflujo de ácidos biliares exponiendo al hepatocito a altas concentraciones de ácidos lipolíticos en potencia tóxicos. Factores anatómicos, así como mutaciones del gen CFTR, medio



ambiente, tipo de alimentación, genes modificadores y mecanismos inmunológicos han sido relacionados con la patogenia de la enfermedad hepática en FQ.

Las anomalías en la viscosidad del moco en pacientes con FQ al parecer son resultado de los cambios en el transporte iónico del epitelio respiratorio y en el túbulo de las glándulas submucosas secretoras de moco. Como resultado de estas anomalías se incrementa la osmolaridad del líquido periciliar y la viscosidad de las secreciones en las glándulas mucosas. La causa de esta alteración iónica en el movimiento del Cl está relacionada con las mutaciones de CFTR, el cual en condiciones normales parece también regular la actividad de otros canales iónicos, incluida la vía del Na. El CFTR normal funciona como un regulador de los canales de Na y Cl dependientes de AMP cíclico en la membrana apical de las células epiteliales, estableciendo un balance entre la absorción de Na y la secreción de Cl y HCO<sub>3</sub>, para hidratar en forma adecuada la superficie de las vías aéreas.

Aproximadamente 80% de todos los casos de FQ están constituidos por mutaciones que afectan la unión de las proteínas chaperonas, lo que evita la salida de CFTR del retículo endoplásmico, convirtiéndolo en sustrato para su degradación. En el caso de la mutación  $\Delta$  F508 la proteína CFTR recién sintetizada no logra alcanzar su forma madura, por lo que es degradada en el retículo endoplásmico (mutación  $\Delta$  F508). Las mutaciones de CFTR, pueden alterar su función en las células epiteliales en varias formas, desde una pérdida completa de la proteína, hasta su expresión en la superficie celular con una pobre conductancia para el Cl. Los defectos funcionales de la proteína CFTR en las células epiteliales se han agrupado en cinco clases y en ellas se pueden incluir la mayoría de las más de 1 900 mutaciones descritas.

- Clase I. Mutaciones que producen una terminación prematura de la transcripción del ARN mensajero, resultando en una proteína truncada que no alcanza el retículo endoplásmico, inestable o que no se expresa, corresponden a 5% de las mutaciones del CFTR descritas en pacientes con FQ. Las mutaciones G542X, R553X y W1282X, son un ejemplo y provocan un fenotipo grave.
- Clase II. Son mutaciones de las llamadas sin sentido, causadas por una alteración en el acoplamiento de la proteína en el retículo endoplásmico donde es atrapada y degradada en forma prematura sin poder alcanzar la membrana apical celular. Los ejemplos son  $\Delta$  F508 y N1303K, también consideradas como fenotipo grave.
- Clase III. Son mutaciones que afectan primariamente los dos dominios de unión a nucleótidos de proteína CFTR (NBF1 y NBF2), la proteína alcanza la membrana celular pero no hay una regulación adecuada por niveles anormalmente bajos de adenosina trifosfato (ATP), esencial para iniciar el proceso de apertura del canal de Cl. Ejemplos son la G551D y las S549N.
- Clase IV. La proteína CFTR llega a la membrana celular y el canal de cloro puede ser activado, pero existe una disminución en la conductancia para

este ión, debido a una alteración en los dominios transmembranales para anclaje (TM1 y TM2). Las mutaciones R347P, R117H, A455E, R334W las cuales provocan un fenotipo leve con suficiencia pancreática.

- Clase V. Estas mutaciones resultan en una disminución en la cantidad de proteína funcional debido a un acoplamiento anormal o alternativo, de manera que se producen pequeñas cantidades de proteína y por lo tanto se expresan con un fenotipo leve y suficiencia pancreática. Ejemplo es la mutación 3849+10kbC-T.
- Clase VI. Mutaciones que alteran la estabilidad de la proteína CFTR madura en la membrana apical.

Estos cinco mecanismos de disfunción del CFTR fueron establecidos para entender mejor las bases moleculares de las alteraciones epiteliales en FQ, establecer relaciones genotipo-fenotipo y el desarrollo de nuevos tratamientos dirigidos a clases específicas de mutaciones.

### **Genética**

Es una enfermedad que se transmite con carácter autosómico recesivo, de modo que un individuo portador o heterocigoto es aquel que tiene un alelo CFTR normal y un alelo CFTR mutado, son asintomáticos, lo cual implica que una copia normal del gen CFTR es suficiente para proteger contra la enfermedad. Cuando dos individuos heterocigotos (portadores) procrean hijos, las posibilidades para cada embarazo serán:

- a) 25% de heredar dos alelos con el defecto en el gen CFTR y por lo tanto estos individuos desarrollarán el fenotipo del padecimiento.
- b) 25% de probabilidades de heredar dos alelos no mutados (sin el defecto en el gen CFTR), siendo estos individuos sanos; no portadores, no enfermos.
- c) 50% de probabilidades de heredar solamente uno de los alelos con el defecto en la proteína CFTR, en estas circunstancias, el individuo será portador.

La clonación y secuenciación del gen de FQ en el año 1989 permitió identificar en el brazo largo del cromosoma 7 (región q31) un gen de 250 Kb de ADN genómico (250 000 pares de bases), constituido por 27 exones e igual número de intrones, que transcribe para un ARNm de 6.5 Kb, el cual codifica para una proteína de 1480 aminoácidos conocida como regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR). La secuencia del ADN en el gen de FQ demostró la ausencia de una tripleta de bases que codifican para una fenilalanina en la posición 508 de la proteína CFTR, esta mutación, conocida como Delta F508 ( $\Delta$  F508) se observa en 70% de la población caucásica con FQ. Sin embargo, se han descrito más de 1 900 mutaciones del gen CFTR, las cuales están asociadas con diferentes formas fenotípicas o expresión de la enfermedad.

Menos de 30 de estas mutaciones se han reportado con una frecuencia mayor a 0.1% de los alelos identificados, el resto son mutaciones extremadamente raras y con frecuencia limitadas a uno o dos individuos, o bien se han descrito en grupos étnicos específicos (G551D en francocanadienses, W1282X en judíos asquenazi). La frecuencia de la mutación  $\Delta$  F508 en una muestra de pacientes mexicanos con FQ reportada por Orozco y colaboradores, fue de 40.72% seguida de la G542X (6.18% de los alelos), la  $\Delta$  I507 y la S549N en 2.57% cada una y finalmente la N1303K, presente en 2.06% de los 194 alelos estudiados. En este mismo estudio se demostró que, con el análisis de 34 diferentes mutaciones, se identificaron solamente 74.58% de los cromosomas para FQ en nuestra población.

### **Diagnóstico**

Fibrosis Quística (FQ) es una enfermedad multisistémica que suele iniciar sus síntomas en los primeros años de vida y cuyos criterios diagnósticos clásicos se relacionan con elevación de los niveles de cloro en sudor, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia pancreática exócrina e historia familiar positiva. Para realizar el diagnóstico es necesario, en la mayoría de los casos, una prueba en sudor positiva más uno de los otros criterios.

La fibrosis quística es una enfermedad provocada por anomalías en el transporte iónico, incluyendo una conductancia reducida del cloro transepitelial y un incremento en la tasa basal de absorción de sodio. Normalmente el canal CFTR localizado en el conducto glandular es capaz de reabsorber el cloro (Cl) del sudor, sin embargo, un CFTR mutado será incapaz de cumplir con esta función, ello constituye la principal alteración fisiopatológica en FQ, mediante la cual se eliminan grandes cantidades de Cl y sodio (Na) a través del sudor. El defecto es incluso capaz de provocar alteraciones hidroelectrolíticas que en un momento pueden poner en riesgo la estabilidad cardiovascular del paciente. La alcalosis hipoclorémica persistente, puede ser consecuencia del defecto en la secreción de electrolitos.

Aunque actualmente se conocen bien las bases genéticas de la enfermedad, el diagnóstico de FQ se basa en criterios clínicos (fenotipo) sugestivos o antecedente familiar y se corrobora al demostrar disfunción del CFTR por uno de los siguientes métodos.

1. Dos pruebas de sudor en días alternos, realizadas por iontoforesis con pilocarpina por método de Gibson y Cooke, donde debe demostrarse elevación en los niveles de cloro por titulación.
2. Identificación de la mutación en ambos alelos.
3. Incremento en la diferencia en el potencial transepitelial de la membrana nasal.

Por otro lado, el diagnóstico neonatal a través del tamiz metabólico ampliado permite un diagnóstico temprano, antes de que aparezcan síntomas clínicos.

Examen de sudor (Método de Gibson y Cooke): la determinación de Cl en sudor por el método de iontoforesis cuantitativa con pilocarpina es considerado como el estándar de oro y el método bioquímico más concluyente para confirmar el diagnóstico de FQ. Consiste en introducir una cantidad conocida de pilocarpina en la piel a través de una pequeña corriente eléctrica de 5mA (iontoforesis) durante 5 minutos, a fin de estimular las glándulas del sudor. En el siguiente paso se obtiene de forma aislada y sin contacto con el medio ambiente, una muestra de sudor de entre 5 y 100 mg por el método de Gibson y Cooke o bien 15 microlitros por el sistema de recolección de sudor Macroduct. En un tercer paso, se determina la concentración de Cl de la muestra por titulación (clorimetría). Los resultados se interpretan de la siguiente forma:

- a. Valores de Cl en sudor menores a 40 mmol/L de cloro descartan el diagnóstico.
- b. Valores entre 40 y 59 mmol/L de cloro son dudosos.
- c. Un resultado mayor a 60 mmol/L de cloro confirma el diagnóstico.

Un resultado positivo requiere de un segundo análisis confirmatorio, 99% de los sujetos homocigotos para el gen de FQ tienen concentraciones de cloro mayores a 60 mmol/L y 2% de los pacientes con FQ presentan un cuadro atípico con niveles de cloro en sudor normales. Cuando el procedimiento se realiza de forma correcta, el examen del sudor es extremadamente confiable (sensibilidad > 95%). En aquellos casos en que los resultados sean dudosos, deberá repetirse el estudio. Cuando persiste con la duda o hay resultados negativos en un paciente con cuadro clínico sugestivo de FQ, deberá considerarse el caso como atípico y recurrir a estudios alternativos para tratar de establecer el diagnóstico mediante las siguientes pruebas.

- a. Microbiología del tracto respiratorio
- b. Pruebas de función respiratoria
- c. Rx de tórax y tomografía computada en búsqueda de bronquiectasias
- d. Evaluación de los senos paranasales mediante rayos x, tomografía computada en búsqueda de bronquiectasias
- e. Valoración cuantitativa de la función pancreática
- f. Estudio de mutaciones (biología molecular)
- g. Evaluación del tracto genital masculino
- h. Determinación de inmunoglobulinas séricas (IgG alta)
- i. Pruebas de función hepática, colesterol sérico y gamma-glutamil transpeptidasa (GGT)
- j. Diferencia de potencial de membrana nasal

### **Características Clínicas**

El fenotipo en FQ está caracterizado por un amplio rango de anormalidades que involucran varios órganos y sistemas. Pueden estar presentes desde etapas muy tempranas de la vida y persistir a lo largo de ella, síntomas intermitentes o desarrollo tardío de estos, la mayoría de los casos de FQ se presentan con la tríada clásica de: 1) Enfermedad pulmonar obstructiva progresiva crónica con

infección por patógenos respiratorios en una secuencia dependiente de la edad. 2) Insuficiencia pancreática exócrina y 3) Elevación en los niveles de Cl y Na en sudor. Es una enfermedad pleomórfica, por lo que los síntomas iniciales y edad de presentación pueden variar ampliamente de un individuo a otro.

Algunos pacientes experimentan, independiente de un diagnóstico temprano y tratamiento apropiado, una rápida progresión de su enfermedad pulmonar, mientras que otros tendrán un curso más favorable y alcanzan la vida adulta. Es imposible predecir el desarrollo y progresión de FQ en un paciente incluso cuando se conoce la mutación precisa.

La enfermedad respiratoria en pacientes con FQ está caracterizada por acumulación de secreciones espesas, provoca afección de la vía aérea pequeña y las glándulas submucosas, posteriormente en etapas más tardías de la enfermedad afecta el intersticio pulmonar así como espacios alveolares. Los pulmones, incluidas las glándulas mucosas, son histológicamente normales al nacimiento, se ha documentado en ellos un incremento en el diámetro acinar de las glándulas mucosas traqueales, lo que provoca la presencia de tapones mucosos en etapas tempranas de la vida.

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad pulmonar en FQ son variables en su edad de inicio, intensidad y forma de presentación. Rara vez manifestarán síntomas respiratorios durante el periodo de recién nacido, los menores de 6 meses ya pueden mostrar taquipnea, sibilancias, incremento del trabajo respiratorio, sobredistensión del tórax y tos intermitente. Durante los primeros dos años de vida es cuando inicia la infección bacteriana asociada con una extensa respuesta neutrofílica, localizada principalmente en los espacios peri y endobronquiales.

En la edad preescolar, la mayoría de los pacientes presentan síntomas respiratorios, falla de crecimiento y evacuaciones anormales. En este proceso se inicia una dilatación bronquiectásica de la vía aérea, secundaria a la proteólisis y condrólisis del tejido de sostén de las vías aéreas. En la medida que aumenta el daño pulmonar, la tos se hace progresiva, productiva, con remisiones y exacerbaciones, taquipnea y tiraje. Los pacientes con enfermedad leve, probablemente tendrán tos sólo durante las exacerbaciones y conforme la enfermedad progresa, se presenta en forma diaria y asociada con un incremento en la producción de esputo. Los pacientes experimentan un incremento progresivo de disnea, disminución de tolerancia al ejercicio, respiración acortada y superficial.

Durante la etapa escolar, 95% de los casos tendrá síntomas y signos respiratorios continuos y persistentes, estableciéndose la colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa*. Los signos clínicos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica se caracterizan por un síndrome de supuración pulmonar y las exacerbaciones infecciosas respiratorias son frecuentes, refleja la colonización crónica. Las bronquiectasias a largo plazo condicionan una hipertrofia de la

circulación bronquial y la formación de quistes bronquiales, con la consecuente hipertensión pulmonar.

El epitelio intestinal regula el transporte de nutrientes, electrolitos y agua. La proteína CFTR presente en la membrana luminal del enterocito es crucial. La disfunción de CFTR ocasiona un bloqueo en la secreción de cloro con un aumento en la absorción de sodio y sodio unido a nutrientes. El resultado es una deshidratación del contenido luminal, contribuye a muchas de las manifestaciones gastrointestinales de la enfermedad, incluyendo íleo meconial y síndrome de obstrucción intestinal distal. La insuficiencia pancreática exocrina es la manifestación más común de la enfermedad gastrointestinal en FQ, pero la malabsorción también puede estar originada por la inactivación de enzimas pancreáticas, secundario a hiperacidez y presencia de peptidasas en el intestino superior, degradación de sales biliares y enteropatías asociadas. La manifestación más temprana en FQ esta relacionada con la insuficiencia pancreática exócrina, presente en alrededor de 85% de los pacientes.

En lactantes con insuficiencia pancreática, el daño pancreático parece iniciar *in útero*, manifestado por presencia de taponos mucosos al interior de los conductos acinares pancreáticos y una reducción del volumen acinar. En casos graves el acino está reemplazado por grasa o tejido fibrótico con preservación de tejido endócrino hasta estadios avanzados de la enfermedad. En casos leves la morfología esta preservada, pero la severidad de la alteración histológica y funcional en FQ es variable y tiende a incrementar con la edad. La insuficiencia pancreática se puede presentar como consecuencia de una falla acinar-ductal (insuficiencia primaria) o por una inadecuada señalización neuroendócrina del páncreas exócrino (insuficiencia secundaria). Ambos mecanismos están afectados en FQ. En pacientes con FQ la enfermedad pancreática con obstrucción del conducto, el déficit de ácidos biliares y la enfermedad intestinal, conducen típicamente a malabsorción, presente en 85% de los pacientes con FQ y que no se hace evidente hasta que 90% de la función pancreática se ve afectada.

La fibrosis quística puede presentarse en el periodo neonatal como una obstrucción intestinal (íleo meconial) en 10 a 15% de los casos, asociada o no con peritonitis secundaria a perforación. La radiografía abdominal muestra imagen clásica de "vidrio despulido" o apariencia de burbujas con asas de intestino distendidas sin niveles hidroaéreos así como presencia de microcolon. En todo neonato con íleo meconial debe considerarse el diagnóstico de FQ. La ictericia prolongada en el periodo neonatal puede también ser un primer signo aislado de FQ y se presenta en 50% de los pacientes con íleo meconial. Durante el primer año de vida, las evacuaciones son abundantes y grasosas y se presenta retraso en el crecimiento y grados variables de desnutrición. El niño tiene retraso en el crecimiento, con evacuaciones frecuentes, abundantes, fétidas, pálidas y en ocasiones con grasa macroscópica, las cuales flotan en el agua. Hay poco panículo adiposo, pobre masa muscular y falla en el crecimiento, aun con apetito normal. Algunos niños no presentan un cuadro clínico evidente de malabsorción y esteatorrea, siendo la falla en el crecimiento su única manifestación digestiva.

La insuficiencia pancreática puede desarrollarse en cualquier etapa en la vida de un paciente con FQ, pero en la gran mayoría de los casos ésta es demostrable durante el primer año de vida, además es progresiva. El prolapso rectal puede presentarse como una manifestación inicial de FQ de los pacientes y las deficiencias secundarias de vitaminas liposolubles, en particular A y E, se presentan en pacientes sin tratamiento. El prolapso rectal no es raro como forma de presentación en esta etapa, y cuando se presenta debe sospecharse fuertemente FQ. Ocurre en 25% de los pacientes no tratados, más comúnmente entre el año y los 2 años de edad, siendo menos frecuente después de los 5 años.

El síndrome de obstrucción intestinal distal (SOID) es una condición frecuente en la etapa escolar y sobre todo en mayores de 15 años de edad, se presenta en 10 a 47% de los pacientes y se origina a partir de masas fecales mezcladas con moco espeso, desechos de alimentos y detritus celulares en el lumen intestinal, principalmente a nivel de la válvula ileocecal e íleo terminal, se caracteriza por dolor abdominal recurrente de tipo cólico, constipación y vómito. Los factores predisponentes son dosis bajas de enzimas pancreáticas por indicación médica o por pobre adherencia al tratamiento, incremento demasiado rápido de las enzimas pancreáticas, deshidratación, uso de anticolinérgicos e incluso adicción a opioides.

La manifestación más temprana en FQ puede ser una profunda colestasis secundaria a obstrucción del conducto biliar común con bilis espesa. La infiltración grasa del hígado provoca en ocasiones hepatomegalia masiva y distensión abdominal. La evidencia de cirrosis puede presentarse en cualquier momento de la vida, aunque la edad de presentación más frecuente ocurre en las primeras dos décadas de la vida. El espectro de lesiones hepatobiliares en FQ es amplio, siendo lo más relevante desde el punto de vista clínico, el desarrollo de obstrucción biliar y fibrosis periportal. El mecanismo patogénico se ha atribuido a la concentración de secreción biliar espesa en los conductos biliares intrahepáticos, lo que gradualmente conduce a fibrosis portal y por último a cirrosis.

Otras lesiones hepáticas en pacientes con FQ incluyen colestasis neonatal y esteatosis hepática. La colestasis neonatal ocurre generalmente acompañando al íleo meconial complicado y al uso de nutrición parenteral y esta caracterizada por secreciones espesas eosinofílicas en los ductos biliares portales. La esteatosis hepática está relacionada con desnutrición, deficiencia de ácidos grasos esenciales y otros factores dietéticos. El sangrado por varices esofágicas puede ser una presentación inicial de hipertensión portal y puede ocurrir aún en ausencia de cualquier otro signo de descompensación.

La insuficiencia pancreática se ha reconocido como la mayor característica fenotípica de Fibrosis Quística. Los pacientes sin esteatorrea y que por lo tanto suficientes pancreáticos tienen mejor sobrevida que aquellos insuficientes pancreáticos. La presencia de un fenotipo con suficiencia pancreática se asocia con mutaciones CFTR leves. Se considera que 85 a 90% de los pacientes con FQ

tendrán genotipos relacionados con mutaciones graves, el estado funcional pancreático tiene un fuerte efecto en el pronóstico de la enfermedad, la insuficiencia pancreática requiere de manejo nutricional y tratamiento con enzimas pancreáticas de por vida.

## **Nutrición**

La nutrición es un componente primordial en el manejo de FQ, donde el estado nutricional se encuentra directamente asociado con el estado pulmonar y a la supervivencia de quienes presentan esta enfermedad. Aún no está claro si el bajo peso es consecuencia del deterioro de la función pulmonar, aunque si se han mostrado efectos reversibles en el pulmón al mejorar el estado nutricional. El patrón de crecimiento temprano depende de la edad en la que se diagnóstica FQ y la calidad del tratamiento que reciben posteriormente, a más temprana edad de diagnóstico mejor patrón de crecimiento. Esta velocidad de crecimiento continúa normal si la enfermedad respiratoria se previene o trata de manera oportuna y adecuada. De este modo la prevención y la intervención temprana, oportuna y eficaz son la clave para combatir fallas en el crecimiento y el estado de nutrición, así como para mejorar la calidad y esperanza de vida del paciente.

Las técnicas antropométricas deben ser vigiladas y analizadas con parámetros de crecimiento.

- a) **Peso y talla:** es un índice para expresar la relación entre el peso y la estatura de un individuo. Este índice puede utilizarse para comparar el peso de un niño con otro grupo de niños de su misma talla. La desventaja del P/T es que se limita a una población de determinada estatura por lo que los niños más bajos o altos quedan excluidos y no es intercambiable el P/T con el índice de masa corporal (IMC). El porcentaje de peso ideal como índice del estado de nutrición es deficiente. Por otro lado, el IMC se ha probado válido por su relación con la función pulmonar.
- b) **Índice de masa corporal:** es un índice peso/talla que ajusta el peso del paciente a la edad. Este índice es útil para predecir la alteración nutricional de manera más sensible y eficaz que otras medidas antropométricas convencionales en niños con Fibrosis Quística. Se confirmó una fuerte correlación entre el IMC y el porcentaje de volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1), como marcador de la progresión de la enfermedad. Cuando el IMC de un niño se encuentra en el percentil 50 se asocia con un VEF1 de 90% (80 a 94%). En el año 2002, Cystic Fibrosis Foundation recomendó el IMC como el método ideal de evaluación del paciente con Fibrosis Quística.

Existen dos medidas de composición corporal: Circunferencia mesobraquial y Pliegue cutáneo tricipital, las cuales proveen una evaluación adecuada de las reservas magra y grasa. La deficiencia de masa libre de grasa se ha relacionado con la pérdida de la masa muscular del diafragma, lo que resulta en la disminución del trabajo inspiratorio del pulmón. La disminución de la



densidad ósea es una complicación frecuente en Fibrosis Quística. Los mayores determinantes de una baja densidad mineral ósea son un estado de nutrición deficiente, bajas concentraciones séricas de calcio o fósforo y enfermedad pulmonar grave como marcador de la progresión de la enfermedad. En la actualidad, el tratamiento para la osteopenia u osteoporosis en niños con Fibrosis Quística es con base en optimizar el crecimiento mediante la ingestión de la energía recomendada, vitamina D, vitamina K, calcio y la realización de actividad física.

Las situaciones críticas donde es necesario evaluar al paciente son: a) Los primeros 12 meses después de haberse realizado el diagnóstico de FQ. b) Primer año de vida, en caso de que el diagnóstico haya sido perinatal. c) Periodo de crecimiento prepuberal, niñas de 9 a 16 años de edad, niños de 12 a 18 años. d) Cuando se identifica alteración en el crecimiento, el niño con Fibrosis Quística debe ser monitoreado con más frecuencia en lugar de cada 3 meses. Se identifica mediante:

1. Pérdida de la curva del peso habitual. El bajo peso y baja talla se han observado en niños de 5 a 8 años. El aumento de peso y talla es normal en niños de 9 a 12 años, pero disminuye de los 13 a los 16 años.
2. Índice de Waterlow (peso/talla) menor de 89%; en caso de ser menor de 85% el tratamiento debe ser más agresivo.
3. Disminución de la velocidad de crecimiento.

#### *Factores de alarma*

- a) Detención ponderal
- b) Disminución de porcentaje de peso/talla o disminución del IMC.
- c) Disminución de apetito: reagudización de la afectación respiratoria, cambios en el régimen de vida.
- d) Frecuentes exacerbaciones pulmonares: ocasiona incremento en el gasto energético basal, condicionado por el aumento de trabajo respiratorio, además del mismo proceso infeccioso por producción de interleucinas y otras proteínas de fase aguda.

En niños que no presenten incremento ponderal se debe valorar: exacerbación pulmonar, reflujo gastroesofágico y diabetes relacionada con FQ. La prueba de tolerancia a la glucosa debe considerarse en todo paciente con falla en el crecimiento. También la falta de aumento de peso puede ser ocasionada por enfermedad hepatoiliar y sobrecrecimiento bacteriano. En cuanto a la velocidad de crecimiento, las mediciones seriadas permiten cuantificar incrementos por unidad de tiempo, siendo fundamental el seguimiento de la talla para detectar precozmente un retraso o falla en el crecimiento.

La sociedad Europea de Fibrosis Quística recomienda clasificar la desnutrición en función de los percentiles del IMC (menor al pc 10) para niños de entre 2 y 19 años. Sin embargo, en niños no existen puntos de corte tan claros como en adultos que predicen valores de FEV1 en la espirometría, variando en relación a la edad. Por ello, se recomienda intentar alcanzar y mantener pesos que

correspondan a valores de percentiles de IMC iguales o superiores al 50, que se asociarían también a menor grado de afectación pulmonar. En los pacientes con Fibrosis Quística está indicado realizar una valoración detallada de la dieta habitual al diagnóstico de la enfermedad, de forma anual en el paciente estable y siempre que se produzca pérdida de peso, fracaso del crecimiento o empeoramiento clínico. En el caso de detención del crecimiento en niños (en ausencia de reagudizaciones) se debe aumentar el aporte de grasas y azúcares. Respecto a la antropometría, la medición de pliegues y circunferencias (mínimo el pliegue tricúspital y circunferencia braquial) que servirán para estimar la composición corporal (masa grasa y masa magra).

Las pruebas de función respiratoria que se emplean valoran la fuerza de los músculos ventilatorios se mide mediante la presión inspiratoria máxima (PIM) y la presión espiratoria máxima (PEM). En los pacientes con desnutrición crónica pueden encontrarse disminuidas y mejorar tras intervención nutricional o de rehabilitación.

La desnutrición en pacientes pediátricos con Fibrosis Quística está asociada normalmente a un desequilibrio entre el consumo energético y el gasto calórico. Este desequilibrio está determinado por el aumento de los requerimientos, favorecido a su vez por la infección respiratoria, la disminución de la ingesta y el aumento del gasto energético, debido a las mayores pérdidas, ya que la Fibrosis Quística afecta potencialmente a todos los órganos abdominales con función secretora. La insuficiencia pancreática exocrina (IPE) supone el principal factor individual en la patogénesis de la malabsorción y malabsorción severa. La afectación del páncreas endocrino es una manifestación más tardía del proceso de enfermedad.

Diversos estudios han medido los resultados de la intervención nutricional en la Fibrosis Quística observándose aumentos en la ingesta calórica y los valores de índice de masa corporal (IMC), así como el mantenimiento de la función pulmonar durante el período de tratamiento. Sin embargo, está aceptado que la educación nutricional debe iniciarse pronto si se quiere promover una actitud positiva hacia los patrones de alta ingesta energética. Los planes han de ser individualizados considerando la edad, apetito, estado de enfermedad, estado nutricional, preferencias alimentarias, estilo de vida y situación económica de cada paciente. El seguimiento debe ser regular, ya que una única consulta en el momento del diagnóstico es insuficiente.

En Chile, en el año 2001 se realizó un Consenso Nacional de Fibrosis Quística que ha servido de guía para el manejo integral de estos pacientes, a partir del 2008 está también disponible la Norma Técnica para el manejo nutricional y gastroenterológico de la Fibrosis Quística en Chile. El objetivo del tratamiento nutricional es lograr un crecimiento y desarrollo comparables al de los niños sanos; es notable que aunque en los últimos 15 años los pacientes registrados en la Fundación de Fibrosis Quística (CFF) en EEUU hayan mejorado el promedio de IMC en 5 a 20 puntos percentilares en diferentes edades, mantienen una

declinación después de los 9 años. Dado el impacto del IMC sobre la función pulmonar, el objetivo de la CFF es lograr mantener a estos pacientes sobre el percentil 50 de IMC.

El estado nutricional normal se asocia a mayor sobrevida y a mejor función pulmonar en los pacientes con Fibrosis Quística, a la vez que la desnutrición se asocia a mayor mortalidad, incluso en forma independiente del deterioro de la función pulmonar, propia de la evolución natural de la enfermedad. Por ello, se han desarrollado consensos para optimizar y homogeneizar su tratamiento nutricional, los cuales coinciden en que el enfoque debiera ser anticipatorio, oportuno y eficaz. En forma complementaria, se debe considerar la individualidad de cada niño y de su entorno familiar, a la vez que educar y estimular la autonomía y participación de ambos para favorecer una mejor evolución de la enfermedad y mejorar su calidad de vida.

En conclusión, el aspecto nutricional debe ser una parte integral del tratamiento de los pacientes con Fibrosis Quística. Los requerimientos nutricionales de los pacientes deben revisarse periódicamente para adaptar las pautas a sus cambiantes necesidades clínicas y psicosociales. El seguimiento de dietas variadas y equilibradas es una herramienta imprescindible para la mejora de la calidad y la esperanza de vida de la población.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

En países industrializados donde los sistemas de seguridad social integran centros de atención especializada interdisciplinaria y donde se proporciona íntegramente el tratamiento, la esperanza promedio de vida de un niño que nace actualmente con fibrosis quística, es superior a los 40 años. En México, las expectativas de vida en 1990 eran de solamente 9 años en promedio, hoy en día, gracias a un mejor conocimiento y control del padecimiento, la supervivencia promedio de un paciente con Fibrosis Quística en México es de 211.0 meses (IC 95% 201.6 a 220.7), es decir, que esta población escasamente llega a la mayoría de edad. (Archivos de la Asociación Mexicana de Fibrosis Quística 2011). En México nacen cada año cerca de 400 niños con Fibrosis Quística, lo cual constituye un importante problema pediátrico por la elevada y prematura mortalidad, que caracteriza este padecimiento, así como la deficiente calidad de vida que genera en los enfermos debido a las complicaciones que se presentan. Es por ello, que es importante conocer el estado de salud de manera integral de estos pacientes al diagnóstico para brindar el tratamiento multidisciplinario necesario que permita disminuir el riesgo de comorbilidades y deterioro en calidad de vida de los pacientes con Fibrosis Quística.

Por este motivo se decide realizar esta investigación en nuestro instituto, ya que al ser un centro de referencia de pacientes con fibrosis quística, se presenta la oportunidad de contar con resultados para proveer de un tratamiento integral de esta enfermedad, con un enfoque especial en el estado nutricional de los pacientes al diagnóstico y al tratamiento, determinar la frecuencia de

exacerbaciones de la enfermedad y su pronóstico, por lo que esta tesis tiene como propósito responder a las siguientes preguntas de investigación:

¿Cuál es el estado nutricional de los niños con Fibrosis Quística al diagnóstico de la enfermedad?

¿Cuáles son las características del tratamiento nutricional de los niños del estudio?

## **JUSTIFICACION**

Al revisar la literatura no se encuentran artículos que brinden casuística en nuestra institución, sobre el estado nutricional al diagnóstico y tratamiento nutricional de los pacientes con Fibrosis Quística. Los datos que se encuentran son de otros países, por ejemplo en Chile, en su Consenso Nacional de Fibrosis Quística que ha servido de guía para el manejo integral de estos pacientes, además de que esta disponible la Norma Técnica para el manejo nutricional y gastroenterológico de la Fibrosis Quística también en este mismo país. Esta patología hoy en día a pesar de tratamientos seguidos en guías, continua presentando complicaciones y exacerbaciones de la enfermedad, así como dificultades para conseguir un estado nutricional óptimo, que a la vez incrementa la mortalidad de los pacientes.

Uno de los aspectos pronósticos de los pacientes con Fibrosis Quística en México es el diagnóstico nutricional y su tratamiento. Así, el diagnóstico de los pacientes en el Instituto Nacional de Pediatría nos dará noción en cuanto a los avances en los métodos y programas multidisciplinarios de los pacientes con diagnóstico de fibrosis quística, con el fin de mejorar su calidad de vida, la esperanza de vida a largo plazo, el control de sus comorbilidades y complicaciones y el mejoramiento en el pronóstico en términos generales de la enfermedad.

## **OBJETIVO GENERAL**

- Identificar el estado nutricional al diagnóstico y tratamiento nutricional de los pacientes con Fibrosis Quística en el servicio de Neumología y Cirugía de Tórax del Instituto Nacional de Pediatría en los últimos 5 años.

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- Determinar el estado nutricional al diagnóstico de la Fibrosis Quística.
- Determinar el tratamiento nutricional de los pacientes con Fibrosis Quística.

## MATERIAL Y METODOS

### Clasificación de la investigación:

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo.

### Universo de estudio:

#### Criterios de inclusión:

1. Expedientes de pacientes pediátricos de 0 a 18 años de cualquier sexo.
2. Expedientes de pacientes pediátricos con diagnóstico de Fibrosis Quística y Desnutrición que actualmente estén en tratamiento nutricional en el departamento de Neumología y Cirugía de Tórax del Instituto Nacional de Pediatría.

#### Criterios de eliminación:

1. Expedientes de pacientes pediátricos sin valoración nutricional al ingreso.

#### Métodos:

Se realizará una base de datos de los pacientes con fibrosis quística con diagnóstico y tratamiento en el Instituto Nacional de Pediatría, se revisarán los expedientes clínicos de donde se extraerá la información del estado nutricional al momento del diagnóstico y el tratamiento nutricional.

#### Muestra:

Se realiza muestreo por conveniencia, incluyendo todos los pacientes diagnosticados y tratados en el servicio de Neumología y Cirugía de Tórax del Instituto Nacional de Pediatría.

Variable	Definición conceptual	Tipo y categoría de variable	Escala de medición
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina.	Cualitativa, nominal, dicotómica	Masculino Femenino
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un	Cuantitativa Discontinua	Meses

	individuo		
Peso	Es el volumen del cuerpo expresado en kilo.	Cuantitativa, numérica, continua.	Kilogramos
Talla	La longitud de la planta de los pies a la parte superior del cráneo expresada en centímetros.	Cuantitativa, numérica, continua.	Se expresará en unidades de metros seguidas de centímetros.
índice de masa corporal	Relación entre el peso y la talla que se utiliza frecuentemente para identificar el estado de nutrición.	Cuantitativa, numérica, continua.	Bajo Peso: < 18.5 Peso normal: 18.5 - 24.9 Sobrepeso: 25 - 29.9 Obesidad I: 30 - 34.9 Obesidad II: 35 - 39.9 Obesidad III: > 40
Infecciones Respiratorias	Número de infecciones respiratorias establecido el diagnóstico de fibrosis quística.	Cuantitativa, numérica, continua.	Número de infecciones
Hospitalizaciones	Número de hospitalizaciones por cualquier motivo establecido el diagnóstico de fibrosis quística.	Cuantitativa, numérica, continua.	Número de hospitalizaciones previas.
Estado nutricional al diagnóstico	Es la situación de salud y bienestar, asumiendo que las personas tenemos necesidades nutricionales concretas y que estas deben ser satisfechas.	Cualitativa Ordinal	1: Eutrófico 2: Desnutrición leve aguda 3: Desnutrición leve crónica 4: Desnutrición moderada c/detención del crecimiento 5: Desnutrición moderada s/detención del crecimiento 6: Desnutrición severa crónica compensada 7: Desnutrición severa

			crónica compensada	no
Estado nutricional al año de tratamiento	Es la situación de salud y bienestar, asumiendo que las personas tenemos necesidades nutricionales concretas y que estas deben ser satisfechas.	Cualitativa Ordinal	1: Eutrófico 2: Desnutrición leve aguda 3: Desnutrición leve crónica 4: Desnutrición moderada c/detención del crecimiento 5: Desnutrición moderada s/detención del crecimiento 6: Desnutrición severa crónica compensada 7: Desnutrición severa crónica no compensada	

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se conformará una base de datos en el programa Excel, el cual posteriormente será exportada al paquete estadístico SPSS V.21 con el cual se realizará el análisis descriptivo de las variables del estudio, las cuales se presentarán en gráficos y cuadros.

## RESULTADOS

Se realizó la revisión de expedientes desde el año 2011 al 2016 con el diagnóstico de fibrosis quística en el Instituto Nacional de Pediatría, se tomaron los expedientes que cumplían con el diagnóstico y se realizó la evaluación nutricional al diagnóstico y posterior a un año de tratamiento nutricional en el servicio de Neumología y Cirugía de Tórax de esta institución, con un total de 29 pacientes, encontrando los siguientes resultados.

En la Tabla 1, se presentan las variables descriptivas cualitativas, la muestra estuvo conformada por 17 pacientes del género femenino (58.6%) con una mediana de edad 48 (2-152) meses.

En relación al estado nutricional al diagnóstico de la enfermedad (clasificado por Waterlow y Gómez) el 33.4% se encontraron con desnutrición leve, mientras que el 20.7% se encontraron en desnutrición severa y sólo el 13.8% se encontraron al momento del diagnóstico eutróficos.

En cuanto al estado de nutrición después de iniciado el tratamiento nutricional al cabo de un año, el 41.4% terminó con desnutrición leve, en tanto que el 37.9% terminó en estado nutricional eutrófico.

En cuestión al tratamiento médico y nutricional se observó que del total de la población estudiada sólo el 62.1% tuvo un adecuado apego al tratamiento.

En relación al peso, la media fue 10.147 kilogramos, mientras que la media para la talla e IMC fue de 0.87 y 13.3, respectivamente. El número de infecciones respiratorias en el periodo de tiempo del estudio tuvo una media de 2.14, mientras que el número de hospitalizaciones se encontró con una media de 1.62, los resultados se observan en la Tabla 2.

Tabla 1. Variables Descriptivas Cualitativas		
VARIABLE	FRECUENCIA	PORCENTAJE
<u>Sexo</u>		
Femenino	17	<b>58.6%</b>
Masculino	12	<b>41.4%</b>
<u>Estado nutricional al diagnóstico.</u>		
Eutrófico	4	13.8%
Desnutrición leve aguda	1	3.4%
Desnutrición leve crónica	9	<b>31.0%</b>
Desnutrición moderada con detención del crecimiento	8	27.6%
Desnutrición moderada sin detención del crecimiento	1	3.4%
Desnutrición severa crónica compensada	2	6.9%
Desnutrición severa crónica no compensada	4	13.8%
<u>Estado nutricional al año del diagnóstico.</u>		
Eutrófico	11	37.9%
Desnutrición leve crónica	12	<b>41.4%</b>
Desnutrición moderada con detención del crecimiento	2	6.9%
Desnutrición moderada sin detención del crecimiento	1	3.4%



Desnutrición severa crónica compensada	1	3.4%
Desnutrición severa crónica no compensada	2	6.9%
<u>Apego al tratamiento nutricional</u>		
Si	18	62.1%
No	11	37.9%

VARIABLE	MEDIA	MEDIANA	DESVIACION ESTANDAR	MINIMOS/MAXIMOS
Edad (meses)	54.21	48	51.833	2-152
Peso (kilogramos)	10.147	8.720	8.352	2.030-37.000
Talla (metros)	0.87	0.92	0.32	0.47-1.55
Índice de Masa Corporal (kilogramos/metro 2)	13.3	13.4	2.61	7.9-19.1
Infecciones Respiratorias (número)	2.14	2.0	1.66	0-7
Hospitalizaciones (número)	1.62	1.0	1.17	0-4

## DISCUSIÓN

Los pacientes con diagnóstico de Fibrosis Quística del Instituto Nacional de Pediatría que fueron analizados a través de la recolección de datos en sus expedientes clínicos demuestra que en este grupo la enfermedad es más frecuente en el sexo femenino con un porcentaje del 58.6% sin embargo, este dato no es reproducible, ya que en diferentes series nacionales se han encontrado diferencias en cuanto a los resultados de género.

El diagnóstico se realizó en promedio a los 54 meses de edad, lo que corresponde a 4 años 6 meses, con un retraso en su temprana identificación con importante impacto en la evolución de la enfermedad y presentación de complicaciones respiratorias, digestivas, nutricionales y metabólicas. En este caso el número de hospitalizaciones durante el periodo de estudio tuvo una media de 1.62. Por otro lado, con una media de 2.1 se presentaron las infecciones respiratorias las cuales con diferente grado de severidad ponen al paciente en riesgo de muerte e importante grado de demanda metabólica condicionando un estado nutricional carencial.

Hasta hace pocos años se consideraba que la fibrosis quística se asociaba a malnutrición debido a que prácticamente siempre estaba presente en el momento del diagnóstico y a que la gran mayoría de los pacientes sufría un deterioro en el estado nutricional en el curso de la enfermedad y fallecían muy desnutridos. En nuestra población se encontró un impacto significativo en el peso y talla de los pacientes llevando consigo un importante grado de desnutrición al diagnóstico de la enfermedad, el 31% de los pacientes se encontró con desnutrición crónica leve y el 20.7% con hallazgo de desnutrición crónica severa, sólo el 13.8% se encontraba eutrófico, con peso y talla adecuadas para su edad al momento de la detección de la enfermedad.

El estado nutricional normal se asocia a mayor sobrevida y a mejor función pulmonar en los pacientes con fibrosis quística, a la vez que la desnutrición se asocia a mayor mortalidad, incluso en forma independiente del deterioro de la función pulmonar, propia de la evolución natural de la enfermedad. En relación a estos factores, se encontró que el 41.4% de los pacientes recuperó a desnutrición de intensidad leve y el 37.9% se encontraba eutrófico al cabo de un año de tratamiento nutricional. Con adecuado apego al tratamiento en más de la mitad de la población.

Las características de este trabajo son meramente descriptivas por lo que no pueden realizarse inferencias, sino más bien determinar las características de esta población. Debido a que la recolección de datos tuvo carácter retroelectivo, no está exento de sesgos de mala clasificación y memoria.

Los beneficios de este trabajo tienen mera validez interna para evaluar los resultados del servicio, realizar nuevas hipótesis y estimar cálculos locales de tamaño de muestra para estudios futuros.

## **CONCLUSIONES**

La mejoría en la sobrevida de los pacientes con Fibrosis Quística ha sido consecuencia de la interacción de diferentes factores, como son el manejo del paciente en grupos interdisciplinarios de salud, tales como el Instituto Nacional de Pediatría, la Asociación Mexicana de Fibrosis Quística, por mencionar algunas; el diagnóstico precoz mediante tamizaje neonatal y particularmente, la mejoría del tratamiento nutricional. Se ha asociado con mayor sobrevida de los pacientes, con un incremento en la esperanza de vida importante respecto a décadas previas.

El conocer las características clínicas de los pacientes con Fibrosis Quística nos permite realizar medidas a futuro enfocadas a mejorar los métodos de planeación, control y seguimiento. Así como predecir el comportamiento de manifestaciones pulmonares y extrapulmonares, detectar el estado nutricional asociado a mayor sobrevida y así mejorar la función pulmonar en los pacientes con la enfermedad. En la actualidad se han desarrollado consensos para optimizar y homogeneizar su tratamiento nutricional, los cuales coinciden en que el enfoque debiera ser anticipatorio, oportuno y eficaz.

En forma complementaria, los servicios dedicados a su estudio y tratamiento deberán considerar la individualidad de cada paciente y estimular la autonomía y participación de ambos lados, para favorecer una mejor evolución de la enfermedad y mejorar su calidad de vida. Teniendo como objetivo lograr un crecimiento y desarrollo comparables a los niños sanos.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 352:1992.
2. Ratjen F, Döring G. Cystic fibrosis. *Lancet* 2003; 361:681.
3. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:918.
4. Collins FS. Cystic fibrosis: molecular biology and therapeutic implications. *Science* 1992; 256:774.
5. Drumm ML, Collins FS. Molecular biology of cystic fibrosis. *Mol Genet Med* 1993; 3:33.
6. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989; 245:1066.
7. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 1989; 245:1073.
8. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science* 1989; 245:1059.
9. Bear CE, Li CH, Kartner N, et al. Purification and functional reconstitution of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR). *Cell* 1992; 68:809.
10. Guggino WB, Banks-Schlegel SP. Macromolecular interactions and ion transport in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:815.
11. Johnson LG, Boyles SE, Wilson J, Boucher RC. Normalization of raised sodium absorption and raised calcium-mediated chloride secretion by adenovirus-mediated expression of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in primary human cystic fibrosis airway epithelial cells. *J Clin Invest* 1995; 95:1377.
12. Stutts MJ, Canessa CM, Olsen JC, et al. CFTR as a cAMP-dependent regulator of sodium channels. *Science* 1995; 269:847.
13. Goldman MJ, Yang Y, Wilson JM. Gene therapy in a xenograft model of cystic fibrosis lung corrects chloride transport more effectively than the sodium defect. *Nat Genet* 1995; 9:126.
14. Anderson MP, Berger HA, Rich DP, et al. Nucleoside triphosphates are required to open the CFTR chloride channel. *Cell* 1991; 67:775.
15. Rich DP, Gregory RJ, Anderson MP, et al. Effect of deleting the R domain on CFTR-generated chloride channels. *Science* 1991; 253:205.
16. Mickle JE, Cutting GR. Genotype-phenotype relationships in cystic fibrosis. *Med Clin North Am* 2000; 84:597.
17. De Gracia J, Mata F, Alvarez A, et al. Genotype-phenotype correlation for

- pulmonary function in cystic fibrosis. Thorax 2005; 60:558.
18. McKone EF, Emerson SS, Edwards KL, Aitken ML. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study. Lancet 2003; 361:1671. Decaestecker K, Decaestecker E, Castellani C, et al. Genotype/phenotype correlation of the G85E mutation in a large cohort of cystic fibrosis patients. Eur Respir J 2004; 23:679.
  19. Kerem E. Pharmacological induction of CFTR function in patients with cystic fibrosis: mutation-specific therapy. Pediatr Pulmonol 2005; 40:183.
  20. Turck D, Braegger C, Colombo C, Declercq D. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. Elsevier 2016; 35: 557-577.
  21. McDonald C, Nutrition Screening and Diagnosis with Early, Appropriate Interventions Are Critical Components of Cystic Fibrosis Management. Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics 2016; May 2016 Volume 116 Number 5. 771-773.
  22. Sockrider M, MD, DrPH. Optimizing Nutritional Health Trough Behavioral Intervention in Young Children With Cystic Fibrosis JAMA Pediatrics 2015; May 2015, 2-3.
  23. Moutinho C, Pereira A, Ca Costa A. Nutritional status and body fat distribution in children and adolescents with Cystic Fibrosis. Ciencia & Saude Coletiva 20 (11):3319-3328, 2015.
  24. Scott P, PhD, ABPP, Lori S, PhD, Leigh A. Behavioral and Nutritional Treatment for Preschool-Aged Children With Cystic Fibrosis A Randomized Clinical Trial. JAMA Pediatrics 2015;169(5):e150636. May 2015 1-9.

### **CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

Actividades	Abril	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct	Nov	Dic	Ene	Feb
Búsqueda bibliográfica	XXX										
Marco teórico - Antecedentes		XXX									
Marco teórico - Planteamiento del Problema			XXX								
Marco teórico - Justificación y Objetivos			XXX								
Material y métodos Análisis				XXX	XXX						

estadístico											
Entrega de protocolo						xxx	xxx				
Procesamiento de la información							xxx	xxx			
Análisis de la información									xxx	xxx	
Presentación de la tesis											xxx