



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

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

CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

TESIS

**MODIFICACION DE LA FUNCIÓN PULMONAR MEDIDA POR ESPIROMETRÍA EN
PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA ATENDIDOS EN NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA
DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA IMSS, ESTUDIO DE DOS DÉCADAS**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN NEUMOLOGÍA
PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. ALEJANDRA SÁNCHEZ GONZÁLEZ

INVESTIGADORA PRINCIPAL:

DRA. ELIZABETH HERNÁNDEZ ALVIDREZ



MÉXICO, CIUDAD DE MÉXICO, 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

**MODIFICACION DE LA FUNCIÓN PULMONAR MEDIDA POR ESPIROMETRÍA EN PACIENTES
CON FIBROSIS QUÍSTICA ATENDIDOS EN NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA DEL CENTRO
MÉDICO NACIONAL LA RAZA IMSS, ESTUDIO DE DOS DÉCADAS**

**MC. MARIA TERESA RAMOS CERVANTES
DIRECTORA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACION EN SALUD
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA, IMSS**

**DRA. ALEJANDRA SANCHEZ GONZALEZ
ALUMNA
MÉDICA RESIDENTE SEGUNDO AÑO DE NEUMOLOGIA PEDIATRICA
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"**

**DRA. ELIZABETH HERNANDEZ ALVIDREZ
ASESORA DE TESIS,
JEFE DE SERVICIO Y PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE NEUMOLOGIA PEDIATRÍA,
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA, IMSS**

ALUMNA:

DRA. ALEJANDRA SÁNCHEZ GONZÁLEZ

ALUMNA DE SEGUNDO AÑO DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA
UMAE HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL
LA RAZA,
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
MATRÍCULA: 98167588
TEL: 5554562482
E-MAIL: alessandra.asg@gmail.com

TUTOR DE TESIS E INVESTIGADOR PRINCIPAL:

DRA. ELIZABETH HERNANDEZ ALVIDREZ

JEFE DE SERVICIO Y PROFESORA TITULAR DE NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA
UMAE HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL
LA RAZA, INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
MATRÍCULA: 10129766
TELÉFONO: 57245900 EXT 23517
E-MAIL: elizabeth.hernandez@imss.gob.mx

INVESTIGADORES ASOCIADOS:

DRA. LILIANA MABEL CERVANTES AGURTO

MÉDICO RESIDENTE SEGUNDO AÑO DE NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA
UMAE HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL
LA RAZA, INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
MATRÍCULA: MEDICA RESIDENTE EXTRANJERO
TEL: 5576735707
E-MAIL: liliana_ca29@hotmail.com

DR. JORGE LUIS VELARDE CALLEROS

MÉDICO RESIDENTE SEGUNDO AÑO DE NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA.
UMAE HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL
LA RAZA, INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
MATRÍCULA: 98271227
TEL: 6691510552
E-MAIL: jorge.velardez@hotmail.com

1. INDICE

1. RESUMEN.....	1
2. ABREVIATURAS.....	2
3. MARCO TEÓRICO.....	3
4. JUSTIFICACIÓN.....	16
5. OBJETIVOS.....	17
6. MATERIALES Y MÉTODOS.....	18
7. CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	19
8. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	20
9. DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO.....	24
10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	25
11. RECURSOS.....	26
12. DIFUCIÓN DE RESULTADOS.....	27
13. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	28
14. RESULTADOS.....	29
15. DISCUSIÓN.....	50
16. CONCLUSIÓN.....	53
17. ANEXO 1.....	54
18. ANEXO 2.....	56
19. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA	57

2. Resumen

Título: Modificación de la función pulmonar medida por Espirometría en pacientes con fibrosis quística atendidos en neumología pediátrica del Centro Médico Nacional la Raza IMSS, estudio de dos décadas

Autores: Hernández Alvidrez E. Sánchez González A. Cevallos Agurto L. Velarde Calleros J.

Introducción: La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad autosómica recesiva multisistémica crónica, los pacientes fallecen principalmente por el daño pulmonar. En México, la incidencia de FQ va de 1 a 8 en 500 nacidos vivos. La esperanza de vida en estos pacientes alcanza los 18 años.

Justificación: Es necesario conocer el estado funcional respiratorio de los pacientes con FQ que se han tratado en Neumología pediátrica durante las últimas dos décadas, para comparar los resultados con otras instituciones médicas e implementar estrategias que mejoren su atención médica.

Objetivo: Medir la función pulmonar a través del FEV₁, de pacientes con FQ atendidos en el servicio de Neumología Pediátrica de la UMAE Hospital General, Centro Médico Nacional La Raza del IMSS, de enero de 1997 a diciembre de 2017.

Material y Métodos: Se revisaron los expedientes de todos los pacientes que cumplieron con criterios de selección. Se registraron datos demográficos, estudios espirométricos y de imagen, cultivos de esputo, secreción bronquial, lavado bronquioalveolar y exudados faríngeos, medicamentos empleados, así como mortalidad. Se realizó análisis estadístico con el programa SPSS v23, y se reportan resultados.

Resultados: De 80 pacientes encontrados en los registros de Neumología Pediátrica, se estudiaron 66 pacientes que cumplieron con criterios de selección, 53% mujeres; la edad media fue 14±6.6 años, mínimo 3 y máximo 34 años; la mediana de la edad al diagnóstico fue 15 meses; el 37.9% con IMC en el percentil <3, y 28.8% en el percentil 10-50; según la clasificación de Shwachman-Kulczycki el 40.9% con estado clínico normal y el 24.2% con enfermedad grave; el 73% vivos al momento del estudio; la mediana de edad al fallecimiento fue de 13 años; La media de FEV₁ fue de 68.5±22; de acuerdo a la clasificación funcional respiratoria de la CFF el 83.8% se clasifica entre normal/Enf. Leve; se observó una correlación directa significativa entre la colonización crónica, el número de exacerbaciones (Pearson $r = 0.5$, $p = -0.001$) y la afección pulmonar (Pearson $r = 0.4$, $p = -0.01$); y también entre el estado nutricional y la afección pulmonar (Pearson $r = 0.3$, $p = 0.01$). El 47% de los pacientes presentó colonización crónica y el germen más comúnmente aislado fue *Pseudomonas aeruginosa* (57%), se observó una relación inversa significativa entre la colonización crónica y los percentiles de IMC, Pearson $r = -0.4$ ($p = 0.001$).

Conclusiones: En nuestro medio la medición de FEV₁ es una herramienta útil para vigilar la función pulmonar de los pacientes con FQ, sin embargo, aún existe una diferencia significativa entre el estado clínico de los pacientes estudiados y lo referido en países desarrollados, por lo que es necesario establecer el diagnóstico temprano, mejorar el estado nutricional, tener un mejor control de la colonización de la vía aérea e incluir los nuevos tratamientos.

Palabras claves: Fibrosis Quística, Función pulmonar, FEV₁, Análisis de supervivencia

3. ABREVIATURAS:

CFTR (Proteína reguladora de la conductancia transmembrana)

FQ (Fibrosis quística)

CMN (Centro médico nacional)

IC (Intervalo de confianza)

IMSS (Instituto Mexicano del Seguro Social)

FEV 1 (Volumen Espirado Máximo en el primer segundo)

FVC (Capacidad Vital Forzada)

FEV 1 / FVC (Relación del Volumen Espirado Máximo en el primer segundo / Capacidad Vital Forzada)

CFF (Fundación Americana de Fibrosis Quística)

CFFPR (Registro de pacientes de la Fundación Americana de Fibrosis Quística)

4. MARCO TEÓRICO

Definición

La Fibrosis Quística (FQ) es una enfermedad hereditaria, monogénica, multisistémica, crónica, originada como resultado de mutaciones en un gen ubicado en el brazo largo del cromosoma 7 (región 7q.31) que codifica una proteína conocida como regulador de la conductancia transmembrana (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator, CFTR).⁽¹⁾ La disfunción en esta proteína provoca una alteración en el transporte iónico de la membrana apical de las células epiteliales presentes en distintos órganos y tejidos.

Epidemiología

La epidemiología registrada en pacientes con fibrosis quística varía en función de la población estudiada. En la mayoría de las poblaciones europeas oscila entre 1:2000 a 1:4000 nacidos vivos de raza caucásica; es menos común en la raza negra y rara vez se presenta en los sujetos orientales.

Una de las bases de datos de pacientes con fibrosis quística más completa que existe, es el registro de la Fundación de Fibrosis Quística de los Estados Unidos (por sus siglas en inglés CFFPR). En 1966, dicha fundación se creó para estudiar la historia natural de la enfermedad; ahora contiene datos detallados sobre 48 000 pacientes con diagnóstico de fibrosis quística. Utilizando datos nacionales de nacimientos y defunciones, cuenta con un registro del 81-84% de todas las personas con fibrosis en los Estados Unidos de Norteamérica.⁽²⁾

Los registros existentes de pacientes con Fibrosis Quística se han establecido en todo el mundo tomando como punto de partida registros realizados en América, Europa y Australia; las cuales se desarrollaron a partir de organizaciones nacionales de pacientes con el objetivo de comprender mejor los datos demográficos en cada país y los resultados clínicos cuando se siguieron de forma longitudinal. El estudio de dicha población derivado del registro sugiere que más de 72 000 personas cuentan con diagnóstico de fibrosis quística en todo el mundo.

Esta cifra continuará en incremento a medida que el monitoreo se inicie en países que anteriormente carecían de registros nacionales y con el avance del diagnóstico prenatal, tamizaje y estudios genéticos. Durante muchos años, las estimaciones de la población de fibrosis quística se derivaron principalmente de los registros de países en desarrollo como Canadá, Estados Unidos de Norteamérica, Australia y en países de Europa occidental.⁽³⁾

Dentro de la unión europea se dio un incremento en el registro de pacientes con Fibrosis Quística, con la participación a través del Registro Europeo de Pacientes de la Sociedad de Fibrosis Quística (ECFSPR) incrementando el registro por la disponibilidad de una plataforma común de software que facilita la captura y presentación de informes sistemáticos de pacientes.

Del 2008 al 2015, el ECFSPR creció de 18999 pacientes en 19 países, a 42 054 pacientes en 29 países. ⁽⁴⁾

Los recientes informes anuales de registro de Europa, América del Norte y Australia indican que la edad media de una persona con FQ es de entre 18.1 y 21.9 años; de estos pacientes entre el 9.7% - 14.4% tienen 40 años o más, con una mayor proporción de pacientes del sexo masculino. ⁽³⁾

Los datos publicados en los informes anuales muestran un aumento en el tamaño de la población, edad media, proporción de participantes que viven en la edad adulta y mediana de supervivencia; así como una edad más temprana al momento del diagnóstico (tamizaje neonatal). Los participantes de CFFPR en Estados Unidos de Norteamérica aumentaron de 22 201 en el 2000 a 28 983 en el 2015, y los participantes de CFR canadienses aumentaron de 3 000 en 1994 a 4 128 en el 2014. ⁽²⁾

Los datos del ECFSPR pronostican un crecimiento de la población de aproximadamente el 50% en los países de Europa occidental para el 2025; crecimiento en el número de hijos en un 20% y adultos en un 75%. En Europa del Este, el crecimiento se espera predominantemente en la población pediátrica, como resultado del tamizaje neonatal y un mejor acceso a las pruebas genéticas con fines de diagnóstico. ⁽⁴⁾

Los registros estadísticos en Latinoamérica, México y en países en vía de desarrollo, de pacientes con fibrosis quística son escasos. ⁽¹⁻⁵⁾

La incidencia de fibrosis quística en la población mexicana va de 1 a 8 en 500 nacidos vivos. La esperanza de vida en estos pacientes alcanza los 18 años. La incidencia en la población argentina va de 1: 7,213 recién nacidos. Según los datos del Registro Nacional de Fibrosis Quística (RENAFQ) se realizó el diagnóstico en 11.6% a través de tamizaje neonatal. ⁽⁶⁾

Para 1989, la expectativa de vida estimada de supervivencia fue de 27 años en los Estados Unidos de Norteamérica y de 32 años en Canadá. Veinticinco años más tarde, la expectativa de vida aumentó a 40.6 y 50.9 respectivamente. ⁽²⁾

En México y Latinoamérica la expectativa de supervivencia a inicios de la década de los años noventa en promedio alcanzaba los nueve años. Actualmente gracias a las nuevas terapias, al control nutricional y un mejor control del padecimiento; en los registros de los archivos de la Asociación Mexicana de Fibrosis Quística, hoy en día la supervivencia promedio de un paciente con fibrosis quística es de 18 años. ⁽¹⁾

Fisiopatología

El CFTR es una glicoproteína que funciona como canal de cloro dependiente de AMP cíclico en la membrana apical de las células epiteliales y pertenece a la familia de proteínas transportadoras de membrana. ⁽⁶⁾ La expresión de CFTR está altamente regulada en las células epiteliales del pulmón, páncreas, intestino, ductos biliares, riñón, glándulas salivales y sudoríparas, testículo y útero. Se conocen casi 2000 variantes de mutaciones del gen que codifica CFTR, entre estas 40% son causa de la sustitución de un aminoácido, 36% alteran el procesamiento del RNA, 3% incluyen reordenamientos de CFTR, 1% afecta regiones promotoras, 14% parecen ser variantes neutrales y en el 4% restante no está claro el mecanismo de lesión. ⁽⁷⁾

La disfunción del CFTR puede agruparse en una de seis clases: ⁽⁷⁾

- Clase I: La transcripción del ARNm se interrumpe prematuramente o fuera del núcleo y no se sintetiza ninguna proteína, por ejemplo, G542X.
- Clase II: Tales como $\Delta F508$, N1303k, G85E y G91R, son causadas por la 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.
- Clase III: Afectan primariamente los dominios de unión a nucleótidos de proteínas CFTR (NBF1 y NBF2).
- 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 ion, por alteración de los dominios transmembrana (TM1 y TM2), mutaciones como R347P y R117H.
- Clase V: Conducen a un acoplamiento anormal o alternativo del CFTR sin alteración de las secuencias de nucleótidos. Mutaciones 3849+10kbC-T.
- Clase VI: Alteran la estabilidad de la proteína CFTR madura en la membrana apical.

Cualquiera que sea la mutación de CFTR, el paciente presenta las siguientes anomalías en distintos grados: ⁽¹⁾

1. Concentración anormal de iones en las secreciones de glándulas serosas, manifestado por un aumento en la concentración de cloro y sodio en sudor.
2. Incremento en la viscosidad de las secreciones de moco, asociada a obstrucción y pérdida secundaria de la función glandular.
3. Un aumento en la susceptibilidad a colonización endobronquial crónica por grupos específicos de bacterias.

Manifestaciones clínicas

El fenotipo en FQ está caracterizado por un amplio rango de anomalías que involucran varios órganos y sistemas. Estas anomalías pueden estar presentes desde etapas muy tempranas de la vida y persistir a lo largo de ella, ser intermitentes o desarrollarse tardíamente. La enfermedad pulmonar es la causa más común de morbilidad. ^(1, 8)

El moco espeso, la reducción del aclaramiento mucociliar y la hiperrespuesta inflamatoria e inmune local del huésped originan los signos clínicos respiratorios de FQ como son: cambios en la cantidad y características del esputo, obstrucción de la vía aérea, tos, disnea y el deterioro progresivo de la función respiratoria. ^(1, 8)

Por lo tanto, se caracteriza por las siguientes manifestaciones clínicas:

Enfermedad sino-pulmonar crónica: Infección de vías respiratorias con patógenos típicos de Fibrosis Quística (*Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* no tipificable, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Burkholderia cepacia*), tos crónica, esputo, sibilancias, sobredistensión pulmonar e hipocratismo digital.

Anomalías persistentes en la radiografía de tórax: Bronquiectasia, atelectasia o hiperinflación).

Anomalías gastrointestinales: Íleo meconial, síndrome de obstrucción intestinal distal, prolapso rectal, insuficiencia pancreática, pancreatitis aguda recurrente, ictericia neonatal prolongada, enfermedad hepática crónica manifestada por evidencia clínica o histológica de cirrosis biliar focal o multilobular.

Nutricional: falla de medro (desnutrición proteico-calórica), hipoproteïnemia y edema, complicaciones secundarias a las deficiencias vitamínicas liposolubles.

Síndromes de pérdida de sal: depleción aguda de sal, alcalosis metabólica crónica.

Anomalías genitales en pacientes masculinos: lo que resulta en azoospermia obstructiva. ⁽¹¹⁾

Métodos diagnósticos

Cribado Neonatal: Mediante el tamizaje ampliado se sospecha el diagnóstico temprano en un 64% de los niños. Esto evitaría diagnósticos tardíos que se manifiesten como pancreatitis, sinusitis crónicas, síntomas pulmonares e infertilidad masculina.

Si cuenta con un diagnóstico prenatal, debe someterse a la prueba de electrolitos en sudor al recién nacido con al menos 36 semanas de gestación, 2 kg de peso y 10 días de vida. ⁽⁹⁻¹¹⁾

Si el RN cuenta con un cribado neonatal positivo se debe acudir a una fundación de FQ en las primeras 72 horas e iniciar tratamiento, no detenerlo hasta confirmar la enfermedad. ⁽⁹⁻¹¹⁾

Los criterios diagnósticos clásicos se relacionan con:

- 1) elevación de los niveles de cloro en sudor
- 2) enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- 3) insuficiencia pancreática exocrina
- 4) historia familiar positiva.

El diagnóstico se basa en el fenotipo sugerente o antecedente familiar y se corrobora al demostrar disfunción del CFTR por alguno de los siguientes métodos: ⁽⁹⁻¹¹⁾

Test de electrolitos en sudor: Dos pruebas de sudor en días alternos realizadas por iontoforesis con pilocarpina por el método de Gibson y Cooke; valor positivo mayor a 60 mmol/litro, valores menores a 30 mmol/litro se consideran negativos. Sin embargo, si tiene un diagnóstico cribado neonatal positivo, antecedentes heredofamiliares de fibrosis quística y manifestaciones clínicas, con valores de cloruros de sudor entre 30-59 mmol/L en 2 ocasiones, se considera diagnóstico positivo. ⁽⁹⁻¹¹⁾

Diagnóstico molecular: Identificar que cada uno de los progenitores sea portador de una mutación en el brazo largo del cromosoma 7 que codifica la proteína CFTR. De tal forma que en el individuo portador de la enfermedad se encuentren 2 mutaciones para el diagnóstico de FQ. La mutación más común es la Delta F508 en el 80% de los casos. ⁽¹¹⁾

Disfunción del CFTR: hace referencia a la prueba de cloruros en sudor con valor mayor a 60 mmol/L y la no identificación de mutaciones características que generen disfunción del CFTR y que no desarrollan el fenotipo de un paciente con FQ. ⁽⁹⁻¹¹⁾

Síndrome metabólico relacionado al CFTR: Deben ser sometidos a estudios de secuenciación y análisis del gen que codifica la proteína del CFTR, y determinar cloruros en sudor. Paciente con prueba de cribado neonatal positiva, cloruros en sudor < 30 mmol/L, 1 mutación no específica en el CFTR, sin manifestaciones clínicas. Se debe dar seguimiento ya que es probable que en algún momento desarrollen la enfermedad. Y seguimiento clínico con cultivos de vías respiratorias, pruebas de función pulmonar (espirometría), evaluación clínica y determinación de los niveles de elastasa fecal, ya que es probable que en algún momento se desarrolle la enfermedad

Si solo se encuentran una variante del CFTR se debe hacer una prueba extendida del gen CFTR para identificar mutaciones. ⁽⁹⁻¹¹⁾

La determinación fisiológica de la función del CFTR confirma el diagnóstico. ⁽⁹⁻¹¹⁾

Clasificación del grado de afección pulmonar:

La fibrosis quística es una enfermedad en la cual el deterioro del aparato respiratorio es lento, progresivo e irreversible. Los pacientes y su familia suelen tener dificultades en la percepción de los cambios clínicos.

Los episodios de exacerbación suelen cursar con cambios mínimos en los síntomas o signos, que se agregan al cuadro clínico basal. el examen físico y el laboratorio, los que permiten la detección de cambios sutiles y la intervención precoz, antes de la progresión de la enfermedad.

Los puntajes clínicos permiten cuantificar la severidad de la enfermedad en el paciente individual, evaluar la respuesta al tratamiento y establecer su pronóstico.

Estado Clínico	Puntaje de Shwachman	Puntaje de Brasfield	VEF1 (respecto al predicho)
Excelente	86-100	25	≥ 90%
Buen estado	71-85		
Compromiso Leve	56-70	20-25	70-89%
Compromiso Moderado	41-55	10-19	40-69%
Compromiso Severo	≤ 40	≤ 9	<40%

Puntaje clínico de Shwachman-Kulczycki (1)

Es una puntuación general de la severidad clínica. Cada área recibe una puntuación y posteriormente se clasifica el total en:

- Excelente estado clínico: 86-100
- Buen estado clínico: 85-71
- Compromiso Leve: 70-56
- Compromiso Moderado: 55-41
- Compromiso Severo: ≤ 40

Puntaje	Actividad general	Ex físico	Nutrición	Hallazgo Radiológico
25	Actividad normal completa, asistencia escolar periódica. Juega a la pelota.	Sin tos, MP presente SRA, FC y FR normal, buena postura.	Peso y talla > p 25. Deposiciones normales, buena masa muscular y tono.	Normal, campos limpios.
20	Falta tolerancia, cansado al final del día, buena asistencia escolar.	Tos ocasional, FC normal, hiperinsuflación mínima, MP presente SRA, sin hipocratismo.	Peso y talla p 15 y 20, deposiciones levemente anormales, buena masa muscular y tono.	Acentuación mínima de imágenes broncovascular, hiperinsuflación inicial.
15	Descansa en forma voluntaria, se cansa fácilmente post-ejercicio, regular asistencia escolar.	Tos ocasional y sibilancias, aumento FR, hiperinsuflación leve, hipocratismo inicial.	Peso y talla > p 3, deposiciones frecuentemente anormales, abundantes y pastosas, distensión abdominal mínima, tono muscular y masa disminuida.	Hiperinsuflación leve, aumento de imágenes broncovascular, atelectasias aisladas.
10	Enseñanza en domicilio, disnea posterior a caminata corta, descanso frecuente.	Tos frecuente, generalmente productiva, hipocratismo moderado, hiperinsuflación moderada, sibilancias y crujidos, retracción.	Peso y talla < p 3, deposiciones abundantes. Distensión abdominal leve a moderada. Masa muscular y tono francamente reducidos.	Hiperinsuflación moderada, atelectasias difusas y áreas de infección. Bronquiectasias mínimas.
5	Ortopnea, se mantiene en cama o sentado	Taquipnea, taquicardia, crisis tos severa, crujidos extensos. Cianosis, signos de insuficiencia cardiaca, hipocratismo severo.	Malnutrición marcada, abdomen protuberante, prolapso rectal, deposiciones abundantes y esteatorreicas.	Hiperinsuflación severa, atelectasia lobar y bronquiectasias, nódulos y quistes, neumotórax, cardiomegalia.

Escala de clasificación Clínica (1)

Categoría	Definición	Puntaje
Atrapamiento aéreo	Hiperinsuflación pulmonar generalizada con protrusión del esternón aplanamientos del diafragma o cifosis torácica	5: Ausente. 3: Severidad. 2: En aumento.
Engrosamiento peri bronquial	Densidades lineares por engrosamiento peribronquial; pueden verse como líneas de densidad paralelas, a veces ramificándose, otras como densidades circulares	5: Ausente. 3: Severidad. 2: En aumento.
Lesiones quístico nodulares	Densidades pequeñas redondeadas y múltiples, de 0.5 cm de diámetro (o mayores), con centros radiolúcidos o radiopacos (no relacionados con los habituales del hilio): son "nódulos confluentes" no clasificados como lesiones grandes.	5: Ausente. 3: Severidad. 2: En aumento.
Lesiones grandes	Atelectasia segmentar o lobar: incluye neumonía aguda.	5: Ausente 3: Atelectasia única. 0: Atelectasias múltiples.
General	Impresión general de graves alteraciones en la radiografía de tórax	5: Ausente. 3: Severidad. 2: En aumento. 0: Complicaciones: neumotórax, cardiomegalia, etc.
Puntaje de la radiografía normal: 25 puntos.		

Puntaje radiológico de Brasfield modificado (1)

Categoría	Calificación			
	0	1	2	3
Dilatación bronquial	Ausente	Leve: diámetro luminal ligeramente mayor que el del vaso	Moderado: lumen 2-3 x que el diámetro del vaso	Grave: > 3 x que el diámetro del vaso
Engrosamiento de la pared bronquial	Ausente	Leve: engrosamiento < ½ diámetro del vaso	Moderado: engrosamiento ½ a 1 x el diámetro del vaso	Grave: engrosamiento > del diámetro del vaso
Extensión de la dilatación bronquial	Ausente	1 a 5 segmentos	6 a 9 segmentos	> 9 segmentos
Generaciones de divisiones bronquiales afectadas	Ausente	Bronquios centrales (hasta la 4ª división bronquial)	Intermediarios (hasta la 5ª división bronquial)	Periféricas: (hasta 1 cm de la periferia) (más de la 6ª división). Incluyendo bronquiolectasis/taponos en pequeña vía aérea
Extensión de taponos mucosos	Ausente	1 a 5 segmentos	6 a 9 segmentos	> 9 segmentos
Colapso/consolidación	Ausente	Subsegmentario	Segmentario o lobar	Multifocal
Atenuación en mosaico	Ausente	1 a 5 segmentos	6 a 9 segmentos	> 9 segmentos
Atrapamiento aéreo (cortes en espiración)	Ausente	1 a 5 segmentos	6 a 9 segmentos	> 9 segmentos

Sistema de calificación tomográfica de Bhalla (1)

El examen ideal consiste en cortes de 1.5-2 mm de grosor y a intervalos de 10mm, desde el ápice pulmonar hasta debajo del ángulo costo frénico. En los menores de 5 años se requiere técnica helicoidal. El método de Bhalla se correlaciona mejor con el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁) sobre todo en niños menores de 12 años.

Metas en pacientes con fibrosis quística (11)

Mantener peso y talla en p50 sobre todo en < 2 años:

1. Mantener niveles normales de vitaminas liposolubles
2. Dieta alta en calorías y grasas, incrementar suplementos nutricionales orales y enterales para el déficit de crecimiento.
3. Prevenir la hiponatremia e hipocloremia.
4. Terapia de remplazo enzimas pancreáticas, vitaminas A, D, E, K, suplementos de sal.
5. Mantener la función pulmonar
6. Evitar infecciones pulmonares crónicas
7. Tratar las exacerbaciones pulmonares
8. Evitar exposición al humo de tabaco
9. Evitar contacto de otros pacientes con FQ
10. Vacunación contra influenza, neumococo
11. Tratamiento de aclaramiento pulmonar (uso de alfadornasa, solución hipertónica)
12. Rehabilitación pulmonar
13. Cultivos de esputo cada 3 meses
14. Espirometría 2 veces año
15. TACAR cada 2 años
16. Evitar y tratar complicaciones de la FQ (enfermedad hepática cirrosis, diabetes, poliposis nasal, ABPA, depresión, ansiedad, osteoporosis)
17. Test de carga oral de glucosa cada año a partir de los 10 años
18. Evaluación psicológica anual
19. Control seguimiento cada 2 meses

Tratamiento:

Aclaramiento vía aérea: realizar 1-2 veces al día, ejercicios que ayuden a eliminar el esputo de la vía aérea, como fisioterapia percutora, drenaje postural, PEEP positivo, alta frecuencia mediante un chaleco percutor, tos forzada, ejercicio vigoroso. ⁽¹⁰⁾

Tratamiento para modificar el esputo: nebulizaciones con solución salina hipertónica al 7% ayudan a hidratar las vías respiratorias acelerando el aclaramiento de la mucosidad y facilitan su expulsión. Se requiere el uso previo de un broncodilatador.

Manitol: nebulizado también sirve para humectar la vía respiratoria.

Nebulizaciones con alfadornasa, su función es romper los puentes de DNA del moco, mejora la viscosidad, y está indicado en mayores de 2 años. ⁽⁹⁾

Antimicrobianos: Dirigido de acuerdo con el aislamiento obtenido mediante los cultivos de esputo por expectoración o a través de LBA. Se recomienda el uso de tobramicina y aztreonam inhalados que mejoran la función pulmonar. ⁽⁹⁾

Tratamiento antiinflamatorio o inmunomodulador: azitromicina disminuye la densidad bacteriana de la vía aérea inferior. ⁽⁹⁾

Moduladores del CFTR: específicos para mutación CFTR como Ivacaftor. ⁽⁹⁾

Trasplante de pulmón bilateral: Es considerado en pacientes con afectación pulmonar severa, bronquiectasias graves y FEV₁ <30%, dependencia de oxígeno, hemoptisis masiva, neumotórax y exacerbaciones pulmonares frecuentes. Con una tasa de supervivencia 80% a 1 año, 50% a los 5 años y 33% a los 10 años después del trasplante ⁽⁹⁾

Nutricional: Mantener un aporte calórico adecuado, suplementos zinc y vitaminas liposolubles A, D, E, K. ⁽⁹⁾

Exacerbaciones pulmonares:

Se caracterizan por aumento de la tos, incremento en la producción de esputo, dificultad para respirar, síntomas constitucionales y disminución de la función pulmonar a menos de la línea de base, entre otros síntomas.

Se utiliza tratamiento antimicrobiano dirigido a los patógenos más comunes para evitar colonizaciones crónicas y caída de la función pulmonar. ⁽⁹⁾

5. JUSTIFICACIÓN

La fibrosis quística es una enfermedad autosómica recesiva; con más de 2000 mutaciones que generan una alteración del canal de conductancia transmembrana CFTR, el cual se encuentra presente en las células epiteliales del pulmón, páncreas, intestino, ductos biliares, riñón, glándulas salivales y sudoríparas, testículo y útero con la presencia de múltiples manifestaciones clínicas en los distintos órganos. Sin un diagnóstico e inicio terapéutico oportuno, puede llevar a la muerte a edades tempranas, y en los que no se tiene un diagnóstico temprano, puede dejar secuelas pulmonares irreversibles como fibrosis pulmonar.

Los factores que juegan un papel importante en la sobrevida son edad oportuna del diagnóstico, el tratamiento, seguimiento y apoyo nutricional; en el Servicio de Neumología Pediátrica del Centro Médico Nacional La Raza IMSS en el año 1994 se observó que la edad media de muerte en los pacientes con fibrosis quística era de apenas 8 años, sin embargo esta fue aumentando y de acuerdo a estudios epidemiológicos transversales realizados en el servicio, en los años 2007 y 2015 había un aumento significativo en el número de pacientes mayores de 16 años.

En el IMSS, la UMAE Hospital General tiene el mayor número de pacientes con Fibrosis Quística mayores de 16 años, pero se desconoce el comportamiento de la función pulmonar medida a través del FEV1, FVC y la Rel. FEV1/FVC de los pacientes que fueron tratados en el servicio de Neumología Pediátrica de enero de 1997 a diciembre de 2017.

Es de suma importancia medir la modificación de la función pulmonar de los pacientes con fibrosis quística tratados en Neumología pediátrica durante dos décadas, para contar con parámetros que nos permitan comparar los resultados con otras instituciones médicas e implementar estrategias para mejorar su atención médica.

6. OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Medir la modificación de la función pulmonar a través del FEV1 y FVC de pacientes con fibrosis quística que se atendieron en el servicio de Neumología Pediátrica de la UMAE Hospital General, Centro Médico Nacional La Raza del IMSS, de enero de 1997 a diciembre de 2017.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Identificar la edad media al momento del diagnóstico.
- b) Describir el grado de severidad de la enfermedad mediante Puntaje clínico de Shwachman-Kulczycki al momento de la última cita registrada en el Servicio de Neumología Pediátrica.
- c) Clasificar el grado de afectación pulmonar de acuerdo a puntajes clínicos de la Fundación Americana de Fibrosis Quística al momento de la última consulta registrada, en el servicio de Neumología Pediátrica de la UMAE Hospital General, Centro Médico Nacional La Raza del IMSS.
- d) Referir el último aislamiento bacteriano en cultivo de esputo por expectoración.
- e) Detallar el tratamiento en pacientes con fibrosis quística.
- f) Conocer la supervivencia de los pacientes con diagnóstico de FQ en el Servicio de Neumología Pediátrica de la UMAE Hospital General Centro Médico Nacional La Raza IMSS

7. MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

Diseño del Estudio

Clínico, epidemiológico, observacional, descriptivo, retrospectivo, análisis de supervivencia.

Universo de Trabajo

Pacientes con diagnóstico de fibrosis quística que se atendieron en el servicio de Neumología Pediátrica de la UMAE Hospital General, Centro Médico Nacional La Raza del IMSS, de enero de 1997 a diciembre de 2017.

UBICACIÓN ESPACIO TEMPORAL

El estudio se realizó en el servicio de Neumología Pediátrica de la UMAE Hospital General, Centro Médico Nacional La Raza del IMSS.

TAMAÑO DE MUESTRA

Se tomó la totalidad del universo, por lo que no se calculó el tamaño de muestra.

8. CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de Inclusión

- a. Pacientes con diagnóstico de fibrosis quística atendidos en el servicio de Neumología Pediátrica de la UMAE Hospital General, Centro Médico Nacional La Raza del IMSS, de enero de 1997 a diciembre de 2017, a los que se les haya realizado por lo menos dos espirometrías.

- b. Mínimo con un registro anual de estudio de imagen de tórax y cultivo de esputo, secreción bronquial o exudado faríngeo.

Criterios de exclusión

- a. Que el expediente clínico y electrónico, contengan menos del 90% de los datos a analizar.
- b. Que solo hayan acudido una sola vez al servicio durante todo el periodo de estudio.

Criterios de eliminación

- a. Expedientes de pacientes en quienes se desconozca si ocurrió o no la muerte.

9. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLES DE ESTUDIO

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Unidad de Medición
Edad	Periodo de tiempo durante el cual ha vivido una persona	El tiempo referido en meses cumplidos a partir de la fecha de nacimiento referida al momento del estudio	Cuantitativa continua	Años
Edad al diagnóstico	Periodo de tiempo de vida del paciente al momento del diagnóstico	Se registró el intervalo de tiempo en meses de la fecha de nacimiento a la de diagnóstico mencionada en el expediente clínico	Cuantitativa continua	Meses
Género	Categoría a la cual se asigna un individuo según al sexo que pertenece	Lo referido en el expediente clínico	Nominal	Masculino Femenino
Tiempo de seguimiento en Neumología Pediátrica de la UMAE Hospital General	Periodo de tiempo desde la primera consulta en el Servicio de Neumología Pediátrica de la UMAE Hospital General al 31 de diciembre de 2017	Lo referido en el expediente clínico	Cuantitativa continua	Años
Peso	Fuerza con la que un cuerpo es atraído hacia la tierra por la gravedad	Se registrará el percentil que corresponda por edad y sexo al último peso reportado en el expediente clínico en el periodo del estudio	Ordinal	Kg
Talla	Estatura o altura de un individuo. En posición de pie. Distancia del punto más alto de la cabeza en el plano sagital hasta la superficie en la cual está de pie, descalzo	Se registrará el percentil correspondiente a la última talla reportada en el expediente clínico en el periodo del estudio	Ordinal	Cm

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Unidad de Medición
Estado Nutricional	Estado del cuerpo en relación con su nutrición, ya sea desde el punto de vista general o con respecto a un nutriente específico	Estado nutricional según el último registro en el expediente clínico durante el periodo de estudio. Desnutrición leve: déficit de peso entre menos una y menos 1.99 desviaciones estándar (DS), de acuerdo con el indicador de peso para la edad. Desnutrición moderada: déficit entre menos dos y 2.99 DS. Desnutrición grave: déficit de peso de ≥ 3 DS	Ordinal	Normal Desnutrición Leve Desnutrición Moderada Desnutrición Grave
Función respiratoria	Intercambio de oxígeno y bióxido de carbono entre la atmósfera y las células del cuerpo, mediante la ventilación (inspiración y espiración de aire)	Se registrará de acuerdo con el por ciento del valor predicho del VEF ₁ reportado en la última espirometría reportada en el expediente clínico en el periodo de estudio	Cuantitativo continuo de razón	Por ciento del valor predicho para la edad y sexo
Radiografía de tórax	Elaboración de una imagen de las estructuras internas del cuerpo mediante transmisión de energía radiactiva (rayos x o gamma a través de este sobre una película sensibilizada)	La última radiografía realizada durante el periodo de estudio, será interpretada por los investigadores y se obtendrá un promedio del puntaje obtenido por cada uno, según la escala de Brasfield modificado	Ordinal	Grado de afección: Leve 20-25 Moderado 10-19 Grave < 9
Tomografía computada de tórax	Procedimiento computarizado de imágenes por rayos X que son procesadas por la computadora de la máquina para generar imágenes transversales del cuerpo	La última tomografía realizada durante el periodo de estudio será interpretada por los investigadores y se obtendrá un promedio del puntaje obtenido por cada uno, la escala de score de Bhalla	Ordinal	Escala Score de Bhalla

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Unidad de Medición
Clasificación de Shwachman-Kulczycki	Score de más de 25 puntos basado en preguntas sobre su estado general (actividad general, examen físico, estado nutricional y hallazgos radiológicos)	La condición clínica será interpretada por los investigadores y se obtendrá un promedio del puntaje obtenido por cada uno, la escala puntaje de Shwachman-Kulczycki	Ordinal	Puntaje: Excelente 86-100 Buena 85-71 Enf Leve 70-56 Enf Mod 55-41 Enf Grave \leq 40
Exacerbaciones del proceso infeccioso pulmonar	Incremento en la severidad de los síntomas del proceso pulmonar	Se registrará el número de eventos registrados en el expediente en el periodo de Estudio	Cuantitativa continua	Número de eventos registrados
Colonización temprana de la vía Aérea	Formación de colonias del mismo tipo de microorganismo al inicio de la enfermedad	Se registrará los reportes positivos del cultivo de esputo y aspirado bronquial	Nominal	<i>S. aureus</i> <i>Pseudomonassp</i> <i>Ps. Aeruginosa</i> <i>H. Influenzae</i> <i>Cándida.</i> Otros
Colonización crónica de la Vía Aérea	Formación de colonias del mismo tipo de microorganismo durante la evolución de la enfermedad	Se registrará cuando existan mas del 50% de reportes positivos con el mismo germen, en 6 a 8 cultivos	Nominal	<i>S. aureus</i> <i>Pseudomonassp</i> <i>Ps. Aeruginosa</i> <i>H. Influenzae</i> <i>Cándida.</i> Otros
Alfa- dornasa	Mucolítico, que separa las moléculas DNA de alto peso molecular presente en las secreciones de la vía aérea	Se tomarán los datos de los registros en el expediente	Nominal dicotómica	Si o No
Esteroide sistémico	Antiinflamatorio Que inhibe el crecimiento, la diferenciación y la activación de células inflamatorias	Se tomarán los datos de los registros en el expediente	Nominal dicotómica	Si o No
Esteroide nebulizado	Antiinflamatorio que inhibe el crecimiento, la diferenciación y la activación de células inflamatorias. Administrado a través de nebulización	Se tomarán los datos de los registros en el expediente	Nominal Dicotómica	Si o No

Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Tipo de Variable	Unidad de Medición
Antibióticos	Sustancia derivada de plantas, de hongos o de bacterias, o producida de forma sintética, que destruye o inhibe el crecimiento de microorganismos	Se registrará todos los antibióticos que se hayan indicado para uso vía oral, intravenoso o domiciliario referido en el expediente clínico	Nominal	Ciprofloxacino Amoxicilina con Ac. Clavulánico Trimetoprim con Sulfametoxazol Dicloxacilina Otros Ninguno
Antibióticos nebulizados	Sustancia derivada de plantas, de hongos o de bacterias, o producida de forma sintética, que destruye o inhibe el crecimiento de microorganismos	Se registrará todos los antibióticos que se hayan ministrado vía nebulizada, referido en el expediente clínico	Nominal	Amikacina Ceftazidima Colistina Tobramicina Otros Ninguno
Rehabilitación Pulmonar	Restauración de la capacidad de un individuo después de una enfermedad pulmonar para lograr una vida más completa posible.	Se registrará la indicación de los métodos de rehabilitación respiratoria, reportado en el expediente clínico	Nominal	Ejercicios respiratorios Uso de flutter. Fisioterapia.
Oxigenoterapia	La aplicación de oxígeno suplementario por arriba del 21% atmosférico con fines terapéuticos	Se registrará la indicación de su uso, reportado en el expediente clínico en el periodo de estudio	Nominal	Continuo Nocturno Solo con el ejercicio No amerita

10. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

1.- Captación de pacientes:

Se revisaron los registros de pacientes que fueron atendidos en el Servicio de Neumología Pediátrica, UMAE Hospital General, del Centro Médico Nacional La Raza IMSS.

Se invitó a participar a los padres de familia.

Se firmó carta de consentimiento informado.

Se acudió con el jefe del departamento de Archivo clínico para la autorización de revisión de expedientes médicos de pacientes que cumplan con los criterios de selección.

2.- Recolección de datos:

Después de captar los pacientes que cumplieron con los criterios de selección, de los expedientes se recabaron los datos demográficos, los estudios de laboratorio y gabinete en la hoja de recolección de datos realizada expresamente para el estudio.

3.- Análisis de datos:

Recolectados los datos demográficos, clínicos, de laboratorio y gabinete, se procedió a la captura en una base de datos del programa SPSS V15, para su organización, codificación y análisis estadístico propuesto.

4.- Reporte y redacción de resultados:

Concluido el análisis estadístico de los datos, se procedió a la interpretación crítica de los resultados y posteriormente a la redacción de la tesis con los resultados obtenidos. Se presenta como tesis para obtener el diploma de neumólogo pediatra. Se publicará en una revista indexada.

11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se reportaron los resultados en medidas de tendencia central y dispersión, con IC 95%. Con valor alfa de 80% y beta 20%. Para el estudio de variables no paramétricas nominales y ordinales se empleó la Prueba de X^2 con corrección de Yates. Para establecer correlaciones, la prueba r de Pearson para variables cuantitativas con distribución normal y la prueba Rho de Spearman para variables ordinales sin distribución normal. Para el análisis de supervivencia se utilizó el método de Kaplan Meier.

12. RECURSOS

Recursos humanos:

Dra. Alejandra Sánchez González. Médica residente de 2º Año de Neumología Pediátrica. Elaboró protocolo, revisó los expedientes y capturó los datos en la hoja de recolección, realizó análisis estadístico, interpretó resultados, elaboró documento y difundirá resultados.

Dra. Liliana Mabel Cevallos Agurto. Médica residente 2º. Año de Neumología Pediátrica. Revisó los expedientes y capturó los datos en la hoja de recolección.

Dr. Jorge Luis Velarde Calleros. Médico residente de 2º Año de Neumología Pediátrica. Revisó los expedientes y capturó los datos en la hoja de recolección.

Dra. Elizabeth Hernández Alvidrez. Tutora de tesis. Junto con los otros investigadores, Diseñó protocolo, analizó resultados, supervisó desarrollo del trabajo de investigación y elaboración de tesis, publicara en revista indexada.

Recursos materiales:

Se utilizaron los recursos propios del hospital para la atención habitual de estos pacientes.

Expedientes impreso y electronico de la UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS.

Recursos económicos:

Se empleó los recursos propios del instituto, para la atención habitual de los pacientes.

FACTIBILIDAD

El estudio es factible porque en el Servicio de Neumología pediátrica se han atendido más de sesenta pacientes con diagnóstico de FQ de enero 1997 a diciembre de 2017 y se cuenta con los expedientes clínicos y electrónicos.

13. DIFUSIÓN DE RESULTADOS

- a) El proyecto se presentacomó tesis de posgrado para obtener el diploma de especialista en Neumología Pediátrica.
- b) Se presentará en congresos relacionados de la especialidad de pediatría, neumología pediátrica y neumología.
- c) Se solicitará la publicación del estudio en una revista indexada.

14. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Este trabajo de investigación se realizó a través de la revisión de expedientes clínicos de pacientes, la información e identidad de pacientes será conservada bajo confidencialidad.

Confidencialidad

A cada paciente le fue asignado un número de identificación y con este se capturado en una base de datos. La base de datos solo estuvo a disposición de los investigadores o de las instancias legalmente autorizadas en caso de así requerirlo. Los investigadores se comprometen a mantener de manera confidencial la identidad y datos de los pacientes participantes y hacer un buen uso de la base de datos que resulten de la investigación omitiendo los datos como nombre y número de seguridad social de cada uno de los pacientes.

Consentimiento informado

De acuerdo a lo estipulado en el artículo 17.1 del reglamento de la Ley general de salud en materia de investigación para la salud, el presente trabajo de investigación, se clasifica sin riesgo, tratándose de una investigación documental retrospectiva, donde no se realizará ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio.

Este protocolo de investigación cumple con las consideraciones emitidas en el código Núremberg, la declaración del Helsinki, promulgada en 1964 y sus diversas modificaciones incluyendo la actualización de fortaleza, Brasil 2013, así como las pautas internacionales para la intervención médica con seres humanos, adoptadas por la OMS y el consejo de organizaciones internacionales para investigaciones con seres humanos; en México, cumple lo establecido con la Ley general de Salud y el IFAI, en materia de investigación para la salud y protección de datos personales

INFORMACION Y CONSENTIMIENTO DEL PADRE

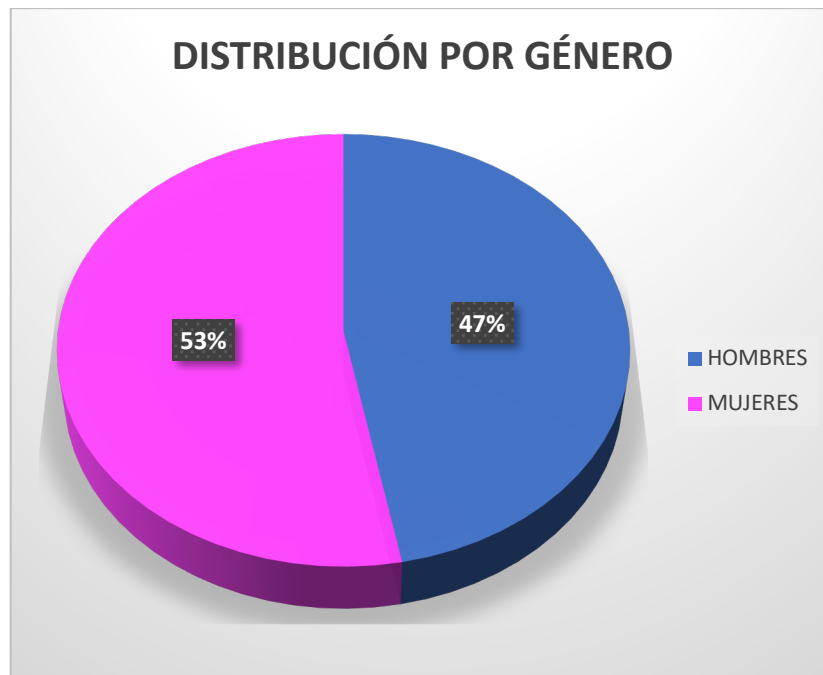
El investigador se aseguro de que el padre o tutor recibiera la información adecuada verbal y escrita acerca de la naturaleza, propósito y beneficios del estudio. También se notifico que están en libertad de no aceptar el estudio. A cada uno se le dio la oportunidad de hacer preguntas y tiempo para su consideración. Se otorgo al participante una copia de la información, incluyendo la forma de consentimiento Informado. Si el participante es mayor a 7 años se anexo el asentimiento informado. El investigador principal guardo el original.

Se aprobó por el comité local de investigación, contó con carta de consentimiento y asentimiento informado (Anexo 2).

15. RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS

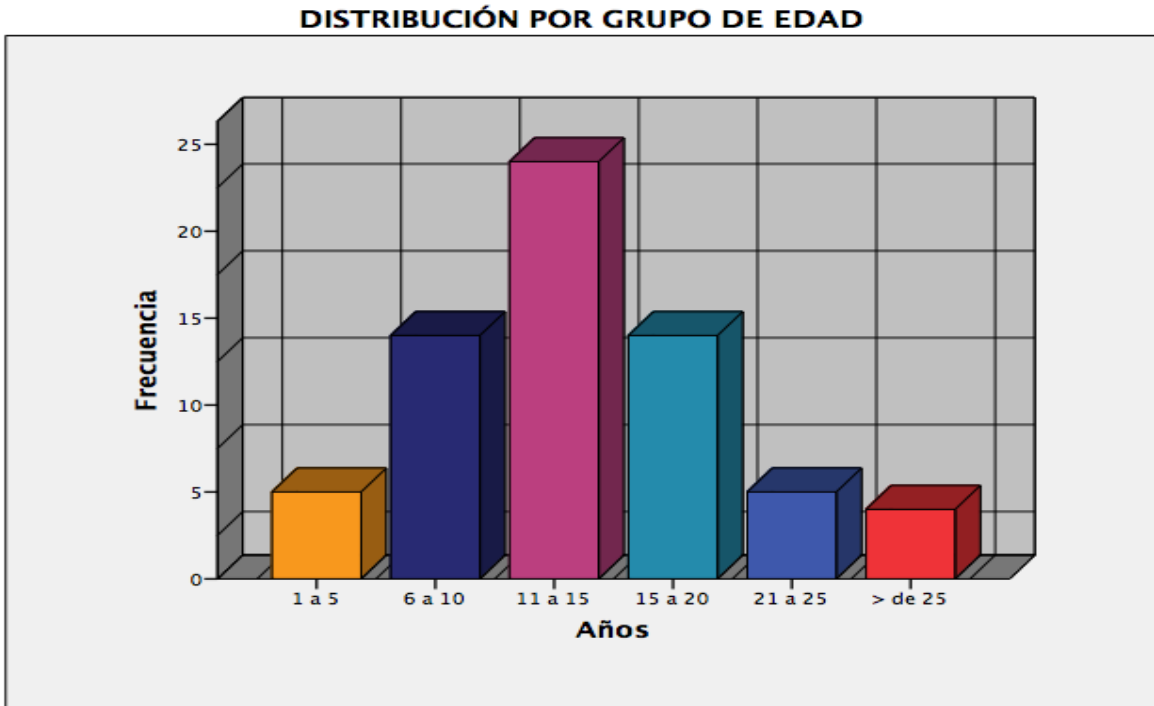
Se estudiaron los pacientes que fueron atendidos en Neumología pediátrica del CMN La Raza IMSS con diagnóstico de fibrosis quística en el periodo de enero de 1997 a diciembre de 2017; se incluyeron 66 individuos que cumplieron con los criterios de selección, 35 mujeres (53%) y 31 hombres (47%), sin diferencia estadística entre ambos géneros. (Gráfica 1)



Gráfica 1. Distribución por género de pacientes con Fibrosis Quística.

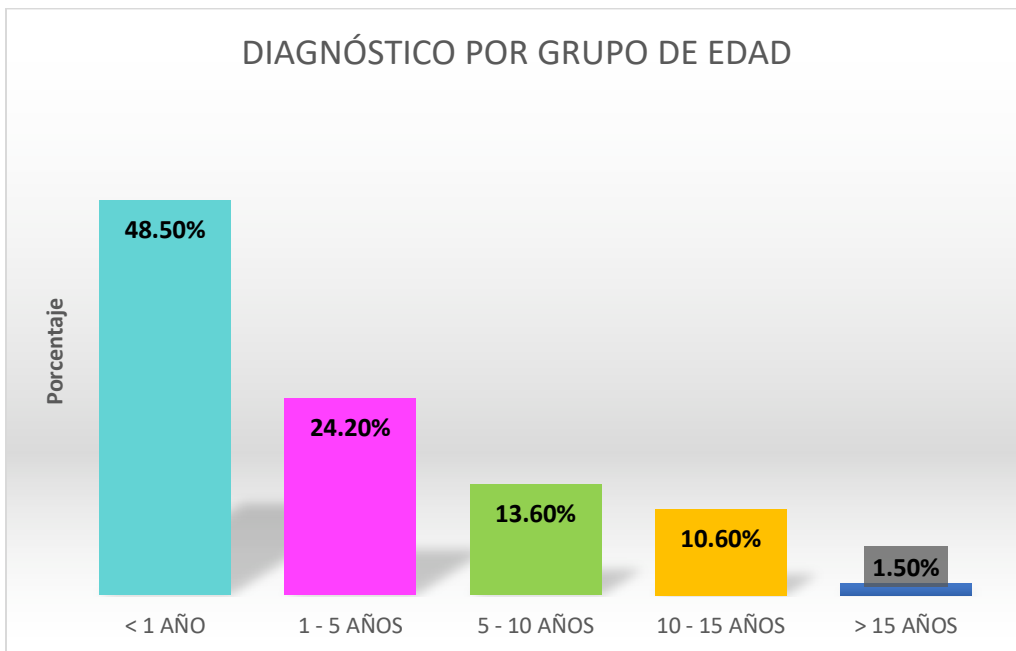
La edad media de los pacientes fue de 14.15 años \pm 6.61, moda de 9, mediana de 13, con una edad mínima de 3 años y máxima de 34 años.

Al distribuir a los pacientes por grupo de edad se observó que el grupo de 11 a 15 años fue el más frecuente en un 36.4%, seguido del grupo de 6 a 10 años (21.2%); 15 a 20 años (21.2%); de 1 a 5 años (7.6%); de 21 a 25 años (7.6%); de más de 25 años (6.1%). (Gráfica 2)



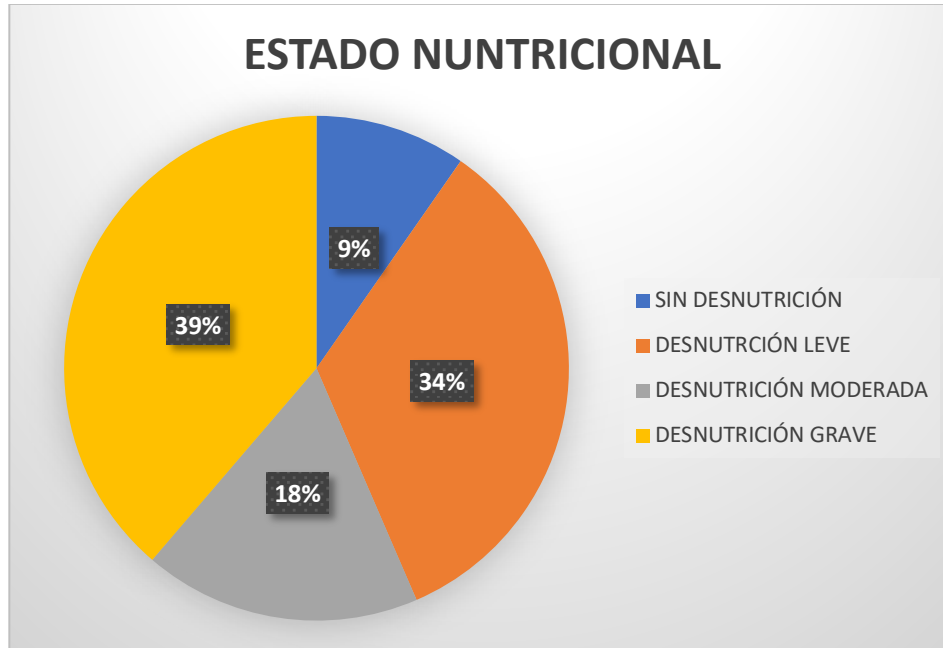
Gráfica 2. Distribución por grupo de Edad de pacientes con Fibrosis Quística.

La mediana de la edad al momento del diagnóstico de FQ establecido por determinación de cloruros en sudor, fue de 15 meses. Con un 48.5% detectados antes del año de edad, el 24.20% entre el primero y cuarto año de vida y solo el 1.5% se diagnosticó a la edad de más de 15 años. (Gráfica 3)



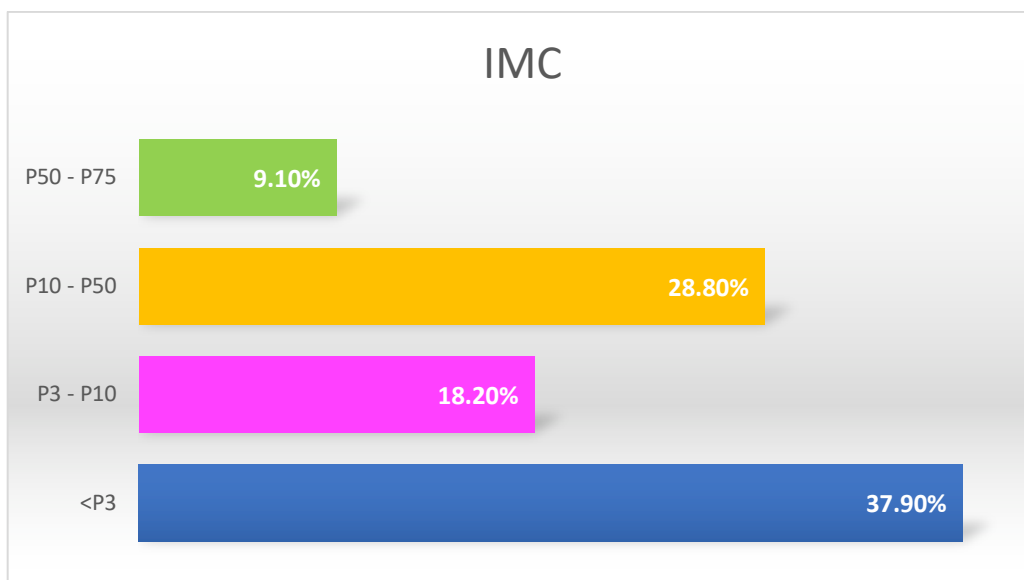
Gráfica 3. Distribución de Diagnóstico por grupo de Edad.

El estado nutricional de los pacientes no fue bueno, ya que se observó que el 36.4% de ellos presentaba desnutrición grave, 16.7% desnutrición moderada, 31.8% desnutrición leve y sólo el 9.1% tenía un estado nutricional adecuado. (Gráfica 4)



Gráfica 4. Estado de Nutricional.

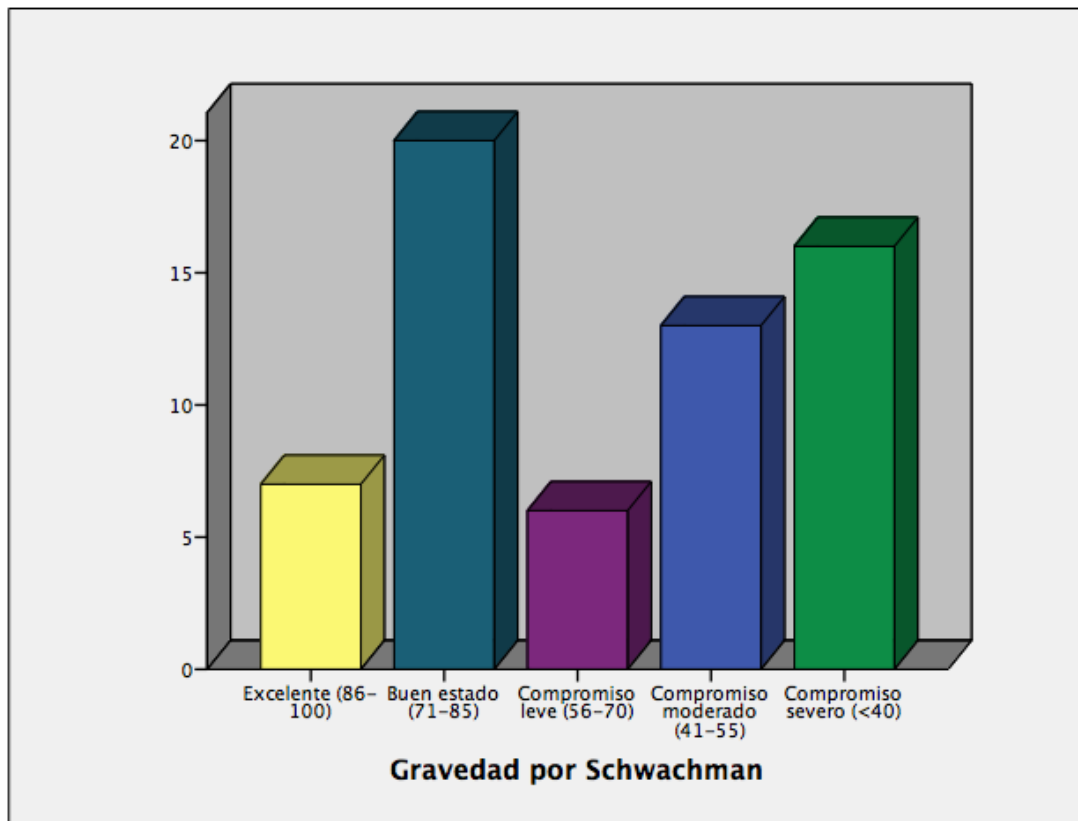
En cuanto al Índice de masa corporal el 37.9% de la población estudiada se encuentra por debajo de la P3, 18.2% entre la P3 – P10, el 28.8% entre la P10 – P50 y el 9.1% entre P50 – P75. (Gráfica 5)



Gráfica 5. Estado nutricional distribuido por percentiles del IMC.

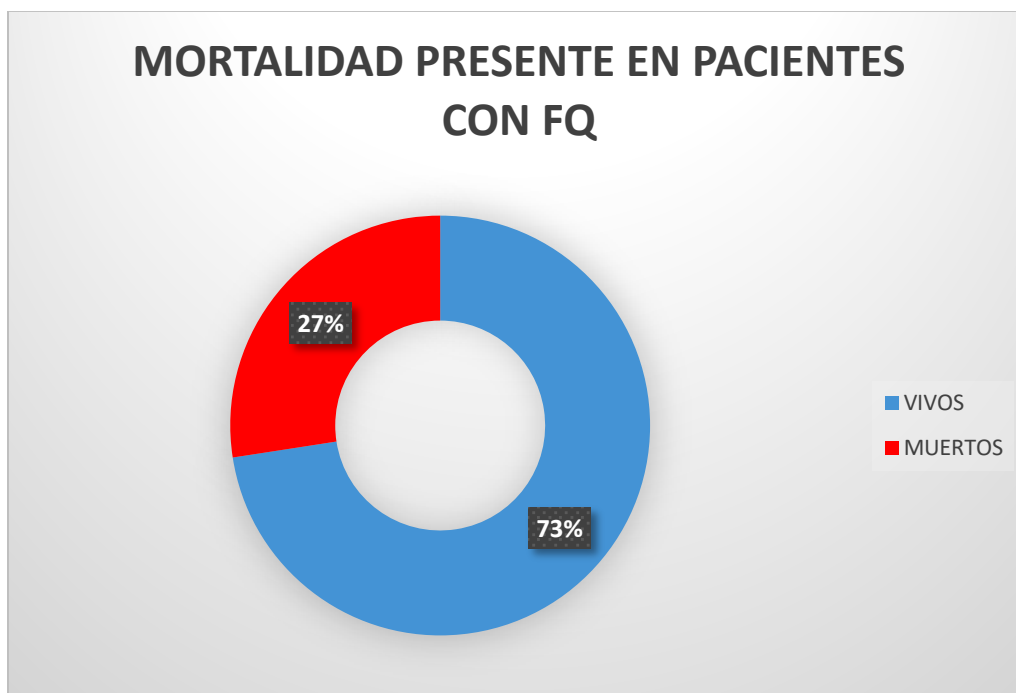
El Puntaje de Shwachman-Kulczycki permite establecer la gravedad de la enfermedad en fibrosis quística, tomando en cuenta los datos clínicos, el grado de actividad física, el estado nutricional y los hallazgos radiográficos al momento de valoración; clasificando a los pacientes desde un excelente estado clínico hasta un compromiso grave.

La mayor parte de la población estudiada se clasificó en un buen estado con un 30.3%, en segundo lugar un compromiso grave (24.2%); moderado en 19.7% y solo el 10.6% se reportó con excelente estado clínico. (Gráfica 6)



Gráfica 6. Gravedad por Schwachman- Kulczycki.

De la población estudiada (n=66) el 72.7% continúan vivos y el 27.3% habían fallecido durante el periodo de estudio. (Gráfica 7)



Gráfica 7. Mortalidad presente en paciente con FQ.

La mediana de la edad al momento de la defunción fue de 13 años con un mínimo de 3 años y máximo de 34 años.

Se observó una correlación directa significativa entre la colonización crónica, el número de exacerbaciones (Pearson $r=0.5$, $p=0.001$) y la afección pulmonar (Pearson $r=0.4$, $p=0.01$); y también entre el estado nutricional y la afección pulmonar (Pearson $r=0.3$, $p=0.01$).

GRADO DE AFECTACIÓN PULMONAR

La función pulmonar se valoró a través de espirometrías realizadas en el periodo de enero de 1997 a diciembre del 2017; obteniéndose el valor del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) y la capacidad vital forzada (FVC). Se reporta una media de 68.46 ± 22.5 de FEV1 de acuerdo al porcentaje de los valores predichos.

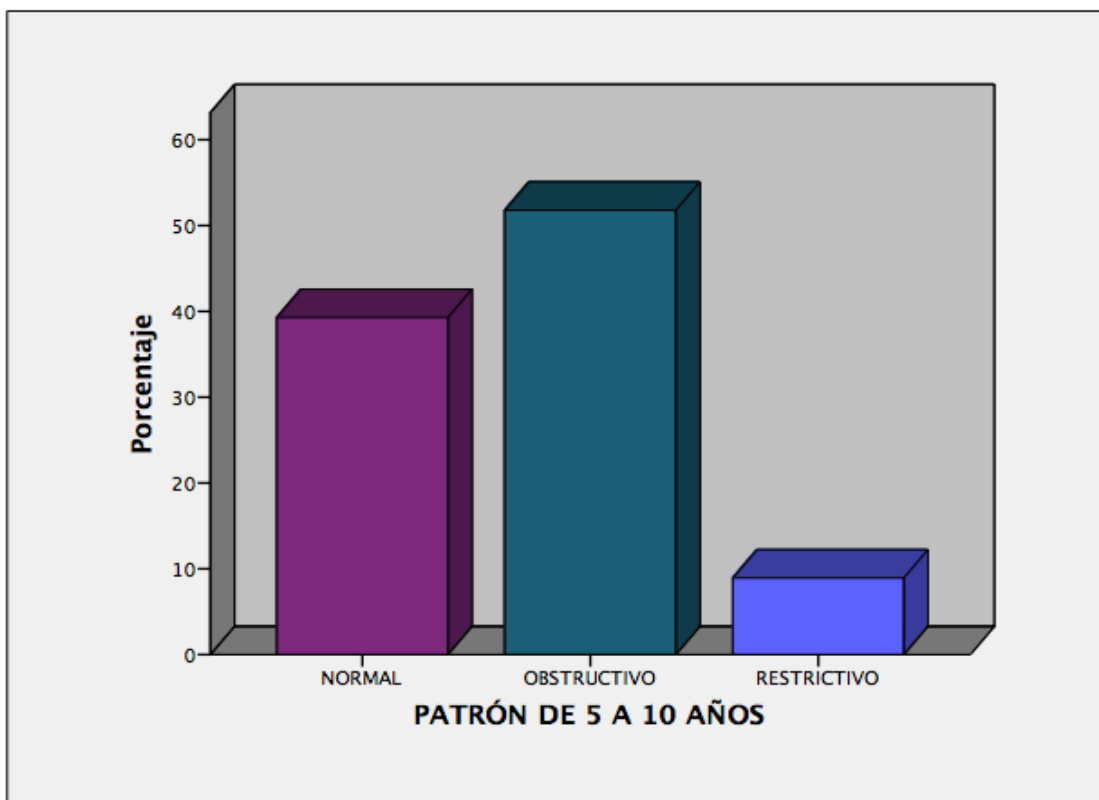
Se formaron 4 grupos de acuerdo a la edad de los pacientes en años de vida: de 5 a 10; de 11 a 15; de 16 a 20; de 21 a 25 y más de 25.

Grupo de edad de los 5 a 10 años: la media del FEV1 de acuerdo al porcentaje de los valores predichos fue 78 ± 22 , la mediana de 77, con un valor máximo de 155 y un valor mínimo de 22. (Tabla 1)

FEV 1 DE 5 A 10 AÑOS	
MEDIA	77.5
MEDIANA	77
VALOR MÍNIMO	22
VALOR MÁXIMO	155

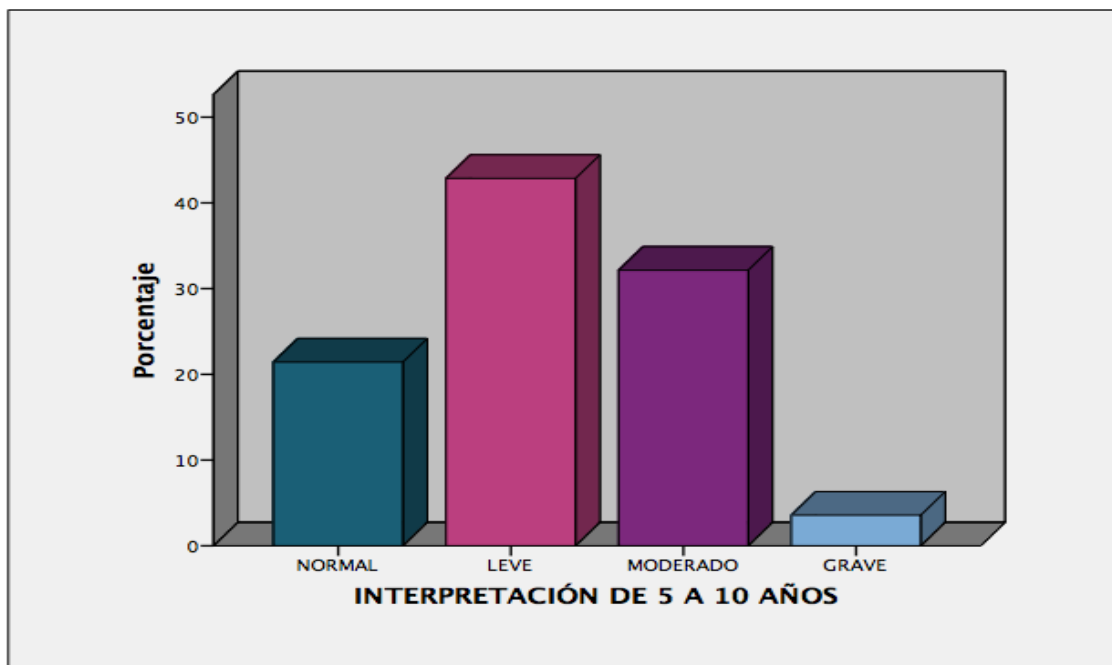
Tabla 1. FEV1 en grupo de edad de 5 a 10 años.

De este grupo de edad el patrón funcional respiratorio según el FEV1 fue normal en 39.3%, obstructivo en 51.8% y restrictivo en 8.9%. (Gráfica 8)



Gráfica 8. Patrón funcional respiratorio presente en pacientes con FQ de 5 a 10 años.

De acuerdo a la clasificación de la enfermedad de la Fundación Americana de Fibrosis Quística con base a este mismo parámetro se encontró un estado clínico funcional normal en 21.4% con afección leve el 42.9%; moderado el 32.1% y grave el 3.6%. (Gráfica 9)



Gráfica 9. Estado clínico según la función pulmonar con respecto al valor de FEV 1 en pacientes con FQ de 5 a 10 años.

Para el parámetro funcional por espirometría de Capacidad Vital Forzada (FVC) la media fue de 86 ± 20, la mediana de 90. Con un valor mínimo de 29 y un valor máximo de 143. (Tabla 2)

FVC DE 5 A 10 AÑOS	
MEDIA	86.04
MEDIANA	90
VALOR MÍNIMO	29
VALOR MÁXIMO	143

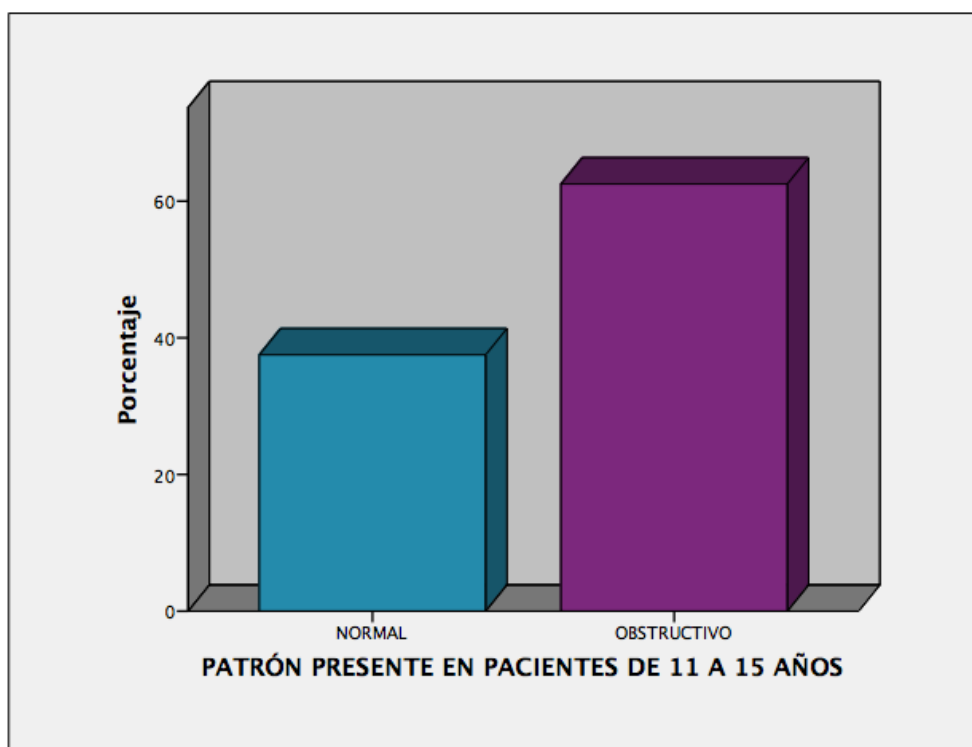
Tabla 2. FVC en grupo de edad de 5 a 10 años.

Grupo de edad de los 11 a 15 años: la media del FEV1 fue de 67 ± 21 ; la mediana de 63; un valor máximo de 107 y un valor mínimo de 34. (Tabla 3)

FEV 1 DE 11 A 15 AÑOS	
MEDIA	67
MEDIANA	63
VALOR MÍNIMO	34
VALOR MÁXIMO	107

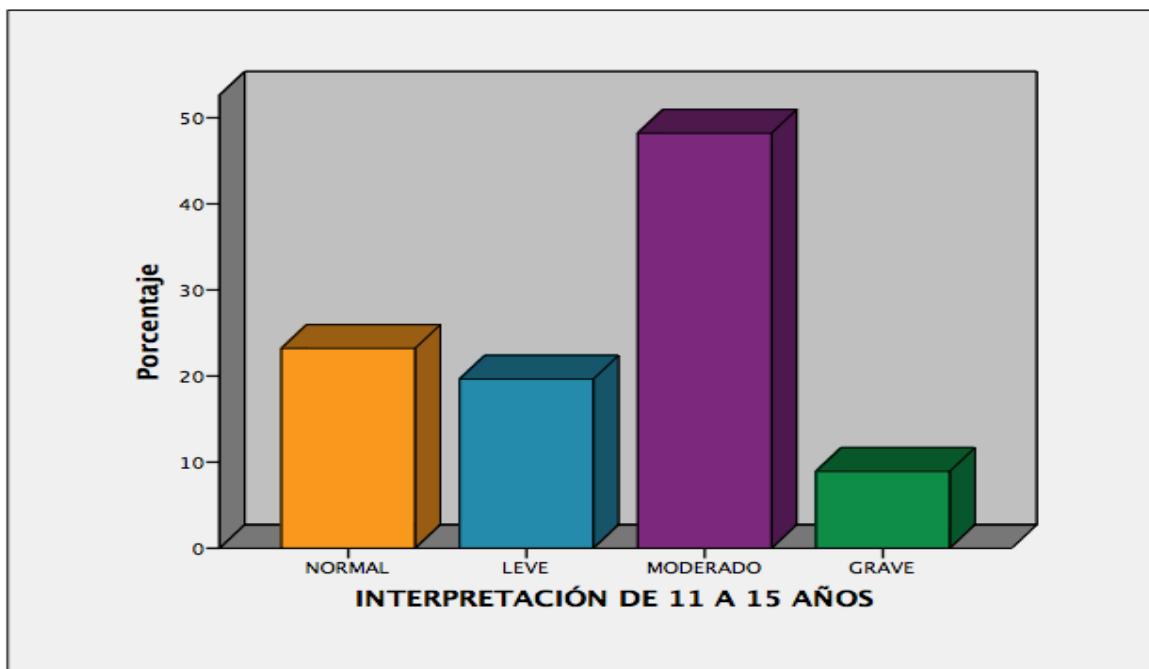
Tabla 3. FEV 1 en grupo de edad de 11 a 15 años.

De este grupo de edad, el patrón espirométrico reportado de FEV1 de acuerdo al porcentaje de los valores predichos, fue normal en 37.5%, obstructivo en 35% y restrictivo en 0%. (Gráfica 10)



Gráfica 10. Patrón presentes en pacientes con FQ de 11 a 15 años.

De acuerdo a la clasificación de la enfermedad de la Fundación Americana de Fibrosis Quística con base a este mismo parámetro se encontró un estado clínico funcional normal en 23.2%; con afección leve el 19.6%; moderado el 48.2% y grave el 8.9%. (Gráfica11)



Gráfica 11. Estado clínico según la función pulmonar con respecto al valor de FEV 1 en pacientes con FQ de 5 a 10 años.

Para el parámetro funcional por espirometría de FVC se observó una media de 74 ± 21 , la mediana de 74. Con un valor mínimo de 33 y un valor máximo de 177. (Tabla 4)

FVC DE 11 A 15 AÑOS	
MEDIA	73.68
MODA	52
MEDIANA	74
VALOR MÍNIMO	33
VALOR MÁXIMO	117

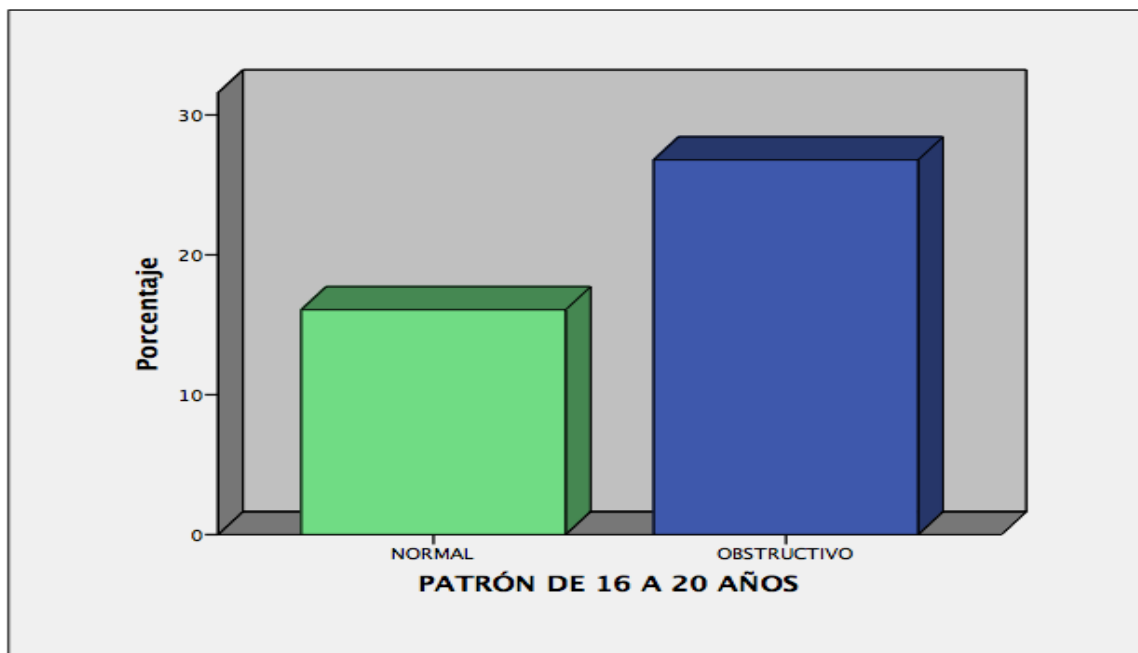
Tabla 4. FVC en grupo de edad de 11 a 15 años.

Grupo de edad de los 16 a 20 años: se reportó de FEV1 una media de 61 ± 24 , una mediana de 63 y una moda de 40, con un valor máximo de 105 y un valor mínimo de 23. (Tabla 5)

FEV 1 DE 16 A 20 AÑOS	
MEDIA	61
MEDIANA	63
VALOR MÍNIMO	23
VALOR MÁXIMO	105

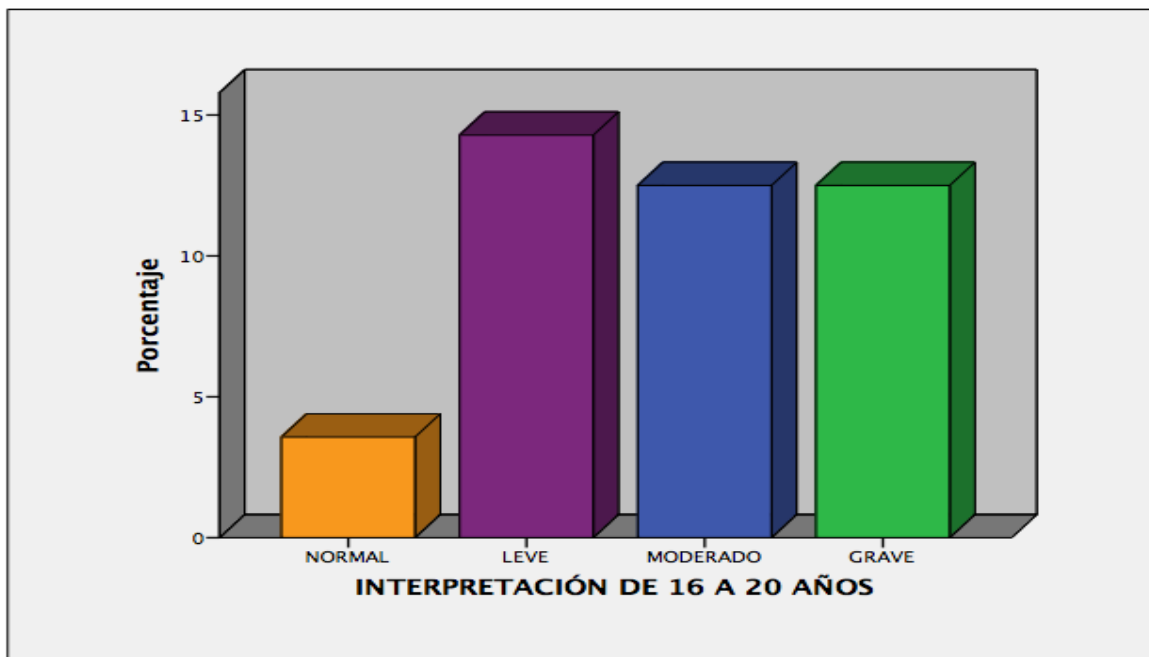
Tabla 5. FEV 1 en grupo de edad de 16 a 20 años.

De este grupo de edad el patrón reportado de FEV 1 de acuerdo al porcentaje de los valores predichos fue normal en 16.1%, obstructivo en 26.8% y restrictivo en 0%. (Gráfica 12)



Gráfica 12. Patrón presentes en pacientes con FQ de 16 a 20 años.

De acuerdo a la clasificación de la enfermedad de la Fundación Americana de Fibrosis Quística con base a este mismo parámetro se encontró un estado clínico funcional normal en 3.6%; con afección leve el 14.3%; moderado el 12.5% y grave el 12.5%. (Gráfica 13)



Gráfica 13. Estado clínico según la función pulmonar con respecto al valor de FEV 1 en pacientes con FQ de 16 a 20 años.

Para el parámetro funcional por espirometría de FVC se observó una media de 70 ± 22 , la mediana de 73. Con un valor mínimo de 40 y un valor máximo de 104. (Tabla 6)

FVC DE 16 A 20 AÑOS	
MEDIA	70
MEDIANA	73
VALOR MÍNIMO	40
VALOR MÁXIMO	104

Tabla 6. FVC en grupo de edad de 16 a 20 años.

Grupo de edad de los 21 a 25 años: se reportó la media de FEV1 de 51 ± 13.07 , mediana de 58. Con un valor máximo de 64 y un valor mínimo de 29. (Tabla 7)

FEV 1 DE 21 A 25 AÑOS	
MEDIA	51.
MEDIANA	58
VALOR MÍNIMO	29
VALOR MÁXIMO	64

Tabla 7. FEV 1 en grupo de edad de 21 a 25 años.

De este grupo de edad el patrón reportado de FEV1 de acuerdo al porcentaje de los valores predichos fue obstructivo en 12.5% y restrictivo en 0%.

De acuerdo a la clasificación de la enfermedad de la Fundación Americana de Fibrosis Quística con base a este mismo parámetro se encontró un estado clínico moderado el 10.7% y grave el 1.8%.

Para el parámetro funcional por espirometría de FVC se observó una media de 71.43 ± 17 , la mediana de 76. Con un valor mínimo de 35 y un valor máximo de 87. (Tabla 8)

FVC DE 21 A 25 AÑOS	
MEDIA	71.43
MEDIANA	76
VALOR MÍNIMO	35
VALOR MÁXIMO	87

Tabla 8. FVC en grupo de edad de 21 a 25 años.

Grupo de edad de más de 25 años: se reportó la media de FEV1 de 53 ± 11.1 , y mediana de 56. Con un valor máximo de 64 y un valor mínimo de 28. (Tabla 9)

FEV 1 DE MÁS DE 25 AÑOS	
MEDIA	53
MEDIANA	56
VALOR MÍNIMO	28
VALOR MÁXIMO	64

Tabla 9. FEV 1 en grupo de edad de más de 25 años.

De este grupo de edad el patrón reportado de FEV1 de acuerdo al porcentaje de los valores predichos fue obstructivo en 12.5% y restrictivo en 0%.

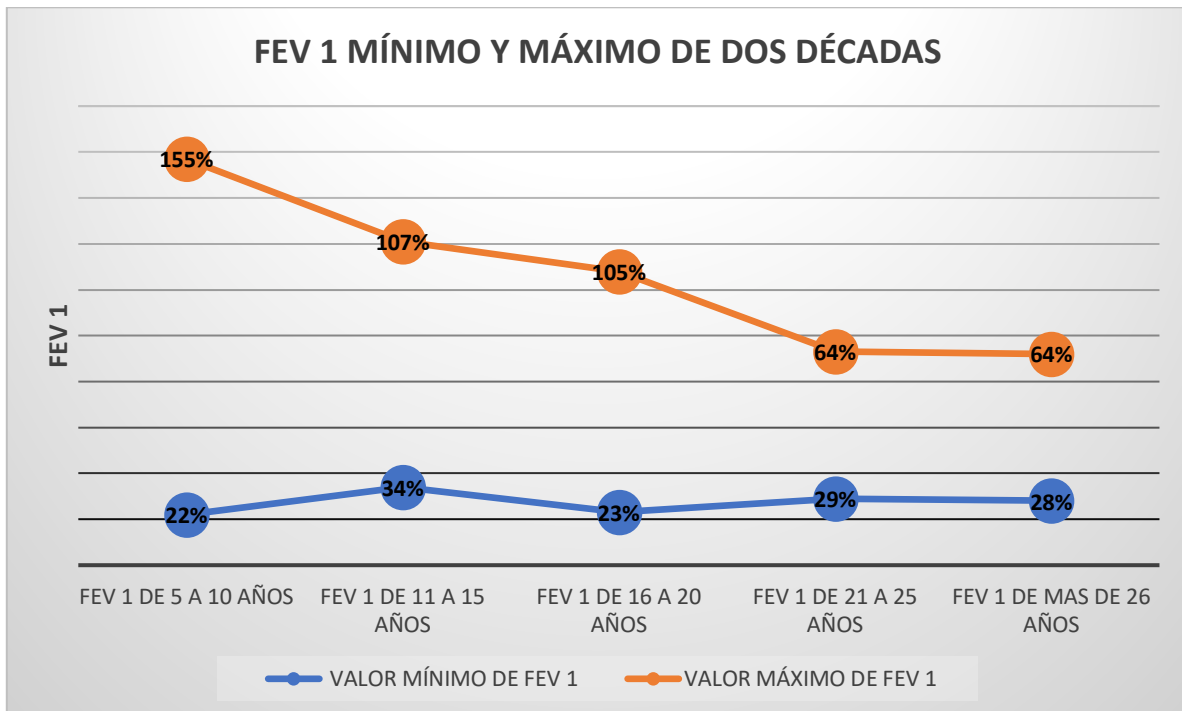
Según la clasificación de la enfermedad de la Fundación Americana de Fibrosis Quística con base a este mismo parámetro se encontró un estado clínico moderado en el 12.5% y grave en el 1.8%.

Para el parámetro funcional por espirometría de FVC se observó una media de 70 ± 19.47 ; y la mediana de 77. Con un valor mínimo de 30 y máximo de 88. (Tabla 10)

FVC DE MÁS DE 25 AÑOS	
MEDIA	70
MEDIANA	77
VALOR MÍNIMO	30
VALOR MÁXIMO	88

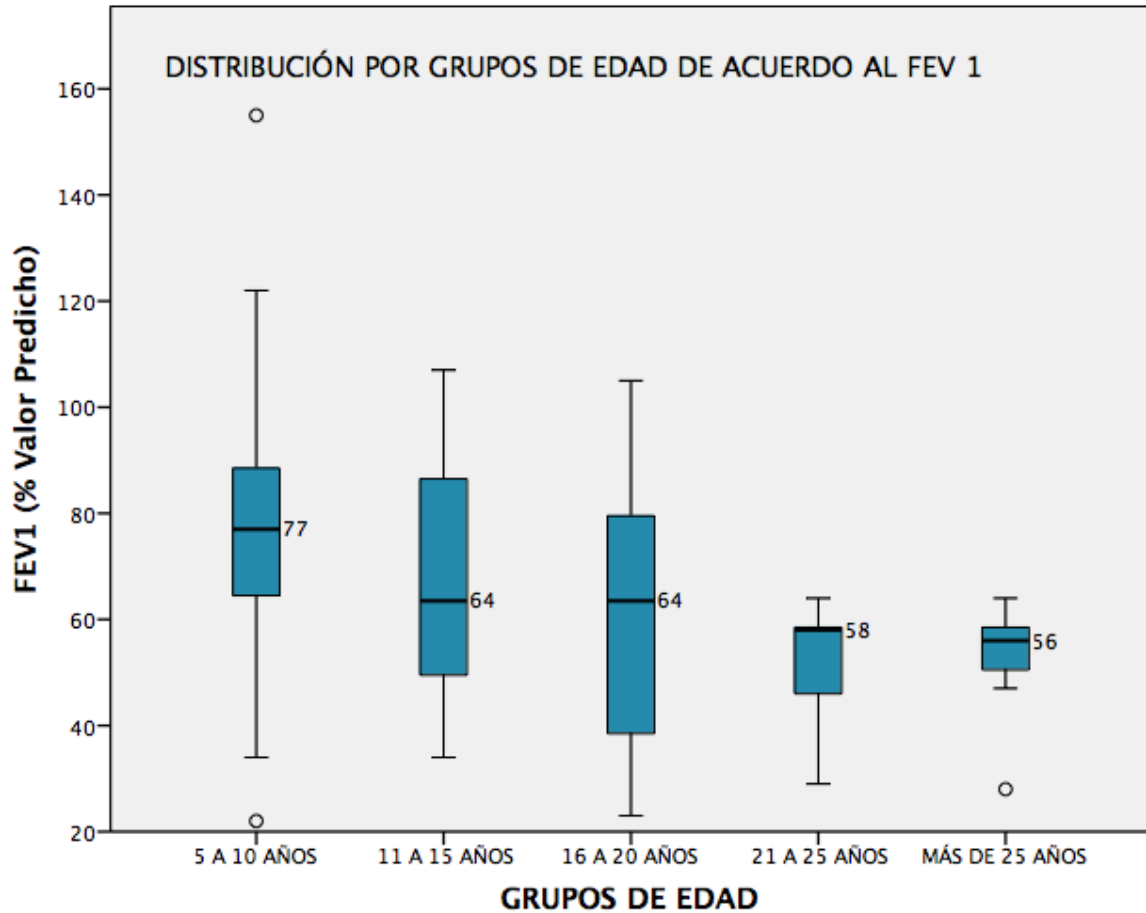
Tabla 10. FVC en grupo de edad de más de 25 años

Al considerar los valores mínimos y máximos de FEV1 de los pacientes estudiados en éstas dos décadas se observa la declinación esperada de la función pulmonar a medida que avanza la edad, como se muestra en la gráfica 14.



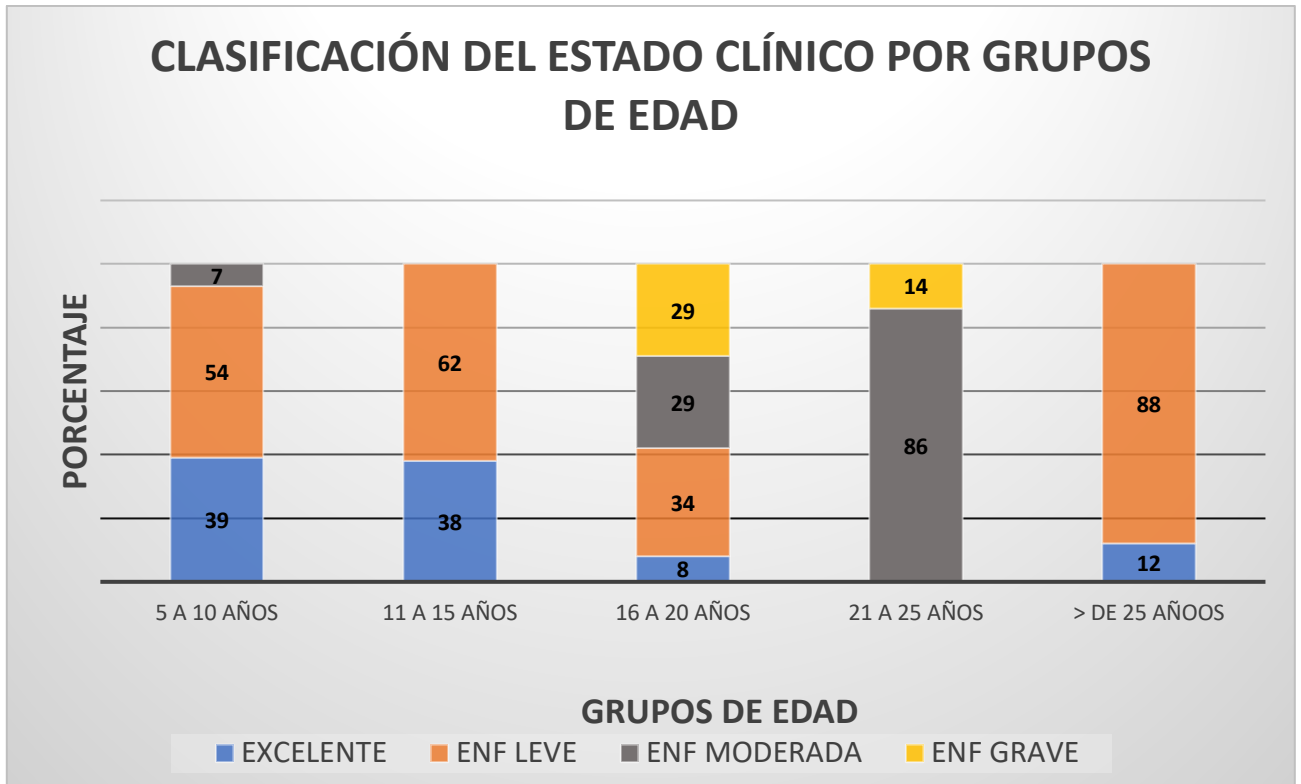
Gráfica 14.- Valor mínimo y máximo de FEV 1 en los grupos de edad.

Al comparar los valores promedio del FEV1 de los diferentes grupos de edad mediante la prueba de Kruskal-Wallis, se observó una diferencia estadísticamente significativa entre ellos, con $p = 0.001$. (Gráfica 15)



Gráfica 15.- Valor predicho de FEV₁ en los grupos de edad.

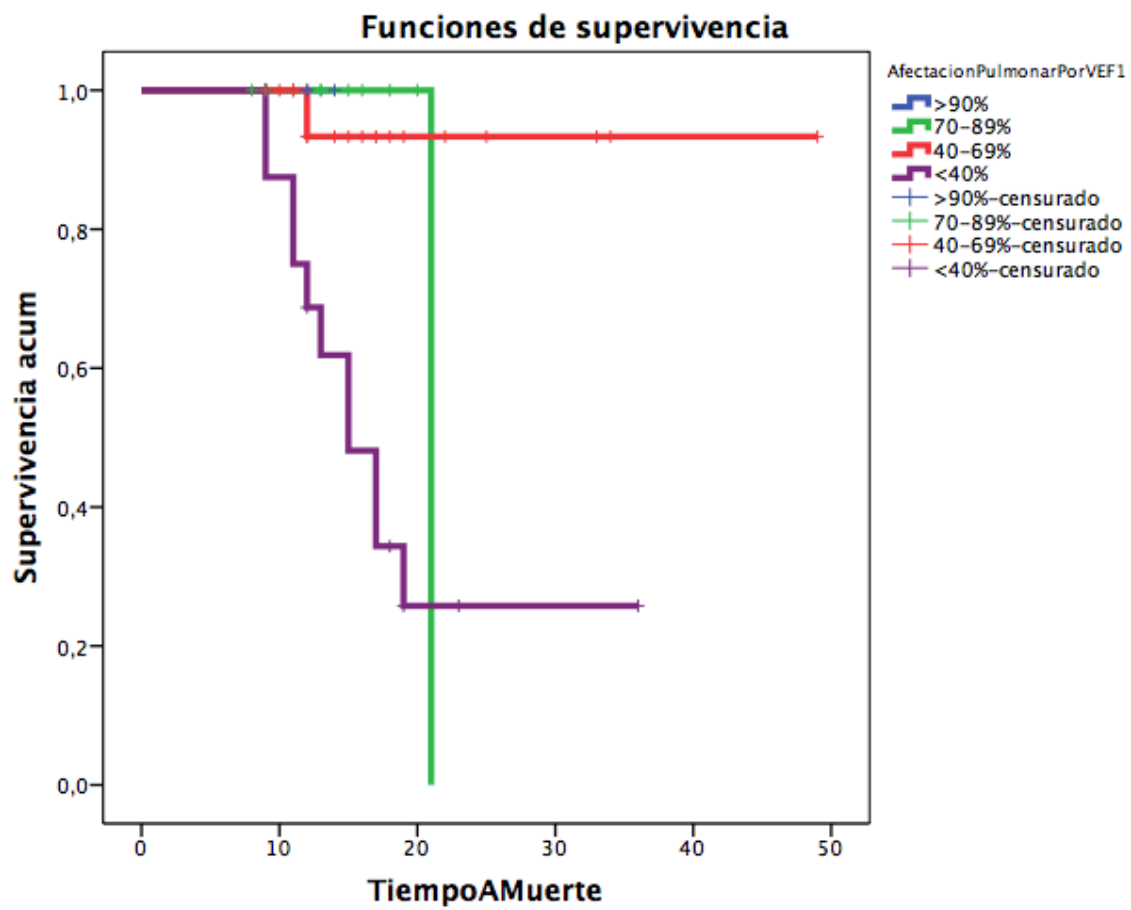
Al clasificar el estado clínico funcional con base al FEV₁, según la clasificación de la Fundación Americana de Fibrosis Quística, encontramos los siguientes porcentajes de afectación en los diversos grupos de edad, como se muestra en la gráfica 16, con predominio de la afección leve.



Gráfica 16.- Estado clínico por grupo de edad.

Se puede observar que predominó la afección leve en la mayoría de los grupos, sin embargo se aprecia que a partir de los 16 años de edad la función pulmonar declina importantemente, situación que no se detecta en los mayores de 25 años pero hay que considerar que este grupo es reducido y seguramente los pacientes tienen una mutación de clase funcional leve, que les ha permitido sobrepasar la mayoría de edad y conservar su función pulmonar.

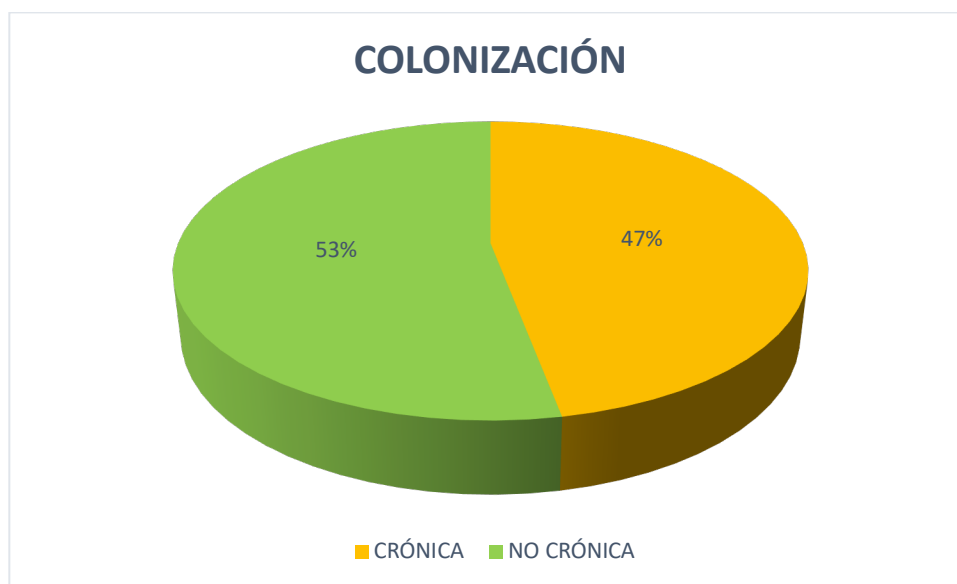
Al realizar la regresión logística de la muestra, la supervivencia de la población estudiada con Fibrosis quística en los últimos 20 años del servicio de Neumología pediátrica del CMN La Raza IMSS, disminuye ante la presencia de un estado de función pulmonar grave, siendo significativa en un 0.001.



Gráfica17. Curva de supervivencia de Kaplan-Meier en relación con FEV 1.

COLONIZACIÓN DE LA VÍA AEREA

De los cultivos de esputo, secreción bronquial, lavado bronquioalveolar o exudado faríngeo reportados como positivos en el periodo de estudio, observamos que el 47% de los pacientes presentan colonización crónica y el 53% intermitente (Gráfica 18); siendo el germen más comúnmente aislado la *Pseudomonas aeruginosas* en un 57% de los casos.



Gráfica 18. Colonización reportada en la población.

Al analizar la correlación entre el índice de masa corporal y la colonización crónica se observó una relación inversa estadísticamente significativa entre los diferentes estados nutricionales, según la prueba r de Pearson ($p = 0.001$). Es decir a mejor estado nutricional menor frecuencia de colonización crónica. (Tabla 11)

		IMC percentil	Colonización Crónica
IMC percentil	Correlación de Pearson	1	-,403**
	Sig. (bilateral)		,001
	N	68	68
Colonización Crónica	Correlación de Pearson	-,403**	1
	Sig. (bilateral)	,001	
	N	68	68

Tabla 11.-Correlación del IMC y la colonización crónica.

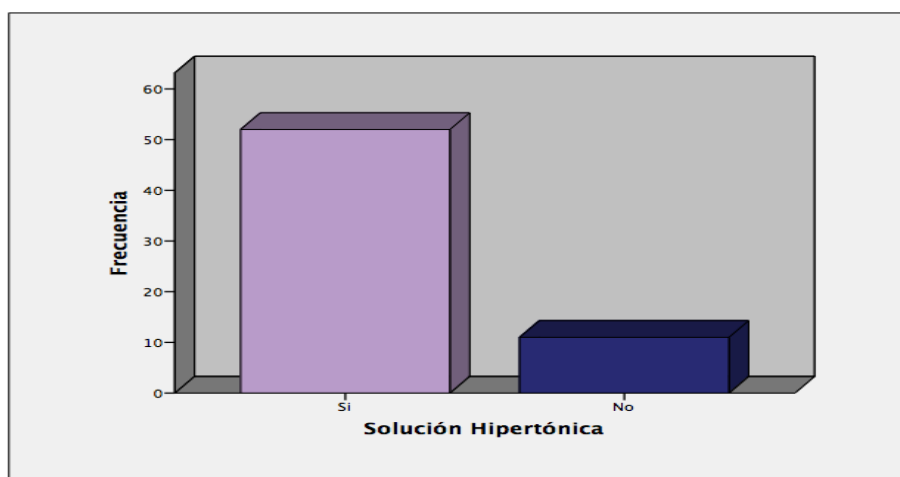
TRATAMIENTO REPORTADO EN PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA

Dentro de la terapéutica empleada en pacientes con fibrosis quística del CMN La Raza en dos décadas, se observó que el 100% de los pacientes usa alfadornasa como medicamento nebulizado de forma continua. (Gráfica 19)

Gráfica 19.-Tratamiento observado en pacientes con FQ.

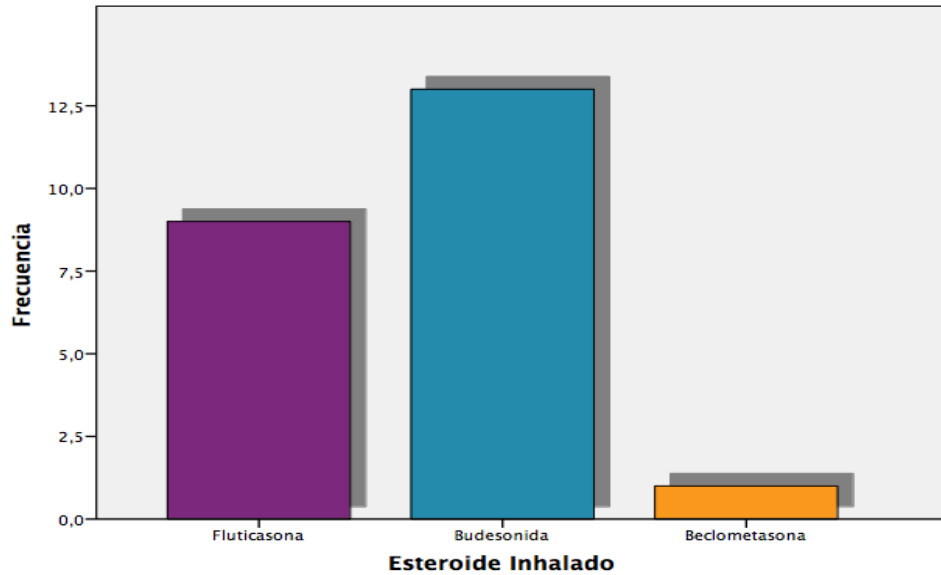
El manejo con broncodilatador se reporta en un 95.4%, siendo el de acción corta el más utilizado en un 92.4% para evitar la broncoconstricción secundaria a los medicamentos mucolíticos y los broncodilatadores de acción prologada sólo fueron utilizados en el 3% de los pacientes para mejorar la obstrucción bronquial secundaria a la enfermedad.

La solución hipertónica para el manejo de secreciones se empleó en un 78.8% de los pacientes. (Gráfica 20)



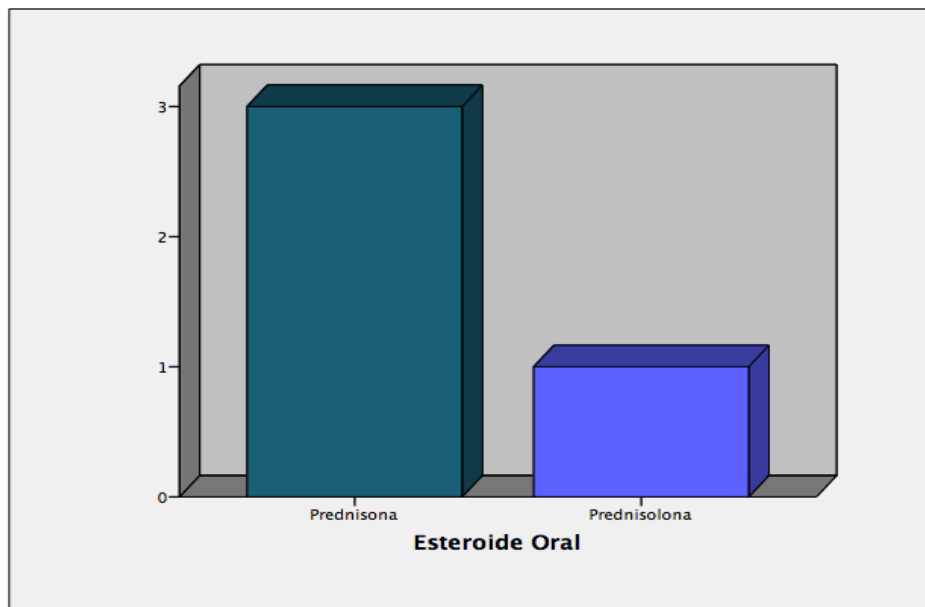
Gráfica 20.-Tratamiento con solución hipertónica.

Dentro de la terapéutica con esteroides los de uso inhalado son los que se presentan con mayor frecuencia en un 35%; dentro de este grupo de medicamentos el Budesonide fue el más empleado (19.7%), Fluticasona en un 13.9% y Beclometasona en un 1.5%. (Gráfica 21)



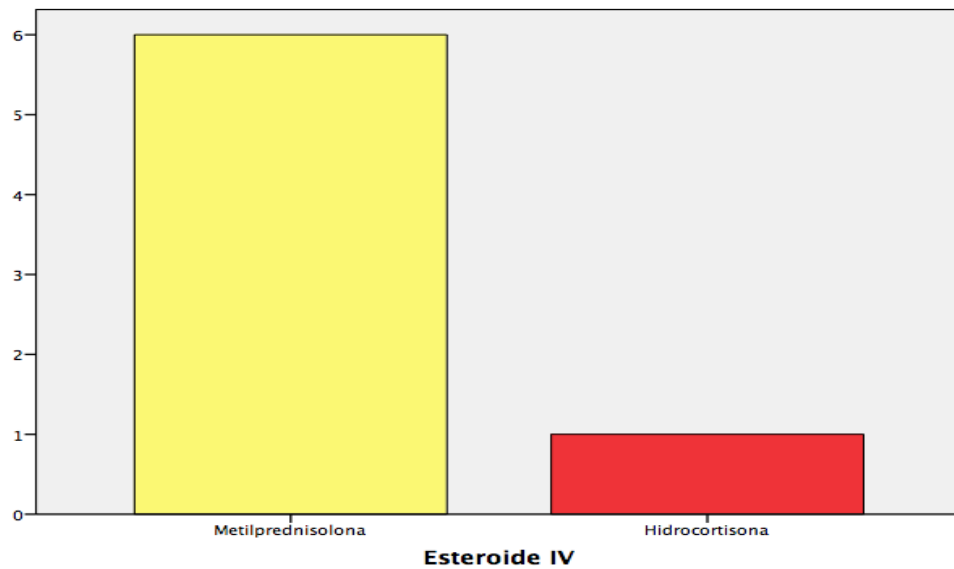
Gráfica 21.-Tratamiento esteroideo inhalado.

El manejo esteroideo por vía oral se reportó en un 6% de los pacientes, el 4.5% usó prednisona y en un 1.5% de prednisolona. (Gráfica 22)



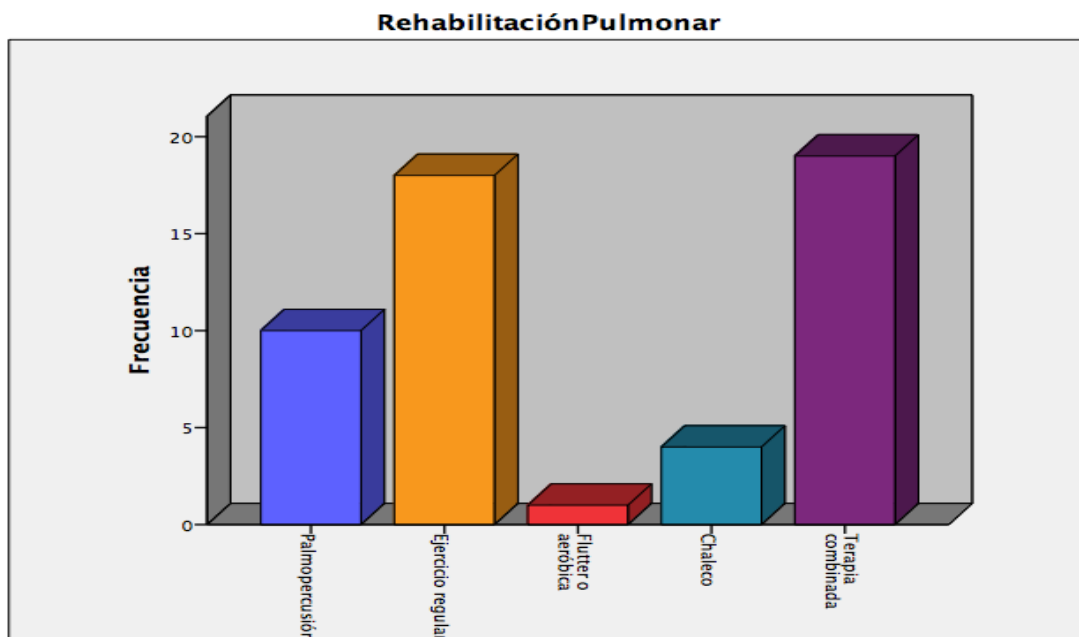
Gráfica 22-Tratamiento esteroideo vía oral.

Se empleó esteroide intravenoso en un 10.6% de los pacientes, con Metilprednisolona en un 9.1% e Hidrocortisona en el 1.5%, durante el tratamiento de las exacerbaciones. (Gráfica 23)



Gráfica 23. Tratamiento esteroideo intravenoso.

El 28.8% de los pacientes realizó algún tipo de rehabilitación pulmonar, la palmo percusión en el 15.2%, el ejercicio regular en un 27.3%, el chaleco de oscilación percutánea en 6.1% y el uso de flutter en un 1.5%. (Gráfica 24)



Gráfica 24- Rehabilitación pulmonar reportada en pacientes con FQ.

16. DISCUSIÓN

El análisis obtenido de 21 años en pacientes con diagnóstico de fibrosis quística del servicio de Neumología Pediátrica del Centro Médico Nacional La Raza entre enero de 1997 a diciembre del 2017, nos describe la supervivencia a través de este periodo, así como diversos factores determinantes para su sobrevida.

En México la incidencia de Fibrosis Quística se reporta de 1 a 8 casos en 500 nacidos vivos ⁽¹⁾, con una mayor frecuencia en el sexo masculino reportando una afección del 51.4%. ⁽¹⁾ En nuestro análisis no se observa una diferencia significativa del sexo encontrando un 53% de casos en el sexo femenino y un 47% en el sexo masculino.

En el presente estudio, la media de edad al diagnóstico en meses fue de 41, mediana de 15 meses, con un mínimo de edad al diagnóstico de un mes y un máximo de edad de 180 meses; edad mayor que lo referido en países desarrollados donde la mayor parte del diagnóstico se presenta a través del tamizaje neonatal detectando hasta el 62% de los casos en el primer mes de vida ⁽¹⁾, lo cual es importante para la sobrevida de los pacientes; dicho tamizaje no se realiza rutinariamente en nuestro país, siendo implementado solo en algunas Instituciones de Salud Pública como parte de su tamizaje, y a partir de agosto del 2018 se introduce en la población perteneciente al IMSS.

La Fundación Americana de Fibrosis Quística define un estado nutricional adecuado con un IMC > 19 o un porcentaje de peso ideal mayor del 90% ⁽¹⁾; ante la presencia de un adecuado estado nutricional se correlaciona con una adecuada función pulmonar, disminución de riesgo de colonización, disminución del número de exacerbaciones y por consiguiente una mayor sobrevida.

En nuestra población se observó un mayor grado de desnutrición siendo el estado nutricional grave el observado en la mayor parte de la población con un 36.4%; por consiguiente con un riesgo mayor de colonización, afección pulmonar y disminución de la sobrevida.

La función pulmonar valorada a través del Volumen Espirado Forzado en el primer segundo (FEV1) mediante la espirometría es un método diagnóstico accesible en nuestro medio y de suma importancia para determinar las condiciones clínicas presentes al momento de su realización. La Fundación Americana de Fibrosis Quística de acuerdo al porcentaje de los valores predichos del FEV1, categoriza el estado clínico en 4 rubros, FEV1 mayor de 90% como función normal, FEV1 de 90% a 70 % como deterioro leve, de 70% a 40% como moderado y < de 40% como grave. ⁽¹⁾ La

valoración periódica de la función pulmonar de los pacientes con fibrosis quística permite detectar cambios funcionales, detectar exacerbaciones, establecer tratamiento oportuno y mejorar la calidad de vida, así como la supervivencia.

La función pulmonar se correlaciona con el estado clínico, bacteriológico, nutricional y la presencia de exacerbaciones.

En el presente estudio se encontró una mediana de FEV₁ de 77 a los 10 años de edad, mientras que la Fundación Americana de Fibrosis Quística en su reporte 2016 (CFFPR 2016) que incluye el análisis de 30,000 pacientes refiere a esta edad una mediana de 97; para el grupo de 11 a 15 años observamos una mediana de 63 significativamente menor a lo referido en el CFFPR 2016 de 83 a los 18 años de edad; mientras que lo observado en los grupos de 21 a 25 años y el de mayores de 25 años (58 y 56 respectivamente) es inferior a los reportado en el CFFPR 2016 de 65 en mayores de 30 años, lamentablemente los valores del presente estudio muy cercanos los valores a lo reportado por la CFF de sus estadísticas de 1995 dado que en los países desarrollados, a diferencia de nuestro medio, paulatinamente se han establecido clínicas especializadas para la atención multidisciplinaria de pacientes con FQ, lo que ha mejorado el estado nutricional, han establecido medidas para retrasar la colonización de los pacientes, tienen acceso a antibióticos inhalados que ayudan a erradicar temporalmente la *Pseudomonas aeruginosae* integran a los pacientes a programas de rehabilitación pulmonar.

En la población estudiada, del grupo de 5 a 10 años de edad se observa que el 54% se clasifica como enfermedad leve y como excelente el 39%. La función pulmonar se deteriora significativamente en la adolescencia tal vez por la rebeldía de los pacientes a esta edad para llevar a cabo íntegramente su tratamiento medicamentoso y de higiene bronquial.

En el grupo de más de 21 años aunque se pensaría que tuvieran un mayor deterioro, en esta población predomina el estado clínico de enfermedad leve y moderada, y pudiera atribuirse a pacientes con una mutación leve que les permitió una mejor nutrición y mayor sobrevida en conjunto con una terapia inhalada, de rehabilitación y un menor riesgo de colonización.

Mientras que en el CFFPR 2016 se refiere que el 73.9% de sus pacientes se clasifican con función pulmonar normal/Enf. Leve a diferencia de este estudio en el que se encontró que el 83.8% se clasifican entre normal/Enf. Leve. Sin embargo, hay que recordar que la espirometría no es sensible para medir la enfermedad pulmonar incipiente, y en la actualidad se están validando otros métodos diagnósticos de la función pulmonar con mayor sensibilidad para las etapas tempranas de la vida.

De acuerdo al método de Kaplan-Meier de la mortalidad relacionada al FEV₁, se observa un incremento de la mortalidad a partir de los 20 años presentando un deterioro clínico funcional de

gravedad lo cual disminuye la sobrevida del paciente. El FEV1 con el paso de los años muestra un descenso importante, correlacionando al incremento de la mortalidad con los años de enfermedad.

La presencia de microorganismos en los pacientes con fibrosis quística incrementa la afección pulmonar y en consecuencia el declive de su sobrevida. Los microorganismos presentes en la vía aérea pueden colonizarla en forma crónica, para este estudio se consideró colonización crónica cuando el paciente presentó tres cultivos consecutivos positivos o ≥ 2 cultivos positivos en un año (de esputo, secreción bronquial o exudado faríngeo) para el mismo germen. ⁽¹⁾ En nuestra población se observó una colonización crónica en el 47% de los pacientes, siendo el germen más comúnmente aislado la *Pseudomonas aeruginosa* con un 57%.

Se ha demostrado que las exacerbaciones deterioran significativamente la función pulmonar, por lo tanto, el tratamiento oportuno de las exacerbaciones es parte fundamental en el manejo de los pacientes con FQ porque el deterioro pulmonares menor y en conjunto con un adecuado estado nutricional la sobrevida mejora.

En este estudio se observó el uso de alfadornasa en el 100% de la población del CMN La Raza, el cual es un tratamiento fundamental porque mejora la viscosidad del moco, facilita su expectoración, disminuye el proceso inflamatorio, disminuye la colonización de la vía aérea, la frecuencia de exacerbaciones es menor y se retrasa el deterioro pulmonar; dicha terapia ha demostrado incrementar la sobrevida de los pacientes. (18,19)

Es importante el uso de broncodilatadores de acción corta en conjunto con el manejo de alfadornasa para evitar la broncoconstricción secundaria; por lo que se observó el uso de beta dos agonista de acción corta en un 95.4% de los pacientes.

El uso esteroideo intravenosos y oral se empleó durante las exacerbaciones, un 10.6% de forma intravenosa tanto en el hospital como en el domicilio cuando la familia se había capacitado para su uso en casa; y el oral en un 6% de los pacientes, de forma ambulatoria.

La rehabilitación pulmonar establecida desde edades temprana mejora la función pulmonar, disminuye el riesgo de colonización y por lo tanto incrementa la sobrevida de los pacientes, desafortunadamente aún está pendiente establecer en el IMSS un programa de rehabilitación pulmonar; en la población estudiada cada paciente realiza la técnica que le es más factible, entre ellas palmopercusión, uso de chaleco de oscilación percutánea, uso de dispositivos de presión positiva vibratoria, y el ejercicio regular.

17. CONCLUSIÓN

En nuestro medio, la función pulmonar valorada por el Flujo Espiratorio Forzado al primer segundo (FEV1) a través de la espirometría es muy útil para determinar el estado clínico funcional de los pacientes con fibrosis quística, por lo que es una herramienta de vigilancia para el control estricto de los pacientes.

La detección oportuna de exacerbaciones a través del FEV1 permite instaurar de forma temprana un plan terapéutico para disminuir el deterioro pulmonar e incrementar el pronóstico de sobrevida.

El marcador FEV1 es utilizado como un predictor de mortalidad, con disminución progresiva en relación con la edad del paciente.

El IMC tiene un valor estadísticamente significativo en relación con la función pulmonar.

La función pulmonar de los pacientes con FQ de la UMAE Hospital General CMN La Raza IMSS es menor a lo reportado en países desarrollados, por lo que es necesario establecer el diagnóstico temprano, mejorar el estado nutricional, tener un mejor control de la colonización de la vía aérea e incluir los nuevos tratamientos.

4.5 Tratamiento						
Año	Alfa dornasa	Sol. Hipertónica	Broncodilatadores	Esteroides inhalado	Esteroides oral	Esteroides intravenoso

4.6 Antibióticos				
Año	Orales	Intravenosos Hospital	Intravenosos en el domicilio	Nebulizados
	1. Amoxicilina-Ac. Clavulánico 2. Ciprofloxacino 3. Claritromicina 4. Levofloxacino 5. Otro (Especifique) 6. Ninguno	1) Ceftazidima 2) Meropenem 3) Imipenem 4) Piperacilina/Taz 5) Amikacina 6) Colistina 7) Otro (Especifique) 8) Ninguno	1) Ceftazidima 2) Meropenem 3) Imipenem 4) Piperacilina/Taz 5) Amikacina 6) Colistina 7) Otro (Especifique) 8) Ninguno	1) Amikacina 2) Ceftazidima 3) Tobramicina 4) Colistina 5) Imipenem 6) Otro 7) Ninguno

4.7 Cultivos:					
Año	Edad del paciente	Germen	No. De cultivos Positivos en el primer semestre	No. De cultivos Positivos en el segundo semestre	Multidrogoresistencia S (si) N (No)
		1. Ninguno 2. <i>S. aureus</i> 3. <i>H. influenzae</i> 4. <i>P. aeruginosa</i> 5. <i>S. Aureus</i> y <i>P. aeruginosa</i> 6. <i>Burkholderia cepacia</i> 7. <i>Cándida</i> 8. <i>Aspergillus fumigatus</i> 9. otro (especificar)			

4-8 Oxigenoterapia						
Año	Edad	O2 continuo	O2 nocturno	O2 Ejercicio	No ameria	Auxiliar de la ventilación
						1) CPAP 2) BiPAP 3) Ninguno

4.9 Rehabilitación pulmonar			
Año	Edad		
		1. Palmopercusión 2. Ejercicio regular 3. Flutter o Aerobica 4. Chaleco 5. Ninguno	Especifique:

4.10 Realiza alguna actividad física/recreativa 1. Si 2. No

4.11 Falleció: 1. Si 2. No Edad (meses) _____

4.12 Complicaciones Fibrosis quística 1. Si 2. No Especifique _____

19. ANEXO 2



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

MODIFICACION DE LA FUNCIÓN PULMONAR MEDIDA POR ESPIROMETRIA EN PACIENTES CON FIBROSIS QUISTICA ATENDIDOS EN NEUMOLOGÍA PEDIATRICA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA IMSS, ESTUDIO DE DOS DÉCADAS

Patrocinador externo (si aplica):	NO
Lugar y fecha:	Azcapotzalco, Ciudad de México, México. agosto de 2018
Número de registro:	En tramite
Justificación y objetivo del estudio:	Los investigadores tienen como objetivo determinar cuál es la función pulmonar, es decir el estado funcional pulmonar, de los pacientes que como su hijo presentan fibrosis quística, enfermedad que causa daño progresivo en diferentes sitios del cuerpo humano sobre todo en los pulmones, y que avanza diferente en cada persona. En la actualidad la mayoría de los pacientes atendidos en Neumología Pediátrica de este hospital han mejorado la función pulmonar, pero necesitamos medir cuál ha sido la mejoría de la función pulmonar que han alcanzado los pacientes que fueron tratados en este servicio de enero de 1997 a diciembre de 2017 y cómo fue manifestándose la enfermedad a lo largo de su vida a través de las mediciones de la función pulmonar (realizadas por el estudio llamado espirometría que se solicitó al menos una vez al año para su control médico habitual) durante el tiempo que abarca el presente estudio. Nos gustaría que participara en esta investigación para conocer con veracidad la sobrevida actual y la evolución de la función pulmonar de los pacientes con fibrosis quística que fueron atendidos en este hospital en los últimos 20 años para, después de analizar los resultados, proponer estrategias que puedan implementarse en esta unidad médica con la finalidad de mejorar su atención.
Procedimientos:	Si usted autoriza la participación en este estudio, se revisará el expediente clínico de su hijo para conocer las manifestaciones de su enfermedad a través de estos años, además de los resultados de laboratorio y de estudio que se le realizaron previamente.
Posibles riesgos y molestias:	Su participación y la de su hijo en este estudio no condiciona ningún riesgo o molestia, ya que sólo se revisarán algunos datos del expediente de su hijo.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	La garantía de recibir respuesta a cualquier pregunta y aclaración a cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento de su hijo, sin existir ningún beneficio directo, pero los datos de la investigación servirán para conocer más de la enfermedad con el fin de ayudar a su hijo y otros niños con este padecimiento.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Si usted quiere conocer los resultados de la revisión del expediente de su hijo, puede solicitarlo.
Participación o retiro:	En el momento en que usted decida no participar, puede hacerlo, esto no afectará la atención que se le brinda a su hijo en el Instituto Mexicano del Seguro Social.
Privacidad y confidencialidad:	A usted y su hijo, no se les identificará por nombre, número de seguridad social o imágenes, por lo que se mantiene su confidencialidad. Sólo se hará uso de los datos del expediente para fines de esta investigación.
En caso de colección de material biológico (si aplica): NO APLICA	
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra. Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio. Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	El tratamiento que tiene indicado por su médico tratante no sufrirá cambios.
Beneficios al término del estudio:	La garantía de recibir respuesta a cualquier pregunta y aclaración a cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y el tratamiento de su hijo. Sus datos servirán para análisis estadístico con fines de investigación.
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
Investigador Responsable:	<u>Dra. Hernandez Alvidrez Elizabeth</u>
Colaboradores:	<u>Dra. Alejandra Sánchez González,</u>

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores, Ciudad de México, CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx y/o al Comité de Ética e Investigación de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" CMN La Raza en Av. Jacarandas s/n Col. La Raza, Delegación: Azcapotzalco, Ciudad de México. Dirección de Enseñanza e Investigación en Salud. Teléfono 57245900 extensión 24428.

_____ Nombre y firma del sujeto	_____ Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento
Testigo 1	Testigo 2
_____ Nombre, dirección, relación y firma	_____ Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio
Clave: 2810-009-013

20.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lezana J.L., Bustamante A., Ovando J, Boites R, Ruiz H, y col. Guías clínicas para el diagnóstico y tratamiento de fibrosis quística, 2ª edición. 2017
2. Knapp EA. Et. Al. The Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. Design and Methods of a National Observational Disease Registry. *Ann Am Thorac Soc.* 2016 Jul;13(7):1173-9
3. Jackson AD, Goss CH. Epidemiology of CF: How registries can be used to advance our understanding of the CF population. *J Cyst Fibros.* 2018 May;17(3):297-305.
4. Mteha G. et. al. Cystic fibrosis across Europe: EuroCareCF analysis of demographic data from 35. *J Cyst Fibros.* 2010 Dec;9 Suppl 2:S5-S21
5. Vázquez K., García A., García Ma. C. Descripción clínica de pacientes con fibrosis quística en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. *Abril-Junio 2009, Vol. 22 No 2*
6. Castaños C. et. Al. Guía de diagnóstico y tratamiento de pacientes con fibrosis quística. Actualización 2013. Actualización. Resumen ejecutivo. *Archivos argentinos de pediatría,* 112(3), 291-292.
7. Cutting, G. Cystic fibrosis genetics: from molecular understanding to clinical application. *Nat Rev Genet.* 2015 Jan;16(1):45-56.
8. Anselmo M. Lands L. Cystic Fibrosis. Taussig L. *Pediatric Respiratory Medicine,* 2nd ed. Philadelphia: Elsevier. 2008: 845-957.
9. Martiniano SL, Hoppe JE, Sagel SD, Zemanick ET. Advances in the diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *Adv Pediatr.* 2014 Aug;61(1):225-43.
10. Lucas R. Hoffman, Bonnie W. Ramsey, Cystic Fibrosis Therapeutics. *Chest.* 2013 Jan; 143(1): 207–213.
11. Farrell P. et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr.* 2017 Feb;181S:S4-S15.e1.
12. Madrazo de la Garza J. Evaluación nutricional en pediatría. *Nutrición y gastroenterología pediátrica* 2ª ed. México: 2013. Cap. 2. Pág. 12.

13. Definición de sobrevida. Real Academia Española. (2001). *Diccionario de la lengua española* (22.a ed.). Madrid, España: Autor.
14. Nishimura Meguro E., Arellano Llamas A., Talla baja nutricional. *Nutrición y Gastroenterología pediátrica*. 2ª ed. México: 2013. Cap. 12. Pág. 115.
15. Jarillo Quijada A., Inicio de la ventilación mecánica invasiva convencional. HIMFG. 2016. 1-18. Disponible en www.http.himfg.com.mx/guíasclínicasHIM
16. Bruce C. et. Al. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. Annual Data Report 2016.
17. Keogh RH, Stanojevic S. A guide to interpreting estimated median age of survival in cystic fibrosis patient registry reports. *J Cyst Fibros*. 2018 Mar;17(2):213-217
18. McPhal GL, Acton JD, Fenchel MC, Amn R, Sed M. Improvements in lung function outcomes in children with cystic fibrosis are associated with better nutrition, fewer chronic *Pseudomonas aeruginosa* infections, and Dornase Alfa use. *J Pediatr*. 2008;153:752-7.
19. Konstan MW, Wagener JS, Pasta DJ, Millar SJ, Jacobs JR, Yegin A et al. Clinical use of dornase alfa is associated with a slower rate of FEV1 decline in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*, 2011; 46: 545-553.