



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 GONZÁLEZ GARZA

CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

TESIS

**MODIFICACIÓN DE LA COLONIZACIÓN DE LA VÍA AÉREA 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:

DR. JORGE LUIS VELARDE CALLEROS

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. ELIZABETH HERNÁNDEZ ALVÍDREZ

CIUDAD DE MÉXICO 2018





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.

MODIFICACIÓN DE LA COLONIZACIÓN DE LA VÍA AÉREA EN PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA ATENDIDOS EN NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA IMSS, ESTUDIO DE DOS DÉCADAS

Dra. María Teresa Ramos Cervantes

Directora de Educación e Investigación en Salud

UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza

Centro Médico Nacional La Raza, IMSS

Dra. Elizabeth Hernández Alvidrez

Jefe de servicio y Profesor Titular del curso de Neumología pediátrica

Tutora de tesis

UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza

Centro Médico Nacional La Raza, IMSS

Dr. Jorge Luis Velarde Calleros

Médico Residente Segundo Año de Neumología Pediátrica

Tesista

UMAE Hospital General Dr. Gaudencio González Garza

Centro Médico Nacional La Raza, IMSS

INVESTIGADORES

Alumno:

DR. JORGE LUIS VELARDE CALLEROS.

Alumno de segundo año del curso de especialización en Neumología Pediátrica
UMAЕ 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

Tutor de tesis e Investigador principal:

DRA. ELIZABETH HERNANDEZ ALVIDREZ.

Jefe de Servicio y Profesora Titular de Neumología Pediátrica.
UMAЕ 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@gmail.com

Investigadores asociados:

DRA. ALEJANDRA SÁNCHEZ GONZÁLEZ.

Médico residente segundo año de Neumología Pediátrica.
UMAЕ Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico.
Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Matrícula: 98167588. **Tel:** 6691510552; **e-mail:** alessandra.asg@gmail.com

DRA. LILIANA MABEL CEVALLOS AGURTO.

Médico residente segundo año de Neumología Pediátrica.
UMAЕ Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Médico.
Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social.

Matrícula: médico extranjero. **Tel:** 5576735707; **e-mail:** liliana-ca29@hotmail.com

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, mi razón de seguir adelante todos los días. Mi padre que con el ejemplo, me enseña todos los días a esforzarme, trabajar, que en esta vida nadie regala nada y que con constancia todo se consigue. Mi madre, porque cada día me hace ver la vida de una forma diferente, estando a mi lado, apoyándome y confiar en mis decisiones. Mis hermanas, por permitirme aprender más de la vida a su lado.

A mis profesores, las personas que se tomaron el tiempo de transmitirme sus diversos conocimientos, no solo en temas relacionados a mi profesión, si no con la vida. Que con su arduo trabajo, me incentivaron en muchos sentidos a seguir adelante y sin su apoyo no estaría aquí.

A mi tutora de tesis, que estuvo todo al tiempo al pendiente, con desvelos, compartiendo el estrés y el cansancio; sin su ayuda y conocimientos no hubiese sido posible realizar este proyecto.

A mis compañeras, con las que he compartido grandes momentos y a pesar de que es un camino difícil, se encargaron de hacerlo más sencillo, compartiéndome su amistad.

A mi casa durante ya 5 años, la institución que me abrió sus puertas para formarme profesionalmente.

A todos esos niños que me permitieron estar a su lado, que me enseñaron más que medicina, a tener esas ganas de salir adelante y la forma en que ven la vida.

INDICE

| | |
|------------------------------------|----|
| 1. Resumen..... | 1 |
| 2. Abstract..... | 3 |
| 3. Introducción..... | 5 |
| 4. Antecedentes..... | 6 |
| 5. Justificación | 21 |
| 6. Objetivos | 22 |
| 7. Materiales y métodos | 23 |
| 8. Consideraciones éticas | 32 |
| 9. Resultados | 34 |
| 10. Discusión | 43 |
| 11. Conclusiones | 47 |
| 12. Referencia bibliográfica | 48 |
| 13. Anexos | 50 |

RESUMEN

Título: Modificación de la colonización de la vía aérea en pacientes con fibrosis quística atendidos en neumología pediátrica del centro médico nacional la raza IMSS, estudio de dos décadas.

Autores: Hernández-Alvídrez E., Velarde-Calleros JL., Cevallos-Agurto LM., Sánchez-González A.

Introducción: Fibrosis Quística produce alteración en el transporte iónico de la membrana apical de las células epiteliales. La esperanza de vida en México alcanza los 18 años y en países desarrollados 45 años.

Justificación: El analizar la colonización crónica ayudará a implementar estrategias para mejorar la atención médica y función pulmonar.

Objetivo: Observar el comportamiento de la colonización bacteriana de la vía aérea de pacientes con fibrosis quística de enero de 1997 a diciembre de 2017.

Material y Métodos: Se analizaron expedientes de pacientes con diagnóstico de fibrosis quística, atendidos en Neumología Pediátrica, CMN La Raza IMSS, durante el periodo de estudio, con mínimo un registro anual de espirometría, estudio de imagen de tórax y cultivo de esputo, aspirado bronquial o exudado faríngeo.

Resultados: De 80 pacientes con FQ, se analizaron 66 pacientes que cumplieron criterios de selección, 53% mujeres, 90.3% presentaron algún grado de desnutrición, 27% ya habían fallecido al momento del estudio, 59% presentaron colonización crónica, con un promedio dos exacerbaciones por año. 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 $r=0.3$, $p= 0-01$). Con diferencias significativas entre los pacientes colonizados y no colonizados según grados de desnutrición, X^2 ($p= 0.001$). Predominó el desarrollo de *Pseudomonas aeuroginosa* (57%) en todos los grupos de edad (mayor a partir de los 15 años); *Staphylococcus aureus* (18%); *Candida albicans* (5%), *Burkholderia cepacia* (1%), y *Aspergillus fumigatus* (1%).

Conclusiones: La colonización crónica impacta en la frecuencia de exacerbaciones, afecta la función pulmonar y se asocia con el estado nutricional. Por lo que debe considerarse para implementar mejoras en la atención médica.

Palabras claves: Fibrosis quística, colonización vía aérea.

Abreviaturas: CFTR (Proteína reguladora de la conductancia transmembrana); FQ (Fibrosis quística); CMN (Centro Médico Nacional); IC (Intervalo de confianza).

ABSTRACT

Title: Modification of airway colonization in cystic fibrosis patients treated in pediatric pulmonology of the National Medical Center IMSS, a two-decade study.

Authors: Hernández-Alvídrez E., Velarde-Calleros JL., Cevallos-Agurto LM., Sánchez-González A.

Introduction: Cystic Fibrosis produces alteration in the ionic transport of the apical membrane of the epithelial cells. Life expectancy in Mexico reaches 18 years and in developed countries 45 years.

Rationale: Assessing chronic colonization will help implement strategies to improve medical care and lung function.

Objective: To observe the behavior of bacterial colonization of the airway of cystic fibrosis patients from January 1997 to December 2017.

Material and Methods: Cystic fibrosis patients were recruited, who was attended in the Pediatric Pulmonology Service, in the CMN La Raza IMSS, with an annual spirometry, study of thorax image and culture of sputum, bronchial aspirated or pharyngeal exudate.

Results: Of 80 CF patients, 66 patients with inclusion criteria were analyzed, 53% women, 90.3% had some degree of malnutrition, 27% had already died at the time of the study, and 59% had chronic colonization, with an average of two exacerbations per year. A significant direct correlation was observed between chronic colonization, the number of exacerbations (Pearson $r = 0.5$, $p = -0.001$) and pulmonary involvement (Pearson $r = 0.4$, $p = -0.01$); and also between the nutritional status and the pulmonary condition (Pearson $r = 0.3$, $p = 0.01$). With significant differences between colonized and non-colonized patients according to

degrees of malnutrition, χ^2 ($p = 0.001$). The development of *Pseudomonas aeruginosa* (57%) predominated in all groups of ages (older than 15 years); *Staphylococcus aureus* (18%); *Candida albicans* (5%), *Burkholderia cepacia* (1%), and *Aspergillus fumigatus* (1%).

Conclusions: Chronic colonization impacts the frequency of exacerbations, affects lung function and is associated with nutritional status. For what should be considered to implement improvements in medical care.

Key words: Cystic fibrosis, airway colonization.

Abbreviations: CFTR (transmembrane conductance regulatory protein); CF (cystic fibrosis); NMC (National Medical Center); CI (Confidence interval).

INTRODUCCIÓN

Este proyecto tiene como objetivo principal observar el comportamiento de la colonización bacteriana de la vía aérea en pacientes con diagnóstico de fibrosis quística, para implementar estrategias que mejoren la atención médica y función pulmonar de estos pacientes.

La Fibrosis Quística (FQ) es una enfermedad hereditaria, multisistémica, crónica, secundaria a una alteración en la proteína reguladora de la conductancia transmembrana, provocando una alteración en el transporte iónico de la membrana apical de las células epiteliales presentes en distintos órganos y tejidos.⁽¹⁾

La incidencia de fibrosis quística en la población mexicana va de 1 a 8 en 500 nacidos vivos, con una esperanza de vida de 18 años, mientras que la expectativa de vida estimada en los USA y Canadá, es de 40.6 y 50.9 respectivamente. ⁽¹⁻²⁾

Los pacientes con FQ, presentan un incremento en la viscosidad de las secreciones de moco, con aumento en la susceptibilidad a colonización endobronquial crónica.⁽¹⁾

El diagnóstico se puede realizar mediante cribado neonatal, electrolitos en sudor y diagnóstico molecular. ⁽⁹⁻¹¹⁾ Los puntajes clínicos permiten clasificar la severidad de la enfermedad, evaluar la respuesta al tratamiento y establecer su pronóstico. ⁽¹⁾

La UMAE Hospital General del CMN La Raza IMSS tiene el mayor número de pacientes adultos con Fibrosis Quística. Sin embargo no hay información sobre el comportamiento de la colonización bacteriana en vía aérea de los pacientes que fueron tratados en el servicio de Neumología Pediátrica de enero de 1997 a diciembre de 2017.

ANTECEDENTES

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 42054 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. ⁽⁸⁾ 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.

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

Anormalidades 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), hipoproteinemia 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:

Los puntajes clínicos permiten cuantificar la severidad de la enfermedad en el paciente, evaluar la respuesta al tratamiento y establecer su pronóstico.⁽¹⁾

El puntaje clínico de Shwachman-Kulczycki, nos ayuda para clasificar la severidad clínica, asignando a cada área una puntuación, clasificando el total en: ⁽¹⁾

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

Puntaje clínico de Shwachman-Kulczycki

| 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% |

Sistema de clasificación de Sheachman/ Brastfield

| 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 crujiidos, 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, crujiidos 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. |

Puntaje radiológico de Brasfield modificado ⁽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. | | |

Sistema de calificación tomográfica de Bhalla: 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.

(1)

Sistema de calificación tomográfica de Bhalla:

| Score | 0 | 1 | 2 | 3 |
|--|---------|--|--|---|
| SEVERIDAD BRONQUIECTASIAS | AUSENTE | MEDIA (diámetro luz discretamente mayor que arteria adyacente) | MODERADA (luz 2-3 veces mayor que diámetro arteria) | GRAVE (luz >3 que diámetro arteria] |
| ENGROSAMIENTO PERIBRONQUIAL | AUSENTE | MEDIO (engrosamiento pared igual al diámetro vaso adyacente] | MODERADO (engrosamiento pared 1-2 veces diámetro vaso) | GRAVE (engrosamiento >2 veces el diámetro vaso] |
| EXTENSIÓN BRONQUIECTASIAS (Nº SEGMENTOS) | AUSENTE | 1 a 5 | 6 a 9 | >9 |
| EXTENSION TAPONES MUCOSOS (Nº SEGMENTOS) | AUSENTE | 1 a 5 | 6 a 9 | >9 |
| SACULACIONESo ABSCESOS (Nº SEGMENTOS) | AUSENTE | 1 a 5 | 6 a 9 | >9 |
| GENERACIONESde DIVISIONES BRONQUIALES IMPLICADAS (bronquiectasias/taponos) | AUSENTE | >4ªGE | >5ªGE | >6º GE |
| NÚMERO de BULLAS | AUSENTE | UNILATERAL (<4) | BILATERAL (<4) | >4 |
| ENFISEMA (Nº SEGMENTOS) | AUSENTE | 1 a 5 | >5 | |
| ATELECTASIAS/ CONSOLIDACIONES | AUSENTE | SUBSEGMENTARIAS | SEGMENTARIAS/ LOBARES | |

GE: generación. Modificado de Bhalla, M., Turcios, N., Aponte, V., Jenkins, M., Leitman, B. S., McCauley, D. I., et al. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. Radiology. 1991; 179: 753-8.

Metas en pacientes con fibrosis quística: (11)

1. Mantener peso y talla en p50 sobre todo en menores de 2 años.
2. Mantener niveles normales de vitaminas liposolubles.
3. Dieta alta en calorías y grasas, incrementar suplementos nutricionales orales y enterales para el déficit de crecimiento.
4. Prevenir la hiponatremia e hipocloremia.
5. Terapia de remplazo enzimas pancreáticas, vitaminas A, D, E, K, suplementos de sal.
6. Mantener la función pulmonar.
7. Evitar infecciones pulmonares crónicas.
8. Tratar las exacerbaciones pulmonares.
9. Evitar exposición al humo de tabaco.
10. Evitar contacto de otros pacientes con FQ.
11. Vacunación contra influenza, neumococo.

12. Tratamiento de aclaramiento pulmonar (uso de alfa-dornasa, solución hipertónica).
13. Rehabilitación pulmonar.
14. Cultivos de esputo cada 3 meses.
15. Espirometría 2 veces año.
16. TACAR cada 2 años.
17. Evitar y tratar complicaciones de la FQ (enfermedad hepática cirrosis, diabetes, poliposis nasal, ABPA, depresión, ansiedad, osteoporosis).
18. Test de carga oral de glucosa cada año a partir de los 10 años.
19. Evaluación psicológica anual.
20. 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 alfa-dornasa, 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⁾

Colonización pulmonar crónica ⁽¹⁶⁾

La mayoría de los pacientes con FQ desarrollan una colonización bacteriana crónica dentro de las vías respiratorias. La prevalencia de cada tipo de bacteria varía con la edad del paciente. Las bacterias más comunes son:

Pseudomonas aeruginosa: la vía aérea en FQ es particularmente susceptible a *P. aeruginosa*, la colonización se produce desde el primer año de vida, aumentando la prevalencia con la edad, de forma que más del 60 por ciento de los adultos están infectados de forma crónica.

Staphylococcus aureus: patógeno bacteriano más frecuentemente identificado en las secreciones respiratorias de lactantes y niños con FQ. Sigue siendo un

patógeno significativo durante la edad adulta. En niños menores de seis años colonizados con *P. aeruginosa*, la co-infección con *S. aureus* tiene un efecto independiente y aditivo sobre la inflamación de las vías respiratorias.

Complejo *Burkholderia cepacia*: constituye múltiples especies separadas. La colonización crónica se asocia con una disminución acelerada de la función pulmonar y una supervivencia más corta en la FQ.

Micobacterias ambientales - micobacterias no tuberculosas: se puede aislar en 10 a 20 por ciento de los pacientes con FQ, aumentando la prevalencia con la edad y la variación geográfica.

Otros patógenos:

- *Haemophilus influenzae* no tipificable.
- *Stenotrophomonas maltophilia*.
- Especies de *Achromobacter*.
- Especies de *Aspergillus*.

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⁾

Sobrevida

Para evaluar los resultados de los tratamientos, se realizan los análisis de sobrevida.

La tasa de supervivencia es la proporción de pacientes que sobreviven, del total de pacientes afectados por la enfermedad en un lapso determinado, ⁽¹³⁾ la curva de supervivencia es un resumen de las tasas de supervivencia en el tiempo.

Cuanto mayor sea la tasa de supervivencia, más eficaz es la terapia, sin embargo, en su diseño se puede producir un sesgo en el tiempo de supervivencia de los pacientes que se incorporan en forma tardía al estudio.

Por otra parte, no es posible saber el estado final de todos los pacientes, ya que se pierden o fallecen por causas que a veces no es posible determinar.

Para corregir estos sesgos, se calculan las tasas de supervivencia cada seis meses, de modo que las tasas, al comienzo, son de 100% y luego van bajando. Para presentar esto correctamente, se formularon dos métodos:

En el primero, el tiempo se divide en períodos regulares, definidos por el autor (pueden ser meses, años, etc.) y se calcula la tasa de supervivencia al final de cada período, según el número de episodios observados, por ejemplo, el número de muertes.

La tasa de supervivencia acumulada corresponde a la probabilidad de sobrevivir a ese intervalo, multiplicada por la probabilidad de sobrevivir a los intervalos anteriores.

El otro método, llamado de Kaplan Meier, es muy parecido, porque también corrige según los pacientes que se van perdiendo y logra un acercamiento bastante bueno a la realidad. La diferencia es que no se trata de intervalos regulares, sino que la caída de la tasa ocurre cada vez que hay un episodio (muerte de un paciente), de modo que las caídas de la curva son irregulares, pues no dependen del tiempo sino de la ocurrencia del episodio.

La tasa global de supervivencia corresponde al número de pacientes vivos al término del período de observación, con enfermedad o sin ella.

JUSTIFICACIÓN

La fibrosis quística es una enfermedad autosómica recesiva; con más de 2000 mutaciones alterando el canal de conductancia transmembrana CFTR, el cual se encuentra presente en células epiteliales del pulmón, páncreas, intestino, ductos biliares, riñón, glándulas salivales y sudoríparas, testículo y útero, presentando múltiples manifestaciones clínicas. Sin diagnóstico y tratamiento 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 la oportunidad de diagnóstico, 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 en los pacientes con fibrosis quística la edad promedio al morir era de de 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 Dr. Gaudencio González Garza tiene el mayor número de pacientes adultos con Fibrosis Quística. Sin embargo no hay información sobre el comportamiento de la colonización bacteriana en vía aérea de los pacientes que fueron tratados en el servicio de Neumología Pediátrica de enero de 1997 a diciembre de 2017.

Lo anterior hace que no se cuente con un análisis que permita valorar la terapéutica empleada en la edad pediátrica y que continúa en el servicio de adultos en la unidad médica. Por lo tanto, se observó el comportamiento de la colonización en la vía aérea de los pacientes con fibrosis quística tratados durante dos décadas, para ayudar a comparar resultados con otras instituciones médicas e implementar estrategias para mejorar su atención médica.

OBJETIVOS

Objetivo general:

- Observar el comportamiento de la colonización bacteriana de la vía aérea 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

1. Identificar la edad media al momento del diagnóstico.
2. Observar a qué edad inició la colonización temprana de la vía aérea.
3. 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.
4. Clasificar el grado de afectación pulmonar de acuerdo a puntajes clínicos de la Asociación 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.
5. Medir el grado de afección funcional respiratoria.
6. Conocer la esperanza de vida con base a la colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa* de los pacientes con diagnóstico de FQ en el Servicio de Neumología Pediátrica de la UMAE Hospital General Centro Médico Nacional La Raza IMSS.

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

Diseño del Estudio

Clínico, epidemiológico, 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 considera necesario establecer el tamaño de la muestra.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

- a. Expedientes de 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.

- b. Que tuvieron mínimo un registro anual de espirometria, estudio de imagen de tórax y cultivo de esputo, aspirado bronquial o exudado faríngeo.

Criterios de exclusión

- a. Que tenían reportado en el expediente clínico impreso o electrónico menos del 90% de las variables de estudio.
- b. Que solo acudieron una vez a consulta médica durante el periodo del presente estudio.

Criterios de eliminación

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

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

| 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 |

| Variable | Definición Conceptual | Definición Operacional | Tipo de Variable | Unidad de Medición |
|--|--|---|-------------------------|---|
| 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 |
| Calidad de vida | Score de mas 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 | Ordinal | Puntaje Shwachman |
| 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 |

| | | | | |
|--------------------------|--|--|--------------------|--|
| Esteroides 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 |
| Esteroides 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 |
| 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 |

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

1. Captación de pacientes:

Se revisaron 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, firmando 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 cumplieran con los criterios de selección.

2. Recolección de datos:

Después de captar los pacientes que cumplieron con los criterios de selección, se recabaron los datos demográficos, los estudios de laboratorio y gabinete en la hoja de recolección de datos realizada exprofeso para el estudio. En caso necesario se citó al paciente para la realización de los estudios de laboratorio y gabinete que no se hayan realizado en el último año. ^{ANEXO 1}

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 software versión 24, 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 imprimió y se presenta como tesis para obtener el diploma de neumólogo pediatra.

Se publicará en una revista indexada.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

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

RECURSOS

Recursos humanos:

Dr. Jorge Luis Velarde Calleros. Médico residente de 2º Año de Neumología Pediátrica. Elaboró protocolo, revisó expedientes, capturó datos en hoja de recolección, realizó análisis estadístico, describió resultados, discusión y conclusiones, preparó manuscrito. Elaborará documento para publicación en revista indexada.

Dra. Liliana Mabel Cevallos Agurto. Médico residente 2º. Año de Neumología Pediátrica. Elaboró protocolo, revisó expedientes y capturó datos en la hoja de recolección.

Dra. Alejandra Sánchez González. Médico residente de 2º Año de Neumología Pediátrica. Elaboró protocolo, revisó expedientes y capturó datos en hoja de recolección.

Dra. Elizabeth Hernández Alvidrez. Jefa del servicio y profesora titular del curso de Neumología Pediátrica. Diseñó protocolo, analizó resultados, realizó discusión y conclusiones, valorará la posibilidad de publicación.

Recursos materiales:

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

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

Recursos económicos:

El material de papelería, fue proporcionado por los recursos propios del instituto.

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 expedientes clínicos y electrónicos.

DIFUSIÓN DE RESULTADOS

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

CONSIDERACIONES ETICAS

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 asignó asignado un número de identificación y con este fue capturado en una base de datos. La base de datos solo estará 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 realizó 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

Información y consentimiento del padre o tutor

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

Se requirió aprobación por el comité local de investigación y carta de consentimiento y asentimiento informado (Anexo 2).

RESULTADOS

De una base de datos de la UMAE Hospital General CMN La Raza IMSS se encontró el registro de 80 pacientes con diagnóstico de fibrosis quística durante el periodo de estudio, se analizaron los expedientes clínicos de 66 pacientes que cumplieron criterios de inclusión, representando el 82% de la cifra inicial. El 18% restante, se excluyó debido a que 2 pacientes nacieron antes de 1982 y no fueron atendidos en el servicio de neumología pediátrica del CMN La Raza IMSS y 12 pacientes no contaban con el reporte del 90% de las variables a analizar. Figura 1

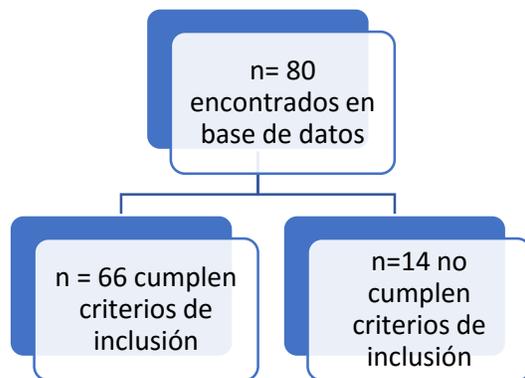


Figura 1: Diagrama de flujo de población de estudio. Base de datos con 80 pacientes que cuentan con el diagnóstico de fibrosis quística, cumplen criterios de inclusión 66 pacientes. **Elaboro:** El investigador.

Características demográficas

Las características generales de los pacientes incluidos se muestran en la tabla 1. De los 66 pacientes analizados, 53% (n=35) corresponden al sexo femenino y 47% (n=31) masculino, la edad media al momento del análisis de estudio es de 14.1 ± 6.6 años y la edad mediana al momento del diagnóstico fue de 15 meses.

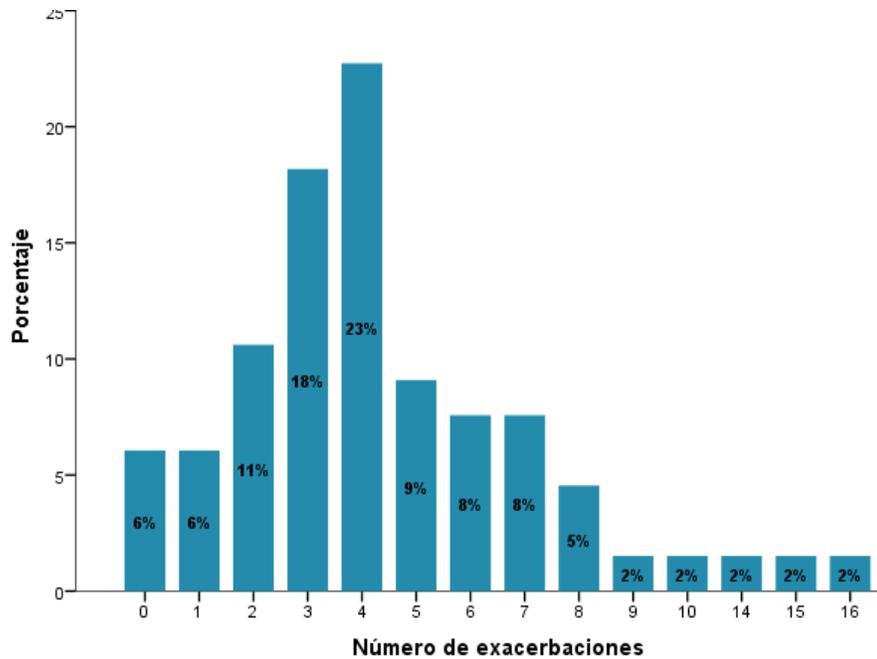
Con respecto al estado nutricional, 90.3% de los pacientes presentan algún grado de desnutrición, predominando desnutrición grave con el 38.7% de los pacientes. Referente a la mortalidad, 27% ya habían fallecido al momento del estudio y el 73% continúan con vida, con una mediana al momento de la defunción de 13 años, media de 15.11 ± 5.7 con un mínimo de 3 años y máximo de 31 años.

| Características demográficas | |
|---|------------------------------------|
| Genero | |
| Mujeres | 35 (53%) |
| Hombres | 31 (41%) |
| Edad al momento del estudio (años) | |
| Media | 14.1 ± 6.6 (mínima 3, máxima 34) |
| Mediana | 13 |
| Edad al diagnóstico (meses) | |
| Media | 41.6 ± 46.9 (mínima 1, máxima 180) |
| Mediana | 15 |
| Estado nutricional normal | 6 (9.7%) |
| Desnutrición | 60 (90.3%) |
| Leve | 21 (33.9%) |
| Moderado | 11 (17.7%) |
| Severo | 24 (38.7%) |
| Edad media de defunción (años) | 15.11 ± 5.7 (mínima 8, máxima 31) |
| n=18 | |

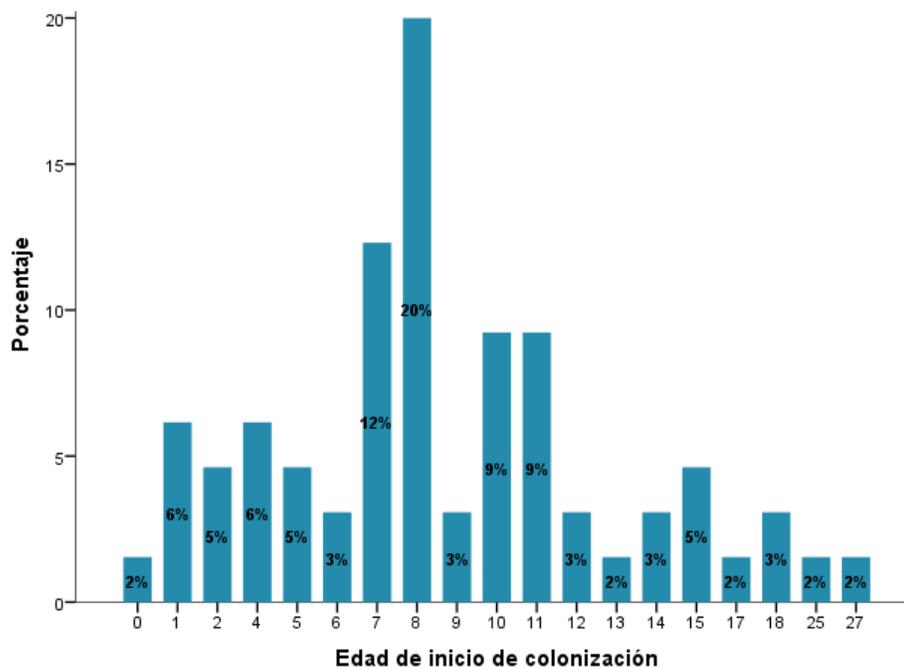
Tabla 1. Características demográficas. Fuente: Hoja de recolección datos modificación de la colonización de la vía aérea en pacientes con fibrosis quística atendidos en neumología pediátrica del centro médico nacional la raza IMSS, estudio de dos décadas. **Elaboro:** El investigador.

Colonización bacteriana

El 59% de los pacientes presenta colonización crónica, la cual se definió para este estudio, como 3 cultivos positivos consecutivos o 2 en un 1 año (de esputo o secreción bronquial). La grafica 1, muestra el número de exacerbaciones que presentaron los pacientes durante 20 años, donde se observa que el 23% de los pacientes reportan un total de 4 exacerbaciones, el 6% sin reporte de las mismas y el 10% más de 8 exacerbaciones. La grafica 2, muestra la edad al momento del primer cultivo positivo, con una edad media de 8.7 ±5.3 años, mínimo de 1 año y máximo de 27 años. Los pacientes con colonización crónica presentaron en promedio dos exacerbaciones por año, aumentando la frecuencia en pacientes con mayor daño pulmonar y menor FEV1.



Grafica 1. Número de exacerbaciones. Fuente: Hoja de recolección datos modificación de la colonización de la vía aérea en pacientes con fibrosis quística atendidos en neumología pediátrica del centro médico nacional la raza IMSS, estudio de dos décadas. **Elaboro:** El investigador.



Grafica 2. Edad del primer cultivo positivo. Fuente: Hoja de recolección datos modificación de la colonización de la vía aérea en pacientes con fibrosis quística atendidos en neumología pediátrica del centro médico nacional la raza IMSS, estudio de dos décadas. **Elaboro:** El investigador.

En la tabla 2, se reporta los resultados del análisis de correlación con la prueba r de Pearson entre la frecuencia de exacerbaciones, la colonización crónica de la vía aérea, la afección pulmonar el estado nutricional. Se observó que hay una correlación directa significativa bilateral entre la colonización crónica, el número de exacerbaciones y la afección pulmonar; y también entre el estado nutricional y la afección pulmonar.

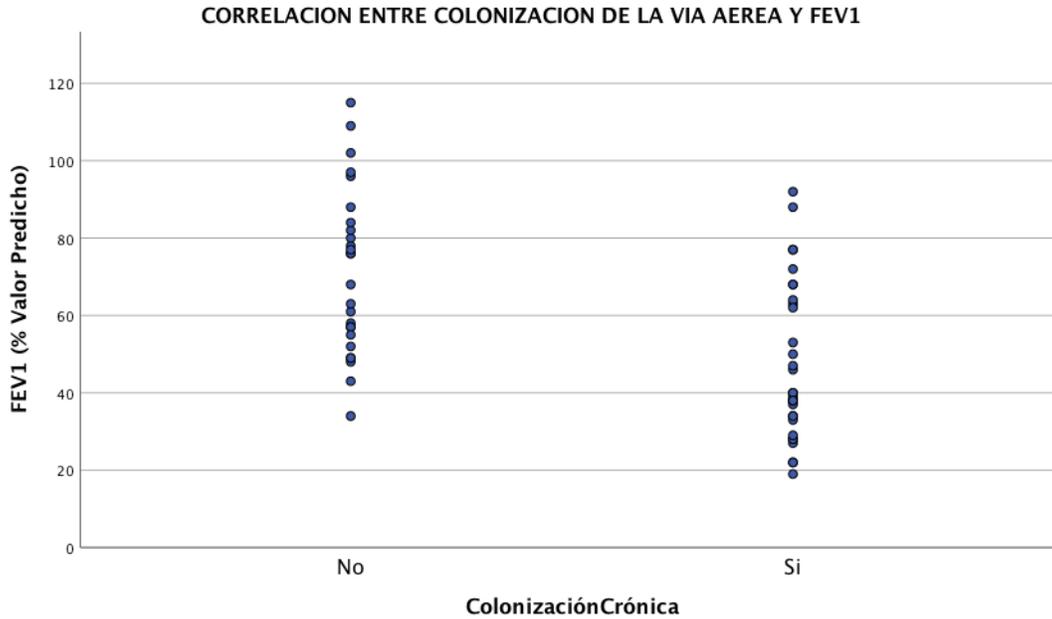
| | Colonización crónica | Número de exacerbaciones | Estado nutricional | Afectación pulmonar |
|---------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|---------------------------|----------------------------|
| Colonización crónica | | r 0.537** p 0.000 | r 0.085 p 0.498 | r 0.359** p 0.003 |
| Número de exacerbaciones | r 0.537** p 0.000 | | r 0.05 p 0.693 | r 0.332** p 0.007 |
| Estado nutricional | r 0.085 p 0.498 | r 0.05 p 0.693 | | r 0.294* p 0.016 |
| Afectación pulmonar | r 0.359** p 0.003 | r 0.33** p 0.007 | r 0.294* p 0.016 | |

**La correlación es significativa en el nivel 0,01 (bilateral).

*La correlación es significativa en el nivel 0,05 (bilateral).

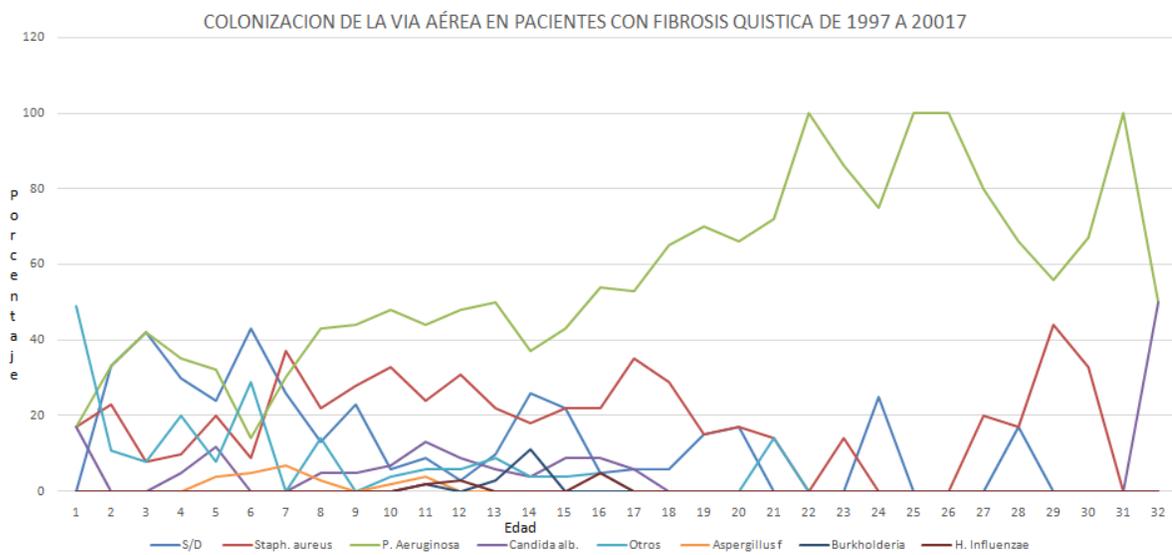
Tabla 2. Correlación de Pearson entre colonización crónica, número de exacerbaciones, estado nutricional, afectación pulmonar. Fuente: Hoja de recolección datos modificación de la colonización de la vía aérea en pacientes con fibrosis quística atendidos en neumología pediátrica del centro médico nacional la raza IMSS, estudio de dos décadas. **Elaboro:** El investigador.

La grafica número 3, representa la correlación entre la función pulmonar medida por FEV1 y la colonización crónica de la vía aérea, donde se puede apreciar la correlación entre la disminución de FEV1 y la colonización crónica de la vía aérea, mediante una grafica de dispersión.



Grafica 3. Correlación entre colonización crónica, afectación pulmonar medida por FEV1.
Fuente: Hoja de recolección datos modificación de la colonización de la vía aérea en pacientes con fibrosis quística atendidos en neumología pediátrica del centro médico nacional la raza IMSS, estudio de dos décadas. **Elaboro:** El investigador.

La grafica 4 muestra el comportamiento de la colonización bacteriana de la vía aérea. Se representa el porcentaje de cultivos positivos para los microorganismos más comunes que colonizan la vía aérea en pacientes con diagnostico de fibrosis quística, de acuerdo a la edad. Predominando el desarrollo de *Pseudomonas aeurogenosa* (57%) en todos los grupos de edad (con mayor porcentaje a partir de los 15 años); seguido por *Staphylococcus aureus* (18%); *Candida albicans* (5%) y en menor proporción desarrollo de *Burkholderia cepacia* (1%), estas dos se presentaron durante la adolescencia, 16 y 14 años respectivamente; y *Aspergillus fumigatus* (1%). En el grupo de otros microorganismos aislados en cultivos de secreción bronquial, se observó el desarrollo de *Escherichia coli*, reportada como causante de colonización crónica en 2 pacientes.



Grafica 4. Colonización de la vía aérea en pacientes con fibrosis quística de 1997 a 2017.

Fuente: Hoja de recolección datos modificación de la colonización de la vía aérea en pacientes con fibrosis quística atendidos en neumología pediátrica del centro médico nacional la raza IMSS, estudio de dos décadas. **Elaboro:** El investigador.

La tabla 3 describe la correlación entre percentiles de IMC y colonización crónica, donde se observó una correlación significativa bilateral, mediante la prueba Rho de Spearman con una $r=-0.474$ ($p= 0.001$). Por lo tanto a mayor gravedad del déficit nutricional, mayor frecuencia de colonización crónica; con diferencias significativas entre los distintos grados de desnutrición al comparar los pacientes colonizados y no colonizados, de acuerdo a la prueba X^2 con un valor $p= 0.001$.

| Estado nutricional | Sin colonización | Colonización crónica | Total | r* | P |
|--------------------|------------------|----------------------|-----------|--------|-------|
| Sin desnutrición | 5 | 2 | 7 | -0.474 | 0.001 |
| Desnutrición Leve | 13 | 9 | 22 | | |
| Moderada | 8 | 4 | 12 | | |
| Grave | 5 | 20 | 25 | | |
| Total | 31 | 35 | 66 | | |

* Prueba Rho Spearman. Donde se observa una correlación significativa (bilateral)

Tabla 3. Correlación entre la desnutrición y la colonización crónica, en pacientes con fibrosis quística de 1997 a 2017. **Fuente:** Hoja de recolección datos modificación de la colonización de la vía aérea en pacientes con fibrosis quística atendidos en neumología pediátrica del centro médico nacional la raza IMSS, estudio de dos décadas. **Elaboro:** El investigador.

Tratamiento antibiótico

Se realizaron análisis estadísticos de frecuencia del uso de antibióticos intravenosos en hospital y en domicilio, así como vía oral y nebulizada. Se observa dentro de los antibióticos vía oral una mayor prescripción de ciprofloxacino con el 38%, a nivel hospitalario ceftazidima con amikacina con el 36%, con escaso uso de antibiótico intravenoso en domicilio y de los medicamentos nebulizados amikacina con el 30%. Se hicieron pruebas de correlación con el uso de las distintas vías de administración de antibióticos con la función pulmonar, colonización crónica, estado nutricional y edad de defunción, sin encontrar diferencias estadísticamente significativo a en los resultados.

Función pulmonar

De acuerdo a las espirometrias realizadas el promedio del valor predicho para el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) fue de 59.41% \pm 19 (valor mínimo de 19% y máximo de 115%). La tabla 4 corresponde a la clasificación de afección pulmonar, de acuerdo al puntaje clínico de la Fundación Americana de Fibrosis Quística según el reporte del VEF1 en su última consulta, registrando solo 6 (9%) pacientes con una clasificación de estado clínico excelente de acuerdo al VEF1 >90%; predominó el nivel de afectación pulmonar moderada con 26 pacientes que corresponde al 38%, el resto de los pacientes con una afectación pulmonar leve y grave, 17 (25%) y 19 (28%) pacientes respectivamente.

Al correlacionar las percentiles del IMC con el VEF1 (porcentaje del valor predicho), de acuerdo a la prueba Rho de Spearman se encontró correlación directa estadísticamente significativa $r= 0.294$ ($p 0.01$), a mejor estado nutricional mejor función pulmonar.

| Clasificación del grado de afectación pulmonar por VEF1 | | |
|---|----|----|
| Grado de afectación | N | % |
| Excelente > 90% | 6 | 9 |
| Leve 70-89% | 17 | 25 |
| Moderado 40-69% | 26 | 38 |
| Grave < 40% | 19 | 28 |

Tabla 4. Fuente: Hoja de recolección datos modificación de la colonización de la vía aérea en pacientes con fibrosis quística atendidos en neumología pediátrica del centro médico nacional la raza IMSS, estudio de dos décadas. **Elaboro:** El investigador.

Severidad de la enfermedad

En la tabla 5 se muestra la clasificación del grado de severidad, de acuerdo al puntaje clínico de Shwachman-Kulczycki, reportando 22 pacientes con un puntaje <40 que traduce un estado clínico severo, mientras que la tercera parte de la población de estudio 29.4% se mantiene con un buen estado clínico.

| Clasificación del grado de severidad por Shwachman | N | % |
|--|----|------|
| Excelente (86-100) | 7 | 10 |
| Buen estado (71-85) | 20 | 29.4 |
| Compromiso leve (56-70) | 6 | 9 |
| Compromiso moderado (41-55) | 13 | 19 |
| Compromiso severo (<40) | 22 | 32 |

Tabla 5. Fuente: Hoja de recolección datos modificación de la colonización de la vía aérea en pacientes con fibrosis quística atendidos en neumología pediátrica del centro médico nacional la raza IMSS, estudio de dos décadas. **Elaboro:** El investigador.

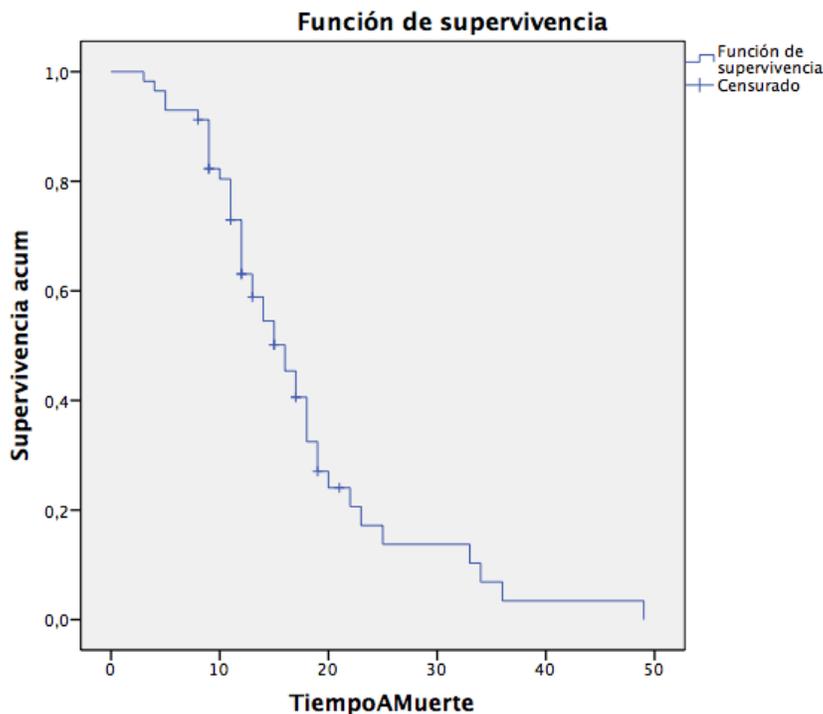
Mortalidad

De los 66 pacientes que se analizaron, 18 pacientes que representan 27% del total ya habían fallecido al momento del estudio, y 48 se mantenían vivos. La edad media de defunción es 15.11 ± 5.7 (mínima 8, máxima 31).

El grupo de edad con mayor frecuencia de muerte fue de 11 a 15 años con 39%, seguido de los grupos de 16 a 20 años con 22%, de 5 a 10 años con 17% y mayores de 21 años con 22%, ninguna defunción ocurrió en los primeros 4 años de vida.

Se observa una correlación inversa estadísticamente significativa bilateral, entre el estado nutricional y la edad al morir, Rho Spearman $r = -0.398$ $p < 0.01$ observando que a mejor estado nutricional mayor edad alcanzada

Al analizar la muestra según el método de Kaplan Meier, la supervivencia de la población estudiada con Fibrosis quística en los últimos 20 años del servicio de Neumología pediátrica del CMN La Raza IMSS, IC del 95%, fue de 17.5 años con un valor mínimo de 14.5 y máximo de 20.5.



Grafica 5. Grafica de supervivencia según el método de Kaplan Meier. Fuente: Hoja de recolección datos modificación de la colonización de la vía aérea en pacientes con fibrosis quística atendidos en neumología pediátrica del centro médico nacional la raza IMSS, estudio de dos décadas. **Elaboro:** El investigador.

DISCUSIÓN

Dentro de las características demográficas recabadas en la población analizada no se encontró diferencia significativa entre la prevalencia por género, concordando con el último reporte Federación de Fibrosis Quística donde un 51.4% afectados son de género masculino. ¹⁶

Con respecto a la edad del diagnóstico de fibrosis quística, lo reportado en los países desarrollados donde el cribado neonatal ha logrado que el 62% pacientes sean diagnosticados en el primer mes de vida, comparado con los resultados del estudio actual encontrando que la edad mediana del diagnóstico en meses fue 15 meses¹⁶. El diagnóstico temprano ayuda a un mejor seguimiento, mejor estado nutricional, menor colonización, mejor función pulmonar y disminuir el número de exacerbaciones. En el IMSS a partir de agosto del 2018 con la determinación de tripsinogeno inmunoreactivo, se espera poder lograr un diagnóstico temprano de la enfermedad.

El estado nutricional es otro factor clave en el pronóstico de la FQ. Hay una correlación estrecha entre el índice de masa corporal (IMC) y la función pulmonar (VEF1), que es bidireccional. Una de las metas de la fundación americana de FQ es mantener un estado nutricional adecuado logrando alcanzar p50 o mayores en relación a la edad del paciente, lo que contribuye a una mejor función pulmonar con VEF1 con una mediana de 88.7% y un descenso en la colonización por *Pseudomonas aeruginosa* hasta un 46%, disminuyendo el número de exacerbaciones pulmonares¹⁶; en contraste con nuestro estudio donde existe un alto índice de desnutrición, el cual se correlaciona de manera directa con su función pulmonar y con mayor colonización crónica de la vía aérea por *Pseudomonas aeruginosas*¹⁶.

En cuanto a lo reportado en la literatura en relación a la prevalencia específica de la colonización de vías respiratorias en pacientes con FQ, informados al Registro

de Pacientes con Fibrosis Quística de EE. UU., el porcentaje global de pacientes (todas las edades) que tenían al menos un cultivo de vías respiratorias (esputo, broncoscopia, orofaringe o nasal) reportaron: *Pseudomonas aeruginosa*, 46% con una edad media de primera infección de 6 años; *Staphylococcus aureus* 26%, edad media de primera infección de 12 años; *Stenotrophomonas maltophilia* 13.1%, edad media de primera infección de 10 años; micobacterias no tuberculosas 12.6%, edad media de primera infección de 22 años; *Achromobacter xylosoxidans* 6.3%, edad media de primera infección de 14 años; *Burkholderia* 2.7% edad media de primera infección de 20 años. Estos registros concuerdan con los encontrados en los pacientes analizados con respecto a las dos bacterias más frecuentes que son *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*, sin embargo en la población estudiada las bacterias *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans* tuvieron una incidencia menor, con un reporte mayor en *Candida albicans* y *Aspergillus fumigatus*¹⁶.

Se describen como factores de riesgo para la infección inicial de la vía aérea de *P. aeruginosa* en pacientes con FQ diagnosticados mediante cribado neonatal incluyeron sexo femenino, genotipo $\Delta F508$ homocigoto y aislamiento de *S. aureus*. Hasta el 80% de los pacientes con FQ eventualmente se infectan con este organismo y la adquisición del organismo se asocia con un deterioro clínico. En el análisis estadístico, del estudio realizado, no se observó correlación significativa entre el género y no se recabaron los resultados de estudio genético; se observa una correlación bilateral entre la colonización crónica y la función pulmonar y estado nutricional¹⁶.

Con respecto a la función pulmonar, los resultados concuerdan con lo reportado en la literatura, donde se refiere en toda la población estadounidense de FQ, la disminución promedio en el FEV₁ es del 2% anual. Los factores que pueden tener un impacto negativo sobre la tasa de disminución FEV₁ incluyen el estado nutricional, la colonización con *P. aeruginosa* y *B. cepacia*, la frecuencia de exacerbaciones a nivel pulmonar y comorbilidades como diabetes mellitus. Otros

factores como el genotipo leve y la suficiencia pancreática se asocian con tasas de disminución más lentas. Los pacientes pueden permanecer estables durante muchos años y luego mostrar períodos de progresión más rápida. A medida que el VEF₁ continúa disminuyendo, los pacientes comenzarán a demostrar una disminución de la CVF presumiblemente debido a la cicatrización progresiva, a la retención de gases y al aumento de la ventilación del espacio muerto. Los resultados de este estudio, muestran una correlación significativamente estadística bilateral con respecto a la disminución del FEV1 y la colonización crónica, número de exacerbaciones y el estado nutricional.

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. Para el 2016, la mediana de edad de supervivencia prevista para los nacidos en ese año fue de 47,7 años en países desarrollados². 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. En este estudio, la supervivencia de la población afectada con Fibrosis quística en los últimos 20 años, se empleó un intervalo de confianza del 95% fue de 17.5 años \pm 5 años con un valor mínimo de 14.5 y máximo de 20.5.

El presente estudio tiene varias limitaciones:

- Es un estudio retrospectivo, con un gran número de pacientes, con un seguimiento longitudinal, que se limitó a los métodos de detección microbiana convencionales, sin contemplar errores a la toma de muestra y no podría incluir todo el microbioma; nuestro enfoque identificó patrones distintos de colonización microbiana.
- El estudio abarcó un período de tiempo bastante largo con tratamientos cambiantes/ heterogéneos y no incluyó conjuntos de datos exhaustivos

sobre cursos de tratamiento con antibióticos, lo que impide conclusiones sobre este tema en nuestro estudio.

- Nuestra categorización de colonización no se basó en los criterios de Leeds, que proporcionan un enfoque estandarizado, que se establecieron y validado solo para *P. aeruginosa*, pero no para otras especies bacterianas o fúngicas; se tomo como colonización crónica el resultado de 3 cultivos positivos consecutivos o 2 en un periodo menor a un año.
- A diferencia de estudios previos, no se pudo correlacionar las asociaciones significativas con los distintos tipos de microorganismos encontrados con la función pulmonar.

CONCLUSIONES

- 59% de los pacientes presenta colonización crónica. Existe una correlación significativa bilateral entre la colonización crónica, el número de exacerbaciones, la afección pulmonar y el estado nutricional.
- Los microorganismos más comunes que colonizan la vía aérea en pacientes con diagnóstico de fibrosis quística, son: *Pseudomonas aeruginosa* en todos los grupos etarios.
- La edad mediana de la edad del diagnóstico de FQ es de 15 meses (1.2 años) con un mínimo de 1 mes y una máximo de 180 meses (15 años).
- El grado de severidad de la enfermedad de acuerdo al puntaje clínico de Shwachman-Kulczycki, en el 32% de los pacientes fue < 40 puntos que nos traduce una afección severa, y 29.4% se mantienen con buen estado clínico.
- El grado de afectación pulmonar de acuerdo al puntaje clínico de la Fundación Americana de Fibrosis Quística según el VEF1, la mayoría de los pacientes (48%) durante estas dos décadas presento obstrucción moderada y solo un 9% mantiene una excelente función pulmonar.
- De acuerdo al método de supervivencia de Kaplan Meier de los pacientes con Fibrosis quística estudiados a lo largo de 21 años en esta institución se estima una sobrevida de 17.5 ± 5 años, con un IC 95%.
- La investigación realizada es una herramienta importante para la atención clínica y el seguimiento de la incidencia, mortalidad y las tendencias de la colonización crónica, así como la evolución de la enfermedad.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

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.himfg.com.mx/guiasclinicasHIM/
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.

ANEXOS

ANEXO N° 1

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSPITAL GENERAL "Dr. Gaudencio González Garza"
Centro Médico Nacional "La Raza"**

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

**"MODIFICACIÓN DE LA COLONIZACIÓN DE LA VÍA AÉREA EN PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA ATENDIDOS EN
NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA IMSS, ESTUDIO DE DOS DÉCADAS"**

| | | |
|---------------------------------------|-------------------------------|---|
| 1. Ficha de Identificación: | | Fecha de nacimiento: |
| Nombre (solo iniciales): _____ | NSS: _____ | Género: 1. Masculino 2. Femenino |
| Edad (años) _____ | Lugar de origen: _____ | Lugar de residencia: _____ |

| |
|---|
| 2. Antecedentes Familiares: |
| 2.1 Familiar con diagnóstico de FQ: 1. Si 2. No |
| 2.2 Familiar con enfermedad pulmonar crónica (de más de 3 meses) que le haya provocado la muerte: 1. Si 2. No |

| | | | |
|--|--------------------------|------------------------------------|---------------------|
| 3. Antecedentes Personales No Patológicos | | | |
| 3.1. Escolaridad: | | | |
| 1. Analfabeta | 2. Preescolar | 3. Primaria incompleta | 10. Profesionalista |
| 4. Primaria completa | 5. Secundaria incompleta | 6. Secundaria completa | |
| 7. Preparatoria incompleta | 8. Preparatoria completa | 9. Técnico | |
| 3.2 Alcoholismo: 1. Si 2. No | | 3.3 Tabaquismo: 1. Si 2. No | |
| 3.4 Exposición al humo del tabaco ajeno: 1. Si 2. No | | 3.4 Drogas: 1. Si 2. No | |
| 3.5 Nutricional: 1. Peso (kg) _____ 2. Talla (cm) _____ 3. IMC _____ 4. Desnutrición: 1. Leve 2. Moderada 3. Severa | | | |

| |
|--|
| 4. Antecedentes Personales Patológicos: |
| 4.1 Edad al diagnóstico (meses): _____ |

| 4.2 Espirometría | | | | | | |
|-------------------------|---------------|------------------|-------------------|------------------|--|---|
| Año | Edad paciente | FVC (% predicho) | FEV1 (% predicho) | Rel FEV1/FVC (%) | Parámetros 1. Normales 2. Obstrutivo 3. Restrictivo | Interpretación Enfermedad 1 Normal 2. Leve 3. Moderada 4. Grave |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |

| 4.3 Shwachman/Brasfield: | | | |
|---------------------------------|------|---------|---|
| Año | Edad | Puntaje | Interpretación 1. Excelente 2. Buen estado 3. Enf. Leve 4. Enf. Moderada 5. Enf. Grave |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |
| | | | |

ANEXO N° 2



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

XIV. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

| | |
|---|---|
| Nombre del estudio: | MODIFICACIÓN DE LA COLONIZACIÓN DE LA VÍA AÉREA EN PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA ATENDIDOS EN NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA DEL CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA IMSS, ESTUDIO DE DOS DÉCADAS |
| Patrocinador externo (si aplica): | No aplica |
| Lugar y fecha: | Azcapotzalco, Ciudad de México, México. Julio de 2018 |
| Número de registro: | En Trámite |
| Justificación y objetivo del estudio: | Los investigadores tienen como objetivo observar el comportamiento de la colonización bacteriana de la vía aérea, 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 superado la edad de 16 años, pero necesitamos conocer los gérmenes oportunistas que ocasionan incremento de los síntomas, y mayor daño pulmonar, 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 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 los microorganismos que más afectan 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 de imagen 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): | <input type="checkbox"/> No autoriza que se tome la muestra. <input type="checkbox"/> Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio. <input type="checkbox"/> Si autorizo que se tome la muestra para este estudios 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: | Departamento de Neumología pediátrica del Hospital General en el Centro Médico Nacional La Raza. |
| Investigador Responsable: | <u>Elizabeth Hernández Alvidrez</u> |
| Colaboradores: | <u>Jorge Luis Velarde Calleros</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 de ambos padres o tutores o representante legal | Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento |
| Testigo 1 Nombre, dirección, relación y firma | Testigo 2 Nombre, dirección, relación y firma |

Título de la investigación: Modificación de la colonización de la vía aérea en pacientes con fibrosis quística atendidos en neumología pediátrica del centro médico nacional la raza IMSS, estudio de dos décadas.

Lugar: Ciudad de México, México.

Fecha: Julio del 2018

Tus papás previamente han autorizado tu participación en este estudio, pero nos gustaría saber tú qué opinas.

Esta investigación consiste en usar la información de tu expediente, incluyendo los resultados de estudios de sangre, de imagen y de función pulmonar que ya se te realizaron hace algún tiempo, no será necesario realizarte nuevas pruebas.

Tu participación no causará ninguna molestia o dolor y ayudará a tener más información sobre tu enfermedad llamada fibrosis quística, para poder proponer mejoras al tratamiento y así ayudarte a ti y otros niños.

¿Aceptas participar?

Si _____ No _____

Si aceptaste escribe en la siguiente línea tu nombre completo y edad:

Nombre: _____ .Edad: _____ .