



DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD DE MEDICINA DE ALTA ESPECIALIDAD

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

HOSPITAL DE PEDIATRIA "DR SILVESTRE FRENK FREUD"



TÍTULO

Características clínicas, genéticas, radiológicas y microbiológicas de los pacientes atendidos en la clínica de fibrosis quística del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OBTENER
EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:
NEUMOLOGIA PEDIATRICA

TESISTA

MARGARITA ZAMORA RAMOS

Residente de Neumología Pediatría

Correo: marga_zr@hotmail.com

TUTORES

Dra. Brenda Aguilar Viveros

Médico Adscrito al servicio de Neumología

Correo: aguilarv2@hotmail.com

Dra. Laura Patricia Thomé Ortiz

Jefa del Servicio de Neumología

Correo: laura.thome@imss.gob.mx

ASESOR METODOLOGICO

Dr. Horacio Márquez González

UMAE. H. Pediatría CMN Siglo XXI

Correo: horaciomarquez84@hotmail.com



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.

A Jaqui, Karlita, "La sirenita" y Pepe Toño



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud 3603 con número de registro 17 CI 09 015 042 ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 09 CEI 032 2017121.
HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

FECHA Viernes, 01 de junio de 2018.

M.E. BRENDA AGUILAR VIVEROS
P R E S E N T E

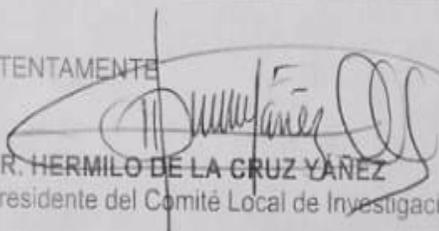
Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

Características clínicas, genéticas, radiológicas y microbiológicas de los pacientes atendidos en la clínica de fibrosis quística del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI

que sometió a consideración para evaluación de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

No. de Registro
R-2018-3603-027

ATENTAMENTE


DR. HERMILO DE LA CRUZ YÁÑEZ

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3603

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE PEDIATRIA "DR. SILVESTRE FRENK FREUD"
U.M.A.E C.M.N SIGLO XXI

DR. JUAN CARLOS MARIN SANTANA
Profesor titular de la especialidad
Médico adscrito al servicio de neumología
Hospital de Pediatría, CMN Siglo XXI
Presidente del jurado.

DRA. AMANDA IDARIC OLIVARES SOSA
División de educación en salud.
Hospital de pediatría, CMN Siglo XXI
Secretaria de jurado

DR.A. BLANCA ESTELA MARTINEZ MARTINEZ.
Médico adscrito al servicio de Neumología.
Hospital de pediatría, CMN Siglo XXI
Vocal

Contenido

1.1 Epidemiología	8
1.2 Genética	9
1.3 Fisiopatología	10
1.4 Cuadro clínico.....	10
1.5 Confirmación diagnóstica.....	12
1.5.1 Prueba en Sudor.....	12
1.5.2 Diferencia de Potencial transmembrana nasal	13
1.5.3 Diagnóstico neonatal.....	13
1.6 Imagen.....	14
1.7 Función pulmonar.	14
1.8 Nutrición.....	15
1.9 Seguimiento microbiológico.....	16
1.9.1 Patógenos identificados.	16
1.9.2 Exacerbación pulmonar.....	18
1.9.3 Tratamiento de <i>P. aeruginosa</i>	19
1.9.4 Tratamiento de la infección por <i>Staphylococcus aureus</i>	20
1.10 Tratamiento de sostén.	20
1.10.1 DNasa recombinante.....	20
1.10.2 Suero salino hipertónico inhalado	21
1.10.3 Fisioterapia.....	21
1.10.4 Nuevas terapéuticas.....	22
2. Justificación	24
3. Planteamiento del problema	25
4. Objetivos	26
5. Material y métodos	27
5.1 Lugar donde se desarrollará el estudio	27
5.2 Diseño/ tipo de estudio.....	27
5.3 Universo/población de estudio.....	27
5.4 Criterios de selección	27
5.4.1 Criterios de Inclusión.....	27
5.4.2 Criterios de exclusión	27
5.5 Variables.....	28

5.6 Descripción general del estudio	31
5.7 Tamaño de muestra	31
5.8 Análisis estadístico	31
5.9 Aspectos éticos.....	32
5. 10 Factibilidad	32
6. Resultados:	33
6.1 Características socio-demográficas de los pacientes.....	33
6.2 Características clínicas de los pacientes.....	35
6.2.1 Estado nutricio	35
6.2.2 Función respiratorias de los pacientes:.....	36
6.2.3 Determinación de PSAP.....	36
6.2.4 Tratamiento.....	37
6.2.5 Gravedad clínica.	38
6.3 Características Genéticas de los pacientes	38
6.3.1 Electrolitos en sudor.	39
6.4 Características imagenológicas de los pacientes:	40
6.5 Características microbiológicas de los pacientes	41
8. Conclusiones.....	48
9. Bibliografía	49
10. Anexos	52

Antecedentes

La Fibrosis Quística (FQ) es una enfermedad genética autosómica recesiva causada por una mutación en el gen CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), ubicado en el cromosoma 7q31.2 que codifica la proteína reguladora del transporte de Cl y Na a través de la membrana. (1) Afecta a las glándulas exocrinas del cuerpo, que al producir secreciones anormalmente viscosas provocan una serie de manifestaciones clínicas, respiratorias y digestivas en su mayoría (1,2). Esta enfermedad se caracteriza por el espesamiento del moco producido por las glándulas exocrinas, ocasionando compromiso sinopulmonar con daño pulmonar progresivo, insuficiencia pancreática y como consecuencia síndrome de mala-absorción, con desnutrición secundaria, esterilidad masculina por atrofia del los conductos deferentes y elevación de electrolitos en el sudor. (3)

1.1 Epidemiología

La FQ es la enfermedad autosómica recesiva letal más frecuente en la raza caucásica; de evolución crónica, progresiva y compromiso multisistémico. (1) En el 2015, existían 28,983 individuos con FQ en el Registro de la Fundación de Fibrosis Quística (Cystic Fibrosis Foundation [CFF]) de ellos el 48.4% de la población tenía menos de 18 años y el 8.5% era de origen Hispano.(4,5) La incidencia de esta enfermedad varía en cuanto a la zona geográfica. En Europa central y occidental es de 1 por cada 2,000 a 2,600 nacidos vivos. En Estados Unidos y otros países caucásicos se han descrito en 1 de cada 1900 a 2500 nacidos vivos. (4–6) En América Latina pocos países han descrito estudios sobre la incidencia real de FQ entre sus poblaciones. (7) En México su incidencia es de 1 por cada 8,500 nacidos vivos (1,8).

En relación a la esperanza de vida, en la década de los 70's la expectativa de ésta en Norte América era de 8 años, en la actualidad se encuentra en 43 años, de acuerdo a la CFF; para la sociedad europea se reporta en 2017 una media de 30.8, mediana de 28 años, mientras que la mayor esperanza de vida la reporta en Canadá con 51.8 años (2,4,9,10) en contraste con el promedio en nuestro país reportado en 17.5 años. (8)

1.2 Genética

La Fibrosis Quística está causada por la mutación en un gen que codifica una proteína reguladora de la conductancia transmembrana: CFTR, situado en el cromosoma 7 y tiene un tamaño de 250 kilobases, comprende 27 exones y codifica para una proteína de 1,480 aminoácidos, esta se localiza en el polo apical de las células epiteliales. (11)

Desde que se detectó el defecto del gen CFTR en 1989, fue esperado que un número limitado de mutaciones pudieran causar Fibrosis Quística. Actualmente se han descrito más de 2000 diferentes mutaciones en la base de datos Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium (CFGAC) (4) clasificadas en 6 tipos, lo cual determina su mayor o menor severidad. La mutación más común en todo el mundo, causada por una delección de fenilalanina en la posición 508 (DF508) se encuentra en aproximadamente el 70% de los pacientes con Fibrosis Quística de origen caucásico.(3,12)

La caracterización del gen y de sus mutaciones ha permitido el estudiar la correlación fenotipo/genotipo por medio del análisis de la relación de las diferentes mutaciones presentes con la expresión clínica de la enfermedad, como se muestra:

- 1) Mutaciones de Clase I: No producción de la proteína CFTR (Ej: G542X).
- 2) Mutaciones de Clase II: Procesamiento defectuoso de la proteína (Ej.DF508, NN1303K).
- 3) Mutaciones de Clase III: Regulación defectuosa del canal de cloro (Ej.G551D).
- 4) Mutaciones de Clase IV: Transporte defectuoso de la corriente de Cl⁻ (Ej.R117H, R334W).
- 5) Mutaciones de Clase V: Reducción de la síntesis de ARNm.(Ej. 3272, 3849)
- 6) Mutaciones de Clase VI: Alteran la estabilidad de la proteína CFTR madura en la membrana apical. (Ej.C120, rP580).

Las mutaciones I, II y III se asocian a insuficiencia pancreática. (8,11,12)

1.3 Fisiopatología

La proteína CFTR es una glucoproteína transportadora de membrana dependiente del AMPc, responsable de una de las vías de transporte de iones cloro en las células epiteliales, que también puede controlar la función de otras proteínas de membrana como los canales auxiliares de cloro y los canales de sodio. La expresión de la proteína CFTR está regulada en células epiteliales del pulmón, páncreas, intestino, ductos biliares, riñón, glándulas salivales y del sudor, testículo y útero.

La alteración de la función del canal de cloro altera el transporte de electrolitos en las células de las glándulas exócrinas de los aparatos respiratorio, digestivo y reproductor. La falta de apertura de este canal produce una impermeabilidad de la membrana apical para secretar cloro por lo que aumenta la reabsorción de sodio desde la luz y a su vez lleva a la deshidratación de las secreciones de las glándulas exócrinas de las vías respiratorias, páncreas, intestino, vasos deferentes, y a la eliminación de sudor con altas concentraciones de cloro y sodio.

En los pulmones las secreciones viscosas de los pacientes FQ son el resultado de la pobre hidratación del fluido de la superficie de la vía aérea secundaria a una secreción anormal de cloro y una hiperabsorción de sodio, por lo que los tapones mucosos resultantes impiden la limpieza ciliar normal promoviendo la sobrecolonización de bacterias. Las secreciones se vuelven más viscosas y espesas, esto principalmente por el alto contenido de DNA y la glicoproteína del moco. El DNA proviene principalmente de la degradación de neutrófilos que responden al proceso de infección e inflamación endobronquial crónica. En las glándulas sudoríparas existe falta de reabsorción de cloro y en menor grado de sodio, originando una elevada concentración de estos iones en el sudor. (5,6,13,14)

1.4 Cuadro clínico

Es importante tener una alta sospecha ya que es importante confirmar el diagnóstico en el momento oportuno para proveer tratamiento adecuado, asesoramiento genético y asegurar el acceso a servicios especializados. En la mayoría de los casos se encuentran una o más expresiones clínicas de la enfermedad, que se confirma

con la prueba del sudor. Casi todos los pacientes exhiben enfermedad pulmonar crónica y el 85-90% tiene insuficiencia pancreática exocrina. El diagnóstico de la enfermedad se basa en criterios clínicos y estudios de laboratorio. (1,8,15,16)

El fenotipo de FQ se caracteriza por una amplia gama de anormalidades que envuelven varios órganos y sistemas. En 1995, la Organización Mundial de la Salud (O.M.S) (17) publicó criterios de sospecha diagnóstica de FQ a distintas edades, ver tabla 1:

Recién nacido	Menores de 2 años	Niños	Adolescentes y adultos
Ileo meconial Ictericia prolongada Tos Taquipnea persistente Escasa ganancia ponderal	Fallo de medro Esteatorrea Infección respiratoria recurrente Bronquiolitis Atelectasia Edema-hipoproteinemia Prolapso rectal Síndrome de pérdida de sal	Síndrome de malabsorción Fallo de medro Tos crónica Infección respiratoria recurrente Bronquiectasias Cultivo de secreción traqueal positivo para Stafilococo aureus o Pseudomonas Pólipos nasales Diagnóstico de FQ familiar	Pólipos nasales Sinusitis crónica Bronquiectasias Hipocratismo digital Azoospermia Cirrosis biliar Diabetes Litiasis biliar

Tabla 1. Sintomatología de pacientes con FQ según edad.

Las manifestaciones respiratorias de la enfermedad, son variables, tanto en el inicio como en la intensidad. Habitualmente comienzan en etapas tempranas de la vida, aunque en la mitad de los casos el comienzo de la enfermedad pulmonar persistente, no ocurre hasta la segunda o tercera década de la vida. La enfermedad pulmonar como forma de presentación primaria de la enfermedad ocurre en aproximadamente un 40% de los casos de FQ. (13,15,17)

1.5 Confirmación diagnóstica

1.5.1 Prueba en Sudor

La prueba del sudor continúa siendo hoy la herramienta más útil para el diagnóstico de FQ a partir de la presentación clínica. Para la confirmación del diagnóstico es necesario la obtención de 1 pruebas positiva realizadas en un centro de referencia. El método aceptado universalmente como fiable es el test cuantitativo de iontoforesis con pilocarpina, o método de Gibson & Cooke. (tabla 2) Dentro de las nuevas modificaciones de la CFF se ha dictaminado que si el paciente presenta cuadro clínico sugestivo con valores de electrolitos en sudor son candidatos a estudio genético debido a que se ha diagnosticado a los pacientes con electrolitos desde 30mEq/L(15)

Resultado	Valores	Conducta
Positivo	Cloro > 60mEq/L	Diagnóstico de fibrosis quística
Limítrofe	Cloro 30-59 mEq/L	Repetir el test. En caso de duda, frente a una alta sospecha clínica, debe derivarse al especialista Si se dispone de estudio genético está indicado hacerlo
Negativo	Cloro < 29mEq/L	En términos generales descarta diagnóstico. Ante fuerte sospecha clínica, reevaluar por especialista.

Tabla 2. Valores de electrolitos en sudor en lactantes.

En la actualidad el estudio genético es el complemento necesario para el test de sudor, ya que apoya a un diagnóstico definitivo en la mayoría de los pacientes. La determinación del genotipo de un paciente se lleva a cabo a través del análisis de las mutaciones más frecuentes. El conocimiento de las dos mutaciones de FQ en un individuo confirma el diagnóstico, pero si solamente se llega a conocer una mutación, puede tratarse de un portador sano de una mutación.(14–16) Si no hay mutaciones no se descarta FQ, ante valores de cloro en sudor dudosos. (16). En

México un panel de 34 mutaciones detecta el 68.5 y 74% de las mutaciones en la población mexicana. (8,18)

1.5.2 Diferencia de Potencial transmembrana nasal

El transporte de iones en el líquido periepitelial genera una diferencia de potencial transepitelial que resulta diferente en los pacientes con FQ. En ellos la medición basal es más electronegativa (media -46 mV) que en los sujetos normales (media -19 mV). También se observan diferencias tras la perfusión del epitelio nasal con amiloride y con isoproterenol. Es una prueba fiable, pero presenta ciertos inconvenientes que han limitado su uso: es laborioso, precisa el concurso de dos personas expertas y hay que disponer de valores normales en la población de referencia. Además, la presencia de pólipos, inflamación o traumatismos en las fosas nasales pueden alterar los resultados.(15,16)

1.5.3 Diagnóstico neonatal

En cuanto al screening neonatal, existen 2 métodos de tamizaje, el estudio de tripsinogeno inmunoreactivo (IRT), los test genéticos y la combinación de ambos. El cribaje neonatal con IRT consiste en la determinación de la tripsina inmunoreactiva muestra de sangre del talón del neonato, entre el 3.º y 5.º día de vida presenta una buena eficacia diagnóstica, de tal modo que a una sensibilidad del 85,7% le corresponde una especificidad del 99,6%. Si la primera determinación de TIR es normal se puede realizar alguna de las tres acciones (tabla 3). (16,19,20)

Prueba	Tiempo de nueva determinación	Acción
TIR/TIR:	25 y 40 días de vida	Normal (negativo). Valor elevado > p95 realizar una prueba del sudor.
TIR/ TIR/ADN	25 y 40 días de vida	Normal (negativo). Valor elevada → estudio genético al mismo tiempo realizar prueba del sudor.

ADN/TIR	3 a 5 días de vida	Kit con mutaciones mas frecuentes. Positivo → realizar una prueba del sudor. Negativo, realizar TIR a los 25 a 40 días de vida Normal (negativo)
---------	--------------------	---

Tabla 3. Determinación y plan a seguir de tamizaje neonatal.

1.6 Imagen

Se aconseja realizar la radiografía de tórax (Rx) en cuanto se diagnostique al paciente. Como la edad al diagnóstico varía, se puede encontrar desde una Rx normal hasta datos radiológicos de gran afección como: signos de sobredistensión, imágenes de consolidación (neumonía, atelectasia), bronquiectasias, lesiones quísticas y finalmente imágenes de fibrosis pulmonar. Es aconsejable utilizar un sistema de puntuación para valorar cambios radiológicos se recomiendan: Crispin-Norman, el Brasfield y el Northen CF. Si el paciente está estable se debe de realizar cada 1 o 2 años (16,21) (ver anexo 1).

Por otro lado, la tomografía computarizada de alta resolución (TACAR) evidencia cambios radiológicos más precozmente que la radiografía de tórax, es capaz de detectar bronquiectasias en ramificaciones bronquiales más finas. Los cortes en espiración permiten identificar zonas de atrapamiento aéreo focal. También existen varios sistemas de puntuación (Nathanson, Santamaría, Brody, Helbich, Robinson), de los que quizá el de Bhalla sea el que obtiene la mejor correlación con la función pulmonar, especialmente en menores de 12 años, se debe de realizar cada 2 a 4 años, según la estabilidad del paciente y se sugiere realizarse siempre que haya que tomar una decisión terapéutica o en el caso de complicaciones (ver anexo 2) (15,16,21)

1.7 Función pulmonar.

La afección respiratoria inicial se manifiesta en las vías aéreas periféricas con aumento del aire atrapado y disminución del $FEF_{25-75\%}$. Al progresar la enfermedad pulmonar también disminuye el FEV_1 (volumen espirado en el primer segundo). Este parámetro se correlaciona con la progresión y la mortalidad de la enfermedad, esta

medición debe hacerse en cada visita y exacerbación pulmonar.(15,16,22). La espirometría es la herramienta más importante ampliamente utilizada para evaluar la función pulmonar, tiene el potencial de detectar exacerbaciones y obstrucción de las vías respiratorias a pesar de síntomas mínimos. La espirometría debe realizarse cada 3 a 6 meses, a partir de los 3 años de edad (si es que el paciente coopera para su realización) en el seguimiento del paciente con Fibrosis Quística y para el diagnóstico y monitoreo de las exacerbaciones pulmonares.(8,15,16,21). Existe la asociación entre la saturación periférica, los cambios radiográficos y el comportamiento clínico con la función respiratoria. Se recomienda la saturación de oxígeno de manera nocturna debido a que la hipoxia durante el sueño ha demostrado asociarse con bajos niveles de FEV1.(23)

1.8 Nutrición.

El estado nutricional debe seguirse mediante las tablas de la CDC. La ingesta debe tener mayor contenido de grasas como parte del aporte calórico basal diario (35 a 40% vs <30% en personas sanas).(16,24)

Debe buscarse afección pancreática al momento del diagnóstico a través de la evaluación clínica y la medición de elastasa fecal. Los pacientes con insuficiencia pancreática deben recibir terapia de reemplazo enzimático y vitaminas liposolubles; y los pacientes sin afección a este nivel pueden requerir grasa soluble y suplementos vitamínicos con ácidos grasos esenciales, calcio, hierro, zinc. La intervención inmediata para normalizar el estado nutricional es esencial, especialmente en el primer año de vida (25).

Para niños con FQ, de 2 a 5 años, la CFF recomienda que el peso para la edad sea mantenido en $\geq p10$, y recibir una dieta de $\geq 90-110$ kcal/kg/d y mas de ≥ 13 g de proteína. (16) Para el resto de los grupos etarios se puede realizar el cálculo de las calorías con las diferentes formulas para pacientes sin FQ como la de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Institute of Medicine (IOM), la fórmula de Schöfield para niños, la de Harris-Benedict para adultos o hacer una calorimetría indirecta para obtener el valor real. De forma general, y según las últimas recomendaciones europeas, se establece para estas personas un aporte del 120-

200% de las calorías recomendadas en comparación con personas de igual edad, sexo y composición corporal sin FQ. Sin embargo, se debe realizar un tratamiento individualizado a cada situación, pues en personas con insuficiencia pancreática bien tratada y controlada y enfermedad pulmonar leve-moderada, los requerimientos pueden ser similares a los de la población general. (26)

Aun no hay una indicación absoluta para la colocación de sonda de gastrostomía,(16) sin embargo la CFF sugiere realizarlo cuando se requiera más de 200% Kcal de los requisitos normales, tener un P/T inferior al 85%, en edad preescolar o estar por debajo de la percentila 50% en IMC en escolares y adultos; además de pérdida de peso durante más de dos meses. No tener aumento de peso durante dos o tres meses (< de cinco años) o por seis meses (> de cinco años).(15,25). Antes de usar este recurso debe de descartarse patologías que influyan en la pérdida de peso como: reflujo gastroesofágico, deficiencia o pobre ingesta, pérdida o mal absorción intestinal, deficiencia de vitaminas y minerales, alteraciones en la motilidad, constipación, depresión, estrés familiar, alteraciones sistémicas como diabetes o alteraciones metabólicas (27)

1.9 Seguimiento microbiológico

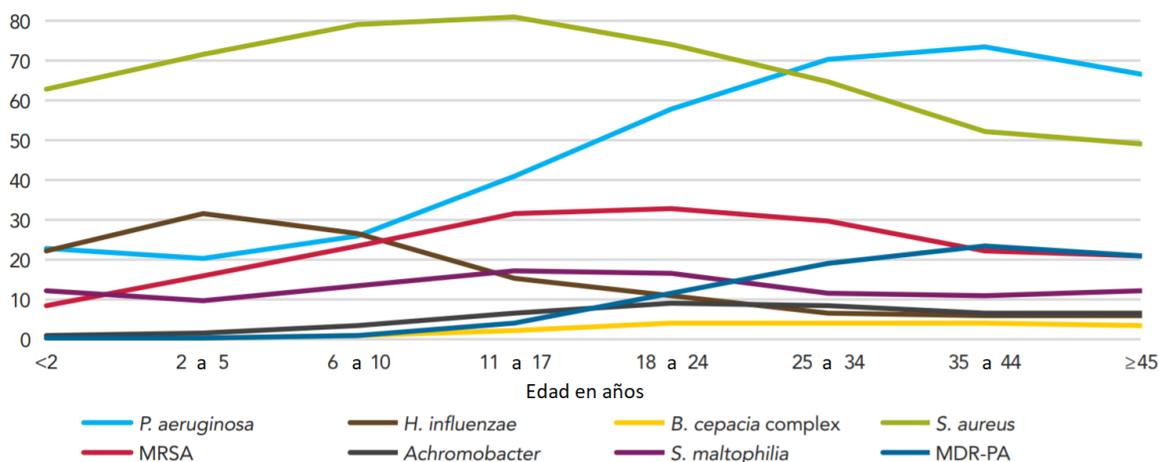
Los cultivos de secreción respiratoria deben de realizarse trimestralmente, son el estándar para el cuidado y el seguimiento para pacientes con FQ. Para los pacientes que aún no pueden expectorar, el hisopado orofaríngeo es el método idóneo y recomendado a pesar de su limitada precisión diagnóstica en comparación con el lavado broncoalveolar, teniendo este como desventajas ser un método invasivo y costoso. El monitoreo por broncoscopia deberá hacerse en aquellos pacientes que presenten deterioro respiratorio pese a tener tratamiento acorde a cultivos orofaríngeos(16). La vigilancia microbiológica mediante el cultivo de esputo se realizará cada 3-4 meses y en las reagudizaciones respiratoria(15,22)

1.9.1 Patógenos identificados.

Desde los primeros meses de la vida, algunos pacientes sufren colonización e inflamación crónica endobronquial. En la fase inicial es característica la presencia

de *Haemophilus influenzae* y *Staphylococcus aureus*. Posteriormente casi todos los pacientes presentan colonización por *Pseudomonas aeruginosa*, que se asocia a un deterioro progresivo e irreversible de la función pulmonar; la infección endobronquial crónica por *P. aeruginosa* es la causa más importante de morbilidad y mortalidad de los pacientes con FQ.

Acorde a CFF la prevalencia de *P. aeruginosa* está disminuyendo en su población. Esto debido a la terapéutica generalizada para erradicar la adquisición inicial de *P. aeruginosa* y por del aumento en *S. aureus* y SARM (estafilococo aureus resistente a la metilcilina). (4) (ver gráfica)



Grafica 1. Prevalencia de microorganismos aislados en porcentaje en cultivos de secreción bronquial por cohorte de edad en paciente de la CFF

La infección crónica con *Pseudomonas aeruginosa* es una importante predictor de supervivencia, se debe dar tratamiento para primera y subsiguiente infección por *P. aeruginosa*, idealmente dentro de 1 semana, esto también se aplica a Complejo Burkholderia cepacia y SARM (15,16)

El tratamiento antibiótico dirigido contra este patógeno se ha convertido en la piedra angular para controlar la progresión de la enfermedad. La monitorización del esputo es importante para identificar el microorganismo y determinar a qué antibióticos es

sensible. Éstos se pueden administrar por vía oral, inhalada o intravenosa, dependiendo de la situación clínica del paciente, el patógeno aislado y su antibiograma.

Los pacientes con FQ presentan una farmacocinética diferente, especialmente con los aminoglucósidos y los betalactámicos, que los individuos normales. El volumen de distribución de estos fármacos por kilo de peso está aumentado, la eliminación por la vía renal es mayor y, como consecuencia, su vida media está disminuida. (16,17,19) Por lo tanto, resulta razonable utilizar dosis más altas y monitorizar las concentraciones alcanzadas en sangre con el fin de minimizar su riesgo potencial de ototoxicidad y nefrotoxicidad.

1.9.2 Exacerbación pulmonar

No existe una definición universal aceptada de exacerbación respiratoria acorde a la CFF consideran como exacerbación cuando el paciente cumple por lo menos tres de esta sintomatología:

Exacerbación pulmonar:
Incremento en la tos
Incremento en la producción de esputo y/o cambios en la apariencia del mismo
Fiebre (inconstante)
Pérdida de peso >5% asociada con anorexia o disminución en la ingesta calórica o falla nutricional
Polipnea o incremento en el trabajo respiratorio
Postración
Nuevos hallazgos en la exploración del tórax
Disminución en la tolerancia al ejercicio
Disminución en FEV1 del 10% respecto al valor previo
Disminución en la saturación de oxígeno >10%
Nuevos hallazgos en la radiografía de tórax

Es de vital importancia tener el aislamiento del microorganismo causal de la enfermedad o bien iniciar terapia empírica. La duración de los tratamientos antimicrobianos endovenosos para las exacerbaciones ha sido tradicionalmente de 14 días en la mayoría de los centros que manejan pacientes con FQ, aunque algunos pacientes requieren cursos más prolongados en caso de síntomas persistentes o falta de respuesta en la función pulmonar. La evidencia para determinar la duración óptima es limitada. En los pacientes con fibrosis quística no se recomienda usar antibioticoterapia endovenosa electiva periódica, puesto que no ha demostrado beneficios cuando se compara con la administrada ante exacerbación de los síntomas respiratorios. La antibioticoterapia endovenosa está indicada en aquellos pacientes con exacerbación de los síntomas pulmonares de la fibrosis quística, cuya respuesta clínica y/o funcional al tratamiento antibiótico oral no sea adecuada o que presenten una exacerbación, moderada o grave, que requiera hospitalización.(21)

No se recomienda realizar profilaxis contra *S. aureus* o *Pseudomonas* debido que no se ha logrado verificar su utilidad. (16,19,27)

1.9.3 Tratamiento de *P. aeruginosa*

Una combinación de tratamiento antimicrobiano anti-pseudomonas se debe de usar lo más pronto posible, se recomienda que sean dos fármacos con diferentes mecanismo de acción; por lo general, esto sería una aminoglucósido en combinación con un antibiótico b-lactámico.(28)

De acuerdo con los patrones microbiológicos de la colonización infección pulmonar por *P. aeruginosa*, hemos de diferenciar los conceptos de colonización inicial con o sin signos de infección, colonización esporádica o intermitente y colonización crónica en fase estable o en fase de exacerbación, acorde a los criterios de Leeds.(22)

La eliminación de *P. aeruginosa* de las secreciones bronquiales de estos pacientes es prácticamente imposible, pues tras su instauración en la vía aérea produce una matriz (alginato) que, además de permitirle formar colonias, actúa como una barrera

que impide a los antibióticos alcanzar una concentración adecuada. Cuando se aísla *P. aeruginosa* por primera vez, se debe iniciar de inmediato un tratamiento combinado con antibióticos inhalados y orales o intravenosos. Se aconseja iniciar el tratamiento con antibióticos inhalados: como tobramicina, colistimetato con o sin adición de ciprofloxacino.

El consenso español recomienda efectuar tratamiento del primer aislamiento de *P. aeruginosa* sin signos de infección con ciprofloxacino oral a la dosis de 15–20mg/kg/12h durante 21 días y un antibiótico por vía inhalatoria, ya sea tobramicina en solución para inhalación o colistimetato. Al cabo de 1 mes, se repite el cultivo. Si el cultivo resulta positivo, se administra un nuevo ciclo de ciprofloxacino oral de 21 o 30 días, manteniendo la antibioterapia inhalatoria. Si pasados 1 o 2 meses más el cultivo todavía persiste positivo, se pautará un ciclo de antibióticos intravenosos de 14 días de duración. Si se sigue cultivando el microorganismo, se considerará situación de colonización crónica. Las dosis utilizadas se detallan en la tabla 4 (ver anexo)

1.9.4 Tratamiento de la infección por *Staphylococcus aureus*

En la fase inicial de la enfermedad, el paciente suele ser colonizado por *S. aureus* con o sin clínica de exacerbación respiratoria.(29) El tratamiento profiláctico de antibióticos es controvertido y no recomendado, por el riesgo potencial del incremento de aislamientos de *Pseudomonas* y favorecer la formación de biofilms. Ante un cultivo positivo, hay que iniciar tratamiento con amoxicilina-clavulánico. La duración del tratamiento depende de los resultados de los cultivos posteriores. (22) (ver tabla 4 anexo)

1.10 Tratamiento de sostén.

1.10.1 DNasa recombinante

Se recomienda utilizar rhDNasa (alfa dornasa desoxirribonucleasa humana recombinante) como primera opción de agente mucoactivo.(30) El esputo de los pacientes con FQ contiene grandes cantidades de ADN y NETasas procedente de la destrucción de neutrófilos y bacterias. La DNasa actúa destruyéndolo, con lo que

reduce la viscosidad de las secreciones y facilita su eliminación. Se ha visto que su empleo mejora la función pulmonar, la inflamación bronquial y disminuye las exacerbaciones. Se recomienda en mayores de 6 años, empleando una ampolla de 2,5 mg sin diluir una vez al día, utilizando un compresor de alto flujo para su nebulización.(8,15,21,22,31)

1.10.2 Suero salino hipertónico inhalado

Se ha propuesto como tratamiento para aumentar la hidratación de la vía aérea y conseguir un mayor aclaramiento mucociliar, rompe los enlaces iónicos del moco, reduciendo el grado de uniones cruzadas y por tanto, disminuyendo la viscosidad y la elasticidad del mismo incrementa la concentración de iones de la capa de moco; otro mecanismo probable es la producción de un flujo osmótico de agua en la capa de moco, lo que rehidrata las secreciones y mejora la reología del moco. (21,22,32) Se utiliza la concentración del 7% y volumen de 5–10 ml dos veces al día. Debe de aplicarse con precaución en pacientes con hiperreactividad bronquial. Algunos autores aconsejan su empleo en pacientes mayores de 6 años, individualizando su tolerancia y su eficacia.(16,21,30)

1.10.3 Fisioterapia

La rehabilitación comprende la fisioterapia respiratoria, el ejercicio gradual e individualizado, la terapia postural dirigida a la prevención de las deformidades y la educación sanitaria encargada de clarificar todos los aspectos relacionados con la enfermedad.(33) Se debe iniciar en el mismo momento del diagnóstico, con un adecuado entrenamiento de los padres y el paciente, con el objetivo mejorar la capacidad pulmonar e integrar al paciente a la sociedad. Existen diferentes técnicas de fisioterapia respiratoria: técnica convencional de percusión y drenaje postural, técnica de ciclo activo, drenaje autógeno, presión positiva espiratoria (PEP) o mediante utilización de diversos dispositivos (Flutter o Cornet) y compresión torácica mediante chaleco o ventilador intrapulmonar percusivo.(16,22) No haya claras ventajas de una sobre otra y el método elegido ha de tener en cuenta la edad del paciente, su disposición y su autonomía. Se aconseja realizar dos sesiones diarias,

y aumentar su frecuencia y su duración en las reagudizaciones. Se ha establecido que un programa supervisado de 6 meses mejora la FEV1 en un 10% y el ingreso hospitalario por exacerbaciones. La ausencia de efectos a largo plazo sugiere que los cambios persistentes en el comportamiento de la actividad pueden ser alcanzado solo con la continuación de una intervención que está en menos parcialmente supervisado que se puede implementar fácilmente en cada cuidado de CF (34).

1.10.4 Nuevas terapéuticas

En los últimos años se ha venido implementando la terapia génica, la cual es la inserción de copias funcionales ausentes en el genoma de un individuo, en este caso la inserción de CFTR. (19) Las moléculas dirigidas a corregir las mutaciones clase I, II y VI se denominan “correctoras” del CFTR, la molécula lumacaftor (VX-809) es un ejemplo de un corrector CFTR; es una chaperona que ayuda en el transporte interno de la proteína y la hace llegar a la membrana. El segundo consiste en lograr que la proteína mejore su función (clase III, IV y V), se denominan “potenciadoras”, ejemplo: ivacaftor (VX-770), el cual disminuye el transporte de cloro, aumenta la frecuencia del batido de los cilios en células epiteliales de las vías respiratorias con la mutación CFTR Gly551Asp(G551D). (35)

La FQ es una enfermedad con compromiso multiorgánico cuyo órgano diana principal es el pulmón. Por su complejidad y para mejorar la calidad de vida de los pacientes se necesita la participación multidisciplinaria de médico neumólogo, gastroenterólogo, otorrinolaringólogo, fisioterapeuta, nutriólogo y psicólogo. No existe cura para esta patología, sin embargo, en los últimos años se ha iniciado terapia génica dirigida al tipo de mutación con resultados muy alentadores, esta terapia aún no está disponible en nuestro medio. El objetivo de nuestro tratamiento es prevenir la rápida progresión de la enfermedad, tratar las infecciones a nivel pulmonar, evitar la desnutrición, brindar terapia de rehabilitación respiratoria y mejorar la calidad de vida.

2. Justificación

En México se estima una incidencia de FQ 1 de cada 8.500 RN vivos, nuestro hospital al ser un centro de concentración atiende gran parte de la población derechohabiente de la zona sureste. Esto se traduce en un importante problema por la baja tasa de supervivencia (17.5 años de edad), traduciendo elevada morbimortalidad. Si bien, se conoce el número de pacientes con esta patología, no se tiene un registro adecuado de las características de los mismos, por lo que conocer el estado clínico, nutricional, microbiológico, genético y funcional respiratorio de nuestros pacientes nos permitirá mejorar la clínica de fibrosis quística; con ello la atención integral y a largo plazo la sobrevida de nuestros pacientes, debido que nos encontramos muy por debajo de lo reportado a nivel internacional (50.3 años vs 17.5 años)

De acuerdo a los resultados se pueden abrir futuras líneas de investigación e incluso solicitar el apoyo para la adquisición de nuevos fármacos.

3. Planteamiento del problema

La FQ tiene compromiso multisistémico, siendo la afección pulmonar la principal afección y causa de morbilidad y mortalidad.

Recientemente en nuestro hospital se instauró la clínica de FQ, con la finalidad de otorgar un manejo integral a esta población, por lo que es necesario conocer las características de la población a fin de poder otorgar un mejor servicio y compromiso de las diferentes aéreas de apoyo de estos pacientes.

Pregunta de investigación.

En los pacientes atendidos en la clínica de FQ:

¿Cuáles son las características clínicas, genéticas, radiológicas y microbiológicas de los pacientes atendidos en la clínica de fibrosis quística del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI?

4. Objetivos

Determinar las características clínicas, genéticas, radiológicas y microbiológicas de los pacientes atendidos en la clínica de fibrosis quística del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI

Específicos:

- Conocer las características clínicas, epidemiológicas, genéticas, microbiológicas y respiratorias de los pacientes con fibrosis quística.
- Medir el grado de afección respiratoria a nivel radiográfico, tomográfico y mediante pruebas de función respiratoria (FEV1)
- Conocer los medicamentos empleados.
- Describir las comorbilidades (insuficiencia pancreática, DM, ERGE).
- Identificar causas más comunes de exacerbación mediante resultados de cultivos microbiológicos

5. Material y métodos

5.1 Lugar donde se desarrolló el estudio

Se realizó en el servicio de Neumología del Hospital de Pediatría del Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI de la ciudad de México.

5.2 Diseño/ tipo de estudio

Observacional, retrospectivo y descriptivo.

5.3 Universo/población de estudio

Pacientes atendidos en el servicio de Neumología, en la clínica de fibrosis quística en los meses comprendidos de enero del 2014 a Junio 2018

5.4 Criterios de selección

5.4.1 Criterios de Inclusión

Pacientes con diagnóstico de fibrosis quística con expediente clínico completo (incluya más del 75% de las variables a determinar) anexos a la clínica de fibrosis quística.

5.4.2 Criterios de exclusión

Pacientes con expediente incompleto.

Perdieron el seguimiento en la unidad.

Inconsistencia en el control de citas.

De recién diagnóstico que no tengan más de 3 citas en el servicio.

5.5 Variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Indicador	Escala
Sexo	Conjunto de características biológicas que determina a las personas en hombres y mujeres.	Según lo consignado en el expediente	Masculino Femenino	Cualitativa Nominal Dicotómica
Edad al diagnóstico	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento hasta al diagnóstico de FQ	La consignada en el expediente al momento de acudir por primera vez desde el diagnóstico	Años y meses	Cuantitativa continua
Peso	Fuerza con la que un cuerpo es atraído hacia la tierra por gravedad	Se registrará por percentil según tablas de la CDC > 5 años o tablas de la OMS < 5 años acorde a la última medición registrada	>95% 95-50% 50-3% <3%	Cuantitativa
Mutación	Alteración o variación en el código genético que causa daños en la proteína CFTR	La obtenida acorde a lo registrado en el expediente clínico	DF508 G542X D 1507 S549N Etc.	Cualitativa nominal
Estado nutricional	Estado del cuerpo en relación peso, talla y edad	Acorde al último registro del expediente acorde a las tablas de CDC y Waterloo	Normal Desnutrición aguda Desnutrición crónica agudizado Desnutrido crónico armonizado	Cualitativa nominal
FEV1	Volumen de aire que se expulsa durante el primer segundo de la espiración forzada.	Acorde al valor obtenido mediante estudio espirométrico de la última visita en paciente no exacerbado	Porcentaje obtenido >80% normal 80%-60% leve 60-40% moderada <40% grave	Cualitativo Nominal

Escala de Shwachman modificada	Escala para pacientes con FQ que mide la gravedad clínica de los pacientes	Acorde al último valor obtenido en la clínica de FQ en paciente no exacerbado	Excelente estado clínico 64-75 Buen estado clínico 53-63 Compromiso Leve 41-52 Compromiso Moderado 30-40 Compromiso Severo menos de <29	Cualitativo ordinal
Radiografía de tórax	Obtención de imágenes a través de la intersección de un haz de rayos x	Según los hallazgos de la última RX en paciente no exacerbado según la escala de Brasfield	Afección Leve 20-25 pts Moderado 10-19pts Grave <9 pts	Cualitativo Ordinal
Tomografía computada de alta resolución	Técnica de imagen médica que utiliza radiación X para obtener cortes o secciones de objetos anatómicos con fines diagnósticos	Según hallazgos de último estudio acorde a la escala de Bhalla en paciente no exacerbado	Excelente 21-25pts Bueno 16-20pts Leve 11-15pts Moderado 6-10pts Severo 0-5pts	Cualitativo Ordinal
IgE	Inmunoglobulina detectada mediante serología indicativa de afección fúngica por aspergillus	Según lo signado en el expediente y lo detectado por el laboratorio central.	UI/DL	Cuantitativo continuo.
Albumina	Proteína secretada a nivel hepático que traduce estado nutricional	Según lo signado en el expediente y lo detectado por el laboratorio central.	mg/dL	Cuantitativo continuo.
Exacerbaciones de proceso infeccioso pulmonar	Incremento en severidad de síntomas	Acorde a lo asignado en el expediente	1,2,3,4,5,etc	Cuantitativa discreta

Colonización de vía aérea	Colonias aisladas mediante esputo, exudado faringeo o lavado broncoalveolar en paciente asintomático	Acorde asignado expediente	a en	lo el	Colonización temprana Colonización crónica Colonización intermitente	Cualitativa nominal
Microorganismo aislado	Formación de colonias de microorganismos obtenidos mediante esputo	Acorde reportado laboratorio microbiología	a por de	lo por de	Pseudomonas aeruginosa Staphylococcus aureus Haemophilus influenzae Candida albicans Escherichia coli Etc.	Cualitativa nominal
Terapéutica establecida	Intervención terapéutica para modificar la historia natural de la enfermedad	Acorde asignado expediente	a en	lo el	Alfadornasa. Esteroides nebulizado. Antibióticos Enzimas pancreáticas Oxígeno domiciliario	Cualitativa nominal
Hipertensión arterial pulmonar	Medición de la PSAP estimada de manera anual por IT mediante ecocardiograma	Acorde asignado expediente	a en	lo el	Hipertensión pulmonar leve: PSAP 35-40 mmHg. Hipertensión pulmonar moderada :PSAP 40-60 mmHg. Hipertensión pulmonar severa: PSAP > 60 mmHg.	Cualitativa Ordinal

5.6 Descripción general del estudio

- 1.- Se recabó de la base de datos de la clínica de fibrosis quística el nombre de paciente y el número de seguridad social.
- 2.- Se asignó a cada paciente un número consecutivo para salvaguardar la integridad y la seguridad del paciente
- 3.- Se introdujeron los datos en una hoja de Excel ordenados acorde a las variables: Cualitativas: método diagnóstico, tipo de mutación, escala de Swachmann, escala de Bhalla, escala de Brasfield tipo de colonización requerimiento de oxígeno, PSAP, número de exacerbaciones en el año, tratamiento. Cuantitativas: Edad del diagnóstico y edad actual, peso, talla, IMC, peso/talla número de exacerbaciones anuales, FEV1, IgE.
- 4.- La observación de imágenes radiológicas y tomografías se hizo por dos médicos expertos en el área.
- 5.- El análisis estadístico se hizo con el paquete estadístico SPSS versión 24.0 (IBM).

5.7 Tamaño de muestra

Se incluyó a todos los pacientes con diagnóstico de FQ atendidos en el servicio de Neumología durante el periodo ya establecido.

Tipo de muestreo: no probabilístico de casos consecutivos, por conveniencia

5.8 Análisis estadístico

El análisis descriptivo se realizó de acuerdo a la escala de medición de las variables, utilizando medidas de tendencia central y dispersión.

Para las variables cualitativas se utilizó frecuencia simple y porcentajes. Para las variables cuantitativas en primer lugar calcularemos si tiene distribución normal

mediante sesgo y curtosis; en caso de distribución normal se utilizó promedio y desviación estándar y de no contar con distribución normal se recurrió la mediana y a intervalo intercuartil.

Los análisis se llevó cabo con el paquete estadístico SPSS versión 20.0 (IBM).

5.9 Aspectos éticos

Para realizar el presente estudio se tomó en cuenta las normas de la declaración de Helsinki y en el estudio se consideró sin riesgo de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título Segundo, Capítulo I, artículo 17, fracción I, publicado en el Diario Oficial el 6 de Enero de 2014, se considera una **investigación sin riesgo**, debido a ser retrospectivo, no se realizó intervenciones al paciente. Por lo anterior, no se requiere consentimiento informado.

En todo momento se mantendrá en anonimato el nombre del paciente.

El proyecto se sometió a evaluación por parte del Comité de Investigación y Ética del hospital.

5. 10 Factibilidad

Recursos humanos

Responsable: Margarita Zamora Ramos, médico residente de Neumología.

Asesor de tesis: Dra. Brenda Aguilar Viveros

Asesor metodológico: Dr. Horacio Márquez González

6. Resultados:

Desde la integración de la clínica de Clínica de Fibrosis quística en el año de 2014, ha contado con 71 pacientes, de estos 6 se egresaron por edad y 12 contaban con expediente incompleto y perdida de seguimiento. Trabajamos con 53 pacientes, de este número neto 2 quedaron excluidos por integración reciente, 9 fallecieron durante estos 4 años.

6.1 Características socio-demográficas de los pacientes

Como se observa en la tabla 1, prevaleció el sexo femenino en un 52.9% (n=27) y 42.1% (n=24) la mediana de edad actual es de 120 meses (10 años), con mediana de edad al diagnóstico de 15 meses. Respecto a la entidad federativa la gran mayoría pertenece al estado de Veracruz, seguido de la ciudad de México y Querétaro con un 23.5%, 19.6% y 15.7% respectivamente. La escolaridad predominante es primaria al momento de la intervención, con un total de 31% de nuestra población, muy seguida de abandono escolar representando el 23%, se desconoce el grado académico actual en un 16% de los individuos. (Tabla 1)

Tabla 1. Variables sociodemográficas.

Dato clínico		Frecuencia	Porcentaje
sexo	Femenino	27	53
	Masculino	24	42
Edad en meses	Mediana (min max)	120	10 a 191
Edad al diagnóstico en meses	Mediana (min max)	15	1 a 108
Entidad Federativa	Veracruz	12	24
	Ciudad de México	10	19
	Querétaro	8	15
	Puebla	7	14
	Chiapas	4	8
	Guerrero	4	8
	Morelos	4	8
	Oaxaca	1	2

Escolaridad	Extranjero	1	2
	Total	51	100
	Primaria	16	31
	Dejó de asistir	12	23
	Se desconoce	8	16
	Secundaria	6	12
	Preescolar	3	6
	Preparatoria	3	6
	No asisten	3	6

Respecto a la edad al diagnóstico de los pacientes, al agruparla por grupo de edad predomina en etapa de lactante en primer lugar con un 55% de diagnóstico, en segundo lugar, preescolar con un 26%, en tercer lugar, en etapa escolar con 14%. Acorde al grupo etario actual, predomina en su mayoría los escolares con 48%, seguido de los adolescentes y en tercer lugar los preescolares. (Figura 1)

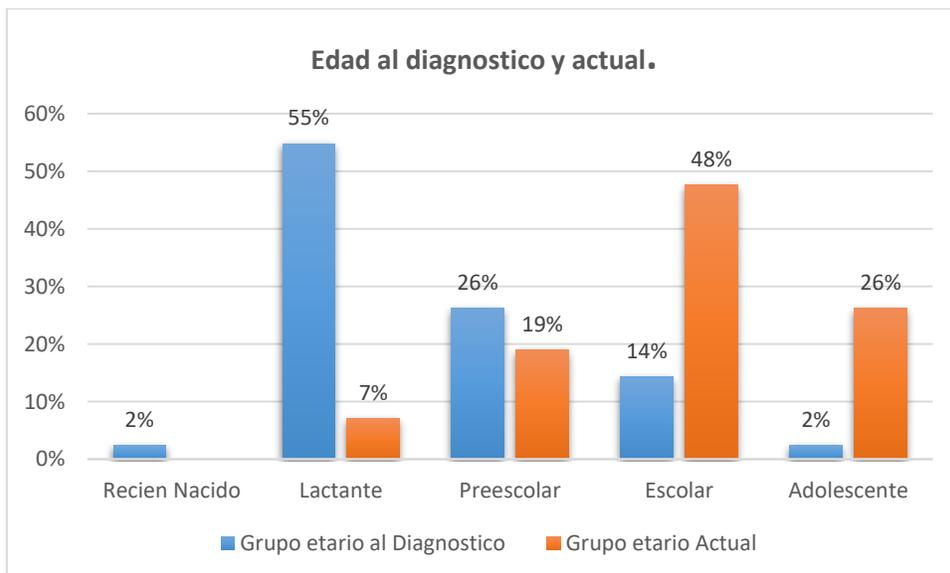


Figura 1. Muestra las edades por grupo etario al diagnóstico en columna azul y edad actual en columna naranja.

6.2 Características clínicas de los pacientes

6.2.1 Estado nutricional

Se determinó características clínicas de los pacientes de manera integral. El estado nutricional se determinó acorde a la definición de Federico Gómez para desnutrición aguda y Waterloo para crónica. Dentro de las principales se encuentran: desnutrición aguda leve en un 27% (n=14), desnutrición aguda moderada 14% (n=7), normonutrido 12% (n=6) y crónica severa 10% (n=5), el resto se distribuye acorde a la tabla número 2.

Tabla 2. Estado nutricional según Federico Gómez (aguda) y Waterloo (crónica)

Estado nutricional		Total
Desnutrición aguda leve	n=	27
Desnutrición aguda moderada	n=	14
Normonutrido	n=	12
Desnutrición crónica severa	n=	10
Desnutrición crónica leve	n=	8
Desnutrición crónica moderada	n=	8
Desconoce	n=	8
Desnutrición aguda severa	n=	6
Obesidad	n=	2
Total		51

Respecto a los pacientes con desnutrición tanto aguda como crónica calculamos la restricción del crecimiento encontrando en total 27 pacientes cursan con esta patología anexa, la cual representa el 75% de los pacientes desnutridos. (ver tabla 3)

Tabla 3. Total, de pacientes con restricción del crecimiento.

Restricción del crecimiento		Total	Porcentaje
	Si	27	53
	No	20	40
	Desconoce	4	7
Total		51	100

Respecto la albumina encontramos una media de 3.6gr/dL, con desviación estándar de +/- 0.545. de los pacientes con déficit ponderal se encuentra una media de 10.25, con desviación estándar de +/- 15.431. (ver tabla 4)

Tabla 4. Valores de albumina y déficit ponderal.

	N =	Media	Mínimo - máximo	Desviación estándar
Albumina	31	3.6	2.53 – 6.31	0.795
Déficit ponderal	30	19.79	2.0 – 51	12.070

6.2.2 Función respiratorias de los pacientes:

Se revisó la función respiratoria según los valores obtenidos por espirometría logrando clasificar la función respiratoria acorde a lo indicado en la tabla 5. Por edad y cooperación de los pacientes quedaron fuera 19 pacientes. De los pacientes que realizaron la prueba el grupo más numeroso tuvo leve afección respiratoria en un 20% (n=7), seguido de grave en un 16% (n=8)

Tabla 5. Clasificación de la función respiratoria acorde a la FEV1*

FEV1	Total (n=)	Porcentaje
Normal	7	14
Leve (60-80%)	10	20
Moderado (60-40)	7	14
Grave <40%	8	16
Desconoce	19	36

*Forced expiratory volume at 1 second (FEV1)

6.2.3 Determinación de PSAP

Se determinó la PSAP en 24 pacientes (47% de nuestra población); dentro de los hallazgos más representativos el 27% de la población (n=14) presentó una PSAP

normal, 14% (n=7) hipertensión arterial pulmonar moderada y 6% Hipertensión arterial pulmonar leve. (Ver tabla 6)

Tabla 6. Determinación de la presión sistólica de la arteria pulmonar.

PSAP	Total (n=)	Promedio
Normal	14	27
Leve (35-40mmHg)	3	6
Moderado (40-60mmHg)	7	14
Desconoce	27	53

6.2.4 Tratamiento

Como parte del pilar de tratamiento con fibrosis quística 100% de nuestra población (n=51) recibió tratamiento con salbutamol, seguido casi en su totalidad con alfadornasa (n=50) y 82% con hipertónica (n=42). Un 57% del total de pacientes no requirió administración de oxígeno; su uso de se indicó en su gran mayoría continuo en un 17% seguido de uso nocturno en 14%. (ver tabla 7)

Tabla 7. Terapéutica respiratoria empleada.

Tratamiento	Frecuencia	Porcentaje
Salbutamol	51	100
Alfadornasoa	50	98
Hipertónica	42	82
Oxígeno		
No	29	57
Continuo	9	17
Nocturno	7	14
Desconoce	4	8
Intermitente	2	4

6.2.5 Gravedad clínica.

Al analizar la calidad de vida mediante la escala de Shwachman (ver anexo) de los pacientes se encontraron los siguientes datos: un 30% de la población tuvo un excelente estado clínico, seguido de bueno en 20%, en tercer lugar, estado severo con 18%, el resto de la población se distribuyó acorde a la tabla 8.

Tabla 8. Estado clínico de los pacientes acorde a la escala clínica de Shwachman

Estado clínico	Total	Porcentaje
Excelente	16	30
Bueno	10	20
Leve	5	10
Moderado	6	12
Severo	9	18
Desconoce	5	10

6.3 Características Genéticas de los pacientes

En 12 pacientes se logró identificar ambos genes afectados, en 17 pacientes se obtuvo detectar una sola mutación, siendo candidatos a secuenciación, en 22 pacientes se encuentra pendiente el resultado. De las mutaciones más comunes el gen predominante es DF508 encontrado en 21 pacientes de manera heterocigota (en 6 individuos acompañado de otras mutaciones identificadas, ver figura 2) y en 4 sujetos de manera homocigota, este gen estuvo implicado en el 49% de los casos (n=25); la segunda mutación más común es G542X hallada en el 10% de nuestra población (n=5); en 3 casos se encontró de manera homocigota (mutación no detectada) y en un 4% (n=2) heterocigota, en estos 2 pacientes el hallazgo se hizo con la tercera mutación más común 5Δ9A205.

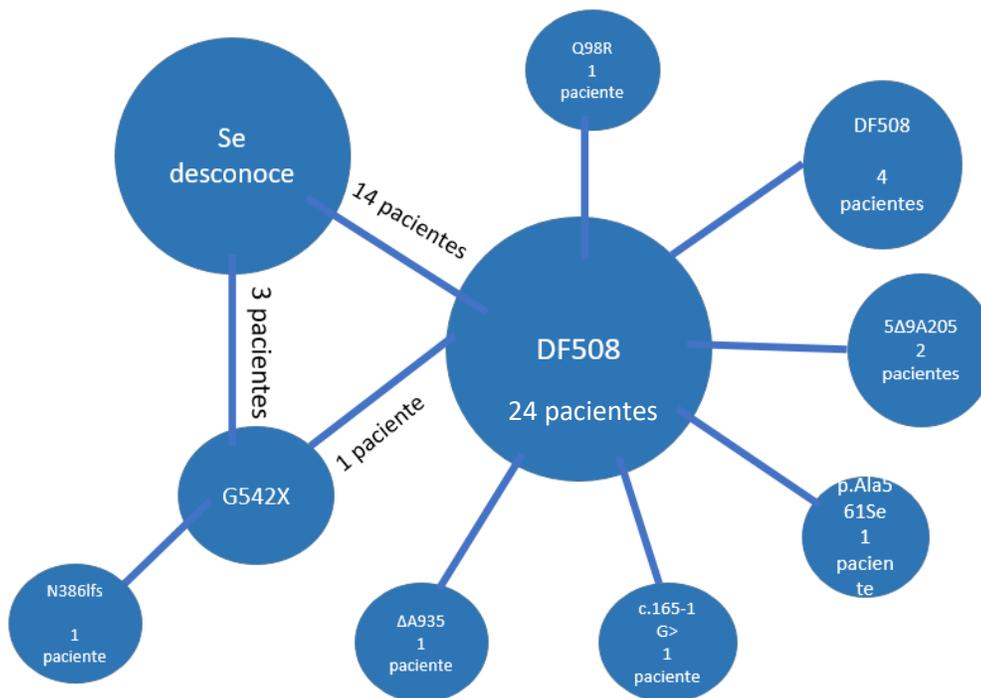


Figura 2. Tipos de mutaciones encontradas en nuestra población y su correlación entre ellas. Indicado en el círculo se encuentra el tipo de mutación, conectado en las líneas el tipo de mutación que comparten o bien se indica si se desconoce y solo se obtuvo una determinación (homocigota)

6.3.1 Electrolitos en sudor.

Acorde al valor de electrolitos en sudor se analizaron 37 pacientes en la primera determinación, los 14 pacientes restantes no tenían signado el valor en el expediente, el valor mínimo se encontró valores entre 59-134 con media de 97.20 con +/- 18.52 desviaciones estándar. El resultado de la segunda determinación fue muy similar a la primera, el total de pacientes en este caso fue de 21. (Figura 3)

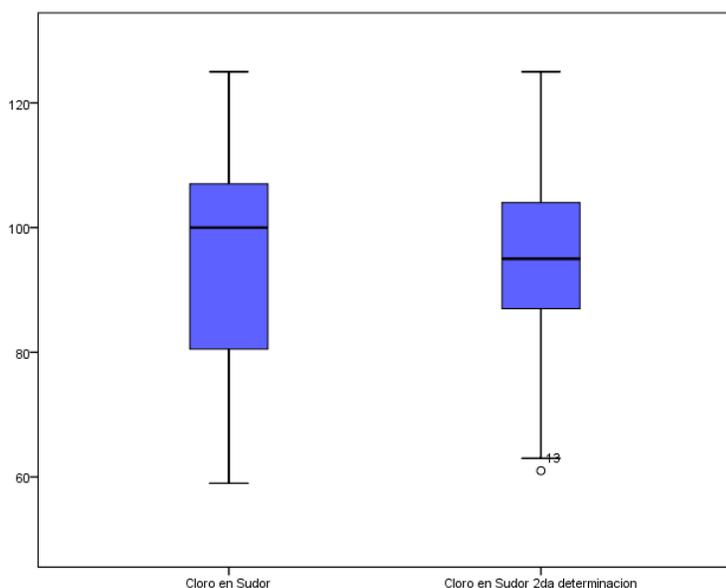


Figura 3. Valores de electrolitos en sudor en primera y segunda determinación

6.4 Características imagenológicas de los pacientes:

Al realizar el análisis de estudios tomográfico mediante la escala de Bhalla encontramos los siguientes datos: prevalece un excelente estado con 35% de la población, seguido de estado bueno 25% y en tercer lugar leve estado. Este análisis imagenológico se complementó mediante el análisis radiográfico de la escala de Brasfield se estudiaron en total 48 radiografías, el puntaje mínimo fue de 3, el máximo de 24 puntos, con una media de 14.94 y +/- 5.821 desviaciones estándar. (ver anexo y tablas 9)

Tabla 9. Valores de Bhalla.

	Total (n=)	Porcentaje
Excelente (21-25)	18	35
Bueno (16-20)	13	25
Leve (11-15)	9	18
Moderado (6-10)	5	10
Severo (0-5)	5	10
Desconoce	1	2

6.5 Características microbiológicas de los pacientes

Observando la siguiente tabla podemos observar que casi la gran mayoría de los pacientes presenta colonización crónica en un 79%, seguido en segundo lugar por colonización intermitente y desconocimiento del dato, en tercer lugar, se encuentran 3 pacientes no colonizados. (tabla 10)

Tabla 10. Tipo de colonización.

		Total (n=)	Porcentaje
Tipo de colonización	Crónica	40	79
	Intermitente	4	8
	Se desconoce	4	8
	Sin colonización	3	5
	Total	51	100

Al averiguar el tipo de microorganismo encontrado en la vía aérea de nuestros pacientes el que más prevaleció fue *Pseudomonas* encontrado en 33 pacientes, seguido de *S. aureus* y en tercer lugar *E.coli*. (tabla 11)

Tabla 11. Tipo de microorganismo identificado.

Microorganismo	Total (n=)*	Porcentaje
<i>Pseudomonas sp.</i>	33	65
<i>S. aureus</i>	22	43
<i>Pseudomonas</i> y <i>S. aureus</i>	7	14
<i>aureus</i>	6	12
<i>E. coli</i>	3	6
<i>Candida</i>	2	4
<i>Citrobacter</i>	4	8
Otro **		

*Puede coexistir más de una identificación por paciente

***Acinetobacter*, *Burkordelia*, *Serratia marsecnces*

7. Discusión

En este estudio se describen las características clínicas, genéticas, radiológicas y microbiológicas de los pacientes atendidos en la clínica de fibrosis quística del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Para llevar a cabo este estudio se creó, completó y analizó las bases de datos existentes desde la creación de la clínica hasta junio del 2018; en total se atendieron a 71 pacientes, analizando en total a 51 individuos para el presente estudio; de los 20 pacientes excluidos 12 quedaron fuera por pérdida de seguimiento y mal control en la asistencia a citas, 6 fueron egresados por edad imposibilitando obtener datos actuales, 2 de recién incorporación. Durante estos 4 años 9 pacientes fallecieron.

Con los resultados obtenidos en la presente investigación se observó que prevaleció el sexo femenino en un 52.9% (n=27), contrastado con el reporte de la población europea y anglosajona con prevalencia del masculino oscilando entre el 52.9 y 33%, contrasta también con lo reportado en literatura nacional encontrando prevalencia del sexo masculino. (36,37) Respecto a la edad al diagnóstico se encontró una media de 26.6 meses (2.2 años) muy por arriba de lo publicado en literatura internacional, (CFF a los 4 meses de edad), llegando a tener incluso diagnósticos prenatales, (15,16,29,32). En literatura nacional el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias reporta diagnóstico en su población a los 4 años de edad (37), nuestro diagnóstico se encuentra por arriba de esta determinación, esto se traduce en una importante demora en la realización del diagnóstico en nuestro medio, pudiéndose suponer que este retraso genera un impacto negativo en el pronóstico de la enfermedad y el retraso en el inicio de la terapéutica.

La mediana de edad actual es de 120 meses (10 años), si bien estos reportes son enfocados a la población pediátrica se encuentra mayor a lo reporte en literatura nacional.

Respecto a la entidad federativa la gran mayoría pertenece al estado de Veracruz, seguido de la ciudad de México y Querétaro con un 23.5%, 19.6% y 15.7% respectivamente, esto se traduce en la región derechohabiente afluente a nuestro hospital. Sin embargo, hace falta más estudios para determinar si existe en diversas

regiones del país algún tipo de mutación predominante por raza o etnia que traduzca mayor probabilidad de personas que porten mutación en el gen de CFTR.

La escolaridad predominante al momento de la intervención es primaria, con un total de 31% de nuestra población, esto debido a que la gran mayoría de nuestra población se encuentra en edad escolar, sin embargo, en segundo lugar, se encuentra el abandono escolar representando en el 23% de nuestra población, lo que traduce el grado de afección avanzada, impacto negativo en su calidad de vida y la pobre integración social, como parte de esta medida en nuestra clínica contamos con servicio de psicología y rehabilitación respiratoria.

Respecto al estado nutricional predomina la desnutrición de manera global en un 73% de nuestra población (n=37), llegando incluso a presentar compromiso de la talla; dentro de nuestras acciones para evitar la desnutrición se encuentra la valoración por el servicio de gastroenterología y nutrición, quien indica otorga plan nutricional, sin embargo, debido al nivel socioeconómico de los padres en gran medida no es llevado a cabo, otro factor importante es la edad tardía al diagnóstico. Otra estrategia es la colocación de sonda de gastrostomía acorde a los lineamientos de la CFF(16) el cual solo se colocó en 9 pacientes, dentro de los factores que imposibilitaron la colocación del mismo es la negación del padre o tutor así como rechazo por parte del paciente, otro elemento que influye en la desnutrición es el diagnóstico tardío de la enfermedad, cuando el paciente se encuentra por debajo de su canal percentilar. La mayor expectativa de vida alcanzada en los países desarrollados se ha atribuido, en buena parte, a la mejoría del factor nutricional. Por lo tanto, a medida que se logre una intervención gastrointestinal y nutricional temprana y de alta calidad, con compromiso del núcleo familiares y del paciente se estará favoreciendo la sobrevivencia de los pacientes afectados.(24)

Respecto a la medición de albumina no se encontró reporte de asociación en pacientes con fibrosis quística, sin embargo, si está bien relacionado con el estado nutricional, esta afirmación se vio relacionada (hipoalbuminemia) la cual estuvo presente en 7 de los 9 pacientes que fallecieron. Es necesario ampliar la información y es parteaguas para futuras líneas de investigación.

Se revisó la función respiratoria según los valores obtenidos por espirometría, debido a la edad y cooperación de los pacientes se analizó a un total de 32. De los pacientes que realizaron la prueba el grupo más numeroso tuvo afección respiratoria leve en un 20% (n=7), seguido de espirometría grave en un 16% (n=8), con una media de 60.1 +/- 4.1 desviaciones estándar. Al realizar comparaciones con poblaciones internacionales se obtiene una media de 85%. (38)

El diagnóstico tardío, que conlleva a la progresión de la enfermedad influye de manera negativa la función pulmonar. El presente estudio observó un deterioro del VEF1 más temprano y más severo que el informado en países desarrollados. Solo el 14% de los niños tenían un FEV1 mayor a 80%.

Como prevención de complicaciones ante la presencia de hipoxia se ha indicado medición de la PSAP (13,14,32) considerando hipertensión arriba de 35mmHg; en 24 pacientes se tuvo registro de este estudio, (47% de nuestra población); dentro de los hallazgos encontrados el 27% de la población prevaleció una medición normal, seguida de hipertensión arterial pulmonar leve - moderada en 20% de la población, con esta determinación se clasifica como la primera complicación, debido a que se desconoce la determinación en la mitad de nuestros pacientes es necesario completar el seguimiento y manejo integral.

Al estudiar el tratamiento encontramos que la totalidad de nuestra población tenía manejo con salbutamol y casi en su totalidad recibe manejo con alfadornosa, esto debido a que un paciente no presenta síntomas respiratorios y en los estudios broncoscopicos y de imagen no había evidencia de daño parenquimatoso, predominando en el los síntomas digestivos. El manejo otorgado con solución salina hipertónica es del 82%, no se otorgó al 100% de nuestra población debido a que el manejo con esta solución es individualizado. (16,29) Respecto a la administración de oxígeno se indicó en su gran mayoría continuo en un 17% seguido de uso nocturno en 14%, estas cifras se encuentran muy por arriba de lo reportado a nivel internacional (57% vs 9.3% - 11.1%)(29,36), no hay reporte de su uso en países latinoamericanos.

Acorde al análisis de la gravedad clínica lo realizamos según la escala de Shwachman, un 30% de la población tuvo un excelente estado clínico, seguido de bueno en 20% y severo con 18%, este último presente en la totalidad de nuestros pacientes que fallecieron; esta afección de la severidad es descrita con la desnutrición, daño imagenológicas y afección de FEV1(30,31,34), dichos rubros han estado presentes de manera negativa en nuestra población. En recientes estudios que validan la importancia de la aplicación de esta escala (39). Como parte de nuestra intervención estamos trabajando para sensibilizar a los médicos de primer contacto en el diagnóstico temprano y tratamiento oportuno.

Al estudiar genéticamente a nuestra población en 29 pacientes hay reporte del tipo de mutación presente, de estos en 12 pacientes se logró identificar ambos genes afectados, mientras que en los 17 pacientes restantes solo se detectó una mutación, siendo candidatos a secuenciación, en 22 pacientes se encuentra pendiente el resultado. De las mutaciones más comunes el gen predominante es DF508 encontrado en 21 pacientes de manera heterocigota (en 6 individuos acompañado de otras mutaciones identificadas) y en 4 sujetos de manera homocigota, este gen estuvo implicado en el 49% de los casos (n=25); la segunda mutación más común es G542X hallada en el 10% de nuestra población (n=5); en 3 casos se encontró de manera homocigota (mutación no detectada) y en un 4% (n=2) heterocigota, en estos 2 pacientes el hallazgo se hizo con la tercera mutación más común 5Δ9A205. Estos resultados concuerdan tanto lo reportado en nuestro país por la Dra. Orozco y colaboradores, así como la CFF en su anual report más reciente (29,40).

Este trabajo da la oportunidad de continuar recabando la secuenciación genética y de esta manera poder solicitar al cuadro básico de medicamentos potenciadores y correctores de CFTR.

Acorde al valor de electrolitos en sudor se analizaron 37 pacientes en la primera determinación, los 14 pacientes restantes no tenían signado el valor en el expediente, el valor mínimo se encontró valores entre 59-134 con media de 97.20 con +/- 18.52 desviaciones estándar. El resultado de la segunda determinación fue muy similar a la primera, el total de pacientes en este caso fue de 21 sujetos. El

desconocimiento de los resultados fue acorde a datos asignados en el expediente y además al obtener una determinación francamente positiva y acorde a los datos clínicos no se consideró repetir la muestra en todos los pacientes, esto se fundamentó posteriormente con la publicación de CFF en el año 2017. (15)

En lo que concierne a los estudios de imagen, el análisis tomográfico se hizo mediante la escala de Bhalla analizado por dos médicos interservicio, prevalece un excelente estado con 35% de la población, seguido de estado bueno 25% y en tercer lugar leve estado. Este estudio se complementó mediante el análisis radiográfico con la escala de Brasfield se estudiaron en total 48 individuos, el puntaje mínimo fue de 3, el máximo de 24 puntos, con una media de 14.94 y +/- 5.821 desviaciones estándar. Esta afección ubica daño leve – moderada, teniendo los puntajes menos favorecedores en pacientes de mayor edad o en aquellos con marcada sintomatología, la gran dispersión encontrada traduce la heterogeneidad de nuestra población en la presentación de la enfermedad, pues contamos desde pacientes sin manifestaciones pulmonares hasta marcado daño desde inicio temprano con alto grado de complicaciones. Al conocer esta información es una posibilidad de una línea futura de investigación sobre conocer el grado de expresión de la enfermedad en nuestra población.

Finalmente, la presencia de colonización se ha descrito con una evolución clínica más tórpida,(16,30,32) la colonización crónica está presente en el 79% de los casos, de este total un 65% es debido a *Pseudomonas*, un 43% debido a *S. Aureus*, de manera conjunta estos microorganismos se encuentran pendientes en un 14%, estos hallazgos son muy similares a lo reportado a nivel nacional e internacionalmente.(37) Sin embargo esta alta prevalencia a edades precoces puede ser adjudicada a la falta de medicación inhalada que previene la aparición temprana de la colonización y favorece la terapia de erradicación inicial, pues la CFF reporta presencia de colonización por *pseudomonas* en puntajes tan elevados por arriba de los 25 años (4,29) y actualmente muchas personas con CF realizan la transición a la atención de adultos sin colonización por *P. aeruginosa*.

Con esta evidencia microbiológica se abre la posibilidad de solicitar inclusión de fármacos inhalados antipseudomonas que mejoren la calidad de vida de estos pacientes con el control adecuado de infecciones.

8. Conclusiones

1. Se debe de sensibilizar a los médicos pediatras y médicos de primer nivel sobre este tipo de enfermedad, debido a que los diagnósticos se realizan de manera tardía, muy por arriba de lo reportado a nivel internacional (2.2 años vs 4 meses).
2. Trabajar conjuntamente con otras instituciones para lograr obtener la incidencia por región y zona geográfica específicamente con el Instituto Nacional de Medicina Genómica, al cual agradecemos su apoyo en la determinación de estudio genético de nuestros pacientes.
3. Sensibilizar a pacientes, padres y cuidadores primarios sobre el beneficio de la colocación de sonda nasogástrica y lograr un adecuado estado nutricional.
4. Solicitar ingreso al cuadro básico de medicamentos fármacos inhalados antipseudomonas.
5. Con este presente trabajo se abre la oportunidad de futuras líneas de investigación en pacientes con fibrosis quística.
6. Se debe continuar con la base de datos de pacientes con fibrosis quística y en medida de lo posible ir actualizando datos perdidos para continuar con estudios de cohorte principalmente con cardiología, gastroenterología y nutrición, otorrinolaringología y rehabilitación respiratoria.

9. Bibliografía

1. CENETEC. Diagnostico de Fibrosis Quística en la edad pediátrica. Secr Salud. 2013;(Mexico).
2. Rosenstein BJ, Zeitlin PL. Cystic fibrosis. *The Lancet*. 1998;351:277-82.
3. Knowles M DP. What is cystic fibrosis? *N Engl J Med*. 2002;347(6).
4. CFF. Cystic Fibrosis Foundation, Patient Registry. 2015.
5. O'Sullivan FS. Cystic fibrosis. *Lancet*. 379:1891-904.
6. World Health Organization. The molecular genetic epidemiology of cystic fibrosis [Internet]. WHO; 2015. Disponible en: http://www.who.int/genomics/publications/en/HGN_WB_04.02_report.pdf
7. Vega-Briceño SI. Fibrosis quística: Actualización en sus aspectos básicos. *Rev Chil Pediatr*. 2005;76(5):464-70.
8. Lezana J. Fibrosis Quística. Guías clínicas para el diagnóstico y tratamiento. segunda edicion. Ciudad de México: InterSistemas; 2015. Capitulo 2.
9. Cystic Fibrosis. Cystic Fibrosis Canada. 2016/2017 annual report. 2016;(5).
10. ECFF. European Cystic fibrosis society. Annual Data Report 2015. 2015;
11. Bobadilla J. Cystic Fibrosis: A Worldwide Analysis of CFTR Mutations Correlation With Incidence Data and Application to Screening. *Hum Mutat*. 2002;19(575-606).
12. Vallières E SJ. Cystic fibrosis gene mutations: evaluation and assessment of disease severity. *Adv Genomics Genet*. octubre de 2014;
13. Clunes M BR. Cystic Fibrosis: The Mechanisms of Pathogenesis of an Inherited Lung Disorder. *Drug Discov Today Mech*. 2007;4(2):63-72.
14. Ratjen F. Cystic Fibrosis: Pathogenesis and Future Treatment Strategies. *Respir Care*. 2009;54(5):595-602.
15. Farrel P., White T., Ren C., Hempstead S., Accurso F. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr*. 2017;181S.
16. Lahiri T., Hempstead S., Brady C., Cannon C., Clarck K. Clinical Practice Guidelines From the Cystic Fibrosis Foundation for Preschoolers With Cystic Fibrosis. *Pediatrics*. 2015;137(4).

17. Cystic Fibrosis Adult Care: Consensus Conference Report. *Chest*. 2004;125:1-39.
18. The cystic fibrosis registry. 2012 Annual Report. 2012.
19. Jamieson N., Fitzgerald D., Singh-Grewal D., Hanson C. Children's experiences of cystic fibrosis: a systematic review of qualitative studies. *Pediatrics*. 2014;133(639):1-17.
20. Gartner S., Salcedo A, Garcia Gloria. Enfermedad respiratoria en la fibrosis quística. *Protoc Diagn Ter Pediatr*. 2017;1:299-319.
21. Ministerio de Salud. Guía de Práctica Clínica para la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de Fibrosis Quística. *Guias Pract Clin*. 2014;
22. Barrio M., García G., Gartner S. Protocolo de diagnóstico y seguimiento de los pacientes con fibrosis quística. *Pediatr*. 71(3):250-64.
23. de Castro-Silva C, de Bruin VM, Cavalcante AG, Bittencourt LR, de Bruin PF. Nocturnal hypoxia and sleep disturbances in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44(11):1143-50.
24. Borowitz D., Baker R Stallings V. Consensus Report on Nutrition for Pediatric Patients With Cystic Fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001;35(3):246-59.
25. The Cystic Fibrosis Trust. Standards for the Clinical Care of Children and Adults with cystic fibrosis in the UK. 2011.
26. Garriga Maria., Horrisberger Adriana., Ruiz de las Heras Arantza, et al. Guía de Práctica Clínica para el manejo nutricional de personas con Fibrosis Quística. *Rev Esp Nutr Hum Diet*. 2017;21(1):74-97.
27. Guias de practica clinica. Guía de Práctica Clínica para la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de Fibrosis Quística. *Minist Salud Chile*. 2014;
28. Bhatt Jayesh. treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2013;205-16.
29. Cystic Fibrosis Foundation. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2016 Annual Data Report. CFF. 2016;
30. NICE guidelines. Cystic Fibrosis: NICE guidelines short version DRAFT. 2017;
31. Flume P., Mogayzel P., Robinson K., Goss Christopher, Rpsenblatt Randall. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Treatment of pulmonary exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180:802-8.

32. Mogayzel P., Naureckas Edwar., Robinson Karen, Muller Gary, et al. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines Chronic Medications for Maintenance of Lung Health. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187:680-9.
33. Volsko T. Airway Clearance Therapy: Finding the Evidence. Vol. 58. 2013. 1669 p.
34. Kriemler S, Kieses Stephanie, Junge Sibylle, et al. Effect of supervised training on FEV1 in cystic fibrosis: A randomised controlled trial. *Journal of Cystic Fibrosi.* 12.^a ed. 2013;714-20.
35. Wainwright C., et al. Lumacaftor–Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med.* 2015;373:220-31.
36. Jeffery A.,. Cystic Fibrosis. Strength in numbers. *UK Cyst Fibros Regist.* 2016;
37. Vazquez K., Alenadre A., Garcia M. Descripción clínica de pacientes con fibrosis quística en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, 1995-2008. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex.* 2009;22(2):84-91.
38. Cystic Fibrosis Foundation. Cystic fibrosis foundation patient registry highlights. 2017.
39. Stollar F, Villac F, Rodrigues JC, Cunha MT, Leone C. Shwachman-Kulczycki score still useful to monitor cystic fibrosis severity. *Clinics.* 2011;66(6):979-83.
40. Orozco L, Chávez M, Saldaña Y, Velázquez R, Carnevale A, Gonzalez-de Angel A, Jiménez S. Fibrosis quística: la frontera del conocimiento molecular y sus aplicaciones clínicas. *Rev Integr Clínica Internet.* 2016;58(2).

10. Anexos

Tabla 1. Escala de Brasfield

Categoría	Definición	Puntaje
Atrapamiento aéreo	Hiperinsuflación pulmonar generalizada con protrusión del esternón, aplanamiento del diafragma o cifosis torácica	5: ausente 4 3: severidad 2: en aumento 1 0
Engrosamiento peribronquial	Densidades lineares por engrosamiento peribronquial; pueden verse como líneas de densidad paralelas, a veces ramificándose, otras como densidades circulares	5: ausente 4 3: severidad 2: en aumento 1 0
Lesiones quístico nodulares	Densidades pequeñas redondeadas y múltiples, de 0.5cm de diámetro (o mayores), con centros radiolucidos o radiopacos (no relacionados con los habituales del hilio): son nódulos confluentes no clasificados como lesiones grandes.	5: ausente 4 3: severidad 2: en aumento 1 0
Lesiones grandes	Atelectasias segmentar o lobar: incluye neumonía aguda	5: ausente 3: atelectasia 0: atelectasias múltiples
General	Impresión general	5: ausente 4 3: severidad 2: en aumento 1 0: complicaciones: neumotórax, cardiomegalia, etc.

Tabla 2. Puntaje clinico de Swachmann modificado.

categoria	puntos	Actividad general	Examen físico	Nutrición
Excelente (64-75 puntos)	25	Normal completa. Juega a la pelota. Va a la escuela regularmente	Normal. Sin tos. Fc y Fr normales. Pulmonares limpios. Postura correcta	Peso y talla arriba del percentil 25. Deposiciones formadas prácticamente normales. Buen tono y masa muscular
Bueno (53-63)	20	Falta de resistencia y cansancio al l del día. Buena asistencia a la escuela.	Tos rara vez. Fc y Fr normales en reposo. Ausencia de hipocratismo digital. Auscultación sin ruidos agregados	Peso y talla en percentila 15 – 25. Deposiciones levemente anormales. Tono y masa muscular regulares
Leve (41-52)	15	Descanso voluntario durante el día. Cansancio fácil con el esfuerzo físico-regular concurrencia a la escuela	Tos ocasional, al levantarse. Fr ligeramente elevado. Comienzo del hipocratismo digital. Respiración ruda y algunos rales	Peso y talla arriba de la Percentila 3. Deposiciones anormales, abundantes y escasamente formadas. Distención abdominal mínima. Tono y masa muscular disminuidas
Moderado (30-40)	10	Disneico luego de paseos cotos. Descansa gran parte del día. Maestra domiciliaria.	Tos frecuente usualmente productiva. Retracciones intercostales. Deformidad toracica	Peso y talla debajo del percentila 3. Deposiciones desligadas, voluminosas y malolientes. Distención abdominal leve a moderada. Músculos flácidos y masa corporal reducida
Severo (<29)	5	Ortopneico. Generalmente en silla de ruedas o cama	Tos severa. Taquipnea y taquicardia. Semiología pulmonar muy anormal. Insuficiencia cardiaca derecha. Hipocratismo digital 3 a 4 +	Desnutrición marcada. Abdomen protuberante. Prolapso rectal. Deposiciones voluminosas, malolientes, frecuentes y grasosas

*Fc: frecuencia cardiaca. Fr: frecuencia respiratoria

Fuentes: Shwachman H & Kulczyki LL. Long-term study of one hundred five patients with cystic fibrosis; Studies made over a five to fourteen-year period. Am J Dis Child 1958; 96(1): 6-15

Tabla 3. Puntaje Tomográfico de Bhalla

Características	Puntaje 0	Puntaje 1	Puntaje 2	Puntaje 3
Gravedad de bronquiectasias	Ausente	Leve	Moderada	severa
Engrosamiento peribronquial (n. segmentos)	Ausente	leve	moderada	Severa
Extensión de bronquiectasias (n. de segmentos)	Ausente	1-5	6-9	>9
Extensión de tapones mucosos (n. de segmentos)	Ausente	1-5	6-9	>9
Saculaciones o abscesos	Ausente	1-5	6-9	>9
Generaciones bronquiales afectadas	Ausente	Hasta la 4	Hasta la 5	Hasta la 6 y distal
Numero de bulas	Ausente	Unilateral (no mas de 4)	Bilateral >4 (no más de 4)	>4
Enfisema (N. de segmentos)	Ausente	1-5	>5	-
Colapso/consolidacion	Ausente	Segmentaria	Segmentaria/lobular	-

Puntaje Máximo 25 puntos

Tomado de Bhalla M., Turcios N., Aponte V., et al. Cystic fibrosis scoring system with thin-section CT. Radiology 1991;179 783-788

Tabla 4. Medicamentos y dosis empleadas en pacientes con fibrosis quística.

Antibiótico	Dosis	Vía de administración	Frecuencia
Penicilinas			
Amoxicilina/ácido clavulánico	80-100mg/kg/día	oral	8 h
Cloxacilina	50-100 mg/kg/día	Oral	6 h
Piperacilina/tazobactam	300 mg/kg/día	Endovenoso	6 h
Cefalosporinas			
Cefuroxima	30 mg/kg/día	oral	12 h
Ceftazidima	200 mg/kg/día	Endovenosa	6 h
Cefepime	150 mg/kg/día	endovenosa	8 h
Monobactamicos			
Aztreonam	150-200 mg/kg/día	endovenosa	6 h
Carbapeneminos			
Imipenem	60-100 mg/kg/día	endovenoso	6 h
Meropenem	60-120 mg/kg/día	Endovenoso	8 h
Aminoglucósidos			
Amikacina	40mg/k/día	Endovenosa	24 h
Gentamicina	6-15 mg/kg/día	endovenosa	12 h
Tobramicina	5-10 mg/kg/día	endovenosa	24 h
Quinolonas			
Ciprofloxacino	20-40mg/kg/día	Oral	12 h
Levofloxacino	10mg/kg/día	oral	24 h
Glucopéptido			
Vancomicina	60 mg/kg/día	Endovenoso	6 h
Teicoplanina	20 mg/kg/dií	Endovenoso	12h (3 primeras dosis)

Anexo 5. Hoja de recolección de datos paciente con fibrosis quística

Nombre:

N. de Folio:

Fecha de nacimiento:

Lugar de Nacimiento:

Edad:

Sexo: |F| |M|

Edad al diagnóstico:

Método de diagnóstico:

Mutación:

Variables sociodemográficas				
Lugar de nacimiento	Familiares con FQ	Acude a escuela	Grado académico	Realiza Ejercicio
Variables				
Terapéutica extrahospitalaria	¿Cuenta con gastrostomía?	Enzimas pancreáticas	Dieta polimérica	Patologías extras (ERGE, DM)

Somatometría					PRESION PULMONAR				
Peso	Fecha	kg	Pc	Zc	DE	Fecha	PSAP		
Talla					Función pulmonar				
Fecha	cm	pc	Zc	DE	Fecha	FEV1	FEV1/FVC	FVC	
					uso de oxigeno				
Fecha	IMC O P/T	PC	Zc	DE	() Continua				
					() Intermitente				
					() Nocturna				
					() No requiere				

Numero de hospitalizaciones por exacerbación pulmonar en el ultimo año:

Se encuentra en el programa de cuidados paliativos: () SI () NO

Cultivos	
Fecha	Microorganismos

Inhaloterapia	SI	NO	Frecuencia
Usa alfadornasa			
Usa solución hipertónica			
Salbutamol			

IgE		TAC	BHALLA
Fecha	Valor	Fecha	Puntaje

BAAR		RX DE TÓRAX	BRASHFIELD
Fecha	Reporte	Fecha	Puntaje

CURVA DE TOLERANCIA A GLUCOSA		SWACHMANN	
Fecha	Valor	Fecha	Puntaje
