

Facultad de Medicina



**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 Siglo XXI

Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund"

### TÍTULO

**"ESTUDIO DESCRIPTIVO SOBRE LOS RESULTADOS DE LA MEDICIÓN DE FEV1 DURANTE LOS PRIMEROS 6 MESES DE INICIADO EL TRATAMIENTO CON TOBRAMICINA INHALADA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON FIBROSIS QUÍSTICA Y COLONIZACIÓN CRÓNICA POR *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*"**

### TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN

**NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA**

### PRESENTA

DRA. YURENI IRAI TENA GONZÁLEZ

### TUTORES DE TESIS

#### **Dra. Adriana del Carmen Luna Castañeda**

Médico Adscrito al Servicio de Neumología Pediátrica. Instituto Mexicano del Seguro Social Unidad Médica de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional siglo XXI. Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund". Teléfono: 55 5627 6900, Ext. 22289.  
Correo electrónico: [lunac.neumoped@gmail.com](mailto:lunac.neumoped@gmail.com)

#### **D. en C. Juan Carlos Núñez Enríquez**

Encargado de la Jefatura de la División de Investigación en Salud. Instituto Mexicano del Seguro Social Unidad Médica de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional siglo XXI. Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund". Teléfono: 55 5627 6900, Ext. 22306.  
Correo electrónico: [jcarlos\\_nu@hotmail.com](mailto:jcarlos_nu@hotmail.com)

Ciudad Universitaria, CDMX, a 10 de agosto del 2023



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.



## ÍNDICE

<b>Resumen</b>	<b>4</b>
<b>Marco teórico</b>	<b>5</b>
<b>Justificación</b>	<b>12</b>
<b>Planteamiento del problema</b>	<b>13</b>
<b>Pregunta de investigación</b>	<b>13</b>
<b>Objetivos de investigación</b>	<b>13</b>
<b>Hipótesis</b>	<b>13</b>
<b>Metodología</b>	<b>14</b>
<b>Plan de análisis</b>	<b>17</b>
<b>Consideraciones éticas</b>	<b>17</b>
<b>Factibilidad</b>	<b>18</b>
<b>Resultados</b>	<b>19</b>
<b>Discusión</b>	<b>23</b>
<b>Conclusión</b>	<b>24</b>
<b>Bibliografía</b>	<b>25</b>
<b>Anexos</b>	<b>27</b>
<b>Cronograma de actividades</b>	<b>30</b>

## RESUMEN

**Antecedentes:** la fibrosis quística (FQ) es una enfermedad autosómico-recesiva que se produce por alteraciones el gen *CFTR*, y se caracteriza por alteraciones multisistémicas, principalmente en pulmón, intestino, sudor y ductos biliares.

Los pacientes con fibrosis quística presentan mayor riesgo de presentar infección y/o colonización crónica por múltiples patógenos, siendo el más frecuente la *Pseudomonas aeruginosa*. Esto a su vez genera una respuesta inflamatoria crónica, lo que repercute en la afección en la función pulmonar, la cual se estadifica con el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) a través de la espirometría basal.

La tobramicina inhalada (TOBI) se indica en pacientes con infección crónica por *P aeruginosa* como manejo de erradicación, conllevando a la mejoría de la función pulmonar, de los síntomas respiratorios, de la calidad de vida y de la supervivencia a largo plazo, dado que la falla respiratoria es la principal causa de muerte en pacientes con FQ.

**Objetivo general:** describir los resultados de la medición de FEV1 durante los primeros 6 meses de iniciado el tratamiento con tobramicina inhalada en pacientes pediátricos con fibrosis quística y colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa*.

**Diseño del estudio:** estudio retrospectivo, observacional, longitudinal y descriptivo. Se incluyeron a pacientes con FQ, que acudieron a la Clínica de Fibrosis Quística del servicio de Neumología Pediátrica de la UMAE Centro Médico Nacional Siglo XXI Hospital de Pediatría, de entre 6 a 17 años 11 meses de edad, de cualquier sexo, en quienes estaba justificado el uso de tobramicina inhalada y además fue posible evaluar la FEV1 a través de espirometría, que tuvieron aislamiento de *P aeruginosa* en más del 50% de los cultivos de expectoración en el último año (denominado colonización crónica) y que cumplieron 6 meses de tratamiento con TOBI.

**Resultados:** de los 51 pacientes que se encuentran en la Clínica de Fibrosis Quística, 20 fueron incluidos en el estudio, de los cuales el 60% fueron hombres, con una mediana de edad al diagnóstico de FQ de 5 años y con una mediana de edad de 11.5 años al inicio de la tobramicina inhalada. El 50% de los pacientes presentaron DF508 como mutación genética y en el 35% no ha sido determinada. No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a sexo, edad, IMC ni grado de obstrucción por FEV1 entre los pacientes incluidos y los no incluidos. El grupo de los escolares y de los pacientes que tenían una obstrucción inicial moderada y moderadamente grave presentaron mejoría del 2.7 y 7% en FEV1, respectivamente, tras 6 meses de haber iniciado la tobramicina inhalada.

**Conclusión:** el tratamiento con tobramicina inhalada durante 6 meses en pacientes pediátricos con FQ y colonización crónica por *P aeruginosa* mejora la función pulmonar con un incremento de 2.7% en FEV1 en el grupo etario correspondiente a los escolares y de 7% si presentan una obstrucción inicial moderada y moderadamente grave.

Los datos no fueron estadísticamente significativos dado el tamaño de muestra limitado, por lo que se sugiere continuar con esta línea de investigación para que los datos sean concluyentes.

## MARCO TEÓRICO

La fibrosis quística (FQ), es una enfermedad congénita, autosómico-recesiva, que se produce por un defecto en el gen regulador de la conductancia transmembranal de la fibrosis quística (CFTR), dando como resultado afección multisistémica como resultado de las fallas en los sitios de expresión de este gen.<sup>1</sup>

La enfermedad fue descrita en 1935 como una enfermedad de la infancia, con malabsorción intestinal, con incremento de las infecciones pulmonares, con incremento en la mortalidad. Sin embargo, la fisiopatología no era clara.

Hace poco más de 30 años se descubrió el gen responsable de la FQ. El CFTR es una glucoproteína de 1 480 aminoácidos que funciona regulando los canales de cloro y sodio, logrando un balance entre la absorción de sodio y secreción de bicarbonato. Se expresa principalmente en las células epiteliales del pulmón, glándulas salivales, sudor, páncreas, intestino, ductos biliares y riñón.<sup>1</sup>

La incidencia más alta reportada es de 1:3,500 en Estados Unidos y Países Bajos, con una incidencia anual de 800- 1 000 casos nuevos por año. En México, se reporta una tasa de prevalencia de 16 por 100 000 nacidos tamizados, y de acuerdo a la Asociación Mexicana de Fibrosis Quística (AMFQ), la incidencia es de 1: 8 000 nacidos vivos.

A la fecha se han identificado más de 2 000 variantes del gen CFTR, localizado en el brazo largo del cromosoma 7q31.2. Dependiendo de la variante o la combinación de variantes, se ha podido establecer el impacto clínico o fenotipo de la enfermedad, lo que ha permitido clasificar estas variantes en VI clases. Aquellos pacientes con 2 copias de las variantes I, II, III desarrollarán un fenotipo más grave con insuficiencia pancreática, mientras que la presencia las variantes IV, V, VI, donde se ha identificado función residual de la proteína CFTR, se ha asociado a un fenotipo leve, que puede o no presentar insuficiencia pancreática. Si bien esta clasificación ha servido para implementar terapias específicas, como los moduladores genéticos, es importante señalar que no todas las variantes y sus combinaciones han sido estudiadas.<sup>1,3,4</sup>

No obstante, cualquiera que sea la variante del gen, los pacientes presentarán, en diferentes grados, las siguientes alteraciones:

- 1) Disminución en la reabsorción de cloro en el lumen de los conductos de los canales de cloro, esto provoca que la membrana apical se cargue negativamente, esta despolarización dificulta la reabsorción de sodio, provocando que el cloro y el sodio se acumulen en la luz de los conductos y a su vez en el sudor.
- 2) Incremento en la viscosidad de las secreciones de las glándulas secretoras del moco, con la subsecuente obstrucción en el canal. En el epitelio respiratorio, la falla del canal impide la secreción de cloro hacia el lumen de la vía aérea, con lo que se pierde sodio y agua, produciendo deshidratación de las secreciones bronquiales, de características espesas y viscosas que obstruyen la vía aérea, provocando fibrosis de las paredes bronquiales.

Otro de los cambios patológicos que tiene gran impacto en la clínica de la FQ, es la insuficiencia pancreática exocrina (IPE), que se desarrolla por la obstrucción de los conductos pancreáticos debido al espesamiento de las secreciones y produce pérdida de la función glandular por obstrucción.<sup>1,3,5</sup>

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Dada la expresión del gen *CFTR* en distintos sitios, así como la combinación de las variantes, las manifestaciones clínicas que se presentan en los pacientes con FQ son muy heterogéneas e inician, de manera regular, en los primeros años de vida, aunque, también pueden ser intermitentes o desarrollarse de forma tardía, incluso en la edad adulta.<sup>3,5</sup>

### Manifestaciones pulmonares

La afectación pulmonar se desarrolla principalmente por la acumulación de las secreciones espesas, lo que favorece la colonización por bacterias mucoides como la *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* o *Burkholderia cepacia*, se inicia como una afección de la vía aérea pequeña y glándulas submucosas hasta penetrar los espacios alveolares en etapas más avanzadas de la infección. No obstante, se ha documentado histológicamente en recién nacidos, incremento en el diámetro acinar de las glándulas mucosas traqueales, esto podría ser sugerir que existen tapones mucosos que se desarrollan desde edades tempranas de la vida, lo cual precede a cualquier evidencia de inflamación o infección.<sup>3,6,7</sup>

Los síntomas clínicos de la enfermedad pulmonar pueden variar en edad de inicio, intensidad y forma de presentación. Algunos pacientes menores de 6 meses pueden mostrar datos de taquipnea, sibilancias e incremento en el trabajo respiratorio, la presencia de un cuadro viral intercurrente puede disparar o exacerbar la sintomatología. Si no se implementa el tratamiento adecuado, el daño pulmonar aumenta, la tos se hace progresiva, con exacerbaciones pulmonares frecuentes, taquipnea y baja oxigenación. Aunado a esto, se observa un incremento progresivo de disnea y disminución de tolerancia al ejercicio.<sup>3</sup>

Desde el punto de vista funcional, todos los cambios que se presentan en los pacientes con FQ, son resultado de las alteraciones en la ventilación o perfusión por aumento de los cortos circuitos debido a los patrones obstructivos. La disminución progresiva de la función pulmonar (FEV1) en pacientes con fibrosis quística es de 2% por año.<sup>3</sup>

### Manifestaciones gastrointestinales y nutricionales

La presencia de íleo meconial en el neonato es altamente sugerente de FQ, algunos pacientes pueden presentar síndrome de obstrucción intestinal distal, como consecuencia de la deshidratación luminal secundaria a la falla en el *CFTR*. El prolapso rectal puede ocurrir en pacientes menores de 5 años y cuando se presenta en pacientes no diagnosticados, puede ser un síntoma sugerente.<sup>1,3,8,9</sup>

La IPE se manifiesta aproximadamente en 85%-90% de los pacientes con FQ, es la manifestación gastrointestinal más común, y tiene como consecuencia malabsorción de nutrientes, principalmente de lípidos y vitaminas liposolubles, se manifiesta principalmente con evacuaciones grasosas, abundantes y de olor fétido, esta malabsorción provoca desnutrición y falla de medro el paciente pediátrico. De manera general se afecta la composición corporal con poco panículo adiposo y pobre masa muscular. Cabe mencionar, que algunos pacientes, pueden tener como único síntoma de IPE la falla de crecimiento o dificultad de ganancia ponderal. Otros síntomas gastrointestinales que se puede presentar son dolor abdominal, reflujo gastroesofágico, estreñimiento, y hepatopatía asociada a FQ en menor frecuencia.<sup>9-11</sup>

### Desequilibrio hidroelectrolítico

Debido al recambio de cloro ineficiente a consecuencia de las fallas en el *CFTR*, el paciente presenta una pérdida excesiva de sodio, cloro y agua a través del sudor que conducen a la deshidratación hiponatrémica e hipoclorémica, disminuyendo la filtración glomerular, por medio del sistema renina-angiotensina-aldosterona se incrementa la reabsorción de sodio y la excreción de potasio, sin que haya un compromiso a nivel tubular. Este tipo de deshidratación se puede acompañar de alcalosis hipoclorémica persistente, si no se corrige oportunamente.<sup>1,3,5</sup>

## DIAGNÓSTICO

A partir del año 2015 en México se incluyó a la FQ en el tamiz metabólico básico con la determinación de tripsinógeno inmunorreactivo (TIR) con el objetivo de detectar oportunamente a los pacientes para la instauración del tratamiento de manera temprana. El resultado se confirma con una segunda determinación de TIR dentro de los primeros 30 días de vida en conjunto con la prueba de electrolitos en sudor o estudio molecular. (1) Los electrolitos en sudor se utilizan para el diagnóstico de manera regular, ya que, en el canal de CFTR localizado en el conducto glandular, se pueden detectar grandes cantidades de cloro en el sudor, por lo que han sido la base del diagnóstico de FQ. <sup>1,12,13</sup>

El diagnóstico se confirma con dos determinaciones de electrolitos en sudor en, horarios o días alternos, dónde se debe evidenciar una elevación de cloro > 60 mmol/L o bien con estudio molecular al localizar dos mutaciones en los alelos del gen CFTR. <sup>13,14</sup>

## TRATAMIENTO

Las intervenciones terapéuticas en el paciente con FQ son multidisciplinarias y están enfocadas principalmente en la protección de la función pulmonar y el estado nutricional. De forma general, se utilizan soluciones hipertónicas en conjunto con dornasa alfa recombinante (rhDNasa) para inhaloterapia, que permite el aclaramiento mucociliar, broncodilatadores, antibióticos inhalados o por vía oral para tratamiento de infección o colonización por bacterias oportunistas. Sumado a esto, se implementan ejercicios de fisioterapia pulmonar de 2 a 3 veces al día en conjunto con el uso de chaleco percutor para favorecer el drenaje de las mucosidades acumuladas. <sup>3,4,14</sup>

De acuerdo con las mutaciones genéticas, se han desarrollado moduladores que ayudan a reparar parcialmente la proteína CFTR alterada, a la fecha existen 2 tipos disponibles, los potenciadores que mejoran la función facilitando la apertura del canal en la superficie celular de los órganos donde se expresa la proteína y los correctores que mejoran la cantidad de la proteína aumentando la síntesis y estabilidad del CFTR. La modificación en cantidad o función de la proteína del CFTR ha demostrado mejorar la función pulmonar, así como el estado nutricional de los pacientes con FQ, no obstante, estas terapias no están disponibles en México. <sup>15</sup>

La terapia de reemplazo de enzimas pancreáticas (TREP) es el pilar del manejo nutricional del paciente con FQ, ya que ayuda a mejorar la malabsorción de nutrientes y por consiguiente el estado nutricional del paciente. La TREP se da mediante cápsulas con enzimas de lipasa, amilasa y proteasa, que deben ser ingeridas diariamente en todos los tiempos de comida. Se recomiendan dosis de 2500 UI/kg/comida o bien no más de 10,000 UI/kg al día. Los cambios en la dosis del paciente dependerán de la mejoría clínica, principalmente de la esteatorrea y evolución del estado nutricional. Pese a la sustitución enzimática, no hay una corrección total de la IPE, por lo que, los pacientes necesitan cantidades extras de calorías, macronutrientes, principalmente de grasa y vitaminas liposolubles, las últimas deben ser suplementadas de forma rutinaria para evitar deficiencias. <sup>16,17</sup>

Cada una de las vitaminas liposolubles tiene un rol esencial en las funciones del metabolismo para la salud humana. Por ejemplo, la vitamina A, es esencial para la integridad y proliferación epitelial. La vitamina E, previene la oxidación de la membrana celular y mantiene funciones neurológicas, en los pacientes con FQ, se ha asociado con la función cognitiva. En tanto la vitamina K participa en la coagulación y es esencial para el metabolismo óseo, también la vitamina D es requerida para la salud ósea y se ha especulado sobre su rol en la respuesta inflamatoria en FQ. <sup>17,18</sup>

## COMPLICACIONES PULMONARES

*Exacerbaciones pulmonares*

Las exacerbaciones pulmonares ayudan al clínico a identificar los episodios con riesgo de deterioro pulmonar. Si bien, no existe una definición clara de una exacerbación pulmonar, los criterios de Dakin y colaboradores,<sup>19</sup> sugieren que la presencia de 3 o más de los siguientes criterios permitirá confirmar la presencia de un episodio de exacerbación:

- Incremento en la intensidad y cambios en las características de la tos
- Mayor producción de esputo o cambios en su apariencia
- Fiebre recurrente
- Disminución de más del 5% del peso corporal, relacionado a disminución del apetito o disminución en la ingesta alimentaria
- Polipnea o incremento en el trabajo respiratorio
- Disminución de la tolerancia al ejercicio y/o aumento o aparición de disnea
- Disminución del 10% o más del porcentaje del primer volumen espiratorio forzado (FEV1) con respecto a un valor previo
- Disminución de más del 10% de la saturación de oxígeno

Es esencial identificar oportunamente alguno de los criterios para realizar las intervenciones necesarias para evitar afectación importante en la función pulmonar.

#### *Inflamación pulmonar crónica*

Las infecciones recurrentes y la inflamación crónica de la vía aérea son los principales factores que determinan la evolución de la enfermedad pulmonar en los pacientes con FQ. Anteriormente se creía que la inflamación crónica era propiciada por la colonización de bacterias, sin embargo, en lavados broncoalveolares (LAB) se ha encontrado la presencia de un mayor número de neutrófilos, esta respuesta inflamatoria es persistente e inicia en los primeros años de vida. Además de grandes cantidades de neutrófilos, también se han identificado interleucinas (IL) 8, IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-17, factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) como principales mediadores de la respuesta inflamatoria en FQ.<sup>6,7</sup>

Cuando hay alteración en el *CFTR*, existe una cloración anormal de los neutrófilos de los patógenos engullidos por los macrófagos, por lo tanto, una alteración en la eliminación microbiana e incapacidad de los macrófagos para regular el pH fagosómico en el alvéolo, esto altera la resolución inflamatoria por la incapacidad de acción de esta célula supresora, lo que actúa como combustible para el desarrollo de la inflamación crónica.<sup>7</sup>

Cada una de las citocinas liberadas, en conjunto con la cloración anormal de neutrófilos juega un papel esencial en la mediación de la respuesta inflamatoria en los pacientes con FQ:

- TNF $\alpha$ : favorece la oxidación de los neutrófilos y las respuestas secretoras de citocinas proinflamatorias.
- IL-1 $\beta$ : induce fiebre, estimula los reactantes de fase aguda y promueve el catabolismo muscular.
- IL-6: es la principal moduladora de la producción de la mayoría de las proteínas de fase aguda, como PCR. También participa en la regulación de la termogénesis corporal.
- IL-8: su elevación, en pacientes con FQ, se ha asociado con una respuesta inflamatoria exagerada, independiente a la presencia de patógenos en la vía aérea, atrayendo a los neutrófilos hacia la membrana basal y en el momento de una infección éstos migrarían hacia la luz bronquial.
- IL-17: esencial en la defensa del huésped, pero en cantidades excesivas, promueve la afluencia de neutrófilos.<sup>6,7</sup>

Otros factores que actúan en la mediación de la respuesta inflamatoria de los pacientes con FQ, es la disminución de IL-10, ésta actúa frenando la respuesta inflamatoria al incrementar la síntesis del inhibidor del factor nuclear kappa  $\beta$  (NFK- $\beta$ ), que se encarga de la señalización de

citocinas proinflamatorias, entre menor sea la síntesis del NFκ-β, mayor será la desregularización entre citocinas antiinflamatorias y proinflamatorias. El incremento en la respuesta inflamatoria pulmonar conlleva a mayor daño estructural, desarrollo bronquiectasias, con la subsecuente disminución de la función pulmonar, lo cual afecta significativamente la tasa de supervivencia.<sup>6,7</sup>

## COMPLICACIONES NUTRICIONALES

### *Falla de crecimiento y sarcopenia*

Otro de los factores con mayor impacto en la supervivencia de los pacientes con FQ es el estado nutricional. Se ha documentado una asociación positiva entre el índice de masa corporal (IMC) y el porcentaje del primer volumen espiratorio forzado (%VEF<sub>1</sub>). Los objetivos actuales del estado nutricional en el paciente con FQ es mantener el IMC por arriba del percentil 50 para la edad, lo que se ha asociado a un mayor %VEF<sub>1</sub>, por lo tanto, una mejor función pulmonar, no obstante, el IMC como único indicador nutricional no permite hacer una evaluación de la composición corporal, específicamente de la masa magra.<sup>20,21</sup>

Muchos pacientes con FQ tienen talla baja, y el establecer IMC como único criterio de evolución nutricional podría sobreestimar el estado nutricional. Esto es relevante ya que también se ha asociado que la pérdida de masa magra contribuye a la disminución de la función pulmonar, por lo que, utilizar el IMC podría enmascarar esa pérdida. Lo anterior resalta la importancia de evaluar el estado nutricional por métodos que permitan observar la composición corporal.<sup>20,22</sup>

La desnutrición, es un factor clave que conduce a la pérdida de masa magra con la subsecuente pérdida de la función muscular, lo que se conoce como sarcopenia, se ha identificado que estos cambios también pueden asociarse con los cambios inflamatorios producidos por enfermedades crónicas, como lo es FQ. Aunado a esto, algunos pacientes con FQ que tienen IMC normal, pueden tener menor proporción de masa magra, alcanzando su meta de peso por medio de masa grasa, lo que puede encubrir la sarcopenia.<sup>22</sup>

A la fecha, en pediatría, no hay una definición uniforme para el diagnóstico de sarcopenia, tanto por la heterogeneidad en los métodos para medir la masa muscular, así como la falta de valores de referencia para la medición de la función y fuerza muscular en niños y adolescentes, la mayoría de los estudios en este grupo etario, han identificado únicamente disminución de la masa magra sin la evaluación correspondiente de función o fuerza, a pesar de ello, se ha identificado que la sarcopenia afecta directamente la velocidad de crecimiento de los pacientes pediátricos con enfermedades crónicas.<sup>23,24</sup>

Si bien, la desnutrición por malabsorción de nutrientes consecuencia de la IPE tiene una relación directa con la falla de crecimiento en los pacientes con FQ, a este mecanismo se suma la supresión del eje GH-IGF-1 que ocurre en casos de desnutrición e inflamación crónica como es el caso de la FQ. Este mecanismo está asociado al incremento de las citocinas proinflamatorias, principalmente IL-1β y TNFα, y se ha observado en otras enfermedades con inflamación crónica como la enfermedad inflamatoria intestinal. Así mismo, el retraso en la velocidad de crecimiento se ha asociado con menor función pulmonar.<sup>23</sup>

La falla de crecimiento, que incluye pacientes con talla para la edad por debajo del percentil 5, incrementa el riesgo en la supervivencia, este riesgo es comparable con disminución en FEV1, el genotipo, insuficiencia pancreática exocrina o colonización bacteriana. Se ha descrito que sólo el 32 % de los pacientes con FQ alcanzan su talla blanco familiar en la pubertad, mientras que más del 50% alcanza la meta para IMC. Al igual que la composición corporal, el uso único del IMC para evaluar estado nutricional, puede ocultar el retraso del crecimiento del paciente, por lo que también se debe tomar en cuenta la velocidad de crecimiento, talla blanco familiar, retraso puberal, así como la densidad mineral ósea.<sup>2</sup>

## INFECCIÓN CRÓNICA POR *PSEUDOMONAS AERUGINOSA*

La *P aeruginosa* es el principal agente de la infección crónica en pacientes con FQ, y se ha asociado con mayor inflamación de la vía aérea, mayor frecuencia de exacerbaciones pulmonares, disminución acelerada de la función pulmonar, esta última siendo el mejor predictor de morbimortalidad.

Los criterios de Leeds establecen las pautas para identificar la infección por *P aeruginosa*:

- Infección crónica: aislamiento de *P aeruginosa* en más de 50% de los cultivos de expectoración efectuados en 12 meses, realizados con frecuencia de 6-8 veces por año.
- Infección intermitente: aislamiento de *P aeruginosa* en 50% o menos de los cultivos de expectoración realizados en 12 meses (número mínimo de cultivos 6 por año).
- Libre de infección: aislamiento de *P aeruginosa* en alguna oportunidad, pero no en los 12 meses previos.
- Nunca infectado: sin aislamiento de *P aeruginosa*.

## ANTIBIÓTICOS INHALADOS

Los antibióticos administrados de forma nebulizada se han utilizado desde hace más de 30 años para el tratamiento de la colonización o infección bronquial, especialmente para el control de la infección por *P aeruginosa* en pacientes con FQ, con beneficio en la reducción del número de colonias de dicho patógeno, disminución en la cantidad y purulencia del esputo, mejoría en la calidad de vida y reducción en el número de exacerbaciones, con un porcentaje variable de erradicaciones y con poca inducción de resistencias.

Los beneficios potenciales de utilizar antibióticos inhalados incluyen: depósito directo sobre el sitio de la infección endobronquial, posibilidad de alcanzar concentraciones altas de antibiótico en la zona de infección, baja toxicidad debido a una absorción sistémica limitada, menor tiempo de latencia entre su administración y efecto terapéutico, menos efectos adversos sistémicos, mejor relación costo-beneficio y mejor calidad de vida, todo esto cuando se compara con la administración intravenosa (IV).

## TOBRAMICINA INHALADA Y ESTUDIOS RELACIONADOS AL TEMA

La tobramicina es un aminoglucósido, el cual se une de forma irreversible a la subunidad ribosomal 30S, inhibiendo la síntesis de proteínas bacterianas, alterando la permeabilidad celular, con la consecuente destrucción de la célula. Contra los bacilos aeróbicos Gram negativos, los aminoglucósidos exhiben una "muerte dependiente de la concentración" y un "efecto postantibiótico" (PAE), que es donde la supresión del crecimiento bacteriano continúa después de que la concentración de antibiótico cae por debajo de la concentración inhibitoria mínima (MIC) bacteriana. El PAE de los aminoglucósidos es más largo para los organismos Gram negativos (2-7 horas), como *E coli*, *K pneumoniae* y *P aeruginosa*. Esto repercute en el diseño de regímenes de dosificación que emplean dosis más altas administradas a intervalos más largos. La *P aeruginosa* suele ser más sensible a tobramicina que a gentamicina. La concentración sérica media de tobramicina una hora después de la inhalación de una dosis única de 300 mg en pacientes con fibrosis quística es de 0.95 mcg/ml; tras una dosis repetida durante 20 semanas, la concentración es de 1.05 mcg/ml. La absorción del medicamento a través del epitelio respiratorio es pobre, alcanzando altas concentraciones en las secreciones bronquiales y mínima absorción sistémica, y no se acumula en el esputo con dosis repetidas. El cambio relativo en los valores del FEV1 son independientes de la MIC para tobramicina.<sup>25, 26</sup>

La dosis nebulizada en adolescentes y niños mayores de 6 años es de 300 mg cada 12 horas durante 28 días, durante un periodo de 10-15 minutos con un nebulizador manual reutilizable, y debe administrarse en periodos alternos de 28 días (es decir, administrar durante 28 días, los 28 días sin terapia, y luego reanudar la terapia durante los siguientes 28 días). No se ha reportado

la seguridad y eficacia en niños menores de 6 años, pacientes con FEV1 menor a 25% o mayor a 75% del valor teórico.

Si bien la administración intermitente de TOBI incrementa el porcentaje de resistencia alrededor de la semana 20 (después tres ciclos de tratamiento) de 13 a 23%, el aumento en la función pulmonar, la disminución en el número de hospitalizaciones y necesidad de tratamiento intravenoso sugieren que ese incremento no representa un impacto negativo. El porcentaje de resistencia disminuye en casi 30% durante la etapa de 28 días en la que no se administra la TOBI.<sup>27</sup>

La eliminación del medicamento se realiza mediante filtración glomerular. La semivida aparente en suero tras la inhalación de una dosis de 300 mg/5 mL fue de 3 horas en pacientes con FQ.<sup>27</sup>

La TOBI generalmente se tolera bien, y al ser de administración inhalada sólo presenta efecto local. En estudios clínicos se reportan únicamente como reacciones adversas la disfonía (13%) y el tinnitus transitorio (3%), sin repercusión en la audición.<sup>27, 28</sup>

La eficacia de la TOBI se ha establecido como una terapia eficaz y bien aceptada para el tratamiento de la infección crónica por *P aeruginosa* a través de ensayos clínicos controlados y aleatorizados. El uso crónico de TOBI recibió la calificación más alta en las directrices pulmonares de FQ, y es recomendada por la Cystic Fibrosis Foundation (CFF).<sup>28</sup>

En el 2013, Van Dyke y colaboradores realizaron un estudio multicéntrico (246 centros) en Estados Unidos de América, donde se registraron a 36 134 pacientes con fibrosis quística y de entre 6 a 21 años, de los cuales únicamente 12 706 fueron incluidos (colonización crónica por *P aeruginosa*, con reporte de FEV1 y con 6 meses de tratamiento con TOBI). Se realizó una cohorte retrospectiva donde se comparó la disminución media del FEV1 en pacientes con y sin TOBI, la cual se calculó con la resta del FEV1 reciente con el basal. Un valor negativo implicaba disminución de la FEV1 en un periodo de 2 años, y un valor positivo indicaba mejoría del FEV1 en un periodo de 2 años. La media de edad fue de 12.8 años, 3 046 pacientes eran hombres (47.2%), la media del FEV1 era de 74.4% y 5 116 pacientes (79.3%) usaban alfa dornasa. En el grupo tratado con TOBI se reportó la reducción de la disminución del FEV1 en un 2.5%, en comparación con los que no fueron tratados (-1.4 vs -3.9%). De igual forma se reportó mejoría de FEV1 en el uso concomitante de alfa dornasa.<sup>29</sup>

Cheers y colaboradores, en el 2003 realizaron una revisión sistemática de estudios aleatorizados, doble ciego, controlado con placebo, incluyendo a 520 pacientes mayores de 6 años, con colonización crónica por *P aeruginosa* y tratados con TOBI 300 mg dos veces al día. Reportaron un incremento del 12% en el FEV1 con respecto al basal, tras 2 semanas de tratamiento, el cual se mantuvo hasta el fin del tercer ciclo y hasta después de 96 semanas. Los pacientes entre 13 y 17 años fueron los que mejor función pulmonar presentaron (hasta treces veces más), no hubo diferencias según el sexo, la gravedad de la enfermedad o el uso de alfa dornasa. De igual forma se reportó una disminución en la carga de *P aeruginosa* en el cultivo de esputo en las primeras 2 semanas de inicio de tratamiento inhalado, así como una mejoría en la calidad de vida.<sup>30</sup>

Ramsey y colaboradores (1993), realizaron un estudio cruzado y aleatorizado para evaluar la seguridad y eficacia de la tobramicina inhalada en pacientes con FQ e infecciones por *P aeruginosa*. Fue un estudio multicéntrico (siete centros) en Estados Unidos de América (EUA), se incluyeron a 71 pacientes con FQ, los cuales se dividieron en dos grupos: el grupo 1 recibió TOBI 600 mg por 28 días, y el grupo 2 recibieron placebo por 28 días. En el grupo tratado se reportó un incremento en FEV1 de 9.7% durante el primer ciclo de TOBI, en comparación con el grupo 2, así como una disminución en la carga de *P aeruginosa* en esputo.<sup>31</sup>

Lenoir y colaboradores (2007), realizaron un estudio aleatorizado para investigar la eficacia y seguridad de la administración de tobramicina inhalada en pacientes con FQ y colonización crónica por *P. aeruginosa*. Se incluyeron a 59 pacientes mayores de 6 años, los cuales fueron divididos en dos grupos: el grupo 1 recibió tratamiento con TOBI durante 4 semanas y el grupo 2 placebo. Como resultados se reportó un incremento en FEV1 con respecto al basal en el grupo tratado, no así en el grupo 2, con una diferencia de 13.2% entre ambos en la semana 2 y de 13.3% en la semana 4.<sup>32</sup>

Hodson y colaboradores (2002), realizaron un estudio aleatorizado, donde se incluyeron a 115 pacientes mayores de 6 años, que fueron divididos en dos grupos: grupo 1 tratado con TOBI y grupo 2 tratado con colistina, durante 4 semanas. El grupo tratado con TOBI presentó un aumento en FEV1 de 6.7%, mientras que el grupo 2 no presentó mejoría en la función pulmonar (0.3%). Ambos grupos presentaron disminución en la carga de *P. aeruginosa* en esputo, no se desarrollaron resistencias bacterianas y la seguridad fue aceptable.<sup>33</sup>

Moss (2001) realizó un estudio aleatorizado y controlado por placebo para determinar la eficacia de la supresión de *P. aeruginosa* en la función pulmonar en adolescentes con FQ. Se realizó un estudio multicéntrico donde participaron 69 centros en EUA, incluyéndose a 128 adolescentes entre 13 y 17 años, los cuales fueron divididos en dos grupos: grupo 1 tratado con TOBI y grupo 2 con placebo. Al finalizar el tercer ciclo de TOBI el grupo tratado presentó un incremento del 13.5% en FEV1, a comparación del grupo placebo con incremento de 9.4%. Al finalizar 92 semanas de tratamiento (2 años), los pacientes tratados con TOBI presentaron mejoría de 14.3% en FEV1, en comparación con el grupo placebo, con incremento del 1.8%. La mejoría en la función pulmonar se correlacionó con la reducción de la carga bacteriana en esputo y ganancia de peso.<sup>34</sup>

Chuchalin y colaboradores (2007) realizaron un estudio para determinar la eficacia y tolerancia a la tobramicina inhalada de 300 mg/4 ml. Fue un estudio multicéntrico, multinacional, doble ciego, incluyendo a 247 pacientes entre 6 y 31 años, a los cuales se dividieron en dos grupos, el primer grupo tratado con TOBI y un grupo con placebo, con duración de 24 semanas en ciclos de 4 semanas, con 4 semanas de descanso. Se reportó un incremento de 7.9% en FEV1 en el grupo tratado con TOBI, sin mejoría en el grupo tratado con placebo.<sup>35</sup>

Konstan y colaboradores (2011) realizaron un estudio (EVOLVE) entre septiembre del 2005 y febrero del 2007 en 38 centros en Europa (Bulgaria, Lituania y Serbia), Latinoamérica (Argentina, Brasil, Chile y México) y EUA, con el fin de determinar la eficacia y seguridad del tratamiento con tobramicina polvo seco en pacientes con FQ e infección por *P. aeruginosa*. Se incluyeron a pacientes con FQ de entre 6 y 21 años, con FEV mayor a 25 y menor a 80%, los cuales fueron tratados con ciclos de 28 días, y con 28 días de descanso ("off"), con una duración de 24 semanas. Se realizaron dos grupos: tratado con tobramicina polvo seco y un grupo placebo. El grupo tratado con tobramicina presentó mejoría de FEV1 en un 13.3% al finalizar el primer ciclo en comparación con el grupo placebo.<sup>36</sup>

## JUSTIFICACIÓN

La FQ es una enfermedad con una alta incidencia en México, y el manejo terapéutico de esta entidad es multidisciplinario

La evidencia sugiere que la infección crónica por *P. aeruginosa* tiene un papel importante en la respuesta inflamatoria crónica de estos pacientes, considerando lo anterior y que la atenuación de la respuesta inflamatoria puede tener un impacto positivo en la supervivencia y calidad de vida, es importante describir la evolución funcional pulmonar que permitan evaluar los efectos del tratamiento para la erradicación de dicho patógeno.

No existen reportes de nuestra población hospitalaria donde se evidencie incremento de la función pulmonar, medido con FEV1, tras el tratamiento con tobramicina inhalada, lo cual se ha relacionado con disminución de las exacerbaciones pulmonares, mejoría de la calidad de vida y menor mortalidad.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La FQ es una enfermedad multisistémica que requiere tratamiento de por vida con lo que se busca mejorar la supervivencia de los pacientes. Los principales factores que pueden afectar el pronóstico de la enfermedad son el deterioro pulmonar y el estado nutricional, así mismo estas entidades pueden perpetuar la respuesta inflamatoria y tienen un impacto mayor en el pronóstico de la enfermedad.

Los pacientes con FQ están predispuestos a presentar infección crónica por múltiples agentes bacterianos, y de estos la *P aeruginosa* es el más frecuente, conllevando a una inflamación crónica con afección de la función pulmonar, con mayor riesgo de exacerbaciones pulmonares, con disminución de la calidad de vida y con incremento de la mortalidad por falla respiratoria.

Actualmente se cuenta con múltiples estudios que avalan la eficacia, seguridad y tolerancia de la tobramicina inhalada como tratamiento dirigido de erradicación contra la *P aeruginosa* en pacientes mayores de 6 años, a razón de 300 mg/5 ml dos veces al día, con ciclos de 28 días y 28 de descanso.

Se ha reportado a nivel mundial la modificación en la función pulmonar con tres ciclos de tobramicina inhalada en pacientes pediátricos con fibrosis quística y colonización crónica por *P aeruginosa*, sin embargo, no sabemos el impacto de esta terapéutica sobre la función pulmonar en los pacientes que acuden a la Clínica de Fibrosis Quística de nuestra unidad.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son los resultados de la medición de FEV1 durante los primeros 6 meses de iniciado el tratamiento con tobramicina inhalada en pacientes pediátricos con fibrosis quística y colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa*?

## **OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN**

### **OBJETIVO GENERAL**

- Describir los resultados de la medición de FEV1 durante los primeros 6 meses de iniciado el tratamiento con tobramicina inhalada en pacientes pediátricos con fibrosis quística y colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa*.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Determinar el efecto del tratamiento con tobramicina inhalada en niños con FQ sobre la función pulmonar (medido por FEV1).
- Comparar los cambios en la función pulmonar (FEV1) de los pacientes pediátricos con FQ antes y después del tratamiento de 6 meses con tobramicina inhalada.

## **HIPÓTESIS**

- No requiere al ser un estudio descriptivo.

## METODOLOGÍA

**Diseño del estudio:** estudio retrospectivo, observacional, longitudinal y descriptivo. Se incluyeron a pacientes de 6 a 18 años, en quienes está justificado el uso de tobramicina inhalada y además es posible evaluar la FEV1 a través de espirometría.

**Población diana:** pacientes con FQ de cualquier sexo, que fueron atendidos en la Clínica de Fibrosis Quística del servicio de Neumología Pediátrica de la UMAE Centro Médico Nacional Siglo XXI Hospital de Pediatría, con aislamiento de *P aeruginosa* en más del 50% de los cultivos de expectoración en el último año (colonización crónica), que cumplieron 6 meses de tratamiento con TOBI.

**Tipo de muestreo:** no probabilístico de casos consecutivos.

**Tamaño de la muestra:** no se calculó considerando incluir a todos aquellos pacientes que cumplan los criterios de selección, con la finalidad de describir al mayor detalle posible las variables de estudio en el mayor número de pacientes posible.

### Criterios de selección:

- **Criterios de inclusión:** pacientes con diagnóstico de FQ que acudieron a la Clínica de Fibrosis Quística del Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund", del Centro Médico Nacional Siglo XXI, de 6 a 17 años 11 meses de edad, de cualquier sexo, que contaron con registro de FEV1 en el expediente clínico en su cita de cada dos meses, con FEV1 mayor a 25% y menor a 70%, con colonización crónica por *P aeruginosa* al momento del inicio del tratamiento con TOBI.
- Pacientes que tuvieron al menos 6 meses de tratamiento con TOBI.
- **Criterios de exclusión:** pacientes menores de 6 años, en quienes estuviera contraindicado el uso de TOBI y/o no fuera posible la realización de espirometría por la propia edad, expediente incompleto, pacientes que no pudieron realizar la maniobra de espirometría, pacientes con FEV1 menor a 25% o mayor a 70%, pacientes en los que no se completó la medición de FEV1 en alguna de las citas de seguimiento cada dos meses a partir del tratamiento.
- Pacientes con exacerbación pulmonar, tomando en cuenta que las causas de la misma pueden variar entre sujetos y no estar relacionada con la administración de TOBI.
- **Criterios de eliminación:** que no contaron con espirometría, expediente incompleto a los 6 meses de seguimiento.

### I. Descripción del procedimiento del estudio:

Los pacientes pediátricos con FQ son atendidos en la Clínica de Fibrosis Quística, la cual pertenece al servicio de Neumología Pediátrica del Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund" del Centro Médico Nacional Siglo XXI, la cual se rige con base en guías internacionales para el tratamiento de dichos pacientes.

La Clínica de Fibrosis Quística es un equipo multidisciplinario, la conforman los siguientes servicios: Neumología Pediátrica, Fisiología Pulmonar, Nutrición Parenteral, Gastroenterología y Nutrición Pediátrica, Salud Mental y Rehabilitación y Terapia Física.

Por parte de Neumología Pediátrica de forma rutinaria y en cada cita a la consulta externa, la cual se agenda cada 2 meses, se realiza la exploración física, se detectan datos clínicos

sugestivos de exacerbación pulmonar, se realiza espirometría en la Unidad de Fisiología Pulmonar con estimación de FEV1 para evaluar grado de obstrucción y se envía cultivo de esputo para detectar colonización y/o infección por microorganismos.

Los pacientes con colonización crónica por *P. aeruginosa* son candidatos a terapia de erradicación, la cual se basa en la administración de tobramicina inhalada, la cual está incluida en el Cuadro Básico de Medicamentos del Instituto Mexicano del Seguro Social, clave: 5337, y de la cual no se ha reportado desabasto hospitalario. Dicha terapéutica se administra con ciclos de 28 días, y posteriormente un ciclo de 28 días de descanso, razón por la cual las citas a la consulta externa son de forma bimensual.

Para este protocolo se identificaron a los pacientes que cumplieran los criterios de inclusión. De los expedientes físicos y electrónicos se recabaron los datos demográficos, se identificaron qué pacientes recibieron 6 meses de tratamiento con tobramicina inhalada, y se recabaron las

**Comentado [JN1]:** Describir, en qué consiste la clínica de FQ de manera breve, cuáles son los estudios que se realizan de manera rutinaria en la clínica de FQ, enfocándose en la evaluación de la colonización por *P. aeruginosa*, con la finalidad de que se entienda que esto se hace a todos los pacientes y que en el momento que se encuentre se inicia TOBI.

Además, que de forma rutinaria se da seguimiento cada dos meses al menos, a cada paciente, el seguimiento consiste en: realización de espirometría, cultivo de expectoración, somatometría y exploración física de rutina.

Agregar en este apartado que la TOBI se encuentra en el cuadro básico del IMSS con clave: Y durante el periodo de estudio no hubo desabasto de la misma.



espirometrías con medición de FEV1 y los cultivos de expectoración tras 6 meses de inicio del mismo.

## II. Identificación y definición operativa de las variables:

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Unidades
<b>Edad de diagnóstico de FQ</b>	Tiempo de vida desde el nacimiento de una persona en la que se identifica una enfermedad	Edad reportada en expediente	Cuantitativa discontinua	Meses

<b>Sexo</b>	Características biológicas y fisiológicas que caracterizan a una especie	Sexo reportado en expediente	Cualitativa nominal dicotómica	Masculino Femenino
<b>Peso al inicio del tratamiento con TOBI</b>	Cantidad de masa que tiene el cuerpo de un individuo	Peso reportado en expediente	Cuantitativa continua	Kilogramos
<b>Talla al inicio del tratamiento con TOBI</b>	Altura que tiene un individuo en posición vertical desde el punto más alto de la cabeza hasta los talones	Talla reportada en expediente	Cuantitativa continua	Centímetros
<b>Índice de masa corporal (IMC) al inicio del tratamiento con TOBI</b>	Medida que se calcula con base en el peso y estatura de la persona	IMC reportado en expediente	Cuantitativa continua	kg/m <sup>2</sup>
<b>Estado de nutrición medido por la DE del IMC (OMS) al inicio del tratamiento con TOBI</b>	Resultado entre el aporte nutricional que recibe un individuo y sus demandas nutritivas	Estado de nutrición de acuerdo con tablas del IMC de la OMS $\geq 3$ DE: Obesidad $\geq 2$ DE: Sobrepeso $\geq 1$ DE: Riesgo de sobrepeso $1$ a $-1$ DE: Normal $-1.1$ - $2$ DE: Desnutrición leve $-2$ - $-3$ DE: Desnutrición moderada $\leq 3$ DE: Desnutrición grave	Cualitativa ordinal	Desviación estándar
<b>Relación FEV1/FVC</b>	Variable espirométrica que indica el porcentaje de la capacidad vital forzada que se espira en el primer segundo	Reportado en el expediente para cada consulta de cada dos meses: Menor a LIN (límite inferior normal): normal	Cualitativa nominal dicotómica	Porcentaje

		Mayor o igual a LIN: patrón obstructivo		
<b>FEV1</b>	Variable espirométrica que indica el volumen espirado forzado en el primer segundo	Reportado en el expediente para cada consulta de cada dos meses:  >70% leve 60-69% moderado 50-59% moderadamente grave 35-49% grave <35% muy grave	Cualitativa ordinal	Porcentaje
<b>Cultivo en esputo con crecimiento de <i>P aeruginosa</i></b>	Prueba de laboratorio que se realiza para identificar el microorganismo que causa infección en el aparato respiratorio	Reportado en el expediente para cada consulta de cada dos meses	Cualitativa nominal dicotómica	Positivo Negativo

### PLAN DE ANÁLISIS DE RESULTADOS

Se realizó un análisis descriptivo con el programa estadístico SPSS versión 2.1.

Se calcularon frecuencias simples y porcentajes para las variables cualitativas.

Para evaluar la distribución de las variables cuantitativas con respecto a la normalidad se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk, considerando un valor de  $p < 0.05$  como estadísticamente significativo. En caso de que las variables fueran de tipo paramétrico, se calcularon promedios y desviaciones estándar. Si la distribución de las variables cuantitativas era de tipo no paramétrico, se calcularon la mediana como medida de tendencia central, y rangos mínimos y máximos como medidas de dispersión.

### CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para realizar el presente proyecto de investigación se han considerado las pautas de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial en Helsinki, Finlandia en junio 1964 y enmendada por la 64ª Asamblea General, en Fortaleza, Brasil de octubre 2013,15 así como la Ley General de Salud en el Título III, Capítulo III artículo 41bis, fracción II y el Título Quinto, Capítulo único, Artículo 100 y el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en el Título II, Capítulo I, Artículos 13, 14, 16 y 17.20, 21.16.

### Riesgo de investigación

De acuerdo con lo establecido la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud conforme a los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, Título II, Capítulo I, artículo

17, el presente estudio se considera una investigación **sin riesgo** (categoría I), ya que es un estudio no experimental y retrospectivo, donde no se realizará ninguna intervención ni modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos, el investigador sólo se limitará a la recolección de la información generada y capturada en el expediente clínico, la investigación por sí misma no representa ningún riesgo para el paciente.

#### **Estudio en población vulnerable**

El estudio será observacional de pacientes derechohabientes del IMSS. Se obtendrán los datos de las variables a analizar a través de la revisión de expedientes físicos y electrónicos. Los participantes son una población vulnerable ya que se trata de menores de edad. Sin embargo, se solicitará la aprobación de los Comités de Investigación y Ética en Salud del Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund", del Centro Médico Nacional Siglo XXI, para poder revisar los expedientes de los pacientes.

#### **Contribuciones y beneficios para los participantes y la sociedad**

Los resultados del estudio se otorgarán a los médicos a cargo de los pacientes que formarán parte de la población a evaluar, de tal forma que ello podría proporcionar a los médicos tratantes información útil para continuar con el abordaje y plan de tratamiento de dichos pacientes. Los pacientes no recibirán beneficio extra al tratamiento de rutina otorgado por sus médicos tratantes, tomando en cuenta que la evaluación de la información será retrospectiva.

#### **Confidencialidad**

Todos los datos obtenidos serán manejados en forma confidencial sin que se identifique a los pacientes involucrados, se protegerán en todo momento la confidencialidad de la información obtenida, para conservar la privacidad. El método para mantener la privacidad y confidencialidad de las y los pacientes será utilizando un código alfanumérico para el manejo de la recolección de datos y por ende no se utilizará nombre y/o número de afiliación que los logre identificar. Toda la información o datos serán manejados de forma convencional y resguardados en una base de datos almacenada en un disco duro extraíble propiedad de la investigadora responsable, Dra. Adriana del Carmen Luna Castañeda, médico adscrito del servicio de Neumología Pediátrica del Hospital de Pediatría "Dr. Silvestre Frenk Freund", del Centro Médico Nacional Siglo XXI. De igual forma, en caso de que los resultados del estudio sean publicados, ningún dato de identificación los pacientes serán divulgados.

El tiempo de resguardo de los datos se hará por 5 años y posteriormente será eliminado de archivos electrónicos.

#### **Excepción de consentimiento informado**

Debido a que se trata de un estudio observacional en el que se obtendrá la información a estudiar a través del expediente médico, y tomando en cuenta que se guardará absoluta confidencialidad de los datos de los pacientes, se ha determinado que no será necesaria la elaboración de un formato de consentimiento informado, toda vez que el protocolo sea aprobado por los Comités de Investigación y Ética en Salud del Hospital de Pediatría CMNSXXI "Dr. Silvestre Frenk Freund". No obstante, se incluye dentro de los documentos anexos al presente protocolo la Carta de Excepción de Consentimiento Informado en el formato institucional.

#### **FACTIBILIDAD**

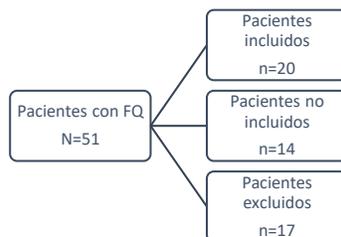
El estudio es factible porque se cuenta con el personal médico especializado en el manejo de la patología, así como pacientes que cumplen con las características dentro de los agendados en la consulta, que son un aproximado de 53 pacientes con FQ, a quienes de forma rutinaria y en cada consulta bimensual se evalúa estado de salud y nutricional, y se registra en el expediente clínico el resultado de la espirometría (FEV1) y cultivos de esputo.

Recursos materiales: pluma, lápiz, computadora personal. Hoja de recolección de datos. Archivo electrónico en el sistema ECE. Expedientes físicos encontrados en el archivo de la UMAE Pediatría CMN SXXI.

Recursos económicos: hojas blancas, plumas, lápices y computadora la proporcionarán los investigadores.

## RESULTADOS

De los 51 pacientes incluidos en la Clínica de Fibrosis Quística se seleccionaron a 20 pacientes, los cuales cumplieron los criterios de inclusión.



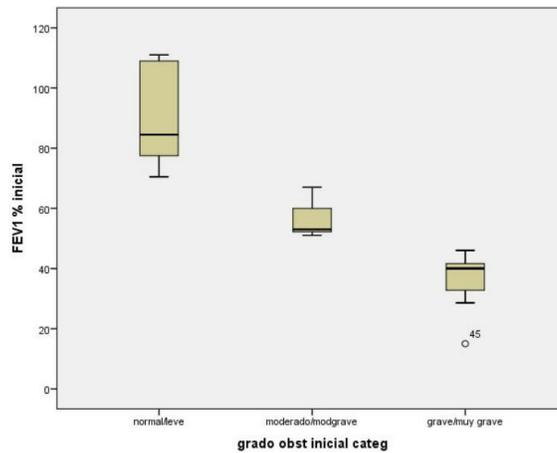
En la tabla 1 se describen las características clínicas de los pacientes con FQ incluidos y los no incluidos, donde se observa que no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a sexo, edad, IMC ni grado de obstrucción por FEV1.

	<b>n=20</b>	<b>n=14</b>	<b>p*</b>
<b>Variabes</b>	<b>Incluidos n (%)</b>	<b>No incluidos n (%)</b>	
<b>Edad</b>			
Escolar	8 (40)	7 (50)	0.56
Adolescentes	12 (60)	7 (50)	
<b>Sexo</b>			
Femenino	8 (40)	6 (43)	0.86
Masculino	12 (60)	8 (57)	
<b>FEV1</b>			
Normal	2 (10)	0 (0)	0.48
Leve	4 (20)	4 (13)	
Moderado	2 (10)	4 (13)	
Moderadamente grave	5 (25)	3 (10)	
Grave	3 (15)	0 (0)	
Muy grave	3 (15)	2 (6)	

Sugerente de restricción	1 (5)	1 (3)	
<b>IMC</b>			
Normal	8 (40)	7 (50)	0.44
Desnutrición leve	7 (35)	3 (21)	
Desnutrición moderada	1 (5)	0 (0)	
Desnutrición grave	1 (5)	3 (21)	
Sobrepeso	3 (15)	1 (8)	
Obesidad	0 (0)	0 (0)	

p\* para chi cuadrada o prueba exacta de Fisher o lo correspondiente

En la figura 1 se observa la distribución de los grados de obstrucción con base en FEV1, los cuales se agruparon de acuerdo con la severidad. Se observa que la obstrucción normal/ leve era la más frecuente.



**Figura 1. Grado de obstrucción inicial agrupada por grupos de severidad.**

En la tabla 2 se describen las características generales de los pacientes al inicio de la tobramicina inhalada, donde se observa que los pacientes con FQ presentaron una mediana de edad de diagnóstico de FQ de 72 meses (5 años) y una mediana de edad al inicio de la tobramicina inhalada de 138 meses, correspondiente a 11 años 5 meses de edad (adolescentes).

En cuanto a la mutación genética, la más frecuente fue DF508 (50%).

**Tabla 2. Características generales de los pacientes al inicio de tobramicina inhalada (N=20)**

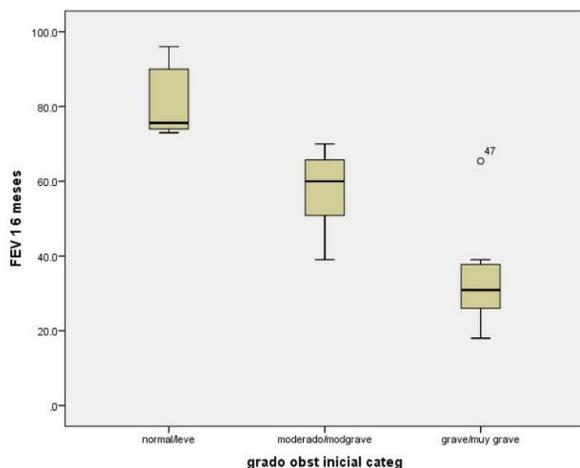
	<b>Mediana (rangos)</b>
<b>Edad al diagnóstico de FQ (meses)</b>	72 (2-151)
<b>Edad (meses)</b>	138 (68-200)
	<b>n (%)</b>
<b>Mutación genética</b>	
DF508	10 (50)
G542/X	1 (5)
711-1GT/ 1157-1g a/ heterocigoto	2 (10)
No determinadas	7 (35)

En la tabla 3 se reporta el FEV1 por grupo etario previo al inicio de la tobramicina inhalada, donde se observa que el 35% de los pacientes incluidos presentaban una obstrucción moderada/moderadamente grave.

**Tabla 3. FEV1 agrupada de acuerdo a gravedad por grupo etario previo al inicio de tobramicina inhalada (N=20)**

<b>Grupo etario</b>	<b>n (%)</b>
<b>Escolar (6-12 años)</b>	<b>8 (40)</b>
Normal/ Leve	2 (10)
Moderado/ Moderadamente grave	3 (15)
Grave/ Muy grave	2 (10)
Sugerente de restricción	1 (5)
<b>Adolescentes (13-17 años)</b>	<b>12 (60)</b>
Normal/ Leve	4 (20)
Moderado/ Moderadamente grave	4 (20)
Grave/ Muy grave	4 (20)
Sugerente de restricción	0

En la figura 2 se reporta la distribución de los grados de obstrucción con base en FEV1 6 meses posterior al inicio de tobramicina inhalada, los cuales se agruparon de acuerdo a severidad, y se observa que el grupo de moderado/moderadamente grave fue el que presentó incremento en FEV1.



**Figura 2. Frecuencia de FEV1 posterior a 6 meses del inicio de tobramicina inhalada.**

En la tabla 4 se muestra que los que presentaron mejoría de FEV1 fue el grupo de los escolares, con un incremento del 2.7%.

<b>Tabla 4. Cambios de FEV1 previo y 6 meses posterior a inicio de tobramicina inhalada</b>			
<b>Grupo etario</b>	<b>n (%)</b>	<b>FEV1 inicial*</b>	<b>FEV1 posterior*</b>
Escolar (6-12 años)	8 (40)	59 (28.6-109)	61.7 (36.5-96)
Adolescentes (13-17 años)	12 (60)	59.1 (15-111)	52.8 (18-90)

\*Mediana, mínimo y máximo.

En la tabla 5 se muestra que el grado de obstrucción que presentó mejoría de FEV1 fue el correspondiente al moderada/ moderadamente grave, con mejoría del 7%.

<b>Tabla 5. Comparación del grado de obstrucción inicial y posterior a 6 meses de tobramicina inhalada</b>			
<b>Grado de obstrucción</b>	<b>FEV1 inicial*</b>	<b>FEV1 6 meses*</b>	<b>p**</b>
Normal/ Leve	84.5 (71-111)	75.6 (73-96)	0.67
Moderada/ Moderadamente grave	53 (51-67)	60 (39-60)	0.86
Grave/ Muy grave	40 (15-46)	30.9 (18-76)	0.61

\*Mediana, mínimo y máximo.

\*\*Resultado de la prueba de Wilcoxon

La distribución de la variable FEV1 tanto basal como a los 6 meses mostró una distribución de tipo no paramétrica de acuerdo al resultado de la prueba Shapiro-Wilk ( $p < 0.05$ ), por lo que se

calcularon medianas y rangos (mínimo y máximo) como medidas de tendencia central y dispersión, respectivamente.

Para la comparación entre el FEV1 basal y el FEV1 medido a los 6 meses posterior al inicio de tobramicina inhalada en el mismo paciente se utilizó la prueba no paramétrica de muestras relacionadas de Wilcoxon, considerando un valor de p menor a 0.05 como estadísticamente significativo. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el FEV1 basal y el de los 6 meses (p 0.60) (figura 3).



**Figura 3.** Prueba de rangos con signo de Wilcoxon para muestras relacionadas.

Prueba

## DISCUSIÓN

La función pulmonar es el mejor predictor de morbilidad y mortalidad en los pacientes con fibrosis quística. Los pacientes adolescentes se encuentran en una etapa particularmente vulnerable de su ciclo de vida, cuando son más susceptibles a un mayor decremento de la función pulmonar, con altas tasas de mortalidad durante la adultez<sup>33</sup>. El retraso en el inicio de la tobramicina inhalada se ha asociado a una menor ganancia de la función pulmonar a largo plazo, lo que sugiere un componente irreversible de la pérdida de esta.

De acuerdo con los grupos etarios, se observó un aumento del 2.7% en FEV1 en los escolares, con disminución de la misma en los adolescentes. Hodson<sup>32</sup>, reportó en su estudio que los pacientes pequeños y que presentan una mejor función pulmonar son mayormente beneficiados por el tratamiento. Esto se ha visto en otros estudios de antibióticos inhalados y puede deberse a una mejor penetración del tratamiento en pacientes con una función pulmonar más conservada. De los resultados obtenidos en este estudio se obtuvo una mejoría del 7% FEV1 en pacientes que presentaban una obstrucción inicial moderada y moderadamente grave. De igual forma en

nuestro estudio encontramos que la mediana de edad de inicio de la tobramicina inhalada fue de 11.5 años, lo que corresponde a un área gris entre la edad escolar y la adolescencia.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio son comparables a los reportados en la literatura mundial, con características demográficas similares.

## **CONCLUSIÓN**

El tratamiento con tobramicina inhalada durante 6 meses en pacientes pediátricos con FQ y colonización crónica por *P aeruginosa* mejora la función pulmonar con un incremento de 2.7% en FEV1 en el grupo etario correspondiente a los escolares y de 7% si presentan una obstrucción inicial moderada y moderadamente grave.

Los datos no fueron estadísticamente significativos dado el tamaño de muestra limitado, por lo que se sugiere continuar con esta línea de investigación para que los datos sean concluyentes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Farrell, P. M. et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J. Pediatr.* 181, S4-S15.e1 (2017).
2. Mirtajani, S. et al. Geographical distribution of cystic fibrosis; The past 70 years of data analysis. *Biomed. Biotechnol. Res. J.* 1, 105 (2017).
3. Lezana Fernández, J. L., Bustamante Sáenz, A., Ovando Fonseca, J. E., Boites Velarde, R. & Ruiz Gutierrez, H. H. *Fibrosis Quística: Guía clínica.* (Intersistemas S.A de C.V, 2015).
4. Borowitz, D. et al. Cystic fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *Journal of Pediatrics* vol. 155 (2009).
5. Secretaría de Salud. Guía de Referencia Rápida: Diagnóstico de Fibrosis Quística En La Edad Pediátrica. 1–7.
6. Giddings, O. & Esther, C. R. Mapping targetable inflammation and outcomes with cystic fibrosis biomarkers. *Pediatr. Pulmonol.* 52, S21–S28 (2017).
7. Nichols, D. P. & Chmiel, J. F. Inflammation and its genesis in cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 50, S39–S56 (2015).
8. Abraham, J. M. & Taylor, C. J. Cystic Fibrosis & disorders of the large intestine: DIOS, constipation, and colorectal cancer. *J. Cyst. Fibros.* 16, S40–S49 (2017).
9. Ratchford, T. L., Teckman, J. H. & Patel, D. R. Gastrointestinal pathophysiology and nutrition in cystic fibrosis. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 12, 853–862 (2018).
10. Gabel, M. E., Galante, G. J. & Freedman, S. D. Gastrointestinal and Hepatobiliary Disease in Cystic Fibrosis. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 40, 825–841 (2019).
11. Kelly, T. & Buxbaum, J. Gastrointestinal Manifestations of Cystic Fibrosis. *Dig. Dis. Sci.* 60, 1903–1913 (2015).
12. Ibarra-González, I. et al. Challenges and opportunities in the implementation of the neonatal screening for cystic fibrosis. *Acta Pediatr. Mex.* 39, 35S-46S (2018).
13. Bienvenu, T., Lopez, M. & Girodon, E. Molecular diagnosis and genetic counseling of cystic fibrosis and related disorders: New challenges. *Genes (Basel).* 11, 1–16 (2020).
14. VanDevanter, D. R., Kahle, J. S., O'Sullivan, A. K., Sikirica, S. & Hodgkins, P. S. Cystic fibrosis in young children: A review of disease manifestation, progression, and response to early treatment. *J. Cyst. Fibros.* 15, 147–157 (2016).
15. Fajac, I. & Girodon, E. Genomically-guided therapies: A new era for cystic fibrosis. *Arch. Pédiatrie* 27, eS41–eS44 (2020).
16. Turck, D. et al. ESPEN-ESPGHAN-ECFS guidelines on nutrition care for infants, children, and adults with cystic fibrosis. *Clin. Nutr.* 35, 557–577 (2016).
17. Brownell, J. N., Bashaw, H. & Stallings, V. A. Growth and Nutrition in Cystic Fibrosis. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 40, 775–791 (2019).
18. Jiménez, D. G., García, C. B., Díaz Martín, J. J. & Treviño, S. J. Suplementación con vitaminas liposolubles en pacientes con fibrosis quística: ¿Es suficiente con Aquadeks®? *Nutr. Hosp.* 31, 1625–1632 (2015).
19. Dakin, C., Henry, R., Clin Epi, D., Field, P. & Morton, J. Defining an Exacerbation of Pulmonary Disease in Cystic Fibrosis. *Pediatric Pulmonology* vol. 31 (2001).
20. Montenegro, K. R., Cruzat, V., Carlessi, R. & Newsholme, P. Mechanisms of vitamin D action

in skeletal muscle. 25, (2019).

21. Scott, D. et al. A prospective study of the associations between 25-hydroxy- vitamin D, sarcopenia progression and physical activity in older adults. 581–587 (2010)

22. Calella, A. P., Valerio, G., Brodlie, M., Maria, L. & Siervo, M. Cystic fibrosis, body composition and health outcomes : a systematic review. *Nutrition* (2018)

23. Ganapathy, A. & Nieves, J. W. Nutrition and Sarcopenia—What Do We Know? 1–25 (2020).

24. Dhaliwal, A. et al. Sarcopenia in Inflammatory Bowel Disease: A Narrative Overview. 1–16 (2021).

25. Lezana-Fernández JL, et al (2015). Enfermedad pulmonar. En *Fibrosis quística. Guías clínicas para el diagnóstico y tratamiento* (pp 27-58). Ed. Intersistemas.

26. Lezana-Fernández JL, et al (2015). Nuevos antibióticos inhalados/nebulizados. En *Fibrosis quística. Guías clínicas para el diagnóstico y tratamiento* (pp 59-76). Ed. Intersistemas.

27. The International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. Efficacy and toxicity of single daily doses of amikacin and ceftriaxone versus multiple daily doses of amikacin and ceftazidime for infection in patients with cancer and granulocytopenia. *Ann Intern Med* 1993; 119:584–93.

28. VanDyke RD, McPhail GL, Huang B, et al. Inhaled Tobramycin Effectively Reduces FEV1 Decline in Cystic Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc* Vol 10, No 3, pp 205–212, Jun 2013.

29. Cheer SM, Waugh J, Noble S. Inhaled Tobramycin (TOBI). A review of its use in the management of *P aeruginosa* infections in patients with cystic fibrosis. *Drugs* 2003; 63 (22): 2501-2520.

30. Ramsey BW, Dorkin HL, Eisenberg JD, et al. Efficacy of aerosolized tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1993; 328:1740-1746.

31. Lenoir G, Genadievich-Antypkin Y, Miano A, et al. Efficacy, safety and local pharmacokinetics of highly concentrated nebulized tobramycin in patients with cystic fibrosis colonized with *Pseudomonas aeruginosa*. *Pediatr Drugs* 2007; 9 Suppl. 1: 11-20.

32. Hodson ME, Gallagher CG, Govan JRW. A randomized clinical trial of nebulized tobramycin or colistin in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2002; 20: 658–664.

33. Moss RB. Long-term benefits of inhaled tobramycin in adolescent patients with cystic fibrosis. *Chest*, 2002 Jan; 121 (1): 55-63.

34. Chuchalin A, Csiszer E, et al. A formulation of aerosolized tobramycin in the treatment of patients with cystic fibrosis and *IP aeruginosa* infection. *Pediatr Drugs* 2007; 9 Suppl. 1: 21-31.

35. Konstan MW, Geller DE, Minic P, et al. Tobramycin inhalation powder for *P. aeruginosa* infection in cystic fibrosis: the EVOLVE trial. *Pediatr Pulmonol*. March 2011; 46(3): 230–238.

**ANEXOS**

**FORMATO RECOLECCIÓN DE DATOS**

**FICHA DE IDENTIFICACIÓN**

Número de folio: \_\_\_\_\_

Fecha de nacimiento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ (dd/mm/aaaa)

Sexo: \_\_\_\_\_

**FIBROSIS QUÍSTICA**

Edad al diagnóstico: \_\_\_\_\_

Tratamiento \_\_\_\_\_ actual:

\_\_\_\_\_ Inicio de tobramicina y número de ciclo:

\_\_\_\_\_

**MEDICIÓN 1. PREVIO A INICIO DE TRATAMIENTO CON TOBRAMICINA INHALADA**

**SOMATOMETRÍA**

Edad actual: \_\_\_ años \_\_\_ meses.

Peso: \_\_\_\_\_. Talla: \_\_\_\_\_. IMC: \_\_\_\_\_.

Estado nutricional \_\_\_\_\_

**ESPIROMETRÍA**

Fecha: \_\_\_\_\_

FEV1/FVC: \_\_\_\_\_ (LIN \_\_\_\_\_). FEV1: \_\_\_\_\_. FVC: \_\_\_\_\_.

Conclusión: \_\_\_\_\_.

**CULTIVO DE EXPECTORACIÓN**

Fecha de cultivo de expectoración: \_\_\_\_\_.

Aislamiento: \_\_\_\_\_.

Tratamiento: \_\_\_\_\_. Fecha de inicio: \_\_\_\_\_

**CONSULTA DE LOS 2 MESES POSTERIORES AL INICIO DE TOBRAMICINA INHALADA**

**ESPIROMETRÍA**

Fecha: \_\_\_\_\_

FEV1/FVC: \_\_\_\_\_ (LIN \_\_\_\_\_). FEV1: \_\_\_\_\_. FVC: \_\_\_\_\_.

Conclusión: \_\_\_\_\_.

**CULTIVO DE EXPECTORACIÓN**

Fecha de cultivo de expectoración: \_\_\_\_\_.

Aislamiento: \_\_\_\_\_.

Tratamiento: \_\_\_\_\_. Fecha de inicio: \_\_\_\_\_

**CONSULTE LOS 4 MESES POSTERIORES AL INICIO DE TOBRAMICINA INHALADA  
ESPIROMETRÍA**

Fecha: \_\_\_\_\_

FEV1/FVC: \_\_\_\_\_ (LIN \_\_\_\_\_). FEV1: \_\_\_\_\_. FVC: \_\_\_\_\_.

Conclusión: \_\_\_\_\_.

**CULTIVO DE EXPECTORACIÓN**

Fecha de cultivo de expectoración: \_\_\_\_\_.

Aislamiento: \_\_\_\_\_.

Tratamiento: \_\_\_\_\_. Fecha de inicio: \_\_\_\_\_.

**CONSULTE LOS 6 MESES POSTERIORES AL INICIO DE TOBRAMICINA INHALADA  
ESPIROMETRÍA**

Fecha: \_\_\_\_\_

FEV1/FVC: \_\_\_\_\_ (LIN \_\_\_\_\_). FEV1: \_\_\_\_\_. FVC: \_\_\_\_\_.

Conclusión: \_\_\_\_\_.

**CULTIVO DE EXPECTORACIÓN**

Fecha de cultivo de expectoración: \_\_\_\_\_.

Aislamiento: \_\_\_\_\_.

Tratamiento: \_\_\_\_\_. Fecha de inicio: \_\_\_\_\_.

## EXCEPCIÓN DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



GOBIERNO DE  
MÉXICO



Ciudad de México, 07 de junio del 2023

### SOLICITUD DE EXCEPCION DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación de la UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación **ESTUDIO DESCRIPTIVO SOBRE LOS RESULTADOS DE LA MEDICIÓN DE FEV1 DURANTE LOS PRIMEROS 6 MESES DE INICIADO EL TRATAMIENTO CON TOBRAMICINA INHALADA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON FIBROSIS QUÍSTICA Y COLONIZACIÓN CRÓNICA POR PSEUDOMONAS AERUGINOSA**, es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

**Edad de diagnóstico de fibrosis quística, sexo, peso al inicio del tratamiento con tobramicina inhalada, talla al inicio del tratamiento con tobramicina inhalada, IMC al inicio del tratamiento con tobramicina inhalada, estado de nutrición medido por IMC al inicio del tratamiento con tobramicina inhalada, relación FEV1/FVC, FEV1, cultivo en esputo con crecimiento de *P aeruginosa*.**

### MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCION DE DATOS

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo **ESTUDIO DESCRIPTIVO SOBRE LOS RESULTADOS DE LA MEDICIÓN DE FEV1 DURANTE LOS PRIMEROS 6 MESES DE INICIADO EL TRATAMIENTO CON TOBRAMICINA INHALADA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON FIBROSIS QUÍSTICA Y COLONIZACIÓN CRÓNICA POR PSEUDOMONAS AERUGINOSA**, cuyo propósito es producto **DE TESIS DE ESPECIALIDAD**.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

Atentamente

Dra. Adriana del Carmen Luna Castañeda, Investigadora Responsable  
Categoría contractual: 99376598



## CRONOGRAMA

Actividad	Fecha de realización				
	Junio 2023	Julio 2023	Agosto 2023	Sept 2023	Octubre 2023
Elaboración del protocolo					
Envío al Comité de Ética e Investigación y aprobación					
Recolección de datos previa aprobación de los Comités de Ética e Investigación					
Análisis de datos					
Discusión y conclusiones					
Examen de titulación					