



**Universidad Nacional Autónoma de México**  
Facultad De Medicina  
**Instituto Mexicano del Seguro Social**  
Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI

# Prevalencia de la hipertrofia del ventrículo derecho e hipertensión pulmonar en niños con Fibrosis Quística.

**R-2012-3603-20**

## **T E S I S**

para obtener el título de especialista en

## **NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA**

**DRA. ADRIANA DEL CARMEN LUNA CASTAÑEDA<sup>1</sup>**

**TUTOR**

**DRA. EN CM. MARIA ELENA YURIKO FURUYA MEGURO<sup>2</sup>**

**ASESOR METODOLÓGICO**

**M EM CM DR. MARIO HUMBERTO VARGAS BECERRA<sup>3</sup>**

1. Médico Residente de la especialidad de Neumología Pediátrica, UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
2. Neumólogo investigador, Jefe del Área de Promoción y Seguimiento de la Investigación. Coordinación de Investigación en Salud.
3. Neumólogo investigador, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Respiratorias. UMAE Hospital de Pediatría CMN SXXI.

Dirección: Av. Cuauhtémoc 330 Col Doctores, Delegación Cuauhtémoc, Distrito Federal, CP 06932. Telefono 56276900 ext. 22289, 22290. E-mail: [md\\_lunac@hotmail.com](mailto:md_lunac@hotmail.com)

**MEXICO, D.F. 30 DE DICIEMBRE 2015**



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.



## INVESTIGADORES ASOCIADOS

Dra. María de Jesús Estrada Loza

Profesor adjunto del servicio de Cardiología

UMAE Hospital de Pediatría, CMN SXXI, IMSS

Dr. Juan Carlos Marín Santana

Profesor adjunto del servicio de Neumología

UMAE Hospital de Pediatría, CMN SXXI, IMSS

---

PRESIDENTE

**Dr. Jorge Luis Ramírez Figueroa**

Jefe de la División de Especialidades Médicas.

Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI

---

SINODAL

**Dra. Laura Patricia Thomé Ortiz**

Jefe del Servicio de Neumología pediátrica.

Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI

---

SINODAL

**Dr. Osvaldo Ramírez Diosdado**

Médico adscrito al Servicio de Neumología pediátrica

Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI

---

SECRETARIA

**Dra. Amanda Idaric Olivares Sosa**

Jefe de División de Educación e Salud,

Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XX



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS  
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud  
Coordinación de Investigación en Salud

**Dictamen de Autorizado**

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 3603  
HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA **16/03/2012**

**DR. MARIO HUMBERTO VARGAS BECERRA**

**P R E S E N T E**

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

**Prevalencia del crecimiento ventricular derecho y de la hipertensión arterial pulmonar en niños con fibrosis quística. Factores asociados.**

que usted sometió a consideración 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:

<b>Núm. de Registro</b>
<b>R-2012-3603-20</b>

ATENTAMENTE

**DR. HERMILO DE LA CRUZ YÁÑEZ**

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud núm 3603

**IMSS**

SISTEMA NACIONAL DE SEGURO SOCIAL

## ÍNDICE

<b>ANTECEDENTES</b> .....	<b>8</b>
<b>HIPERTROFIA DE VENTRÍCULO DERECHO (HVD) E HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR SECUNDARIA EN PACIENTES CON FIBROSIS QUIÍSTICA</b> .....	<b>10</b>
<b>ESTUDIOS EN NIÑOS</b> .....	<b>11</b>
<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>13</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	<b>14</b>
<b>HIPOTESIS</b> .....	<b>15</b>
<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>16</b>
<b>MATERIAL Y METODOS</b> .....	<b>17</b>
<b>TIPO DE DISEÑO:</b> .....	<b>17</b>
<b>LUGAR DONDE SE REALIZÓ EL ESTUDIO:</b> .....	<b>17</b>
<b>UNIVERSO DEL ESTUDIO:</b> .....	<b>17</b>
<b>CRITERIOS DE INCLUSIÓN</b> .....	<b>18</b>
<b>CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</b> .....	<b>18</b>
<b>CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:</b> .....	<b>18</b>
<b>DEFINICIÓN DE VARIABLES</b> .....	<b>18</b>
<b>TIPO DE MUESTREO</b> .....	<b>20</b>
<b>ASPECTOS ÉTICOS</b> .....	<b>20</b>
<b>DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO</b> .....	<b>20</b>
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>22</b>
<b>DISCUSION</b> .....	<b>27</b>
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>31</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>32</b>
<b>ANEXO 1. ESCALA DE SHWACHMAN – KULZYCKI (MODIFICADA POR DOERSHUK).</b> ....	<b>32</b>
<b>ANEXO 2. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS</b> .....	<b>33</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>34</b>

## RESUMEN

**Antecedentes:** La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad autosómica recesiva, cuyo defecto genético se encuentra en el gen del brazo largo del cromosoma 7 que codifica para la proteína reguladora de la conductancia transmembrana para la fibrosis quística (CFTR). Sus manifestaciones clínicas son variables dependiendo de la mutación génica, generalmente cursa con enfermedad pulmonar obstructiva crónica progresiva e irreversible. La presencia de hipoxemia e hipercapnia, con vasoconstricción pulmonar sostenida e incremento de las demandas sobre el ventrículo derecho, determinan *hipertensión arterial pulmonar (HAP)* e *hipertrofia del ventrículo derecho (HVD)*, hallazgos no constantes en estos pacientes. Las publicaciones al respecto son escasas y controvertidas, dando pie a la controversia de que la enfermedad pulmonar avanzada y la edad no necesariamente se relacionan con HAP ni HVD, características asociadas a mayor mortalidad y disminución de la sobrevivencia a 1 año hasta del 50%, lo que da sustento al presente estudio. **Material y métodos:** Estudio observacional, transversal, descriptivo de pacientes con FQ, atendidos en Neumología de la UMAE Hospital de Pediatría CMN SXXI durante el año de 2012 aprobado por el Comité Local de Investigación R-2012-3603-20. **Resultados:** Se incluyeron 20 pacientes, 11 mujeres (55%); la edad promedio fue de  $9.7 \pm 8.9$  años y la edad promedio al diagnóstico fue  $2.8 \pm 3.4$  años. Con puntuación de la escala de Shwachman – Kulczycki de  $68.5 \pm 17.3$ , 10 pacientes con enfermedad leve (50%), 8 (40%) moderada y 2 (10%) severa. Se realizó espirometría en 16 pacientes, la FVC fue de  $75.8 \pm 22.4\%$ , el FEV<sup>1</sup>  $64.3 \pm 21.4\%$ , la relación FEV<sup>1</sup>/FVC  $90.9 \pm 15.8\%$  del predicho. La oximetría de pulso promedio fue de  $93.1 \pm 2.6\%$ . No hubo correlación entre el estado nutricional, la saturación, el IMC, el peso y la talla con la PSA. Diecinueve pacientes (95%), tuvieron algún grado de hipertensión pulmonar con un promedio de  $34.3 \pm 6.2$  mmHg, 14 pacientes (70%) se catalogaron con hipertensión pulmonar leve, 5 (25%) moderada, 1 normal. La pared libre del ventrículo derecho fue en promedio de  $5.6 \pm 1.68$  mm, 12 (60%) con hipertrofia ventricular derecha ( $22.4 \pm 1.4$ ). El diámetro diastólico del ventrículo derecho fue de  $22.35 \pm 6.44$ , y el sistólico de  $15.37 \pm 4.36$  mm. La excursión sistólica de la válvula tricúspide (MAPSE)) se encontró con un promedio de  $18.93 \pm 7.87$ , la velocidad sistólica de la válvula tricúspide (TAPSE) se obtuvo un valor

promedio de  $19.67 \pm 3.84$  cm/s, 12 pacientes (60%) tuvieron una cifra mayor al valor de referencia. El coeficiente de correlación de Pearson entre la FVC, el FEV<sup>1</sup> mostro un valor significativo  $r = -0.608$  y  $-0.553$  ( $p = 0.013, 0.026$ ) respectivamente, el diámetro posterior del ventrículo izquierdo con la presión pulmonar con una  $r = 0.559$  ( $p = 0.01$ ). El 65% de los pacientes se aisló *Pseudomonas aeruginosa*, de los cuales 23% tenía cepas multiresistentes. El número de exacerbaciones fue en promedio de 2 exacerbaciones por año y todas con aislamiento bacteriológico de *P. aeruginosa*. El tratamiento con ciprofloxacino a dosis de 30mg/kg/día fue ambulatorio en el 90% de los casos.

**Conclusión:** La prevalencia de la HVD y la HAP en nuestros pacientes fue muy alta, mayor a lo mencionado en la literatura; fueron subclínicas por lo que deben buscarse intencionadamente. No se encontró correlación entre la presión pulmonar, el tiempo de evolución y la saturación periférica de oxígeno. Si hubo correlación con las cifras con FVC, FEV<sup>1</sup>, y el diámetro posterior del ventrículo izquierdo con  $r = -0.608, -0.553$  y  $0.559$  respectivamente. La valoración cardiológica debe de estar en el seguimiento periódico de estos pacientes, para el diagnóstico y tratamiento oportunos.

## ANTECEDENTES

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad congénita, multisistémica que suele iniciar sus síntomas en los primeros años de vida, y cuyos criterios diagnósticos clásicos se relacionan con elevación de los niveles de cloro en sudor, enfermedad pulmonar obstructiva crónica e insuficiencia pancreática exócrina.<sup>(1-6)</sup>

El defecto genético localizado en el brazo largo del cromosoma 7, fue identificado en 1989 por Lap- CheeTsui y cols. presenta una extensión de 250 kilobases, lo que determina un blanco mutacional grande, hasta el momento se han descrito más de 1700 mutaciones, siendo la más frecuente la delección de fenilalanina en la posición D508. En México según Orozco la mutación más frecuente es la DF508 en 40.2% de los casos.<sup>(6-9)</sup>

La proteína reguladora de la conductancia transmembrana para la fibrosis quística (CFTR) fue descrita inicialmente como un canal de Cloro ( $\text{Cl}^-$ ) regulado por AMPc y la proteína quinasa A (PKA). La proteína CFTR se expresa en la porción luminal de las membranas de epitelios secretores y de absorción, y cumplen un rol predominante en la secreción de electrolitos, activada por AMPc y calcio intracelular ( $\text{Ca}^{2+}$ ), constituyendo la vía de salida luminal para el cloro, el que ha sido captado por el cotransportador  $\text{Na}^+ \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ . Además de su función secretora regula la función de electrolitos al controlar la actividad del canal de sodio epitelial (ENaC) en células epiteliales de absorción del colon, vías aéreas y células sudoríparas.<sup>(2, 10-14)</sup>

Los efectos de las mutaciones más comunes se han clasificado en cinco grandes grupos: Clase 1 con ausencia de la producción de la proteína, Clase 2 con defecto de procesamiento de la proteína, Clase 3 con defecto en la regulación del canal, Clase 4 con defecto en la conductancia y Clase 5 con alteración de empalme.<sup>(5, 7)</sup>

En países de primer mundo el diagnóstico de la FQ se realiza mediante el tamiz neonatal, sin embargo en países en vías de desarrollo el diagnóstico pasa desapercibido en la mayoría de los casos hasta que la enfermedad se manifiesta de forma florida y ha dejado sus estragos.<sup>(6, 15-18)</sup>

Las manifestaciones clínicas de la FQ se relacionan con la edad, siendo en la etapa perinatal la obstrucción intestinal, la ictericia prolongada y enfermedad hemorrágica del recién nacido las manifestaciones habituales. En la etapa del lactante y la adolescencia las enfermedades respiratorias recurrentes, diarrea y retraso en el desarrollo son las características principales. (2, 3, 10, 19-22)

El estándar de oro para el diagnóstico lo constituye la determinación (en dos ocasiones) de electrolitos (cloruro) en sudor mediante iontoforesis por pilocarpina, en términos convencionales valores por arriba de 60mmol/L, deben considerarse anormales. (6, 23, 24)

La gran variabilidad y severidad en la progresión de la enfermedad, ha sido asociada a diferentes factores como: tipo de mutación, nivel socioeconómico, exposición a tabaco, estado nutricional, infección por *Pseudomonas aeruginosa*, falta de acceso a tratamiento, entre otros. (19, 25-27)

El seguimiento del paciente con FQ se apoya primordialmente en el examen clínico y en la realización de diversos estudios paraclínicos.

Se han creado diversas escalas para la medición de la severidad de la enfermedad siendo la escala de Shwachman-Kulzycki (ver anexo 1), la más difundida, ya que además de los parámetros clínicos toma en cuenta estudios de imagen (radiografía de tórax), en base a la escala de Brasfield. La tomografía computada de alta resolución también es útil para identificar con mayor precisión las áreas de afección local, así como bronquiectasias, existen varios sistemas de puntuación entre los más difundidos está la de Brody, muy similar al de Bhalla, con el que se obtiene mejor correlación de la función pulmonar especialmente en pacientes mayores de 12 años. (3, 6, 19-22)

Teniendo en cuenta que dentro de la fisiopatología de la FQ, la infección juega un papel importante por la colonización de la vía aérea, la vigilancia microbiológica se realiza mediante el cultivo de esputo mensual o bimensual así como en la exacerbación pulmonar. En la fase inicial es característica la presencia de *H. influenzae* y *S. aureus*, posteriormente casi todos los pacientes presentan colonización por *P. aeruginosa*, que se asocia a un

deterioro progresivo e irreversible de la función pulmonar. En los últimos años han emergido otros patógenos como *B. cepacia*.<sup>(6, 19, 21, 25, 26)</sup>

La función pulmonar se evalúa mediante espirometría observándose disminución del Flujo espiratorio forzado (FEF) 25 - 75. El grado de daño pulmonar se manifiesta por la disminución del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF<sub>1</sub>) y por la alteración de los gases sanguíneos con disminución de la presión arterial de oxígeno y el aumento de la presión arterial de anhídrido carbónico que se correlacionan con mortalidad.<sup>(25, 28-31)</sup>

Dependiendo del tipo de mutación existente y teniendo en cuenta que la FQ es una enfermedad sistémica, las complicaciones a cualquier nivel pueden presentarse a lo largo de la enfermedad, principalmente en etapas tardías. Dentro de las más frecuentes están las respiratorias (neumotórax, hemoptisis, Aspergilosis broncopulmonar alérgica, sinusitis, atelectasia, bulas, bronquiectasias, fibrosis, etc.); hepatobiliares (esteatosis hepática, colestasis, cirrosis, colelitiasis, hipertensión portal, encefalopatía hepática); pancreáticas (diabetes Mellitus); cardiovasculares (hipertensión arterial pulmonar y disfunción ventricular derecha, cor pulmonale) entre otras.<sup>(6, 19, 20, 22)</sup>

### **Hipertrofia de ventrículo derecho (HVD) e Hipertensión arterial pulmonar secundaria en pacientes con Fibrosis quística**

Si bien, se ha resaltado la importancia de las complicaciones cardiovasculares en la FQ desde hace 50 años, la mayoría de los estudios se han encaminado a describir la prevalencia de HVD. En relación a HAP las publicaciones son más escasas por lo que su frecuencia y características no han sido aún bien establecidas.<sup>(32-39)</sup>

La HVD en pacientes con FQ, es resultado de la hipoxemia e hipercapnia que conducen a vasoconstricción pulmonar sostenida e incremento de las demandas sobre el ventrículo derecho. En estudios de la circulación pulmonar en estos pacientes, se ha referido a la hipoxia crónica, como el principal mecanismo fisiopatogénico de la HAP, la cual produce muscularización de las arteriolas, proliferación de la íntima y fibrosis progresiva. <sup>(33, 35, 37-43)</sup>

El estado funcional pulmonar relacionado con las dimensiones y funcionalidad del VD, ha dado resultados controvertidos, si bien algunos autores reportan una correlación positiva con las PFP y la gravedad del paciente, otros encontraron engrosamiento de la pared anterior y aumento de la dimensión de la cavidad del VD aun en pacientes con enfermedad leve.<sup>(31, 34, 36, 39, 44-49)</sup>

La importancia de la HAP en los pacientes con FQ, es que se asocia a una mayor mortalidad, como lo ha descrito Fraser y Tonelli y cols quienes encontraron que los pacientes con presión arterial pulmonar media (PAPM) mayor de 40 mmHg tenían menor sobrevida a 1 año (50% vs 83%).<sup>(31, 41, 50-53)</sup>

Varios factores se han relacionado con el desarrollo de HP en estos pacientes, entre los que se encuentran la infección por *Burkholderia cepacia* (61.2%), la disminución de la SpO2 durante el sueño o reposo, la PaCO2, VEF1, CVF así como la disminución de la vasculatura periférica como resultado de la infección crónica.<sup>(25, 26, 41, 42, 51, 54, 55)</sup>

### **Estudios en niños**

De la literatura relevante en niños, destaca el informe de Ryland y cols quienes observaron en 40 corazones de pacientes con FQ y enfermedad pulmonar, que 10 de 36 (27.5%) individuos menores de 20 años (incluyendo todas las edades pediátricas) no habían desarrollado HVD, dando pie a la controversia de que la enfermedad pulmonar avanzada y la edad no necesariamente se relaciona con HVD. Estos autores establecieron la hipótesis de que la enfermedad pulmonar determinaba la reducción del árbol arterial pulmonar principalmente cuando había mayor hipertrofia de ventrículo derecho.<sup>(31, 34, 40, 47, 49, 54)</sup>

En nuestro medio, la casuística del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias de 1995 a 2008, refiere el análisis de 35 niños de 0.2 a 16 años de los cuales el 34.3% presentó HAP. En este estudio no se analizó la correlación de la gravedad clínica y radiológica o de las pruebas de función pulmonar con la HAP.<sup>(56)</sup>

Una observación no cuantificada, en nuestros pacientes es la baja frecuencia con que se detecta HAP y la falta de asociación con el grado de afección pulmonar.

Lo antes mencionado, aunado a la falta de conocimiento y la controversia existente en la literatura universal, en relación al compromiso cardiovascular en niños con fibrosis quística, sustentan el presente estudio.

## **JUSTIFICACIÓN**

La HVD e HP son complicaciones comunes en enfermedades respiratorias crónicas caracterizadas por hipoxia alveolar crónica que conduce a hipertrofia y muscularización de los vasos pulmonares. Un gran porcentaje de pacientes con FQ desarrollan estas entidades con presentación subclínica, siendo hallazgos de autopsia. Por lo anterior la prevalencia es incierta.

Existen pocos estudios en la edad pediátrica en pacientes con FQ que evalúen la HVD e HAP; la mayoría han sido realizados en adolescentes y adultos, con enfermedad pulmonar avanzada y resultados discordantes, llamando la atención que la enfermedad pulmonar crónica no se relaciona necesariamente con la hipertrofia del ventrículo derecho e hipertensión pulmonar y que el desarrollo de los cambios cardiacos no es directamente proporcional a la edad, como sería lo esperado.

Se ha encontrado que la HVD y HAP tiene mal pronóstico siendo mayor la mortalidad en pacientes con estas entidades clínicas, de ahí la importancia de una detección temprana, ya que estos pacientes, en quienes se demuestra vasoreactividad, pueden ser beneficiados con tratamiento vasodilatador y disminuir su morbimortalidad.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la prevalencia de la hipertrofia ventricular derecha y de la hipertensión arterial pulmonar en pacientes con diagnóstico de Fibrosis Quística en control por el servicio de Neumología del Hospital de Pediatría del CMN SXXI?

¿Se correlaciona el grado de hipertrofia de ventrículo derecho y de la hipertensión arterial pulmonar, con el grado de afección pulmonar?

¿La CVF, VEF<sub>1</sub>, el aislamiento en esputo o en lavado broncoalveolar de *Burkholderia cepacia*, la colonización crónica por *P. aeruginosa*, el número de exacerbaciones de FQ en el último año, la escala de gravedad (Shwachman) se correlacionan con el grado de hipertrofia del ventrículo derecho y de la hipertensión arterial pulmonar?

## **HIPOTESIS**

1. En los niños con FQ la prevalencia de HVD y de HAP es menor al 40%<sup>(46, 47)</sup>.
2. No existirá una asociación directa entre la severidad de la enfermedad pulmonar y la presencia de HVD así como del grado de HAP.

## OBJETIVOS

1. Determinar la prevalencia de HVD e HAP en pacientes con diagnóstico de Fibrosis Quística estables, en seguimiento por la consulta externa del servicio de Neumología del Hospital de Pediatría del CMN SXXI.
2. Determinar el grado de asociación de la HVD e HAP con
  - a. severidad de la enfermedad pulmonar medida por:
    - I. Escala de Shwachman – Kulczycki
    - II. Espirometría (realizada en pacientes que colaboraron para realizar el estudio. Se midió: volumen espiratorio forzado en un segundo (VEF<sub>1</sub>), capacidad vital forzada (CVF).
    - III. Saturación periférica de oxígeno.
  - b. edad al diagnóstico de FQ
  - c. número de exacerbaciones en el último año
  - d. microorganismo patógeno que coloniza las vías aéreas

## MATERIAL Y METODOS

### TIPO DE DISEÑO:

Estudio prospectivo, observacional, transversal, analítico.

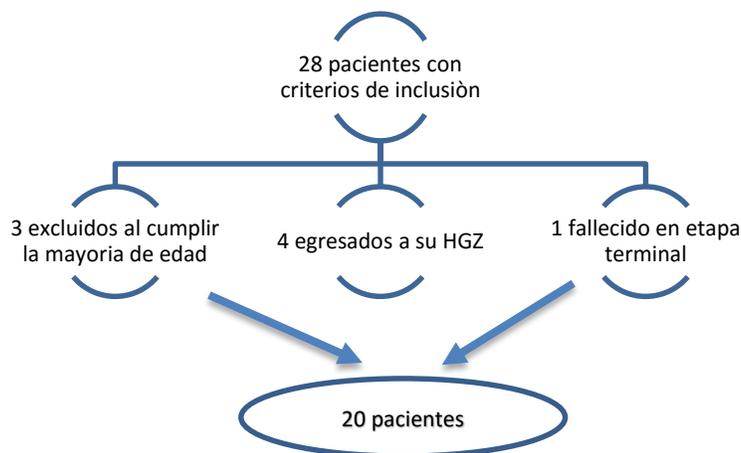
### LUGAR DONDE SE REALIZÓ EL ESTUDIO:

Departamentos de Neumología y Cardiología del HP CMN SXXI, IMSS, hospital de tercer nivel de atención con área de influencia en la zona sur del Distrito Federal y los estados de Chiapas, Guerrero, Morelos y Querétaro. Se llevó a cabo de enero de 2011 a febrero de 2012.

### UNIVERSO DEL ESTUDIO:

Pacientes con diagnóstico confirmado de fibrosis quística, en seguimiento en la consulta externa del servicio de Neumología de la UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI.

### POBLACIÓN



## CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes en edad pediátrica (1 mes a <17 años)

De cualquier sexo

Con diagnóstico confirmado de fibrosis quística (cuadro clínico compatible y dos determinaciones de cloruros en sudor > de 60 mEq por método de iontoforesis de pilocarpina)

Sin exacerbación pulmonar en el último mes.

Con evaluación ecocardiográfica.

## CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Presencia de cardiopatías congénitas, Tromboembolia pulmonar o hipervolemia.

## CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

Aquellos pacientes en donde la medición ecocardiográfica no fue confiable, o no permitió la determinación del grosor del ventrículo derecho y/o la presión de la arteria pulmonar.

## DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad
<b>UNIVERSALES</b>				
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta el ingreso al estudio.	Se calculará mediante la fecha de nacimiento y el momento del estudio	Cuantitativa continua	Años
Género	Condición biológica que define al ser humano en hombre o mujer, evaluado por su aspecto externo (fenotípico).	Se considerará lo consignado en el expediente, que debe corresponder con el fenotipo	Nominal dicotómica.	Hombre o mujer.
Peso	Fuerza con que la Tierra atrae a un cuerpo.	Al momento del estudio se pesará al niño en una báscula de precisión.	Cuantitativa continua	Kilogramos
Talla	Medición de la base de los pies al plano superior de la cabeza.	Al momento del estudio se medirá al paciente en un infantómetro o estadímetro, según sea el caso.	Cuantitativa continua	Centímetros

Estado nutricional	Es la resultante final del balance entre ingesta y requerimiento de nutrientes, cuya alteración conlleva a dos extremos: desnutrición y obesidad.	Es el resultado del análisis del peso para la edad, el peso para la talla y talla para la edad en base a las tablas de la CDC.	Ordinal	Percentila
Gravedad de la FQ	Es el grado de afección del paciente que repercute en su función pulmonar, actividad física, estado nutricional y se manifiesta con destrucción pulmonar en estudios de imagen.	Se determinará a través de la escala de Shwachman.(Ver anexo 1)	Ordinal	Puntos obtenidos en la escala de Shwachman (anexo 1)
Exacerbación de FQ	Incremento en la sintomatología respiratoria en pacientes con FQ;	Se define al aumento en la tos, en la expectoración, cambio en la característica del esputo, aumento de la disnea, disminución en la tolerancia al ejercicio, disminución del apetito, aumento en la FR, cambios en la auscultación disminución del 10% del FEV1 con respecto al basal, fiebre y leucocitosis, pérdida de peso, cambios radiológicos.	Nominal dicotómica	Presente o ausente.
Aislamiento bacteriano	Identificación de una cepa bacteriana mediante cultivo de esputo o lavado broncoalveolar	Crecimiento bacteriano en cultivo de esputo o lavado broncoalveolar	Nominal	
Espirometría (VEF <sub>1</sub> , CVF)	Maniobra en la cual se cuantifica, entre otras cosas, mediante una maniobra de expiración forzada, la máxima cantidad de aire que se puede expulsar a partir de una inspiración máxima y haciendo un esfuerzo máximo (capacidad vital forzada: CVF), así como la cantidad de aire que se expulsa en el primer segundo (volumen espiratorio forzado en un segundo, VEF <sub>1</sub> )	Se determina mediante un espirómetro pidiendo al paciente que realice la maniobra de medición de volumen corriente, inspiración forzada seguida de una expiración forzada para medir volúmenes y capacidades realizada al momento del estudio	Cuantitativa continua	Porcentaje del predicho
Hipertrofia de ventrículo derecho	Enfermedad cardíaca que consiste en un aumento del grosor del músculo cardíaco que conforma la pared ventricular	Dimensión y función del ventrículo derecho: a) medición del grosor de la pared libre del ventrículo derecho en milímetros	Nominal dicotómica	a) Cuando el grosor del VD al final de la diástole es mayor de 5 mm.

Presión arterial pulmonar	Fuerza aplicada a las paredes de las arterias de los pulmones durante la circulación de la sangre	Mediante ecocardiografía se estimará la presión sistólica de la arteria pulmonar a partir de la velocidad de regurgitación de flujo sistólico tricuspideo y una estimación de la presión auricular derecha (PAD) aplicadas a la formula $PSVD = 4v^2 + PAD$	Cuantitativa continua	mmHg
Clasificación de la Hipertensión arterial pulmonar	Grado de severidad de la Hipertensión pulmonar	Grado de severidad de la Hipertensión pulmonar en base a la cifra de presión arterial pulmonar medida por ingurgitación tricúspide.	Ordinal	Hipertensión pulmonar leve: PSAP 30-39 mmHg. Hipertensión pulmonar moderada: PSAP 40-59 mmHg Hipertensión pulmonar severa: PSAP > 60 mmHg

## TIPO DE MUESTREO

Fue por conveniencia, incluyendo a 20 niños que cumplieron los criterios establecidos.

## ASPECTOS ÉTICOS.

El presente estudio se apegó a los lineamientos éticos contemplados para la investigación en seres humanos de la declaración de Helsinki y a la Ley General de Salud en materia de Investigación en Salud Mexicana. De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud corresponde a un estudio sin riesgo. Todos los estudios de laboratorio o gabinete que se emplearon en este protocolo son los que se solicitan acorde a las Guías clínicas del manejo integral del paciente con FQ, por lo que no se requiere carta de consentimiento informado.

## DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Una vez obtenida la aprobación No.R-2012-3603-20 del comité de investigación local se revisaron los expedientes electrónico, clínico de los pacientes con diagnostico

confirmado de Fibrosis quística. Los pacientes que no contaban con determinación reciente de las variables especificadas, (menos de 3 meses) se citaron en la consulta externa de Neumología para exploración física y solicitar los estudios específicos. Todos los pacientes incluidos fueron evaluados por un cardiólogo pediatra (Dra. Maria de Jesús Estrada Loza en el 90% de los pacientes). Mediante ecocardiograma, se determinó las mediciones necesarias para evaluar la HVD y la HAP. Con respecto a la HVD la metodología básica para estimar las dimensiones y la función del VD se basó en las recomendaciones para la cuantificación de cámaras publicadas en el 2005, por la Asociación Europea de Ecocardiografía. El grosor de la pared del VD se tomó como la medida mas útil para valorar la HVD, la cual fue medida al final de la diástole mediante modo M o ecocardiografía bidimensional, desde la vista subcostal, a nivel de la punta de la valvula tricuspíde anterior, o desde la ventana paraesternal izquierda. También se midieron otras variables de función sistólica del VD mediante ecocardiografía en modo M, como fue el desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo (tricuspid annulus plane systolic excursion [TAPSE]), el cual mide la variación durante el ciclo cardiaco de la situación de la porción lateral del anillo de la válvula tricúspide, visualizada en la proyección apical de cuatro cámaras. El TAPSE es un parámetro ecocardiográfico que estima adecuadamente la función sistólica del VD, cuyo valor normal es mayor de 20 mm. En cuanto a la presión pulmonar calculada mediante el método de insuficiencia tricuspídea, la medición de la velocidad máxima del flujo regurgitante tricuspídeo se efectuó en el corte de cuatro cámaras durante la sístole, colocando la muestra de volumen del Doppler continuo a nivel de la válvula tricúspide lo más paralela posible al flujo regurgitante a fin de que el ángulo entre el haz de ultrasonido y el flujo regurgitante fuera lo más cercano a cero. Se utilizó la ecuación modificada de Bernoulli para obtener el gradiente de presión entre la aurícula derecha y el ventrículo derecho y el gradiente obtenido se multiplicó por 1.23 para aproximar el valor de la presión sistólica de la arteria pulmonar calculado por Doppler al obtenido por cateterismo cardiaco, esto es:  $PSAP = (V^2 \times 4) \times 1.23$ , donde V es velocidad máxima en m/seg y PSAP es la presión sistólica de arteria pulmonar en mmHg.

## RESULTADOS

Los registros del servicio de Neumología del Hospital de Pediatría del CMN SXXI, al momento del estudio, determinaron que 28 pacientes cumplían con el criterio diagnóstico de Fibrosis Quística, de ellos solo 20 permanecen en control en la consulta externa del servicio ya que tres cumplieron la mayoría de edad, cuatro fueron egresados para continuar vigilancia en su unidad de adscripción y uno falleció en etapa terminal de la enfermedad. Todos fueron citados a los servicios de Neumología y Cardiología, y constituyen la población analizada en el presente protocolo.

De los pacientes incluidos 11 eran mujeres (55%) y 9 hombres (45%), la edad promedio fue de  $9.7 \pm 4$  años, la edad promedio al diagnóstico fue  $2.8 \pm 3.4$  años. Considerando las áreas de influencia del hospital, 11 pacientes (55%) procedían del Distrito Federal, 5 (25%) de Chiapas y el resto de los pacientes de Morelos y Puebla. El peso promedio fue de  $24.6 \pm 11.92$  Kg y la talla de  $122.4 \pm 27.84$  cm. Con respecto al estado de nutrición 12 se diagnosticaron como desnutridos (60%) en base al peso para la talla, el Índice de masa corporal (IMC) fue de  $15.23 \pm 1.53$  Kg/m<sup>2</sup>. Todos los pacientes mayores de seis años acudían a la escuela de manera regular. La sintomatología respiratoria al momento del estudio se muestran la Tabla 1.

**Tabla 1. Hallazgos clínicos en los 20 pacientes con Fibrosis Quística, atendidos en la Consulta Externa.**

	No. (%)
<b>Hipocratismo</b>	17 (85)
<b>Tos productiva</b>	14 (70)
<b>Adventicios</b>	14 (70)
<b>Dificultad respiratoria</b>	10 (50)
<b>Disnea</b>	8 (40)
<b>Sibilancias</b>	5 (25)
<b>Cianosis</b>	1 (5)
<b>Tolerancia al ejercicio</b>	
<b>Excelente</b>	7 (35)
<b>Buena</b>	8 (40)
<b>Pobre</b>	5 (25)

En la estadificación de la enfermedad acorde a la escala de Shwachman – Kulzycki, el puntaje promedio fue de  $68.5 \pm 17.3$  puntos, en base a esta escala clínico-radiológica 10 pacientes tenían enfermedad leve (50%), 8 (40%) moderada y 2 (10%) severa. La correlación entre la PSAP y el puntaje total obtenido en la escala de Shwachman – Kulzycki dio una  $r = -0.488$  ( $p = 0.029$ ) El resto de los parámetros medidos no tuvieron significancia estadística en la correlación.

La evaluación funcional pulmonar se realizó mediante espirometría en 16 pacientes mayores de 6 años que colaboraron para su realización, de acuerdo a los estándares establecidos por la Sociedad Torácica Americana (ATS).<sup>28</sup> La CVF promedio fue de  $75.8 \pm 22.47\%$ , el  $VEF_1$   $64.3 \pm 21.47\%$ , la relación  $VEF_1/CVF$   $90.74 \pm 15.67\%$  del predicho, clasificándose en base al  $VEF_1$  en normal 2 pacientes, leve 5, moderado 8, severo 1. Al realizar las correlaciones entre las diferentes variables espirométricas con la pared libre del VD, no se encontró correlación ni con la CVF y el  $VEF_1$  reportándose para la CVF una  $r = -0.215$  (valor de  $p = 0.425$ ) y el FEV1  $-0.093$  ( $p = 0.731$ ). Para la PSAP la CVF tuvo una  $r = -0.608$  y un valor de  $p = 0.013$ , de igual manera con  $VEF_1$  con una  $r = -0.553$  y un valor de  $p = 0.026$ . La oximetría de pulso respirando aire ambiente fue de  $93.1 \pm 2.63\%$  nos dio un valor de  $r = -0.608$  ( $p = 0.013$ ).

Los hallazgos ecocardiográficos se resumen en la Tabla 2. Diecinueve pacientes (95%), tuvieron algún grado de hipertensión pulmonar con un promedio de  $34.3 \pm 6.2$  mmHg, 14 pacientes (70%) se catalogaron con hipertensión pulmonar leve por contar con cifras de presión pulmonar medidas por IT menor de 39 mmHg, 5 (25%) se estadificaron como hipertensión pulmonar moderada y no se encontró ningún paciente con cifras de presión pulmonar por arriba de 60 mmHg.

La función del ventrículo derecho medida a través del grosor de la pared libre del ventrículo derecho en milímetros (límite normal superior  $\leq 5$  mm) fue en promedio de  $5.6 \pm 1.68$  mm; en 12 (60%) se encontró un grosor de la pared libre mayor de 5 mm, considerándose por lo consiguiente HVD. El diámetro diastólico del ventrículo derecho

fue de  $22.35 \pm 6.44$  mm, el diámetro sistólico del ventrículo derecho con un promedio de  $15.37 \pm 4.36$  mm. Otros parámetros para el diagnóstico de la disfunción ventricular derecha fueron: la excursión sistólica de la válvula tricúspide (MAPSE) con valor normal menor de 10mm, se encontró por arriba de 10mm en el 100% de los pacientes, con un promedio de  $18.93 \pm 7.87$  cm/s la velocidad sistólica de la válvula tricúspide (TAPSE) cuyo valor de referencia es mayor de 20cm/s, se obtuvo un valor promedio de  $19.65 \pm 3.84$  cm/s, siete pacientes (35%) tuvieron una cifra menor al valor de referencia.

De los 12 pacientes catalogados con HVD dos no contaban con espirometría; 1 tenía  $VEF_1 > 80\%$  normal; 2 leves, 6 moderados y 1 grave. De los que presentaron HVD 1 tenía PFP normales con diámetro de la pared libre del VD 8.2mm, 2 leves (6.4 y 8mm), 5 moderados (6.2 – 8.7 mm), y un grave con un valor de 6.3mm. Al analizar la correlación de la HVD con las variables estudiadas, se encontró significancia solo con la Fracción de eyección con un valor de  $r = 0.498$  ( $p = 0.025$ ), la fracción de acortamiento con una  $r = 0.475$  ( $p = 0.034$ ).

En cuanto a la evaluación del ventrículo izquierdo, solo la correlación de Pearson entre la PSAP y el diámetro posterior del ventrículo izquierdo fue significativa con valor de  $r = 0.559$  ( $p = 0.01$ ).

El cultivo realizado dentro de los 2 meses previos a la evaluación, fue positivo para *Pseudomonas aeruginosa* en 13 pacientes (65%); no se aislaron cepas multiresistentes.

El número de exacerbaciones fue en promedio de 2 exacerbaciones por año por paciente y todas con aislamiento bacteriológico de *P. aeruginosa*. El tratamiento con ciprofloxacino a dosis de 30mg/kg/día fue ambulatorio en el 90% de los casos, el resto recibió manejo intravenoso con más de dos antibióticos antipseudomónicos. El número promedio de hospitalizaciones por año fue de 1.

Todos los niños recibían terapia respiratoria con Dnasa recombinante, suplementación de enzimas pancreáticas, y polivitaminas; 8 (40%), ingerían dieta polimérica de manera regular. Solo 2 de los pacientes usaban oxígeno suplementario

domiciliario (10%), uno las 24 horas del día y otro solamente por la noche. Solo 1 paciente recibía bimestralmente tobramicina inhalada. Dos pacientes recibían tratamiento con Sildenafil (10%) a dosis de 1mg/kg/dosis.

**Tabla 2. Hallazgos ecocardiográficos en 20 pacientes con fibrosis quística**

**N=20**

No	PSAP	MAPSE	TAPSE	PL VD	DD VD	DS VD	PP VI	DD VI	DS VI	FE	FA	REL AI/AO
1	41	19.0	17.0	4.8	15.2	10.1	8.0	30	20	64	32	0.83
2	35	24.2	22.0	4.7	23.0	16.0	7.1	64	22	69	44	1.0
3	30	16.6	16.0	3.7	23.0	13.0	14	42	26	74	36	1.4
4	30	12.4	20.0	3.9	28.0	24.0	7.0	22	12	70	40	1.1
5	30	45.0	19.0	3.4	26.0	16.0	7.0	28	18	65	35	1.0
6	30	13.4	22.0	3.0	30.0	22.0	7.8	37	30	69	38	1.1
7	35	25.0	23.0	4.9	25.0	15.0	7.2	35	23	68	41	1.0
8	32	17.0	19.0	3.5	31.0	18.0	6.9	35	25	72	37	0.89
9	41	15.0	19.0	6.2	32.0	18.0	15	35	15	87	40	0.9
10	39	13.0	16.0	6.7	17.5	11.0	10	23	12	85	47	1.29
11	45	22.0	21.0	6.9	31.0	21.0	12	55	32	71	39	1.0
12	30	18.0	20.0	5.4	14.5	9.00	6.5	55	22	72	40	1.27
13	20	16.0	22.0	8.0	17.0	15.2	6.8	31	17	78	45	1.4
14	36	30.0	30.0	3.7	21.0	9.00	10	20	14	71	33	1.0
15	30	11.0	11.3	8.0	21.0	15.5	5.6	47	26	82	44	0.93
16	30	15.0	23.0	8.2	19.0	16.5	5.9	48	32	70	39	1.1
17	38	13.0	16.0	6.4	15.3	13.0	6.5	30	19	70	41	1.21
18	39	13.0	16.0	6.7	17.5	11.0	10	23	12	85	47	1.29
19	45	22.0	21.0	6.9	31.0	21.0	12	55	32	71	39	1.0
20	30	18.0	20.0	5.4	14.5	9.00	6.5	55	22	72	40	1.27
*	34.30	18.9	19.67	5.52	22.63	15.17	8.59	38.50	21.55	73.25	39.85	1.10
**	6.23	7.87	3.85	1.67	6.25	4.57	2.76	13.30	6.76	6.62	4.15	0.17

\*Mediana ± \*\*DE. PSAP: Presión sistólica de la Arteria Pulmonar calculada por el método de Insuficiencia tricuspídea, MAPSE:

Excursión sistólica de la válvula tricúspide,

TAPSE velocidad sistólica de la válvula tricúspide,

PL: pared libre, VD: ventrículo derecho, DD: Diámetro diastólico, DS: Diámetro sistólico, PP: pared posterior, VI: Ventrículo izquierdo, FE: Fracción eyección, FA: Fracción acortamiento. Rel: relación AI: Aurícula izquierda, AO. Aorta.

## DISCUSION

En el presente estudio la prevalencia HVD fue de 60% y la de la HAP fue de 95%, ambas con valores mayores a lo reportado previamente, lo que manifiesta la alta frecuencia de esta complicación cardiovascular y la falta de su búsqueda intencionada. Resalta la falta de asociación entre la gravedad de la enfermedad y el grado de HVD e HAP. (34, 45, 47, 54, 55)

Si bien en la última década, la FQ ha tenido avances en cuanto al diagnóstico y terapéutica, aún existe poca información sobre sus complicaciones cardiovasculares.

Hay pocos estudios que evalúen la HVD y la HAP en FQ, la inmensa mayoría de los informes reportados en la literatura, son anecdóticos, o relacionados a morbimortalidad en pacientes postrasplantados de pulmón. (36, 43, 44, 51, 54, 55)

En relación a la prevalencia Ryland, Royce y cols observaron en autopsias de 40 corazones de pacientes menores de 20 años con FQ y enfermedad pulmonar avanzada, que el 27.5% no habían desarrollado HVD, cifras semejantes a nuestro estudio, en el cual el 60% de nuestros pacientes tenía incremento en el grosor de la pared libre del VD, de los cuales el 70% estaba catalogado como enfermedad pulmonar leve y solo uno con enfermedad pulmonar severa, en concordancia con lo reportado por diversos autores como Ryland, Ozcelik, Giachi, Belle-Van, Allen y cols, quienes observaron que la enfermedad pulmonar avanzada y la edad no necesariamente se relacionan con HVD, nosotros encontramos que en los pacientes catalogados con enfermedad pulmonar avanzada solo uno de ellos se asoció HVD y HAP, siendo la mayor incidencia de HVD en pacientes con enfermedad pulmonar leve. Numerosos autores, al igual que nosotros apoyamos la controversia de que la enfermedad pulmonar avanzada y la edad no necesariamente se relacionan con HVD. (31, 34, 40, 42, 49, 52)

Podolska y cols identificaron en 45 pacientes con FQ con edades entre 3 - 21 años, que el ventrículo derecho sufre alteraciones significativas con la progresión de la enfermedad reportando mayor prevalencia de HAP con un 84%. Rovedder y cols encontraron una prevalencia del 45% de HAP en pacientes estables mayores de 16 años.

En niños con FQ, Giachi y cols, encontraron ecocardiográficamente un porcentaje de 46.6% de HAP; valor menor al encontrado en nuestra serie, al igual que lo reportado en la única casuística realizada en nuestro medio, del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias de 1995 a 2008, cuyo análisis de 35 niños de 0.2 a 16 años mostró una frecuencia de HAP del 34.3% sin mencionar el estado del ventrículo derecho.<sup>(31, 40, 46, 54, 56)</sup>

En nuestro estudio, la mitad de los pacientes según la escala de Shwachman – Kulzycki estaba caracterizada como leve, a pesar de lo cual un alto porcentaje de pacientes presentó alteración tanto de la HVD, como de la PSAP, [r -0.488 (p= 0.029)], lo que se correlaciona con lo encontrado por Fraser y cols en cuyo estudio realizado en 18 adultos encontraron HAP solo en el 39% de los pacientes, mediante ecocardiograma doppler, por el método de la ingurgitación tricuspídea. Llama la atención que al igual que en nuestro estudio el grado de enfermedad pulmonar no se correlacionó con las mediciones de PSAP ni de diámetro del ventrículo derecho, ya que en este estudio, la mayoría de los pacientes cursaba con enfermedad pulmonar grave (FEV<sub>1</sub> 28±7%) y algunos con hipoxemia.<sup>(41)</sup>

En cuanto a la evaluación funcional pulmonar Rosenthal y cols, encontraron que el deterioro de las PFP en pacientes con FQ correlacionaba con valores anormales en la dimensión del VD en el 100% de los pacientes caracterizados como severos y 33% de los clasificados como normales. Este fenómeno no ocurrió en nuestra población ya que el 60% presentó HVD a pesar de que los valores espirométricos en aquellos pacientes que colaboraron en el estudio no estuvieron muy alterados a pesar de la severidad de la enfermedad en base a las PFP (31.2% leves; 50% moderados y 6.2% graves). En relación al diámetro del VD, no encontramos ninguna correlación con el grado de afectación de las PFP. Lo cual apoya lo antes propuesto por Rosenthal y Allen y cols que encontraron que la HVD y la HAP no se correlacionan con el grado de enfermedad, proponiendo que ambas entidades son resultado de la enfermedad pulmonar obstructiva que genera hipoxemia.

<sup>(36, 42)</sup>

Los pacientes de la presente serie de casos tuvieron una SP02 promedio dentro de lo normal (93.1±2.6 en reposo), lo que nos indica que los pacientes están compensados y por lo tanto la vasoconstricción pulmonar hipóxica no es uno de los factores participantes en estos pacientes en el grado de HVD, ni de la HAP, sin embargo es importante señalar

que no se realizó prueba de caminata para conocer el comportamiento de la SpO<sub>2</sub> durante el esfuerzo, así mismo desconocemos las saturaciones de los pacientes durante el sueño, por lo que en base a las recomendaciones actuales, la realización de la polisomnografía está indicada en la mayoría de ellos.

Rovedder y cols analizaron mediante regresión múltiple la influencia de las variables de puntuación clínica, VEF<sub>1</sub>, CVF, puntaje radiológico y SpO<sub>2</sub> en reposo ajustados por sexo y edad, encontró que la SpO<sub>2</sub> fue el mejor predictor de regurgitación tricuspídea, en nuestra muestra encontramos que solo el VEF<sub>1</sub> y la CVF tuvieron correlación con el grado de regurgitación tricuspídea.<sup>(54)</sup>

Lo anterior apoya la hipótesis de que existen otros factores que las propician, entre ellos se ha mencionado la participación de mutaciones específicas asociadas a HVD e HAP, polimorfismos específicos en población hispana, fenómeno por estudiar en la población mexicana.<sup>(57, 58)</sup>

A diferencia de otros autores, nosotros encontramos una alta frecuencia de HVD, pero más de HAP, y ninguna de las dos están relacionadas con la edad, lo que va en contra de lo reportado por Ionescu y Giacchi y cols quienes mencionan la presencia de disfunción diastólica subclínica y HAP, relacionada con la edad. Este último autor, refiere que la primera manifestación en la edad pediátrica es la elevación de la PSAP y en los adultos la disfunción ventricular.<sup>(31, 45)</sup>

De los factores relacionados con el desarrollo de HAP en estos pacientes, otro factor es infección crónica, el mecanismo fisiopatogénico involucrado es la disminución de la vasculatura periférica como resultado de la infección. En nuestra población se encontró aislamiento hasta en el 67%, por lo que pudiera ser un factor involucrado en la fisiopatogenia de estos pacientes.<sup>(31, 40, 54)</sup>

En nuestro trabajo se encontró como principal dato que la hipertensión pulmonar y la hipertrofia del ventrículo derecho son entidades subclínicas, las cuales deben de tenerse presentes con búsqueda periódica e intencionada en el paciente con FQ para ofrecer el tratamiento oportuno.

Este trabajo sustenta la necesidad de seguir a estos pacientes en un estudio cohorte para conocer el comportamiento cardiovascular y su morbiletalidad. Numerosos autores han descrito una menor sobrevida en los pacientes con FQ e HAP/HVD asociada en quienes el diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno han mejorado las condiciones de vida. (50, 51)

## CONCLUSIONES

La HP y la HVD son enfermedades subclínicas frecuentes en los pacientes con FQ atendidos en el Hospital de Pediatría del CMN SXXI.

El 50% de los pacientes contaba con enfermedad pulmonar leve y no se correlacionó con el grado de HVD e HAP encontrados.

La frecuencia de HAP en los pacientes estudiado fue de 95%, sin correlacionarse con el estadio clínico del paciente.

La frecuencia de HVD fue de 60%, de los pacientes, los cuales cursaban asintomáticos al momento del estudio.

El grado de enfermedad pulmonar no debe de guiar la solicitud de la valoración cardiológica ya que no se encontró correlación entre las variables ecocardiográficas y el estadio de la enfermedad.

El ecocardiograma doppler es un método seguro, no invasivo que deberá de realizarse en forma periódica y completa en la evaluación y seguimiento del paciente con FQ para el diagnóstico y tratamientos tempranos de la HVD e HAP.

El presente trabajo permite establecer líneas de investigación acerca del comportamiento cardiovascular como respuesta a la hipoxia, así mismo pone en juicio acerca de factores genéticos entre ellos la raza, que repercuten en la fisiopatológica de la enfermedad cardiovascular.

Los pacientes con FQ requieren seguimiento estrecho multidisciplinario para aumentar su calidad de vida y disminuir la comorbilidades inherentes a la patología.

## ANEXOS

### ANEXO 1. ESCALA DE SHWACHMAN – KULZYCKI (Modificada por Doershuk).

Puntos	Actividad general	Exploración física	Nutrición	Radiografía de tórax
25	Normal Tolerancia al ejercicio normal Desarrollo motor normal Personalidad normal Asistencia escolar normal	No tose Pulso y respiración normal No enfisema Auscultación normal No acropaquías	Peso y talla p25 Tono y masa muscular normal Grasa subcutánea normal Buen apetito Heces normales o casi Maduración sexual normal	No enfisema No aumento de trama No infiltrado o atelectasia
20	Ligera limitación a la actividad vigorosa Cansancio al final del día o tras ejercicio prolongado. Menos energético  Ocasionalmente irritable  Escolarización aceptable	Tos débil ocasional. Carraspera, pulso y respiración normal. Rudeza respiratoria Roncus o espiración prolongada ocasional y localizada No cargado de hombros Acropaquias positivas	Talla y peso p 10 Normal tono y masa musculares Ligera disminución de la grasa subcutánea Apetito normal Heces mas frecuentes y ligeramente anormales Leve retraso en la maduración sexual	Enfisema mínimo Ligero aumento de la trama broncovascular No atelectasias.
15	Descansa durante el día Se cansa tras el ejercicio Regular asistencia al colegio Moderadamente inactivo Ligero retraso motor Pasivo o irritable	Tos leve crónica no repetitiva al levantarse, después del ejercicio con el llanto u ocasionalmente por el día. No tos nocturna Leve aumento de la FC y FR Aumento del diámetro AP tórax. Roncus o sibilancias ocasionales, estertores gruesos localizados. Moderadamente cargado de hombros Acropaquias +/-	Talla y peso p 3 Peso menor que talla Regular tono y masa muscular Grasa subcutánea disminuida Falta de apetito Distensión abdominal ligera Heces anormales pero formadas Retraso de maduración sexual.	Enfisema moderado Aumento del diámetro AP Pulmón mas radiolucido. Aumento de la trama Atelectasias localizadas o parcheadas Condensación transitoria ocasional
10	Actividad física y tolerancia al ejercicio más limitadas Disnea tras ejercicio Moderado retraso motor Quisquilloso, irritable	Tos crónica frecuente repetitiva, productiva y rara vez paroxística Moderado aumento de FC y FR Enfisema moderado- grave, tórax deformado, estertores o roncus o sibilancias generalmente presentes y a menudo generalizadas Cargado de hombros, cabeza adelantada Acropaquias ++/++++	Talla y peso p 3 Peso menor que talla Escaso tono y masa muscular Grasa subcutánea disminuida marcada Poco apetito	Enfisema marcado Aumento diámetro AP Diafragmas deprimidos Silueta cardiaca pequeña
5	Severa limitación de la actividad física. Disnea, ortopnea Inactivo y confinado a cama o silla Marcado retraso motor Apático e irritable No puede ir al colegio Estertores finos generalizados, roncus, sibilancias y espiración audible. Pobre postura Acropaquias ++++. Cianosis	Tos severa paroxística frecuente y productiva emetizante y hemoptoica Tos nocturna Taquipnea y taquicardia. Severo tórax enfisematoso rígido. Prolapso rectal	Desnutrición Débil poca musculatura Ausencia grasa subcutánea Abdomen grande y globoso No ganancia pondoestatural Pérdida de peso Heces voluminosas y grasas	Cambios extensos Severo enfisema Atelectasia e infiltrado generalizado Quistes generalizados Bronquiectasias, abscesos Atelectasia lobar persistente.

Leve 75-100 Moderado 41-74 Grave 40 o meno



**ANEXO 2. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS**

**FIBROSIS QUISTICA**

NOMBRE: \_\_\_\_\_ F. NAC: \_\_\_\_\_ F. ULT VISITA: \_\_\_\_\_ FECHA: \_\_\_\_\_

EDAD: \_\_\_\_\_ EDAD DX: \_\_\_\_\_ SEXO: \_\_\_\_\_ PROC: \_\_\_\_\_ NO. HERMANOS: \_\_\_\_\_

**TABAQUISMO PASIVO**: SINO  O. PERS \_\_\_\_\_

**VACUNAS COMPLETAS**: SI  NO

**SINTOMAS**

DISNEA: DIURNA  NOCTURNA  SINTOMAS ASOC   
VIAS AEREAS SUPERIORES: RINORREA, OBST NASAL, EPISTAXIS  
DOLOR TORACICO: SI  NO

**TOS**: SI  NO  OCASIONAL  CONTINUA  EJERCICIO   
DIURNA  NOCTURNA

**ESPUTO**: SI  NO   
COLOR: AMARILLO  VERDOSAS  CAFÉ  OTROS: \_\_\_\_\_  
HEMOPTOICAS SI  NO   
CANTIDAD: FLUIDEZ

**SIBILANCIAS**: SI  NO  CONTINUA  EJERCICIO  DIURNA   
NOCTURNA

**TOLERANCIA AL EJERCICIO**: EXC  BUENA  POBRE

**TERAPIA RESPIRATORIA**:

B2: SI  NO  VECES/DIA \_\_\_\_\_  
MUCOLITICO: \_\_\_\_\_ DOSIS: \_\_\_\_\_  
ANTIINFLAMATORIOS: \_\_\_\_\_  
OXIGENO: \_\_\_\_\_  
ANTIBIOTICOS: \_\_\_\_\_

**EVACUACIONES**: NORMAL  FORMADA  PAST  ABUND   
GRASA  FLOTA   
DOLOR ABDOMINAL SI  NO  PROLAPSO: SI  NO   
NO. ENZIMAS PANCREATICAS: \_\_\_\_\_

**NUTRICION**

DIETA LIBRE  SUP SAL  KCAL \_\_\_\_\_  
VITAMINAS CONCENTRACION: D \_\_\_ A \_\_\_ C \_\_\_ K  
\_\_\_ E \_\_\_ TCM \_\_\_ OTROS \_\_\_\_\_

**SUEÑO**: ADECUADO  NO ADECUADO

**AREA PSICOSOCIAL**

SITUACION FAM: CONTENIDA  LIMITADA  CONFLICTIVA   
TIPO FAMILIA: NUCLEAR  CON DISRUPCION   
ESCOLARIDAD: INSERCIÓN  ADAPTACION  EXCLUSION   
SALUD MENTAL SI  NO

**EXAMEN FISICO**:

Sat O2: FiO2: \_\_\_\_\_  
PESO: \_\_\_\_\_ TALLA \_\_\_\_\_ T° \_\_\_\_\_ FR \_\_\_\_\_ rpm  
FC: \_\_\_\_\_ lpmP/T \_\_\_\_\_ P/E \_\_\_\_\_ Score Z P/T

**ASPECTO GENERAL**:

HIPOCRATISMO: SI  NO  1  2  3  4   
CIANOSISSI  NO  OJOS: NARIZ: \_\_\_\_\_  
POLIPOS: DIENTES: ADENOPATIAS: \_\_\_\_\_  
CORAZON: PIEL: HIGADO: BAZO \_\_\_\_\_  
DIAMETRO TORAX: AP \_\_\_ LAT \_\_\_ IT \_\_\_\_\_  
DIFICULTAD RESPIRATORIA: SI  NO  AN  RX  TIC   
AUSCULTACION: \_\_\_\_\_

**IMAGENOLOGIA**:

SPN: \_\_\_\_\_ BRASFIELD: \_\_\_\_\_ TC \_\_\_\_\_

**CARDIOLOGIA**:

ECCARDIOGRAMA: \_\_\_\_\_ PP \_\_\_\_\_

**PUNTAJE DE SHWACHMAN**

ACT GRAL \_\_\_\_\_ E.F \_\_\_\_\_ NUT \_\_\_\_\_ BRASF \_\_\_\_\_ TOTAL

**PRUEBAS DE FUNCION PULMONAR**

ESPIROMETRIA: VEF1 \_\_\_\_\_ % CVF \_\_\_\_\_ % VEF 25-75 \_\_\_\_\_ %  
GASOMETRIA: O2 \_\_\_\_\_ CO2 \_\_\_\_\_

**MICROBIOLOGIA**

CULTIVO: \_\_\_\_\_ FECHA \_\_\_\_\_  
AB/DOSIS: \_\_\_\_\_ VO IV DIAS \_\_\_\_\_  
DEIH: \_\_\_ INHALADO/DOSIS/DIAS \_\_\_\_\_  
AISLAMIENTO: \_\_\_\_\_  
SENSIBILIDAD: \_\_\_\_\_

**DRFQ**

CTG \_\_\_\_\_ - GLUCOSA SERICA \_\_\_\_\_  
INSULINA DOSIS \_\_\_\_\_

**OTROS**:

**ELABORO**:

## BIBLIOGRAFÍA

1. Astudillo P. Historia de la Fibrosis Quística. 2010;5:2-3.
2. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2005;352(19):1992-2001.
3. Salvatore D, Buzzetti R, Baldo E, Forneris MP, Lucidi V, Manunza D, et al. An overview of international literature from cystic fibrosis registries. Part 3. Disease incidence, genotype/phenotype correlation, microbiology, pregnancy, clinical complications, lung transplantation, and miscellanea. *J Cyst Fibros*. 2011;10(2):71-85.
4. Ratjen F, Döring G. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2003;361(9358):681-9.
5. Lay-Son G. Genética y fibrosis quística: Desde el gen CFTR a los factores modificadores. *Neum Ped*. 2010;5(1):4 - 9.
6. Lezana J, editor. Fibrosis Quística. Guías para el diagnóstico y tratamiento. Segunda ed. México, D.F.: Intersistemas; 2015.
7. Orozco L, Chávez M, Saldaña Y, Velázquez R, Carnevale A, González-del Angel A, et al. [Cystic fibrosis: molecular update and clinical implications]. *Rev Invest Clin*. 2006;58(2):139-52.
8. Yokoyama E, Lezana JL, Viguera-Villaseñor RM, Rojas-Castañeda J, Saldaña-Álvarez Y, Orozco L, et al. [Genotype-phenotype correlation in a sample of Mexican patients with cystic fibrosis]. *Rev Invest Clin*. 2013;65(6):491-9.
9. Orozco L, Salcedo M, Lezana JL, Chávez M, Valdez H, Moreno M, et al. Frequency of delta F508 in a Mexican sample of cystic fibrosis patients. *J Med Genet*. 1993;30(6):501-2.
10. Strausbaugh SD, Davis PB. Cystic fibrosis: a review of epidemiology and pathobiology. *Clin Chest Med*. 2007;28(2):279-88.
11. Vega L. CFTR: Más que un canal de cloro *Neum Ped*. 2010;5:10 - 4.
12. Kunzelmann K, Schreiber R. CFTR, a regulator of channels. *J Membr Biol*. 1999;168(1):1-8.
13. Kunzelmann K. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator and its function in epithelial transport. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*. 1999;137:1-70.
14. Reddy MM, Light MJ, Quinton PM. Activation of the epithelial Na<sup>+</sup> channel (ENaC) requires CFTR Cl<sup>-</sup> channel function. *Nature*. 1999;402(6759):301-4.
15. Castellani C, Southern KW, Brownlee K, Dankert Roelse J, Duff A, Farrell M, et al. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. *J Cyst Fibros*. 2009;8(3):153-73.
16. Sontag MK, Wright D, Beebe J, Accurso FJ, Sagel SD. A new cystic fibrosis newborn screening algorithm: IRT/IRT1 upward arrow/DNA. *J Pediatr*. 2009;155(5):618-22.
17. Gonska T, Ratjen F. Newborn screening for cystic fibrosis. *Expert Rev Respir Med*. 2015;9(5):619-31.
18. Salvatore D, Buzzetti R, Baldo E, Forneris MP, Lucidi V, Manunza D, et al. An overview of international literature from cystic fibrosis registries 2. Neonatal screening and nutrition/growth. *J Cyst Fibros*. 2010;9(2):75-83.
19. VanDevanter DR, Kahle JS, O'Sullivan AK, Sikirica S, Hodgkins PS. Cystic fibrosis in young children: A review of disease manifestation, progression, and response to early treatment. *J Cyst Fibros*. 2015.
20. Bush A. Diagnóstico de Fibrosis Quística: lo fácil, lo difícil, lo imposible. *Neum Ped*. 2010;5:15-22.
21. Gomez M. Protocolo diagnóstico y seguimiento de los pacientes con Fibrosis Quística. *An Pediatr*. 2009;71(3):250-64.

22. Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, Davis SD, Sadosky KA, Spear SL, et al. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2009;155(6 Suppl):S73-93.
23. LeGrys VA, Yankaskas JR, Quittell LM, Marshall BC, Mogayzel PJ, Foundation CF. Diagnostic sweat testing: the Cystic Fibrosis Foundation guidelines. *J Pediatr*. 2007;151(1):85-9.
24. Mishra A, Greaves R, Smith K, Carlin JB, Wootton A, Stirling R, et al. Diagnosis of cystic fibrosis by sweat testing: age-specific reference intervals. *J Pediatr*. 2008;153(6):758-63.
25. Amin R, Lam M, Dupuis A, Ratjen F. The effect of early *Pseudomonas aeruginosa* treatment on lung function in pediatric cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46(6):554-8.
26. Fauroux B, Hart N, Belfar S, Boulé M, Tillous-Borde I, Bonnet D, et al. *Burkholderia cepacia* is associated with pulmonary hypertension and increased mortality among cystic fibrosis patients. *J Clin Microbiol*. 2004;42(12):5537-41.
27. Lenney W. *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis is potentially serious, and more than merely a marker for disease severity. *Paediatr Respir Rev*. 2015;16 Suppl 1:35-6.
28. Ziegler B, Rovedder PM, Dalcin PeT, Menna-Barreto SS. Respiratory patterns in spirometric tests of adolescents and adults with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2009;35(9):854-9.
29. Bush A, Sly PD. Evolution of cystic fibrosis lung function in the early years. *Curr Opin Pulm Med*. 2015;21(6):602-8.
30. Cogen J, Emerson J, Sanders DB, Ren C, Schechter MS, Gibson RL, et al. Risk factors for lung function decline in a large cohort of young cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol*. 2015;50(8):763-70.
31. Giacchi V, Rotolo N, Amato B, Di Dio G, Betta P, La Rosa M, et al. Heart Involvement in Children and Adults with Cystic Fibrosis: Correlation with Pulmonary Indexes and Inflammation Markers. *Heart Lung Circ*. 2015;24(10):1002-10.
32. Siassi B, Moss AJ, Dooley RR. Clinical recognition of cor pulmonale in cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1971;78(5):794-805.
33. Moss AJ. The cardiovascular system in cystic fibrosis. *Pediatrics*. 1982;70(5):728-41.
34. ROYCE SW. Cor pulmonale in infancy and early childhood; report on 34 patients, with special reference to the occurrence of pulmonary heart disease in cystic fibrosis of the pancreas. *Pediatrics*. 1951;8(2):255-74.
35. GOLDRING RM, FISHMAN AP, TURINO GM, COHEN HI, DENNING CR, ANDERSEN DH. PULMONARY HYPERTENSION AND COR PULMONALE IN CYSTIC FIBROSIS OF THE PANCREAS. *J Pediatr*. 1964;65:501-24.
36. Rosenthal A, Tucker CR, Williams RG, Khaw KT, Strieder D, Shwachman H. Echocardiographic assessment of cor pulmonale in cystic fibrosis. *Pediatr Clin North Am*. 1976;23(2):327-44.
37. Stern RC, Borkat G, Hirschfeld SS, Boat TF, Matthews LW, Liebman J, et al. Heart failure in cystic fibrosis. Treatment and prognosis of cor pulmonale with failure of the right side of the heart. *Am J Dis Child*. 1980;134(3):267-72.
38. Burghuber OC, Salzer-Muhar U, Bergmann H, Götz M. Right ventricular performance and pulmonary haemodynamics in adolescent and adult patients with cystic fibrosis. *Eur J Pediatr*. 1988;148(3):187-92.
39. Gewitz M, Eshaghpour E, Holsclaw DS, Miller HA, Kawai N. Echocardiography in cystic fibrosis. *Am J Dis Child*. 1977;131(3):275-80.
40. Ryland D, Reid L. The pulmonary circulation in cystic fibrosis. *Thorax*. 1975;30(3):285-92.
41. Fraser KL, Tullis DE, Sasson Z, Hyland RH, Thornley KS, Hanly PJ. Pulmonary hypertension and cardiac function in adult cystic fibrosis: role of hypoxemia. *Chest*. 1999;115(5):1321-8.
42. Allen HD, Taussig LM, Gaines JA, Sahn DJ, Goldberg SJ. Echocardiographic profiles of the long-term cardiac changes in cystic fibrosis. *Chest*. 1979;75(4):428-33.
43. Bright-Thomas RJ, Ray SG, Webb AK. Pulmonary artery pressure in cystic fibrosis adults: characteristics, clinical correlates and long-term follow-up. *J Cyst Fibros*. 2012;11(6):532-8.
44. Bright-Thomas RJ, Webb AK. The heart in cystic fibrosis. *J R Soc Med*. 2002;95 Suppl 41:2-10.

45. Ionescu AA, Payne N, Obieta-Fresnedo I, Fraser AG, Shale DJ. Subclinical right ventricular dysfunction in cystic fibrosis. A study using tissue Doppler echocardiography. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(5):1212-8.
46. Podolska E, Pogorzelski A, Woś H. [Echocardiographic assessment of cor pulmonale in patients with cystic fibrosis]. *Wiad Lek.* 2006;59(3-4):208-13.
47. Baño-Rodrigo A, Salcedo-Posadas A, Villa-Asensi JR, Tamariz-Martel A, Lopez-Neyra A, Blanco-Iglesias E. Right ventricular dysfunction in adolescents with mild cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2012;11(4):274-80.
48. Manika K, Pitsiou GG, Boutou AK, Tsaoussis V, Chavouzis N, Antoniou M, et al. The Impact of Pulmonary Arterial Pressure on Exercise Capacity in Mild-to-Moderate Cystic Fibrosis: A Case Control Study. *Pulm Med.* 2012;2012:252345.
49. Ozcelik N, Shell R, Holtzlander M, Cua C. Decreased right ventricular function in healthy pediatric cystic fibrosis patients versus non-cystic fibrosis patients. *Pediatr Cardiol.* 2013;34(1):159-64.
50. Tonelli AR. Pulmonary hypertension survival effects and treatment options in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2013;19(6):652-61.
51. Venuta F, Tonelli AR, Anile M, Diso D, De Giacomo T, Ruberto F, et al. Pulmonary hypertension is associated with higher mortality in cystic fibrosis patients awaiting lung transplantation. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2012;53(6):817-20.
52. Belle-van Meerkerk G, Cramer MJ, Kwakkel-van Erp JM, Nugroho MA, Tahri S, de Valk HW, et al. Pulmonary hypertension is a mild comorbidity in end-stage cystic fibrosis patients. *J Heart Lung Transplant.* 2013;32(6):609-14.
53. Koelling TM, Dec GW, Ginns LC, Semigran MJ. Left ventricular diastolic function in patients with advanced cystic fibrosis. *Chest.* 2003;123(5):1488-94.
54. Rovedder PM, Ziegler B, Pinotti AF, Menna Barreto SS, Dalcin PeT. Prevalence of pulmonary hypertension evaluated by Doppler echocardiography in a population of adolescent and adult patients with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol.* 2008;34(2):83-90.
55. Tonelli AR, Fernandez-Bussy S, Lodhi S, Akindipe OA, Carrie RD, Hamilton K, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in end-stage cystic fibrosis and correlation with survival. *J Heart Lung Transplant.* 2010;29(8):865-72.
56. Vazquez K. Descripción clínica de pacientes con Fibrosis Quística en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, 1995-2008. *Rev Ins Nal Enf Resp Mex.* 2009;22(2):84-91.
57. Watts KD, Seshadri R, Sullivan C, McColley SA. Increased prevalence of risk factors for morbidity and mortality in the US Hispanic CF population. *Pediatr Pulmonol.* 2009;44(6):594-601.
58. Schechter MS. Nongenetic influences on cystic fibrosis outcomes. *Curr Opin Pulm Med.* 2011;17(6):448-54.