



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE PEDIATRÍA**

**SOBREVIDA EN PACIENTES CON FIBROSIS QUISTICA  
ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE NEUMOLOGIA PEDIATRICA  
DEL HOSPITAL DE PEDIATRIA DEL CMNO IMSS EN UN PERIODO  
DE 10 AÑOS**

Tesis para obtener el diploma de  
**NEUMOLOGIA PEDIATRICA**

**PRESENTA**

M.E. P. Omar Martin Medina Mendoza

**INVESTIGADOR RESPONSABLE**

M en C. Roberto Hernández Raygoza

Guadalajara, Jalisco 2020



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.

## **ALUMNO**

M.E.P. Medina Mendoza Omar Martin

Residente de 2° grado de la subespecialidad de Neumología Pediátrica

UMAE, Hospital de pediatría CMNO, IMSS

Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia

C.P. 44340, Guadalajara, Jalisco, México.

Matricula: 991443503

Teléfono: (044) 5513533972

Correo: drmedina515@gmail.com

## **INVESTIGADOR RESPONSABLE**

M en C Roberto Hernández Raygoza

Maestro en Ciencias Médicas, Médico Especialista en Neumología Pediátrica.

MNF Neumólogo

UMAE, Hospital de pediatría CMNO, IMSS

Belisario Domínguez No. 735 Col. Oblatos

C.P. 44340, Guadalajara, Jalisco, México.

Matricula: 11863331

Teléfono: (044)331442 4587

Correo: robertodr24@hotmail.com

## ABREVIATURAS

<b>ADN</b>	Acido desoxirribonucleico
<b>ARN</b>	Ácido ribonucleico
<b>CFTR</b>	Canal regulador de la conductancia transmembrana de la FQ
<b>FEV1</b>	Volumen espiratorio forzado en el primer segundo
<b>FQ</b>	Fibrosis quística
<b>F508del</b>	Delección de una fenilalanina en la posición 508

## INDICE

I.	Resumen	1
II.	Marco teórico	2
III.	Justificación	18
IV.	Planteamiento del problema	21
	• Pregunta de investigación	21
V.	Objetivos	22
	• Hipótesis	22
VI.	Material y métodos	23
	• Tipo de estudio y diseño	24
	• Universo y lugar de trabajo	24
	• Cálculo muestral	24
	• Criterios de selección	25
	• Variables del estudio	26
	• Definición de variables	26
	• Operacionalización de variables	29
	• Desarrollo de estudio y procedimientos	30
	• Procesamiento de datos y aspectos estadísticos	31
VII.	Aspectos éticos	33
VIII.	Recursos, financiamiento y factibilidad	34
IX.	Cronograma de actividades	36

X.	Resultados	<b>37</b>
XI.	Discusión	<b>44</b>
XII.	Conclusiones	<b>49</b>
XIII.	Referencias bibliográficas	<b>50</b>
XIV.	Anexos	<b>55</b>
•	1. Hoja recolectora de datos	<b>57</b>
•	2. Consentimiento bajo información	<b>58</b>
•	3. Carta de confidencialidad o aviso de privacidad	<b>59</b>

## I. RESUMEN

### **Título: SOBREVIDA EN PACIENTES CON FIBROSIS QUISTICA ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE NEUMOLOGIA PEDIATRICA DEL HOSPITAL DE PEDIATRIA DEL CMNO IMSS EN UN PERIODO DE 10 AÑOS**

**Introducción:** La fibrosis quística es una enfermedad hereditaria, monogénica, con afectación de las glándulas exocrinas del cuerpo, causada por mutaciones en el gen *CFTR*, tiene una herencia autosómica recesiva. La sobrevida reportada en países desarrollados es de 42 años, en países de Latinoamérica la sobrevida se reporta en 12 años. No existen registros de sobrevida en México. El objetivo de este estudio Analizar la sobrevida de pacientes con FQ atendidos en el servicio de Neumología Pediátrica del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente.

**Material y métodos:** Se realizó un análisis retrospectivo de los expedientes de pacientes con diagnóstico confirmado de fibrosis quística, se evaluaron 106 pacientes los cuales se agruparon en una cohorte del año 2008 al 2018. Se realizó estadística descriptiva, utilizó prueba de X<sup>2</sup> o prueba exacta de Fisher, prueba de *t* de student o U de Man Whitney. Se utilizó análisis de sobrevida de Kaplan-Meier para calcular la mediana de supervivencia. Para conocer el efecto de las variables de forma individual en la supervivencia se utilizó la prueba de logaritmo de rango (*Mantel-Cox*).

**Resultados:** Durante el periodo de estudio 41(39%) fallecieron y 65 (61%) se tomaron como censurados por continuar aún vivos o haber pedido seguimiento en consulta externa. El análisis de sobrevida de Kaplan Meier demostró una mediana de sobrevida de 15 años (IC95% 13.8-16.1). En el análisis de las variables observo significancia estadística edad al momento del diagnóstico < 6 meses ( $p= 0.001$ ), uso de oxígeno suplementario ( $p= 0.000$ ) y estado de nutrición ( $p= 0.018$ ).

**Conclusiones:** La mediana de sobrevida es de 15 años. Los factores de riesgo encontrados para disminución de la sobrevida es el diagnóstico antes de los 6 meses, así como la utilización de oxígeno suplementario. La sobrevida encontrada es similar al de países de Latinoamérica.

**Palabras clave:** Sobrevida, Fibrosis quística, mortalidad.

## II. MARCO TEORICO

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad hereditaria, monogénica, de afectación multisistémica, causada por mutaciones en el gen que codifica para la proteína que forma el canal regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (*CFTR*), tiene una herencia autosómica recesiva, afecta principalmente las glándulas exocrinas del cuerpo. <sup>1</sup>

### **Antecedentes y epidemiología**

Hace casi 80 años, la FQ se identificó como una enfermedad por Dorothy Andersen, ella describió la FQ del páncreas en 49 pacientes, trastorno que posteriormente lo asocio con la infección pulmonar y pérdida de sal durante una ola de calor en Nueva York. En 1959 Gibson y Cooke describieron la prueba de inducción del sudor mediante iontoforesis cuantitativa con pilocarpina y la titulación del cloro. En la década de los años 50s la esperanza de vida solo era de unos meses, en la actualidad la esperanza de vida llega más de 40 años en los países desarrollados<sup>2</sup>. En México y Latinoamérica hoy en día la supervivencia de un paciente con FQ es de 12 años, anteriormente en la década de los 90 la supervivencia era de 9 años en promedio y esto mejoro con el paso del tiempo gracias a con la aparición de nuevas terapias de tratamiento, así como mejora en las técnicas de seguimiento en estos pacientes. La incidencia a nivel mundial varia ampliamente en Europa central y Occidental se presenta 1 por cada 2000 a 2600 nacidos vivos, en nuestro país la incidencia es desconocida, aunque la Organización Mundial de la Salud (OMS)

estima que es de aproximadamente uno en 8,500 nacidos vivos.<sup>3</sup> A nivel mundial se estima que aproximadamente hay 70, 000 pacientes con FQ, aunque esta cifra realmente es subestimada ya que no en países de Latinoamérica, Asia y África no hay un adecuado registro. Uno de los cambios más dramáticos que han ocurrido en la actualidad es el crecimiento del grupo de población adulta de pacientes que con FQ, en 2014 se observó que aproximadamente del 53.7%- 59.7% de la población mundial de fibrosis quística se encuentra dentro de este grupo de edad y se estima que para el año 2025 el 75% de la población mundial con fibrosis quística se encontrara por encima de los 18 años. Las comparaciones internacionales de supervivencia de pacientes en países desarrollados varían considerablemente tal y como ocurre en estudios en los cuales se evalúan grandes centros de referencia de la enfermedad, en norte américa en el hospital pediátrico de Boston la media de edad de mortalidad es de 21 años comparado con el hospital pediátrico de Toronto donde es 30 años habiendo 9 años de diferencia, esto traduce la gran heterogeneidad que existe respecto a la supervivencia en todo el mundo. A pesar de las mejoras en la supervivencia, la mediana de edad de mortalidad global sigue siendo inferior a 30 años en la mayoría de los países del mundo.<sup>4,5</sup>

### **Genética y biología molecular**

El gen del *CFTR* se encuentra localizado en la región 31 del brazo largo del cromosoma 7, está compuesto por 230 kb de ADN, 27 exones y 27 intrones, transcribe para un ARN de 6.5 kb que codifica para una proteína de 1480 aminoácidos que se llama regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística.<sup>6</sup>

La fibrosis quística es una enfermedad que se trasmite con un carácter de herencia autosómica recesivo, de modo que un paciente portador es aquel que tiene un alelo de *CFTR* mutado y otro alelo normal, un paciente enfermo tiene los dos alelos del gen mutados, cuando dos individuos portadores procrean hijos, las posibilidades para cada embarazo serán, el 25% de heredar los dos alelos con el defecto en el gen *CFTR*, 25% de posibilidades de heredar los dos alelos no mutados y 50% de probabilidades de heredar un alelo mutado y un alelo normal.<sup>7</sup> Se han descrito más de 2000 mutaciones pero solamente se han reportado alrededor de 30 con una frecuencia mayor de 0.1%, siendo la más frecuente la delección de una fenilalanina en la posición 508 (delF508) con una frecuencia de hasta 66%, siguiendo en orden de frecuencia la G542X con 6.18%, del I507 con 2.4%, G551A 1.6%, N1303K 1.3%. Dependiendo del defecto molecular de las mutaciones de *CFTR* puede dar como resultado seis clases de defectos en la expresión de proteína *CFTR*: Clase I da como proteína funcional debido a la terminación prematura de los codones por lo tanto hay ausencia de la misma, clase II origina una alteración en el tráfico de *CFTR* causando defecto en el plegado de la proteína generando una degradación intracelular de la misma, otras mutaciones pueden resultar en expresión anómala de la de la función *CFTR* pero este se encuentra con cierta función como ocurre en la clase III con un defecto en la apertura del canal, clase IV conductancia del cloruro reducida, clase V síntesis reducida y clase VI en la que hay disminución de la estabilidad del *CFTR*.<sup>8,9</sup>

El *CFTR* es un péptido que funciona como un canal de cloro, dependiente de energía proveniente del hidrolisis de ATP, pertenece a la familia de proteínas

transportadoras de membrana, está formada por 2 dominios transmembrana TM1 y TM2 y dos dominios citoplasmáticos NBF1 y NBF2 que se unen al ATP, adicionalmente contienen un dominio regulador (R), que controlan la actividad del canal por medio de 9 sitios de fosforilación. Una vez que el dominio R se fosforila, el enlace ATP abre el canal CFTR y la hidrólisis del ATP lo cierran. Las alteraciones en este canal ocasiona una concentración anormal de iones, incluyendo una secreción disminuida de cloro hacia el fluido periciliar y las superficies glandulares, incremento de la reabsorción de sodio desde el fluido periciliar y las superficies glandulares, además una secreción inadecuada de bicarbonato, todo esto desencadena incremento de contenido sodio y cloro dentro de las células, así como incremento de la viscosidad del moco y secreciones por elevación de la osmolaridad del líquido periciliar y las secreciones de las glándulas exocrinas secundario disminución de contenido de agua en el mismo.<sup>10,11</sup>

### **Afectación pulmonar**

La patología de las vías respiratorias es la principal causa de morbimortalidad en los pacientes afectados por FQ. En los pulmones hay una acumulación de moco que compromete la luz de la vía aérea y contribuye a la obstrucción pulmonar, así mismo se genera inflamación e incapacidad de eliminar a los microorganismos. La enfermedad pulmonar comienza a temprana edad en la que hay desarrollo de bronquiectasias desde los primeros meses asociadas a concentraciones elevadas de elastasa de neutrófilos que en conjunto con otras enzimas son responsables de las lesiones pulmonares, las cuales son irreversibles. La ausencia de CFTR en la región apical genera la disminución de cloro y bicarbonato en la luz de la vía aérea,

disminuye la presencia de agua en el moco por lo tanto ocasiona una disfunción mucociliar. El aumento de la producción de moco y la presencia de bronquiectasias propicia la infección por bacterias como *S. aureus* y *H. influenzae* dando como resultado más daño e inflamación del pulmón, conforme la enfermedad progresa, los individuos se vuelven susceptibles a la infección por bacterias Gram negativas como *Pseudomonas aeruginosa* (PA) siendo la infección más predominante en los pacientes con fibrosis quística, hay otros tipos de bacterias Gram negativas que son cada vez más frecuentes encontrarlas como agentes causales de colonización e infección dentro de las cuales se encuentran *Stenotrophomonas maltophilia* y *Achromobacter spp.* *Burkholderia cepacia complex* estas últimas asociadas a incremento de la mortalidad.<sup>12,13</sup> Además las micobacterias no tuberculosas están aumentando su prevalencia cada vez más como *Mycobacterium abscessus* y *Mycobacterium avium-intracellulare* siendo estas últimas difíciles de tratar.<sup>14</sup> El alto nivel de transmisibilidad de muchos microorganismos que causan infección del pulmón en la FQ ha sido un problema preocupante durante los últimos tres décadas ya hay una fuerte evidencia de que organismos complejos como *B. cepacia*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* resistente a meticilina y *M. abscessus* se pueden transmitir del paciente a paciente, por infección cruzada y propagación nosocomial.<sup>15</sup> Las personas con fibrosis quística tienen exacerbaciones recurrentes de la enfermedad, las cuales están caracterizadas por episodios en que hay un aumento en los síntomas crónicos, particularmente tos y producción de esputo, mayor trabajo respiratorio, fatiga, tolerancia reducida al ejercicio, fiebre. Durante la exacerbación hay aumento en la carga bacteriana y los datos de laboratorios que se pueden encontrar destacan incremento de proteína C reactiva, elevación del recuento de

leucocitos, aumento de la elastasa de neutrófilos en el esputo, la pruebas de función pulmonar en especial el volumen espiratorio forzado durante el primer segundo (FEV1) disminuye y de acuerdo al porcentaje de disminución en comparación con un resultado previo a la exacerbación se atribuye un grado: leve: 5%, moderada 5-10% y severa >10%.<sup>16</sup>

Otras complicaciones pulmonares que pueden ocurrir son el neumotórax, el cual tiene una incidencia estimada entre 0.64%- 3.4%, los factores asociados para que este se presente es un FEV1 < 30%, insuficiencia pancreática, hemoptisis masiva, aspergilosis pulmonar alérgica, colonización con *Burkholderia cepacia* y *Pseudomonas aeruginosa*. Hasta el 9% de los pacientes con FQ pueden presentar hemoptisis en un periodo de 5 años 8, por lo general es de poco volumen, pero puede ser masiva y esta se define como una cantidad mayor de 8ml/kg/día o > 240 ml día o 100 ml por día por tres días, por lo regular ocurre en paciente mayores de 18 años, en caso de presentarse debe de realizarse embolización de la arteria bronquial. La prevalencia de rinosinusitis es de 32-65% y pólipos nasales del 25%, los senos paranasales son estructuras que pueden servir como reservorios de patógenos que pueden desencadenar infecciones pulmonares o exacerbaciones posteriores. Otras complicaciones graves que se pueden presentar y deben tomarse en cuenta son hipertensión pulmonar, Cor pulmonale y tromboembolismo pulmonar.<sup>17</sup>

## **Enfermedad pancreática y biliar en la fibrosis quística**

Las células epiteliales en el páncreas y los conductos biliares también están afectados por la disfunción de CFTR. La obstrucción de la mucosa de los conductos ocurre en etapa temprano desde el útero, tienen insuficiencia pancreática al nacer, asociándose a pacientes con mutaciones de clase I, II, III. Por el contrario, las personas con mutaciones clase IV, V o VI a menudo tienen suficiencia pancreática al nacer, aunque algunos desarrollan insuficiencia pancreática más tarde en vida. La FQ también está asociada con cirrosis biliar e hipertensión portal, aunque esto ocurre en menos de 10% de pacientes, cuando estas complicaciones están presentes debe ser considerado para el trasplante de hígado. Las complicaciones gastrointestinales que pueden presentar son ileo meconial la cual se presenta al nacimiento en un 10-15% de los pacientes, síndrome de obstrucción intestinal distal (DIOS) en un 10-47% el cual se asocia a eventos de deshidratación y terapia con remplazo enzimático pancreático, estreñimiento en un 40%, de los pacientes, reflujo gastroesofágico en 80%, así también tienen un riesgo mayor de presentar neoplasias gastrointestinales. <sup>18</sup>

Otra complicación relacionada a FQ es desarrollo de la diabetes mellitus el cual es un problema creciente ya que la sobrevida está incrementando, ocurre hasta 40% de los pacientes que llegan a la edad adulta y particularmente se presenta más en pacientes del sexo femenino. Esta complicación es causada por la deficiencia de insulina resultante de la destrucción de las células de los islotes pancreáticos, lo que provoca ausencia de insulina y por lo tanto deben ser tratados con dieta acorde a la patología y administración de insulina exógena. Así mismo estos pacientes que

desarrollan diabetes mellitus tienen todas las complicaciones microvasculares y macrovasculares, que desarrolla la población general con diabetes mellitus. <sup>19</sup>

La osteopenia es común en la fibrosis quística por lo que los pacientes con fibrosis quística deben tener una adecuada suplementación de calcio, vitamina D y realizar una adecuada actividad física. Si se desarrolla osteoporosis, hay un mayor riesgo de fractura y se recomienda la terapia con bifosfonatos.

Los pacientes del sexo masculino pueden tener infertilidad en 98% secundario a obstrucción de los conductos deferentes, también pueden presentar incontinencia urinaria de predominio en pacientes del sexo femenino. <sup>19</sup>

### **Diagnóstico**

En la actualidad se dispone de diagnóstico prenatal por medio de análisis de células de muestras de amniocentesis y de vellosidades coriales, se utiliza en parejas en las cuales se conocen como portadores y la finalidad es la interrupción temprana del embarazo en caso de que el feto presente la mutación en ambos alelos del gen. El cribado neonatal se implementó para la detección temprana de pacientes con esta patología con la finalidad de instaurar un tratamiento temprano para retrasar las complicaciones, este se realiza con la combinación de por lo menos dos pruebas, de los cuales hay varios protocolos los cuales combinan dos pruebas por lo menos. Todos los protocolos incluyen un tamizaje neonatal con la medición de la tripsina inmunoreactiva, el cual es un biomarcador exocrino del páncreas, que se incrementa sus niveles a las 48-72 horas de vida en pacientes con mutaciones del CFTR, pero hay otras que deben tomarse en cuenta y pueden desencadenar

elevación de la tripsina inmunoreactiva y disminuir su especificidad dentro de las cuales se encuentran; estrés perinatal, enfermedad crítica del recién nacido y alteraciones cromosómicas, en caso de resultar con niveles por encima del percentil 95, se deberá repetir una segunda prueba a las dos semanas y antes de los 30 días de vida, ya que muestras tomadas posterior a los 30 días de vida pierden validez. Otra técnica perfectamente establecida es la medición de cloruros en sudor, en donde la sudoración es estimulada por iontoforesis con pilocarpina, por medio del método de Gibson y Cooke, y se titulan las cifras de cloro contenidas en la muestra. Valores por arriba de 60 mmol/L hacen el diagnóstico, solo el 3.5% de los pacientes con diagnóstico de FQ tienen valores menos de 60 mmol / L y 1.2% tiene un valor de menos de 40 mmol/L. Los valores estandarizados para los cloruros en sudor son los siguientes: normal < 30 mmol/L, indeterminado 30-59 mmol/L y positivo: > 60 mmol/L. Aunque la medición de los cloruros en sudor es una prueba altamente sensible y específica hay condiciones que pueden llevar a valores falsos positivos tales como: anorexia nerviosa, dermatitis atópica, disfunción autonómica, displasia ectodérmica, fucosidosis, deficiencia de glucosa 6 fosfato, hipogammaglobulinemia, síndrome de Klinefelter, mucopolisacaridosis tipo 1, diabetes insípida nefrótica, pseudohipoaldosteronismo, hipotiroidismo no tratado, insuficiencia adrenal no tratada. La medición de elastasa fecal puede ser de utilidad en los fenotipos que cursan con insuficiencia pancreática con valores mayores a 200 mg/gr. de heces fecales, pero no se debe de utilizar en pacientes con suficiencia pancreática ya que puede dar falsos negativos. La medición de la diferencia del potencial de membrana nasal es otra prueba que se encuentra disponible es una prueba que es capaz de aislar la función CFTR, este se realiza la perfusión de

diferentes soluciones en concentraciones estandarizadas a través de la mucosa nasal y monitorización el de la diferencia del potencial transepitelial mediante una sonda con un electrodo, las soluciones utilizada son solución de cloruro cero y amilorida, isoproterenol, esta prueba tiene una excelente sensibilidad y especificad, pero en la actualidad tiene muchas limitaciones técnicas ya que hay poco personal capacitado para su realizacion.<sup>20</sup> La realización de estudios de biología molecular para la detección e identificación de mutaciones de CFTR son indispensables, dado que la tendencia en la actualidad es que el desarrollo de fármacos que estén dirigidos hacia cierto tipo de mutaciones. Los estudios de biología molecular pueden ser por medios de distintas técnicas en los cuales se debe establecer un panel de mutaciones que incluyan las más comunes el cual obligadamente debe incluir F508del y otras pocas mutaciones ya que solo 8 están por arriba del 1% de frecuencia, con esta metodología se cubriría la mayoría de las mutaciones ya que el resto son ultra raras, el segundo paso es la secuenciación de todo el gen de CFTR, siendo elegida metodología en caso de que se sospeche de deleciones o inserciones muy extensas. <sup>21</sup>

## **Tratamiento**

La enfermedad pulmonar en la fibrosis quística es resultado de la producción anormal de secreciones que ocasionan obstrucción crónica, infección, inflamación y destrucción del parénquima pulmonar, por lo tal el tratamiento debe ser dirigido para optimizar la función pulmonar, prevenir la progresión de la enfermedad y otras complicaciones. Dentro del tratamiento para mejorar el aclaramiento de las secreciones de la vía aérea se encuentra el uno nebulizado con salbutamol

nebulizado, alfa dornasa, fisioterapia pulmonar, así también debe incluirse la utilización de terapia con esteroides nebulizados para disminuir la inflamación a nivel de la vía aérea, en la actualidad se ha observado beneficio con la utilización de macrólidos como la azitromicina, por su efecto inmunomodulador.

Dentro del tratamiento antimicrobiano este debe de utilizarse de forma individualizada:

1.- terapia de erradicación en primo infección *Pseudomonas aeruginosa*:

-Colistina solución para inhalar 1 millón de unidades 2 veces al día por 28 días + Ciprofloxacino 20 mg/kg/día 2 veces al día 14 días.

-Tobramicina solución para inhalar 300 mg 2 veces al día por 28 días

-Aztreonam lisina solución para inhalar 75 mg 3 veces al día por 28 días.<sup>22</sup>

2.- Terapia de exacerbación aguda: Exacerbaciones por *Pseudomonas aeruginosa* deben tratarse vía intravenosa independientemente de su grado, administrándose esquema combinado a base de Betalactámico y Aminoglicosido con las siguientes combinaciones ceftazidima, imipenem, meropenem, piperacilina, ticarcilina y Cefepime más uno de los siguientes Amikacina, Tobramicina, Ciprofloxacino, Colistina. En caso de que se trate otro germen, la exacerbación sea leve y el paciente se encuentre estable deberá tratarse vía oral. Si se aísla *Staphylococcus aureus* metilcilino sensible: Dicloxacilina y cefazolina. *Staphylococcus aureus* metilcilino resistente iniciar Vancomicina o Linezolid. En caso de aislarse *Haemophilus influenzae* iniciar amoxicilina/ácido clavulánico o Cefotaxima.<sup>23</sup>

La insuficiencia pancreática se puede tratar con terapia de reemplazo enzimático pancreático, con enzimas que tienen como base de lipasa. Los regímenes de dosificación se deben individualizar en cada paciente pero se pueden utilizar las siguientes dosis; 1500-2500 UI/kg/por alimento, sin exceder las 10,000 UI/kg/día, otra forma de realizar el cálculo es 500-4000 (1800) UI de lipasa por cada gramo de grasa ingerida, en caso de refrigerios se utilizan de 500-1500 UI de lipasa por refrigerio y en pacientes alimentados exclusivamente con leche materna o fórmula láctea se recomienda 200-400 UI de lipasa por cada 120 ml de leche. Es importante considerar que dosis mayores de 10,000 pueden causar colonopatía fibrosante y obstrucción intestinal.<sup>24</sup>

En la actualidad hay una novedosa gama de tratamientos farmacológicos que están dirigidos a la modulación de la función de CFTR, estos fármacos están incluidos en tres grupos potenciadores, correctores, amplificadores y estabilizadores.

Los fármacos potenciadores muestran el avance más significativo dentro de este grupo se encuentra el ivacaftor el cual es eficaz en mutaciones tipo III y IV, ya se encuentra aprobado en pacientes mayores de 6 años y se ha visto que mejora sustancialmente la FEV1, hay disminución de la tasa de exacerbaciones después de su administración.

Los fármacos correctores Los correctores buscan restaurar el plegado normal de CFTR mal plegado permitiendo así su paso normal a través célula hasta la superficie la misma un ejemplo de ellos es Lumacaftor el cual como monoterapia no dio

buenos resultado, pero combinado con ivacaftor disminuyeron sustancialmente el número de exacerbaciones.

Hay otros agentes Ataluren promueve la lectura ribosómica de codones de terminación prematura que da como resultado la producción de un CFTR completo, pero aún no se ha encontrado un uso significativo. <sup>25, 26</sup>

### **Sobrevida en fibrosis quística**

Al hablar se sobrevida en pacientes con FQ se encuentran puntos extremos cuando se compara lo que sucede en países en desarrollo y en el mundo desarrollado, mostrando en estos últimos países cifras de sobrevida hasta la quinta década de la vida. Este gran avance en la sobrevida de pacientes con fibrosis quística se ha atribuido, entre otros, a diversos factores, entre los que se puede nombrar: existencia de centros especializados en fibrosis quística, disponibilidad y uso de antibióticos contra PA, mejor manejo nutricional incluyendo enzimas pancreáticas, uso de alfa dornasa recombinante y diagnóstico precoz con tamiz neonatal<sup>27</sup>.

Un centro especializado en FQ está integrado por un equipo multidisciplinario donde se dispone de evaluación y confirmación diagnóstica en recién nacidos con sospecha clínica o por tamiz neonatal de FQ, protocolos de tratamiento en diversas áreas donde se incluye el desarrollo de técnicas de colocación y cuidado de catéteres centrales y periféricos, uso de bombas de infusión, uso de antibióticos de acuerdo a los cultivos microbiológicos, tratamiento intensivo de la desnutrición con alimentación por gastrostomía, capacitación en fisioterapia pulmonar, manejo nebulizado con alfa dornasa, antibióticos nebulizados, apoyo de ventilación no

invasiva, desarrollo de un sistema estatal para manejo domiciliario y existencia de un centro de trasplante para derivar a los que así ya lo requieran. La implementación de estos centros especializados en países desarrollados ha generado el incremento de la calidad de vida en los pacientes con FQ, siendo estos cada vez más productivos para la sociedad e incrementando la supervivencia en estos pacientes<sup>27</sup>.

### **Sobrevivencia en Estados Unidos de América y Reino Unido**

La expectativa de vida de pacientes con FQ en los Estados Unidos de América se ha incrementado en las últimas 3 décadas, con un incremento en la edad de supervivencia de 27 en 1986 a 41 años en 2012<sup>28</sup>. Este incremento ha sido atribuido en parte al establecimiento regional de centros especializados en la atención de pacientes con FQ. Buu y cols<sup>28</sup> en 2016 publicaron un estudio de análisis de supervivencia entre 1991 y 2010 en el que compararon a pacientes con FQ hispanos y no hispanos que habitan en el estado de California en Estados Unidos de América. Se reportó un mayor incremento en la mortalidad en pacientes de origen hispano cuando eran comparados con NO-hispanos (9.1% vs 3.3%,  $p < 0.0001$ ). Dentro de los factores de riesgo asociados se encontraron: edad al diagnóstico mayor a 6 meses ( $p < 0.0001$ ). Ajustado al estado socioeconómico, factores de riesgo clínico (mutación genética, disminución en el FEV<sub>1</sub>) los pacientes hispanos tenían un incremento en la mortalidad mayor (HR 2.81 IC<sub>95%</sub> 1.70-4.43)<sup>28</sup>.

El reporte anual de pacientes con fibrosis quística en Reino Unido del 2017, reporta una supervivencia entre 2007-2011 de 43.5 años, existiendo diferencias de supervivencia

entre hombres y mujeres (47.1 años vs 40.1%  $p < 0.001$ ), reportando picos de mortalidad entre 20-23, 24-27, 28-31 años y 48-55 años<sup>29</sup>.

### **Sobrevida en Latinoamérica**

En Latinoamérica los factores asociados a una menor sobrevida en los pacientes con FQ se incluyen diferencias socio-económicas, acceso desigual a la salud, bajos presupuestos de salud y carencia de organizaciones focalizadas o centros especializados en pacientes con FQ, falta de tamiz neonatal para un diagnóstico oportuno, disponibilidad de los métodos diagnósticos, desconocimiento de los médicos de primer contacto sobre la enfermedad y secundariamente demora en la derivación de los pacientes. Otro punto al que se enfrenta Latinoamérica frente al aumento en la edad de sobrevida de los pacientes con FQ se refiere a la transferencia de estos pacientes a centros de adultos donde carecen de experiencia<sup>27</sup>.

En 1990 un estudio retrospectivo donde participaron 10 países de Latinoamérica, se describió que entre 1960 a 1989 la edad mediana al diagnóstico era de 3.72 años y la mediana de edad al fallecimiento de 6.6 años<sup>27</sup>. La media de sobrevida fue de 6.4 años en Brasil, 7.4 en Chile, y 11.3 en Argentina<sup>30</sup>.

En Lentini y cols<sup>27</sup> en 2014 publican la sobrevida de pacientes con FQ en un Hospital Pediátrico en la ciudad de Mendoza Argentina, bajo la hipótesis que la organización y tratamientos basados en las normas internacionales para el manejo de FQ utilizados en dicha unidad hospitalaria han incrementado la sobrevida en dicho centro observando un incremento significativo de la tasa de sobrevida a 10 años. El incremento de la mediana de edad fue de 4 años en 1985 a 12 años en 2008

( $p < 0.003$ ). Así mismo se describe un incremento en la función pulmonar al comparar pacientes del 2010 vs 2001 ( $p < 0.0005$ ). El análisis también muestra un descenso del FEV1 de 1.8% y del VEF25-75% de 2.4% por año. Se describe que el 50% de los pacientes se encontraban colonizados por PA y 20% con desnutrición (IMC  $< 10$ ). El 90% de los pacientes pertenecían a una clase social de bajos ingresos.

Para el 2009 Murillo-Guevara<sup>30</sup> y col describieron en un Hospital Pediátrico en Costa Rica un seguimiento de pacientes con diagnóstico de FQ a 10 años entre 1983 y 2003, en donde la edad media al momento del diagnóstico fue de 2 años y 7 meses, una mediana de hospitalizaciones de 6.2 por paciente (con un rango de 0 a 31), el 50% se encontraban colonizados por PA. La mediana de edad al momento del fallecimiento fue de 5 años 9 meses y una mediana de sobrevivencia de 11 años y 9 meses.

En un centro de atención a niños con FQ en Brasil, Oliviera y cols reportaron 3 variables independientes como predictores de un peor pronóstico en niños con FQ: edad al diagnóstico  $> 3$  meses (RR 13 IC 4-5-34, un puntaje de Shwachman en estudios de imagen  $< 70$  y peso al nacer  $< 3000$  gr. La combinación de estos 3 factores es indicativo de un peor pronóstico en pacientes con FQ<sup>31</sup>.

### **III. JUSTIFICACION**

#### **Magnitud**

La FQ es una de las enfermedades hereditarias más frecuentes, se estima que tiene una incidencia en México de 1 por cada 8500 nacidos vivos, la supervivencia promedio en Latinoamérica es de 12 años. En los últimos años la sobrevida de la FQ se ha incrementado a nivel mundial. En nuestro país con el paso del tiempo se están incrementando los recursos destinados a los programas de salud para diagnóstico y tratamiento de la fibrosis quística, por lo tanto, se espera que esta incremente con el paso de los años. Son muchos los factores que incrementan la morbi-mortalidad de la FQ, por lo que es importante identificar la sobrevida de este grupo de pacientes.

#### **Trascendencia**

La FQ es una enfermedad que tiene un gran impacto sobre la función respiratoria, siendo este uno de los problemas más grandes en los pacientes que padecen esta enfermedad siendo las enfermedades respiratorias las principales causas de mortalidad y morbilidad, afectando desde el nacimiento múltiples órganos y sistemas. Estudios realizados a nivel mundial indican que la sobrevida de en países desarrollados es de 43 años con la tendencia a ir incrementando y en países latinoamericanos en vías de desarrollo de 12 años de igual forma con tendencia de incrementar por los tratamientos disponibles en la actualidad. El mal control y la falta de apego al tratamiento respiratorio en este grupo de pacientes tiene impacto negativo sobre el desarrollo social, emocional y físico de los niños, ya que requieren

mayor número de hospitalizaciones por exacerbaciones e implica un mayor gasto en el sector salud. Hay un número limitado de estudios en Latinoamérica sobre la sobrevida de pacientes que padecen esta enfermedad. Por lo tanto, es imprescindible identificar cuál es la supervivencia de los pacientes de nuestra población pediátrica, con el objetivo de identificar cuáles son los factores relacionados desacuerdo lo reportado en otros estudios tanto nacionales como internacionales.

### **Vulnerabilidad**

Dificultad para localizar los expedientes en físico de los pacientes fallecidos con complicaciones de la fibrosis quística.

### **Factibilidad**

El desarrollo de este trabajo de investigación es factible ya que en la UMAE Hospital de Pediatría de CMNO el servicio de neumología es un centro de referencia desde hace más de 10 años para el tratamiento y seguimiento de FQ, que atiende a los derechohabientes del occidente del país. Así mismo, se cuenta con una clínica de fibrosis quística establecida hace 5 años, en donde se cuentan con registros de los pacientes atendidos en los últimos 10 años. No se requirió de financiamiento para la realización del estudio. Los datos se tomaron directamente de los expedientes clínicos a la hoja de recolección de datos y captados en un ordenador portátil, recursos fueron costeados por los investigadores.

## **Viabilidad**

La información requerida se tomo de los expedientes clínicos de los pacientes y se captaron en la hoja recolectora de datos identificados con un número secuencial y sin contemplar nombre, número de afiliación u otro dato que vulnere la privacidad y confidencialidad de los pacientes; por lo que no se requiere firma de consentimiento informado. El presente estudio cumple con los lineamientos en materia de investigación para las buenas prácticas de la investigación clínica de acuerdo a la normatividad vigente en el Instituto Mexicano del Seguro Social. El presente estudio se clasificó como una investigación sin riesgo (tipo 1).

#### **IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La Fibrosis quística es la enfermedad pulmonar congénita más frecuente en la edad pediátrica. Se ha estimado en México una incidencia de 1 por cada 8500 nacidos vivos. En los últimos años la sobrevida de pacientes con FQ se ha incrementado en Europa y Estados Unidos de América de 27 años en 1986 a 41 años en 2012. Han sido diversos los factores asociados al incremento de la sobrevida de estos pacientes como son la implementación de un tamizaje neonatal para diagnósticos tempranos, disponibilidad de medicamentos para uso hospitalario y domiciliario, implementación de protocolos de manejo, así como la existencia de centros de atención especializada en pacientes con FQ para una atención más integral, mejorando de esta forma el estado de nutrición, función pulmonar, calidad de vida y sobrevida en estos pacientes.

La sobrevida en México de pacientes con FQ en México no ha sido estimada. De acuerdo a los reportes más recientes de Latinoamérica entre 2009 y 2014, diversos países como Costa Rica, Argentina, Brasil y Chile han reportado una edad de sobrevida con una mediana de 12 años. Al analizar el comportamiento de la sobrevida y factores de riesgo asociados a la mortalidad en FQ en nuestra población, nos permitirá conocer el comportamiento de los pacientes con FQ en nuestro país y poder conocer las oportunidades que tenemos los neumólogos pediatras para la atención integral de estos pacientes.

#### **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la sobrevida de pacientes con fibrosis quística atendidos en el servicio de Neumología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente en Guadalajara Jalisco entre 2008 y 2018?

## V. OBJETIVOS

### **Objetivo General:**

Analizar la sobrevida de pacientes con fibrosis quística atendidos en el servicio de Neumología Pediátrica del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente en Guadalajara Jalisco entre 2008 y 2018.

### **Objetivos específicos:**

- Describir las características socio-demográficas de los pacientes con fibrosis quística.
- Describir la mediana de la edad de supervivencia a 5 años y 10 años en pacientes con fibrosis quística.
- Analizar factores de riesgo asociados a la sobrevida en pacientes con fibrosis quística: género, colonización bacteriana, edad al diagnóstico, estado de nutrición, tipo de mutación genética.
- Conocer las causas de muerte en pacientes con fibrosis quística.

## HIPOTESIS

### **Hipótesis de trabajo**

- La sobrevida de pacientes con fibrosis quística atendidos en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente en Guadalajara Jalisco entre 2008 y 2018 es igual a la reportada en países de Latinoamérica.
- La sobrevida de pacientes con fibrosis quística atendidos en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente en Guadalajara Jalisco entre 2008 y 2018 es menor a la reportada en Estados Unidos de Norteamérica y países de Europa.

## VI. MATERIAL Y METODOS

**Tipo y diseño:** Estudio transversal, retrospectivo, análisis de supervivencia.

**Universo:** Expedientes de pacientes con diagnóstico de fibrosis quística atendidos en el servicio de neumología pediátrica del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente en Guadalajara Jalisco entre los años 2008 y 2018.

**Tiempo del estudio:** 1º de enero 2008 a 31 de diciembre 2018.

**Calculo muestral:** Se incluyeron a todos expedientes de pacientes que tuvieron seguimiento por parte del servicio de neumología en el periodo comprendido entre 2008 y 2018, sin embargo, se realizó un cálculo de tamaño de muestra para “Estudios de análisis de sobrevida en un grupo”<sup>32</sup> con la finalidad de obtener un mínimo de expedientes de pacientes necesarios a estudiar y poder obtener conclusiones con valides y significancia estadística.

En donde:

$$E = \frac{2K}{(\ln TR)^2}$$

**E** = número de eventos que se requiere observar

**K** =  $(Z\alpha + Z\beta) = 10.5$  (se trabajará a dos colas, con nivel de confianza al 95% y un poder de 90%)

**lnTR** = logaritmo natural de la tasa de riesgo

**TR** =  $Sm_1/Sm_2$ . En donde  $Sm_1$  es el tiempo medio de supervivencia reportada o conocido en la población general (43 años) y  $Sm_2$  es el tiempo medio de supervivencia que esperamos en nuestro grupo de estudio (12 años).

No existen reportes de sobrevida de FQ en México. Existen diversas publicaciones en países de Latinoamérica en relación a la sobrevida en FQ, siendo muy similar entre ellos. El estudio argentino de Lentini et al<sup>27</sup>, describió

para el 2008 la mediana de sobrevida en 12 años, no existiendo diferencias significativas a la reportada en el resto de países de Latinoamérica (Costa Rica en 2003 de 11 años 9 meses, Brasil 12 años en 2002)<sup>27</sup>. El reporte de sobrevida de FQ del Reino unido de 2018<sup>29</sup> reporta una mediana de sobrevida de 32 años, siendo similar al reportado en estados unidos de América en 2012 de 30.5 años.

Al reemplazar los datos en la ecuación se puede determinar que se necesitan capturar por lo menos 13 expedientes de pacientes, y si consideramos un 20% de perdidas, se requiere un total de 16 expedientes de pacientes.

## **Criterios de selección**

### **Inclusión**

- Pacientes con diagnóstico confirmado de fibrosis quística que hayan sido atendidos en el servicio de neumología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente en Guadalajara Jalisco entre el 1º de enero 2008 a 31 de diciembre 2018, ya sea en consulta externa y/o hayan sido ingresados a para hospitalización.
- Que se cuenten con registros en expediente clínico electrónico de hospitalización y/o consulta externa.

### **No inclusión**

- Expedientes de pacientes que no cuenten por menos con dos valoraciones en un periodo de un año ya sea en consulta externa y/o hayan sido ingresados para hospitalización.
- Expediente clínico y/o electrónico incompleto que no permita el llenado de la hoja recolectora de datos en su totalidad.

## **Variables del estudio**

**Variable Dependiente:** Sobrevida.

**Variable Independiente:** Edad.

**Variables de confusión:** género, mutación genética, colonización bacteriana, estado de nutrición, edad al diagnóstico.

## **Definición de variables**

**Variable:** Edad.

**Definición conceptual:** Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo hasta la fecha de valoración.

**Definición operacional:** Tiempo transcurrido en años reportado al momento del cierre del estudio si aún permanece vivo o edad en años a la que falleció por causa directa de la fibrosis quística.

**Unidad de medición:** años

**Variable:** Sobrevida.

**Definición conceptual:** Medida epidemiológica que permite obtener un resumen para estimar el tiempo que ocurrencia de un fenómeno en un tiempo establecido y población determinada.

**Definición operacional:** Edad de los pacientes a la que permanecen vivos o la edad a la que mueren por causa directa de la enfermedad.

**Unidad de medición:** vivo/muerto.

**Variable:** Género.

**Definición conceptual:** Características biológicas que definen a un individuo como hombre o mujer.

**Definición operacional:** Género reportado en el expediente clínico como masculino/femenino.

**Unidad de medición:** masculino/femenino.

**Variable:** Colonización bacteriana

**Definición conceptual:** Es una asociación simbiótica entre un microorganismo y un hospedador, la cual puede ser de tipo comensal, mutualista y parasitaria.

**Definición operacional:** Aislamiento de un mismo microorganismo, el cual se detecta por medio pruebas 2 pruebas de cultivo de expectoración o de exudado faríngeo en pacientes con fibrosis quística, realizados durante el seguimiento del paciente en un periodo de 12 meses y separadas por un mes de diferencia.

**Unidad de medición:** No colonizado/si colonizado (especificar bacteria)

**Variable:** Mutación genética.

**Definición conceptual:** Es el cambio de una base purica o pirimidica en la secuencia de ADN de un ser vivo.

**Definición operacional:** Es el cambio en la secuencia del gen *CFTR* detectado por estudios de las mutaciones más frecuentes por medio de métodos de biología molecular el cual se realiza a los pacientes con FQ al momento del diagnóstico y se encuentra reportado en el expediente clínico.

**Unidad de medición:** F508del homocigótico (tiene identificado dos mutaciones F508del), F508del heterocigótico: (una mutación identificada es F508del y la otra es distinta o no determinada), Mutación desconocida: No se identificó en el estudio genético ninguna mutación genética.

**Variable:** Estado de nutrición.

**Definición conceptual:** Se entiende como la situación en la que se encuentra una persona en relación con la ingesta y adaptaciones fisiológicas que tienen lugar tras el ingreso de nutrientes.

**Definición operacional:** Se realiza por medio de la antropometría que incluye peso y longitud en niños menores de 2 años, peso y talla en niños mayores de 2 años, posteriormente se clasifica según la percentil o puntuación Z según las gráficas de la OMS y CDC

**Unidad de medición:** Eutrófico: P 15-P85 o Z score  $>-1$  y  $< +1$

Desnutrición: < P15 o Z score <-1

Sobrepeso: > P85 o Z score >+1.

**Variable:** Edad al diagnóstico.

**Definición conceptual:** Edad a la que el paciente se confirmó el diagnóstico definitivo de fibrosis quística por medio de un estudio genético en el que se demuestran dos mutaciones asociadas a la fibrosis quística y/o un examen que determina la disfunción del CFTR.

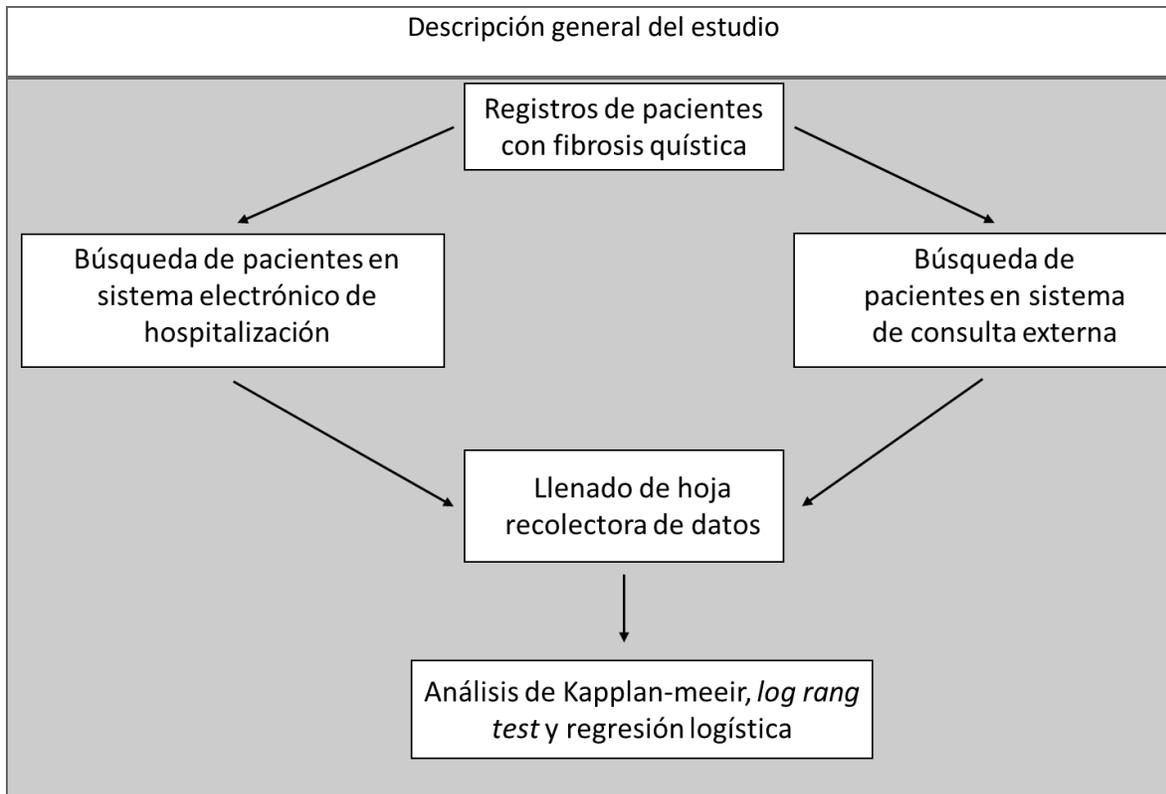
**Definición operacional:** Edad reportada en el expediente clínico del paciente a la que se confirmó el diagnóstico de fibrosis quística por medio de electrolitos en sudor y/o estudio genético.

**Unidad de medición:** < 6 meses/ > 6 meses.

### Cuadro de operacionalización de variables

Variable	Tipo de variable	Escala	Unidad de Medición	Definición operacional	Prueba estadística
<b>Edad</b>	Cuantitativa	Discreta	Años	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Mediana/rangos T de students/U de mann whitney
<b>Sobrevida</b>	Cualitativa	nominal	Vivo/ Muerto	Edad de los pacientes a la que permanecen vivos o la edad a la que mueren por causa directa de la enfermedad.	Frecuencias/porcentajes Chi2/exacta de fisher Kaplan-Meier Mantel-cox
<b>Género</b>	Cualitativa	Nominal	Masculino/ Femenino	Características biológicas que definen a un individuo como hombre o mujer	Frecuencias/porcentajes Chi2/exacta de fisher Kaplan-Meier Mantel-cox
<b>Colonización bacteriana</b>	Cualitativa	Nominal	No colonización  Si colonización: Pseudomonas a.  S. aureus  B.sepsia	Aislamiento de un mismo microorganismo en dos cultivos en un periodo de 12 meses	Frecuencias/porcentajes Chi2/exacta fisher Kaplan-Meier Mantel-cox
<b>Mutación genética</b>	Cualitativa	Nominal	F508del homocigótico  F508del heterocigótico  Desconocida/desconocida	Determinación de la mutación genética del CFTR del paciente.	Frecuencias/porcentajes Chi2/exacta fisher Kaplan-Meier Mantel-cox
<b>Estado de nutrición</b>	Cualitativa	Ordinal	Eutrófico  Desnutrición  Sobrepeso/obesidad	Percentil o puntuación Z a la que corresponda el paciente según las gráficas de la OMS y CDC	Frecuencias/porcentajes Chi2/exacta de fisher Kaplan-Meier Mantel-cox
<b>Edad al diagnóstico</b>	Cualitativa	Nominal	< 6 meses  > 6 meses	Edad a la que se confirmó el diagnóstico de FQ	Frecuencias/porcentaje Chi2/exacta de fisher Kaplan-Meier Mantel-cox

## Desarrollo del estudio y procedimientos



**Primera etapa:** El servicio de neumología pediátrica cuenta con registros de pacientes con FQ atendidos el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente IMSS desde 2006 hasta la actualidad. Se realizó un registro único de todos los expedientes de pacientes (a los que se otorgara un número secuencial) que han sido atendidos entre el 1ro de enero 2008 y 31 diciembre 2018.

**Segunda etapa:** Se realizó una búsqueda por nombre y/o número de afiliación de los expedientes de pacientes existentes en dicho registro único en el sistema electrónico de consulta externa (ECE) y/o expediente clínico electrónico para obtener los datos necesarios para el llenado de la hoja recolectora de datos.

**Tercera etapa:** Se elaboró una base de datos en el sistema SPSS®22 de las variables a analizar para realizar el análisis estadístico; posteriormente el análisis de los resultados y se obtuvieron las conclusiones.

## **Procesamiento de datos y aspectos estadísticos**

Se realizó estadística descriptiva; para las variables cualitativas se utilizó frecuencias y porcentajes, para las variables cuantitativas se utilizaron mediana y rangos. Para la comparación entre grupos en las variables nominales se utilizó prueba de Chi<sup>2</sup> o prueba exacta de Fisher según corresponde, para las variables cuantitativa prueba de *t* de student o U de Man Whitney según fue apropiado (para lo cual se utilizaron pruebas de normalidad e igualdad de varianza para determinar las características de la distribución de los datos: Kolmogorov smirnov/shapiro wilk y prueba de Levene). Se utilizó análisis de sobrevida de Kaplan-Meier para calcular la mediana de supervivencia e intervalo de confianza del 95% y curva de sobrevivencia de esta estimación. En un análisis univariado posterior se utilizó las variables de confusión utilizando la prueba de logaritmo de rango (*Mantel-Cox*) para conocer el efecto de las variables de forma individual en la supervivencia. Se realizó así mismo un análisis de riesgos proporcionados de Cox, primero de forma univariado con cada una de las variables para determinar el Hazard Ratio (HR) y posteriormente se realizó un análisis de regresión multivariado utilizando regresión de Cox, en donde se incluyeron las variables con significancia estadística del paso anterior para formar finalmente un modelo y conocer como en su conjunto afectan la sobrevida. Se utilizó el paquete estadístico SPSS®22. Se consideró un valor de  $p < 0.05$  como significancia estadística.

**Consideraciones:**

1. Para el análisis de supervivencia y realización de curvas de sobrevida se tomó en cuenta la variable dependiente (vivo o muerto).
2. Si con los datos obtenidos del paciente no se llegó al evento de interés al término del estudio o si se contó como un seguimiento parcial del mismo, dentro del análisis se le denominó como “dato censurado”.
3. Un paciente también se tomó como censurado si este no murió, es decir siguió vivo al 31 de diciembre del 2018, si murió por causa no relacionada con la fibrosis quística o si no fue posible su seguimiento durante el tiempo del estudio y se desconoce si continua vivo o muerto (perdida de seguimiento).

## **VII. ASPECTOS ÉTICOS**

El protocolo se sometió al Comité Local de Investigación y Ética en Investigación (CLIEIS) 1310 de la Unidad Médica de Alta especialidad Hospital de Gineco-Obstetricia del Centro Médico de Occidente IMSS, registro R-2019-1310-031.

El presente estudio no requirió de consentimiento informado al considerar que los datos se captaron del expediente clínico electrónico de los pacientes. Ninguno de los participantes se identificó por su nombre, número de afiliación u otro dato de identificación en la hoja recolectora de datos, en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y los datos relacionados con su privacidad serán manejados en forma anónima y confidencial.

El presente estudio cumple con las consideraciones formuladas en la declaración de Helsinki 2013 para los trabajos de investigación biomédica en sujetos humanos, además, se apegó a las consideraciones formuladas en la investigación para la salud de la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos y al instructivo para la operación de la comisión de investigación en correspondencia con el artículo 17, inciso 1, del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación y los lineamientos internacionales para las buenas prácticas de la investigación clínica y la normatividad vigente en el Instituto Mexicano del Seguro Social. El presente estudio se clasificó como una investigación con riesgo mínimo.

## VIII. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD

### **Materiales**

- Banco de datos de la clínica de fibrosis quística
- Hoja de recolección de datos
- Expedientes clínicos
- Computadora, impresora, hojas, bolígrafos.
- Software Microsoft Office de Windows 10 / lenovo (Word, Excel, Power Point)

### **Humanos**

- Tesista: M.E. P. Omar Martin Medina Mendoza Residente de segundo año de la Especialidad de Neumología Pediátrica en la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS.
- Director de tesis: M. en C. Roberto Hernández Raygoza. Maestro en Ciencias Médicas, Médico especialista en Neumología Pediátrica, profesor ayudante del servicio de Neumología Pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS.

## **Factibilidad**

El estudio es factible de realizarse ya que, en la UMAE, Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente, es un servicio con una población activa para los derechohabientes del occidente del país (Jalisco, Colima, Michoacán, Nayarit), lo que genera una gran afluencia de pacientes con fibrosis quística, que desde hace 5 años cuenta con una clínica neumológica para la atención de estos pacientes atendida por neumólogos pediatras. Se tienen bases de datos de pacientes atendidos en los últimos 10 años en el mismo servicio. Se cuenta con personal médico capacitado para la atención de estos pacientes (neumólogos pediatras). No se requerirá de aportación financiera dado que el coste será cubierto por los investigadores responsables de este estudio (hojas, papel, computadora personal con software para el análisis de datos).

## IX. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Enero 2019	Febrero 2019	Marzo 2019	Abril 2019	Mayo 2019	Junio 2019	Julio 2019	Agosto 2019	Sept 2019	Feb 2020
Revisión bibliográfica y elaboración del protocolo	X ✓	X ✓	X ✓							
Evaluación del Protocolo por el comité de investigación				X	X					
Recolección de datos						X	X			
Análisis de Resultados								X		
Redacción del manuscrito final									X	
Presentación de tesis										X

✓ Actividad realizada.

## X. RESULTADOS

Entre el 1ro de enero 2008 y 31 de diciembre 2019 han sido atendidos 111 pacientes con diagnóstico de fibrosis quística en el servicio de neumología del Hospital de pediatría del CMNO IMSS, de los cuales 106 expedientes de pacientes cumplieron con los criterios de inclusión. Hasta el 31 de diciembre 2018, 41 han fallecido y 57 pacientes continúan siendo atendidos de forma continua en la consulta externa de neumología de este hospital y 8 pacientes han sido de alta por edad y continúan todos vivos.

Por lo tanto, se considera que 41(39%) pacientes han presentado el evento de interés estudiado (defunción) y 65 (61%) han sido censurados en este caso por continuar aún vivos o haber pedido seguimiento en consulta externa.

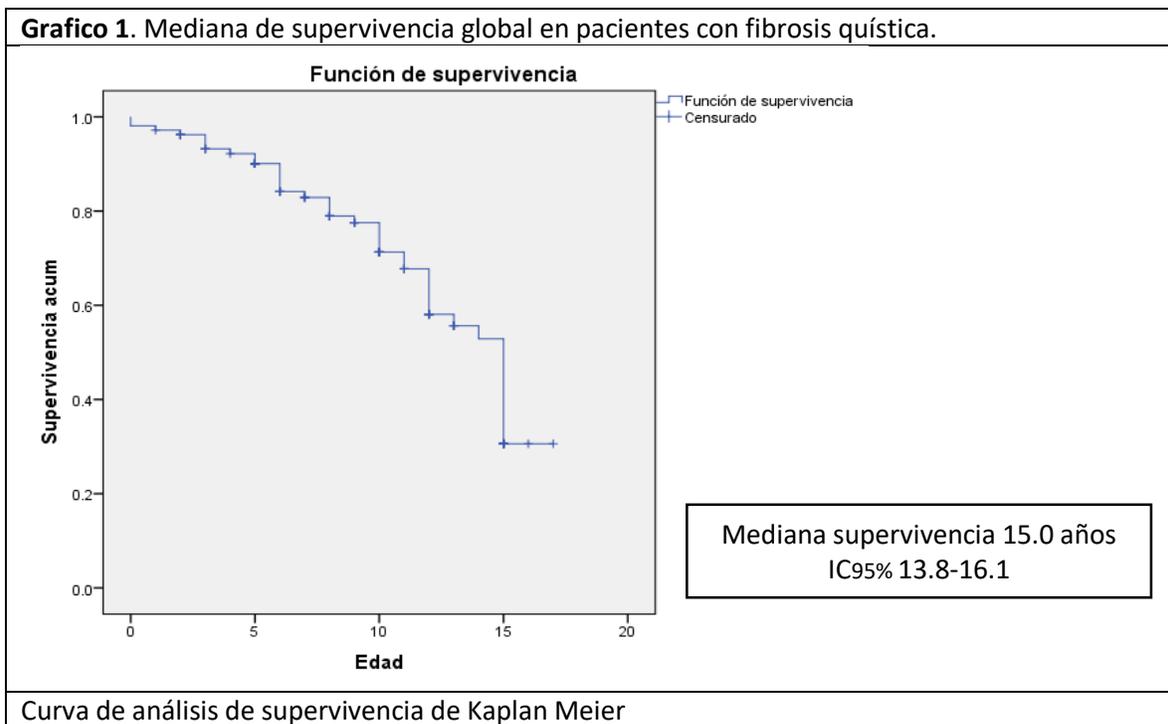
Las características generales de los expedientes de los pacientes estudiados se encuentran en el cuadro 1, donde se puede apreciar una diferencia estadística entre ambos grupos entre el uso de oxígeno suplementario ( $p= 0.000$ ), edad al diagnóstico ( $p= 0.03$ ), IMC ( $p= 0.02$ ), mutación F508del/F508del ( $p= 0.04$ ) y el estado de nutrición ( $p= 0.02$ ).

<b>Cuadro 1. Características generales y análisis univariado de pacientes con fibrosis quística enero 2008-Diciembre 2018</b>				
		Defunción 41 (39%)	Censurados 65 (61%)	Valor p
<b>Genero</b>	Femenino	23 (56%)	40 (61.5%)	0.6*
	Masculino	18 (44%)	25 (38.5%)	
<b>Edad al diagnóstico</b>	<6 meses	23 (56%)	23 (35%)	<b>0.03*</b> OR 2.3 IC95% 1.0-5.1
	>6 meses	18 (44%)	42 (65%)	
<b>Tipo de mutación</b>	F508del/F508del	17 (41%)	15 (23%)	0.06*
	X /F508del	11 (27%)	31 (48%)	
	X / X	13 (32%)	19 (29%)	
	F508del/F508del	17 (41%)	15 (23%)	<b>0.04*</b> OR 2.3 IC95% 1.0-5.5
	Otras	24 (59%)	50 (77%)	
<b>Uso de oxígeno suplementario</b>	- SI	26 (63%)	11 (17%)	<b>0.000*</b> OR 8.5 IC95% 3-21
	- NO	15 (37%)	54 (83%)	
<b>Colonización bacteriana</b>	Ninguna	2 (5%)	7 (11%)	0.4 <sup>##</sup>
	Si colonización	39 (95%)	58 (89%)	
	Pseudomonas A.	33 (80%)	43 (66%)	0.1 <sup>##</sup>
	Estafilococo A.	4 (10%)	15 (23%)	
	Klebiella P	1 (2.5%)	0	
	Serratia M.	1 (2.5%)	0	
	Otras	2 (5%)	7 (11%)	
<b>Somatometría</b>	Talla (cm)	118.5 ± 28.6	122.5 ± 24.6	0.4**
	Peso (kg)	18.0 (3-63)	21.5 (7.2-58)	0.2 <sup>#</sup>
	IMC	14.1 ± 3.3	15.6 ± 2.5	<b>0.02**</b>
<b>Estado de nutrición</b>	Sobrepeso	0	1 (1.5%)	0.06*
	Eutrófico	8 (19.6%)	27 (41.5%)	
	Desnutrido	32 (78%)	37 (57%)	
	Mal nutrido	8 (19.6%)	38	<b>0.02*</b> OR 2.8 IC95% 1.1-7.1
	Eutrófico	32 (78%)	27	
<b>Morbilidades</b>	SI	9 (22%)	10(15%)	0.4*
	NO	32 (78%)	55 (85%)	
	Hepatopatía	4 (10%)	3 (4.6%)	
	Diabetes asociada a FQ	2 (5%)	3 (4.6%)	

HAP	3 (7.3%)	0	0.1##
Pseudobacter	0	1 (1.5%)	
Colelitiasis	0	1 (1.5%)	
Epilepsia	0	1 (1.5%)	
Síndrome de DOOSE	0	1 (1.5%)	

\*Chi cuadrada  
\*\*prueba de t de student  
#U de Mann Whitney  
##Prueba exacta de fisher

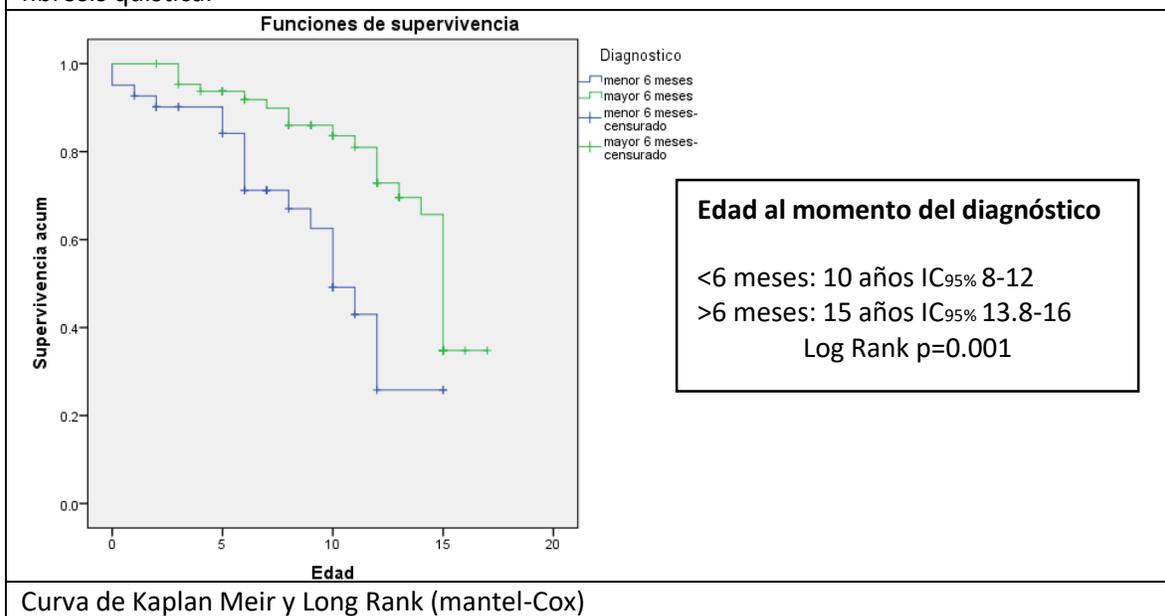
El análisis de sobrevivencia de Kaplan Meier demostró una mediana de sobrevivencia estimada de 15 años (IC95% 13.8-16.1) en los pacientes con fibrosis quística durante el periodo de estudio (grafico 1).



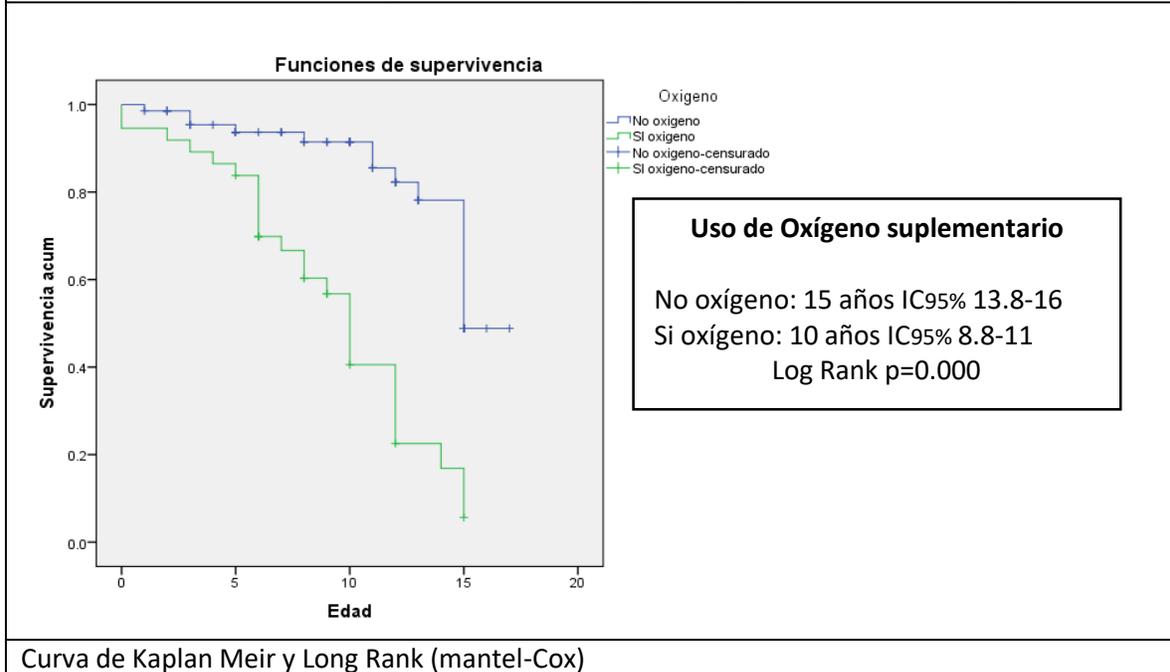
Se analizaron las variables de estudio consideradas como factores de riesgo asociados que pueden afectar la mediana de sobrevivencia en los pacientes con fibrosis quística (gráfico 2,3 y 4) utilizando la prueba de long-Rang (Mantel-Cox) observando

significancia estadística para las variables: edad al momento del diagnóstico < 6 meses ( $p= 0.001$ ), uso de oxígeno suplementario ( $p= 0.000$ ) y estado de nutrición ( $p= 0.018$ ) No se observó significancia estadística ( $p >0.05$ ) para las variables género, tipo de mutación genética, colonización bacteriana y comorbilidades asociadas a la fibrosis quística.

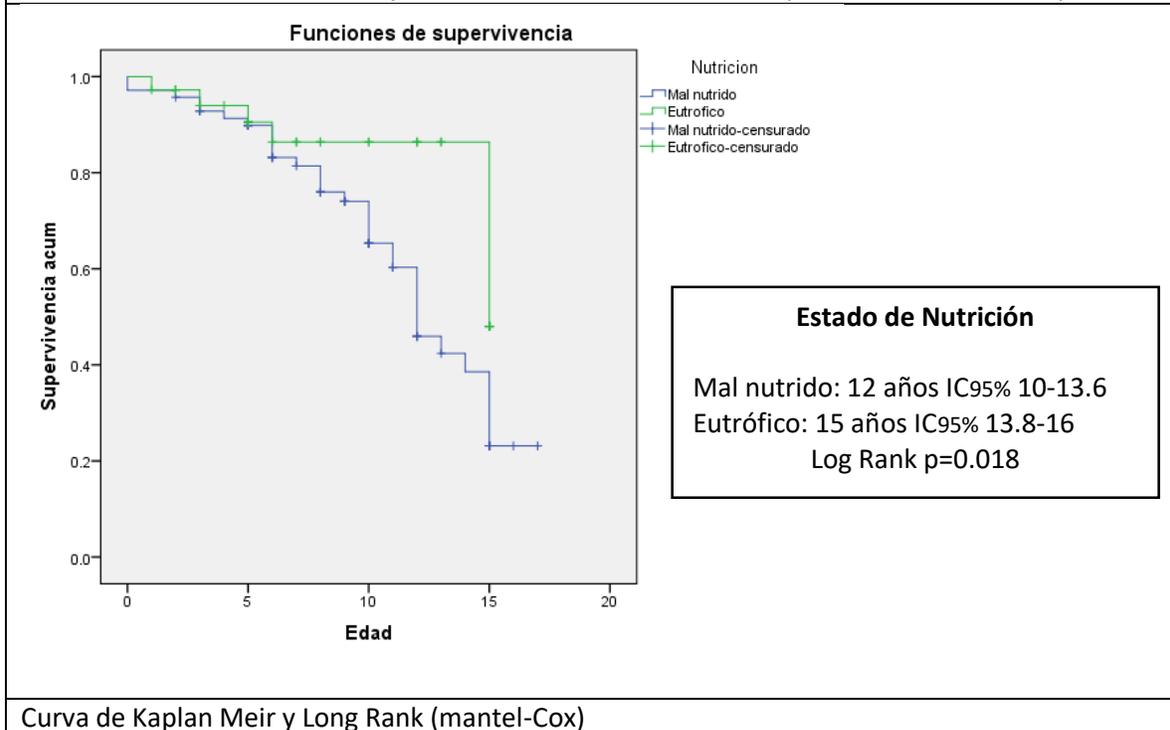
**Grafico 2.** Curva de sobrevivida ajustada a la edad al momento del diagnóstico en pacientes con fibrosis quística.



**Grafico 3.** Curva de sobrevida ajustada al uso de oxígeno en pacientes con fibrosis quística.



**Grafico 4.** Curva de sobrevida ajustada al estado de nutrición en pacientes con fibrosis quística.



Se realizó un análisis univariado (gráfico 5) del riesgo de morir utilizando el análisis de riesgos proporcionales de Cox (HR: Hazard Ratio) en donde se incluyeron todas las variables dicotómicas, encontrando significancia estadística para las variables: uso de oxígeno suplementario (p= 0.000, HR 4.6. IC95% 2.4-8.9), mal nutrido (p=0.03, HR 2.3, IC95% 1.0-5.1) y edad al diagnóstico < 6 meses (p=0.003, HR 2.6, IC95% 1.3-4.0).

**Grafico 5.** Análisis univariado *Hazard Ratio* e IC95% de variables asociadas con la mortalidad en fibrosis quística.

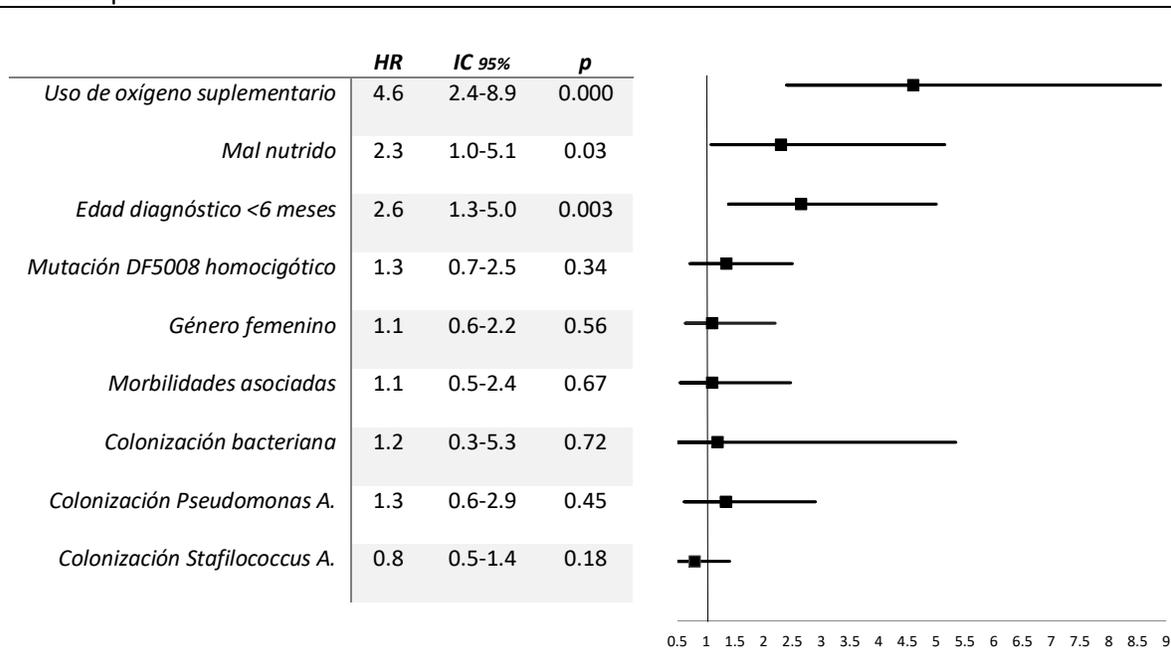


Gráfico de Forest plot y análisis univariado de riesgos proporcionales de Cox.

Finalmente se realizó un análisis de regresión multivariable de Cox incluyendo en el modelo las variables con significancia estadística, el cuál mostro ser significativo únicamente para las variables diagnóstico < de 6 meses ( $p= 0.05$ , HR 2.6, IC95% 1.3-5.1) y uso de oxígeno suplementario ( $p=0.000$ , HR 4.6, IC95% 2.2-9.5), no siendo significativo para la variable estado de nutrición (grafico 6).

**Grafico 6.** Regresión de Cox ajustada a variables: diagnóstico < 6 meses, uso de oxígeno suplementario y mal nutrido.

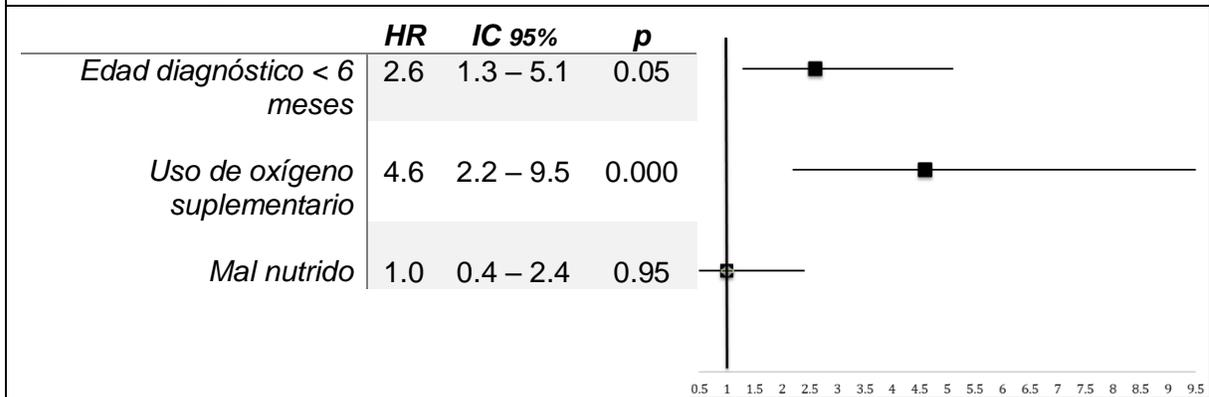


Gráfico de Forest plot y regresión de Cox

## XI. DISCUSION

En la época actual, en un mundo desarrollado en el cual existen importantes estrategias de tratamiento para mejorar la sobrevida de niños con Fibrosis Quística. La sobrevida reportada en EUA la edad mediana de 30.4 años según lo descrito en el reporte anual de datos de la fundación de Fibrosis Quística del 2018. En América Latina son pocos las bases de datos y estudios que analicen la sobrevida y los variables asociadas, de tal manera que es complicado realizar comparaciones con datos reportadas en EUA o Europa. No podemos hacer comparaciones con cifras nacionales de sobrevida en México ya que estos datos no se encuentran disponibles y no existen estudios sobre la sobrevida de la población con fibrosis quística y los factores asociadas a una menor o mayor sobrevida, es así que nuestro estudio es el primer y único al respecto en el país. En América Latina y México el peor pronóstico de la Fibrosis Quística puede ser atribuido a múltiples variables como lo son el diagnóstico tardío, falta de conocimiento apropiado de la enfermedad por los médicos de primer contacto y los pacientes, la falta y demora de envié a unidades especializadas para su tratamiento, poca accesibilidad y problemas de logística en los programas de tamizaje neonatal en muchas regiones y hospitales, dificultad en el acceso a los tratamientos actuales y un seguimiento deficiente.

En el presente estudio tuvimos una sobrevida con una mediana de edad de 15 años si lo comparamos con estudios de poblaciones latinoamericanas en los cuales tenemos resultados muy similares tal y como sucede estudio retrospectivo publicado en el 2014 en Chile Lentini E. y cols. (2014) reporta una mediana de edad de 12 años para el 2008, Murillo-Guevara (2009) en un Costa Rica reporta una mediana

de sobrevida de 11.9 años. Al compararlo con los reportes de países desarrollados los resultados son muy diferentes tal y como ocurre con el reporte anual del 2018 del registro de Fibrosis Quística del Reino Unido en el cual tienen una sobrevida con mediana de edad 32 años resultado muy similar con lo que descrito en el reporte anual de datos de la fundación de Fibrosis Quística del 2018 en EUA en el cual se tuvo una mediana de sobrevida de 30.4 años, ambos resultados de sobrevida se encuentran muy por encima a la sobrevida obtenida en nuestro estudio, estas importantes diferencias en resultados que hay entre el mundo desarrollado y el mundo en desarrollo pueden ser reducidas a través de la organización de las instituciones y el personal encargado del seguimiento para que se provea un mejor cuidado multidisciplinario a los pacientes, así también haciendo uso racional de normas internacionales de tratamiento, desarrollando la experiencia clínica, disponibilidad y facilitación para aplicación de tecnologías y tratamientos mejorando así la calidad de atención y la sobrevida de estos pacientes.

En el estudio las variables asociadas que tuvieron una significancia estadística en la sobrevida de los pacientes fueron: edad al momento del diagnóstico, uso de oxígeno suplementario y estado de nutrición.

Oliveira, M. (2002) reporto que la variable de edad del diagnóstico antes de los 6 meses en el momento del diagnóstico tiene relación significativa con la sobrevida lo cual concuerda con nuestros resultados ( $p=0.05$ ). Todo lo contrario sucede al analizar los resultados de Buu, M. y cols. (2016) en la cual no encontraron relación significativamente estadística ( $p=0.10$ ), esta diferencia puede ser debida que a diferencia de los países de Latinoamérica en EUA tienen un buen programa de

tamizaje y se detectan la gran mayoría de los pacientes dentro del primer mes de vida y se inicia manejo de forma temprana y lo que ocurre en nuestro país es que muchos de los pacientes que son diagnosticados antes de los 6 meses es por la presencia de un cuadro clínico sugerente de la enfermedad y no por tamizaje, eso traduce de mayor afectación pulmonar.

Buu, M. y cols. (2016) encontraron que hay una asociación de una menor sobrevida en los pacientes con desnutrición, siendo este resultado igual al encontrado en nuestro estudio en relación sobre una menor sobrevida y riesgo de incremento de mortalidad cuando se tiene desnutrición ( $p=0.02$ ), pero al realizar el análisis de regresión multivariable en nuestro estudio se ve que no hay una relación estadísticamente significativa ( $p=0.95$ ).

En el estudio de Buu, M. y cols. (2016) encontraron una relación significativa respecto al genotipo del paciente, esta variable no fue significativo en nuestro estudio ( $p=0.34$ ). Es bien conocido que ciertos Genotipos tienen una mayor afectación pulmonar e incremento de las comorbilidades, los cuales disminuyen la sobrevida, la no significancia en nuestro estudio puede ser posible ya que solo tenemos disponible el estudio molecular para detectar una sola mutación, contrario a lo que ocurre en países desarrollados en los cuales hay disponible una batería amplia de estudios moleculares para realizar la genotipificación y de esta forma hacer una mejor relación con las distintas variables que se estudian.

En este estudio se analizó la sobrevida que tienen los pacientes cuando utilizan oxígeno suplementario, encontrando que a la sobrevida fue menor cuando hay la

necesidad de utilizar oxígeno suplementario teniendo una significancia estadística ( $p=0.000$ ) con respecto a la mortalidad, no se encontraron estudios que tomaran en cuenta esta variable por lo cual no puede ser comparada con otros reportes. La asociación de un incremento de la mortalidad y disminución de la sobrevida cuando hay la necesidad de utilización de oxígeno suplementario es porque los pacientes cursan con mayor daño pulmonar, como ocurre en los países en desarrollo como el nuestro hay un menor acceso a los tratamientos actuales, así también otros factores que ocasionan una pobre adherencia del mismo y la poca familiarización de los médicos de primer contacto con este grupo de pacientes.

Harness CL y cols. (2014) realizaron un estudio en el que analizaron la sobrevida utilizando como una de las variables el género en dicho estudio encontraron que el género femenino tenía menor sobrevida ( $p=0.0001$ ) en comparación con el género masculino, en nuestro estudio el género no tuvo una relevancia estadística ( $p=0.6$ ), esta diferencia en los resultados en ambos estudios puede ser debida por que la sobrevida que reportan en el estudio de Harness CL. y cols. es notablemente mayor de 36 años para los hombres y 34 años para las mujeres, y esto permite analizar el impacto que tiene de las variables durante un periodo de tiempo más largo en comparación con nuestro estudio, uno de los factores asociados en la edad adulta la colonización bacteriana la cual es diferente entre ambos géneros según lo reportado en dicho estudio, dicho factor no se puede evaluar en nuestro estudio ya que la mediana de vida que tenemos es de 15 años para ambos géneros.

La colonización bacteriana es uno de los factores analizados en los estudios de sobrevida, dicha variable no ha tenido una relación estadística significativa, al igual que sucede en nuestro estudio.

## **XII. CONCLUSIONES**

1.-La mediana de sobrevida en pacientes con fibrosis quística atendidos en el servicio de neumología del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente en Guadalajara Jalisco entre 2008 y 2018 es de 15 años.

2.-Los factores de riesgo encontrados para disminución de la sobrevida en pacientes con fibrosis quística es el diagnóstico antes de los 6 meses, así como la utilización de oxígeno suplementario.

3.-La sobrevida de pacientes con fibrosis quística atendidos en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente en Guadalajara Jalisco entre 2008 y 2018 es similar e incluso un poco mayor a la reportada en países de Latinoamérica.

4.-La sobrevida encontrada en nuestro estudio es menor a la reportada en Estados Unidos de Norteamérica y países de Europa los cuales reportan una mediana de edad 30.5 y 32 años respectivamente.

### XIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.-Ratjen F, Bell S, Rowe M, Goss H, Quittner A, Bush A. Cystic fibrosis. Nature Reviews Disease Primers. 2015; 14: 1-19.
- 2.- Stuart J. Cystic fibrosis. The lancet. 2016; 388: 2519-2531.
- 3.-Yokoyama E, Lezana J, Viguera R, Rojas J, Saldaña Y, Orozco L. et al. Correlación genotipo-fenotipo en una muestra de pacientes mexicanos con fibrosis quística. Revista de Investigación Clínica. 2013; 65 (6):491-499.
- 4.- Stephenson A, Stanojevic S, Sykes J, Burgel P. The changing epidemiology and demography of cystic fibrosis. La Presse Médicale. 2017; 46(6): 87–95.
- 5.- Spoonhower K, Davis P. Epidemiology of Cystic Fibrosis. Clinics in Chest Medicine. 2016; 37 (1): 1–8.
6. - Gillen A. Harris A. Transcriptional regulation of CFTR gene expression. Front Biosci. 2012; 5: 87-92.
- 7.- Nussbaum R, McInnes R. Patrones de herencia monogénica. Thompson & Thompson. Genética En Medicina. Vol.1. 7ª ed. España. Elsevier. 2008. P. 115–149.
- 8.- Molina S, Hunt W. Cystic Fibrosis: An Overview of the Past, Present, and the Future. Sidhaye V, Koval M. Lung Epithelial Biology in the Pathogenesis of Pulmonary Disease. Vol.1. Elsevier. 2017. 219–249.

- 9.- Maiuri L, Raia V, Kroemer G. Strategies for the etiological therapy of cystic fibrosis. *Cell Death and Differentiation*. 2017; 24(11); 1825–1844.
- 10.- Liu F, Zhang Z, Csanady L, Gadsby D, Chen J. Molecular Structure of the Human CFTR Ion Channel. *Cell Journal*. 2017; 169: 85-95
- 11.- Callebaut I, Chong P, Forman J. CFTR structure. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2018; 17 (2); 4–8.
- 12.- Parkins M, Floto R. Emerging bacterial pathogens and changing concepts of bacterial pathogenesis in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*: 2015; 14: 293–304.
- 13.- Sherrard L, Tunney M. Elborn JS. Antimicrobial resistance in the respiratory microbiota of people with cystic fibrosis. *Lancet*. 2014; 384: 703–713.
- 14.- Martiniano S, Nick J, Daley C. Nontuberculous Mycobacterial Infections in Cystic Fibrosis. *Clinics in Chest Medicine*. 2016; 37(1): 83–96.
- 15.- West N, Beckett, V, Jain R, Sanders D, Nick J, Heltshe S. et, al. Standardized Treatment of Pulmonary Exacerbations (STOP) study: Physician treatment practices and outcomes for individuals with cystic fibrosis with pulmonary Exacerbations. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2018; 16(5): 600–606.
- 16.- McCourt F, O'Neill B, Logan I, Abbott J, Plant B, McCrum E, et, al. Indicators of pulmonary exacerbation in cystic fibrosis: A Delphi survey of patients and health professionals. *J Cyst Fibros*. 2015;14(1): 90–96.
- 17.- Bodewes F, Verkade H, Taminiau J, Borowitz D, Wilschanski M. Cystic fibrosis and the role of gastrointestinal outcome measures in the new era of therapeutic

CFTR modulation. Working group Cystic Fibrosis and Pancreatic Disease of the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). 2015; 14: 169–177.

18.-Ledder O, Haller W, Couper RT, Lewindon P, Oliver M. Cystic fibrosis: an update for clinicians. Hepatobiliary and pancreatic manifestations. J Gastroenterol Hepatol. 2015; 29:1954–1962.

19.- Ronan N, Elborn J, Plant B. Current and emerging comorbidities in cystic fibrosis. La Presse Medicale. 2017; 46(6):125–138

20.- Brewington J., Clancy J., (2016). Diagnostic Testing in Cystic Fibrosis. Clin Chest Med. 2016; 37: 31–46.

21.- Boeck K, Vermeulen F, Dupont L. The diagnosis of cystic fibrosis Cystic Fibrosis. La Presse Médicale. 2017; 46: 97–108.

22.- Ratjen F, Munck A, Kho P, Angyalosi G. Treatment of early Pseudomonas aeruginosa infection in patients with cystic fibrosis: The ELITE trial. Thorax. 2010; 65: 286-291.

23.- Fielbaum O. Manejo actual de la fibrosis quística. REV. MED. CLIN. CONDES. 2017; 28 (1): 60-71.

24.- Woestenenk J, Vander Ent, C, Houwen R. Pancreatic Enzyme Replacement Therapy and Coefficient of Fat Absorption in Children and Adolescents With Cystic Fibrosis. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2015; 61(3): 355–360.

- 25.- Haq I, Parameswaran C, Abidin N, Socas A, Gonzalez A, Gardner A, et, al. Modulator therapies for cystic fibrosis. *Paediatrics and Child Health*; 2019; 29 (4) 151-157.
- 26.- Taylor J, Jain M, Barto T, Haddad T, Atkinson J, Tian S. et, al. Lumacaftor/ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced lung disease homozygous for F508del-CFTR. *Journal of Cystic Fibrosis*. 2018; 17(2): 228–235.
- 27.- Lentini E, Lopez-Millan A, Lores AM, Pesciullesi MR, Ituarte LA, Viera T. Fibrosis quística. Aumento de la sobrevida en un centro especializado a 10 años de seguimiento. *Rev Chil Pediatr*. 2014; 85(3): 281-287.
- 28.- Buu MC, Sanders LM, Mayo JA, Milla CE, Wise PH. Assessing Differences in Mortality Rates and Risk Factors Between Hispanic and Non-Hispanic Patients With Cystic Fibrosis in California. *Chest*. 2016; 149(2): 380-389.
- 29.- Cystic Fibrosis. Strength in numbers. UK Cystic Fibrosis Registry, Annual data Report 2018;1: 1-80.
- 30.- Murillo C, Gutierrez Sch. Expresión fenotípica en pacientes con fibrosis quística. *Acta Pediatr Costarric*. 2009; 21(1):26-32.
- 31.- Oliviera MC, Reis FJ, Oliviera EA, Colosimo EA, Monteiro AP, Penna FJ. Prognostic factors in cystic fibrosis in a single center in Brazil: A survival analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2002;34(1):3-10.
- 32.- Velasco-Rodríguez, V. M., Martínez-Ordaz, V. A., Roiz-Hernández, J., Huazano-García, F., & Nieves-Rentería, A. Muestreo y tamaño de muestra. Una

guía práctica para personal de salud que realiza investigación. México: e-libro. Net;  
2003.p. 51-54.

## XIV.ANEXOS

### Anexo 1. Hoja recolectora de datos

**“Sobrevida en pacientes con fibrosis quística atendidos en el servicio de neumología pediátrica del hospital de pediatría del CMNO IMSS en un periodo de 10 años”**

Fecha de llenado: \_\_\_\_\_

Número consecutivo: \_\_\_\_\_

Género:	Masculino ____ Femenino ____
Edad al momento del estudio vivo:	_____ años
Edad al momento de la muerte:	_____ años
• Causa de la defunción:	_____
Colonización bacteriana:	SI ____ NO ____
Especifique:	_____
Estado de nutrición:	Eutrofico: _____ Desnutrido: _____ Sobrepeso/obesidad: _____
Tipo de mutación:	F508del homocigotico _____ F508 heterocigotico _____ Otra mutación: _____
Edad al diagnóstico:	< 6 meses _____ <6 meses _____

Motivo de la censura:	_____
-----------------------	-------

Observaciones:

---

---

Elaboró: \_\_\_\_\_

## **Anexo 2. Consentimiento informado**

No se requiere firma de consentimiento informado, al expresar que los datos serán tomados del expediente clínico y/o electrónico del paciente. Ninguno de los participantes podrá ser identificado por su nombre en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y los datos relacionados con su privacidad serán manejados en forma anónima y confidencial. El presente estudio se clasificó como una investigación con riesgo mínimo.

### Anexo 3. Carta de Confidencialidad

#### (Aviso de privacidad)

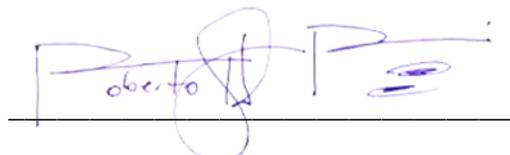
Guadalajara, Jalisco a 23 de abril 2019

El C. Med. Esp. Roberto Hernández Raygoza y el C. Esp. Omar Martin Medina Mendoza autores del proyecto titulado **“Sobrevida en pacientes con fibrosis quística atendidos en el servicio de neumología pediátrica del hospital de pediatría del CMNO IMSS en un periodo de 10 años”** con domicilio ubicado en Av. Belisario Domínguez No. 735, Colonia Independencia. C. P 44340. Guadalajara, Jalisco; a 23 de abril 2019, me comprometo a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, directivas, directrices, circulares, contratos, convenios, instructivos, notas, memorandos, archivos físicos y/o electrónicos, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información que documente el ejercicio de las facultades para la evaluación de los protocolos de investigación, a que tenga acceso en mi carácter investigador responsable, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en el ejercicio de mis funciones como investigador responsable.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se estará acorde a la sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal del Estado de Jalisco, a la Ley Federal de

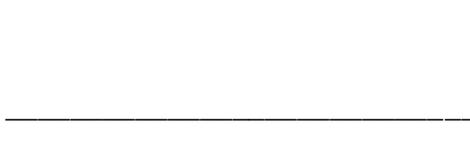
Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, y demás disposiciones aplicables en la materia.

Acepto



Med. Esp. Roberto Hernández Raygoza

Acepto



Med. Esp. Omar M. Medina Mendoza



**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PROYECTO DE INVESTIGACION**

Yo \_\_\_\_\_, padre o tutor de: \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ años de edad, acepto de manera voluntaria que se le incluya como sujeto de estudio en el proyecto de investigación denominado: **“Sobrevida en pacientes con fibrosis quística atendidos en el servicio de neumología pediátrica del hospital de pediatría del CMNO IMSS en un periodo de 10 años”** luego de haber conocido y comprendido en su totalidad, la información sobre dicho proyecto, riesgos si los hubiera y beneficios directos e indirectos de mi participación en el estudio, y en el entendido de que:

- No habrá ninguna sanción para mí en caso de no aceptar la invitación.
- Puedo retirarme del proyecto si lo considero conveniente a mis intereses, aun cuando el investigador responsable no lo solicite; pudiendo si así lo deseo, recuperar toda la información obtenida de mi participación.
- No haré ningún gasto, ni recibiré remuneración alguna por la participación en el estudio.
- Se guardará estricta confidencialidad sobre los datos obtenidos producto de mi participación, con un número de clave que ocultará mi identidad.
- Puedo solicitar, en el transcurso del estudio información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del padre o tutor del participante:

TESTIGO 1

TESTIGO 2

Nombre: \_\_\_\_\_ Nombre: \_\_\_\_\_

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



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud **1310**.  
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA, CENTRO MEDICO NACIONAL OCCIDENTE LIC. IGNACIO GARCIA  
TELLEZ, GUADALAJARA, JALISCO

Registro COFEPRIS 17 CI 14 039 020  
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 14 CEI 011 2017082

FECHA Martes, 25 de junio de 2019

**M.E. Roberto Hernández Raygoza**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **SOBREVIDA EN PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA ATENDIDOS EN EL SERVICIO DE NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA DEL HOSPITAL DE PEDIATRÍA DEL CMNO IMSS EN UN PERÍODO DE 10 AÑOS** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, 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 P R O B A D O**.

Número de Registro Institucional

R-2019-1310-031

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

  
**Dr. CARLOS EDUARDO PEREZ AVILA**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 1310

[Imprimir](#)

**IMSS**  
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL