



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA**

**HOSPITAL PARA EL NIÑO POBLANO**

**TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA**

**“PREVALENCIA DE EXACERBACIONES EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS  
CON FIBROSIS QUÍSTICA EN EL HOSPITAL PARA EL NIÑO POBLANO  
ENTRE JUNIO DEL 2015 A JUNIO DEL 2020”**

**PRESENTA:**

**DRA ALEJANDRA SILVA HERNÁNDEZ**

**ASESOR EXPERTO**

**DRA. YOLANDA ROXANA RODRIGUEZ ZAVALA**

**ASESOR METODOLÓGICO:**

**DR. FROYLAN EDUARDO HERNÁNDEZ LARA GONZALEZ**

**CVU CONACYT: 1195360**

**PUEBLA, PUE. ENERO 2022**

## Tabla de contenido

1.1 ANTECEDENTES GENERALES .....	5
ANTECEDENTES HISTORICOS. ....	5
MANIFESTACIONES CLINICAS.....	9
1.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS.....	11
CRIBADO NEONATAL.....	11
ESTADO NUTRICIONAL.....	12
EXACERBACIONES PULMONARES .....	12
TRATAMIENTO EN EXACERBACION PULMONAR.....	16
BIOMARCADORES EN FIBROSIS QUISTICA .....	17
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	18
3. JUSTIFICACIÓN .....	20
4. OBJETIVO .....	21
4.1 OBJETIVO GENERAL .....	21
4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS .....	22
5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	23
6. MATERIAL Y METODOS .....	24
6.1 DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO .....	24
6.2 POBLACIÓN BASE .....	24
6.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN .....	25
6.3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....	25
6.3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....	25
6.3.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN .....	25
6.4 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	26
6.5 MÉTODO PARA EL ANÁLISIS DE LOS DATOS.....	29
7. ASPECTOS ÉTICOS.....	30
8. RESULTADOS .....	31
EDAD DE DIAGNÓSTICO .....	31
9. DISCUSIÓN.....	40
10. CONCLUSIONES .....	46
11. BIBLIOGRAFÍA .....	48

## **AGRADECIMIENTOS**

### **A mis Asesores:**

#### **DRA. YOLANDA ROXANA RODRIGUEZ ZAVALA,**

Le agradezco por la enseñanza, paciencia y apoyo incondicional en la realización de este proyecto, por despertar el interés en la neumología pediátrica, y por realizar día a día lo mejor en nuestro hospital.

#### **DR. FROYLAN EDUARDO HERNÁNDEZ LARA GONZALEZ,**

Por su apoyo incondicional, desde el primer día que nos conocimos, por darme la oportunidad de pertenecer a esta gran familia, con respeto y admiración mil gracias.

### **A MIS PACIENTES DEL HOSPITAL PARA EL NIÑO POBLANO:**

A todos aquellos pequeños que luchan día a día con una patología, que comprenden el mundo de manera distinta, que transmiten alegría a pesar de los malos ratos, a todos ellos que nos permiten existir aprendiendo de ellos.

## **DEDICATORIA**

### **A mis padres Minerva Hernández Rojas y Jorge Silva Herrera.**

*A ustedes que me permitieron seguir mis sueños, alcanzar mis metas, y apoyarme en todo momento.*

*A mi madre, que fuiste un ejemplo a seguir, seguirás siendo siempre la luz en mi vida, desde donde estés te extraño, siempre.*

*A mi padre, por siempre apoyarme y guiarme en este camino de médico.*

### **A mi Hermana, Andrea Silva**

*Por acompañarme en todo momento en cualquier camino que decidamos recorrer, por darme el regalo de ser la mejor tía del mundo.*

### **A mi novia, Karla Gaona.**

*Por ser un pilar en mi vida, por apoyarme siempre a pesar de querer desistir, por estar siempre a mi lado y por escucharme. Por ser lo mejor que hay en esta vida.*

## 1.1 ANTECEDENTES GENERALES

### ANTECEDENTES HISTORICOS.

La entidad patológica actualmente conocida como Fibrosis Quística tiene su origen por una mutación genética aproximadamente hace 35, 000 años atrás; aunque de acuerdo al genetista Xavier Estivill la mutación más común se remonta a unos 53, 000 años atrás. <sup>(1)</sup> Sin embargo en el libro *Diez privilegios para mujeres preñadas*; del doctor Juan Alonso en el años 1606 de la Universidad de Alcalá de Henares, se describe de un refrán en el que si un infante al ser besado se percibía un sabor salado se consideraban afectados por “mal de ojo y embrujo, con pronóstico malo, y riesgo de muerte temprana. <sup>(1)(2)</sup>

Aunque la primera descripción anatomopatológica realizada en 1595 por el botánico y anatomista Peter Paaw en Amsterdam, en una paciente de 11 años con sospecha de defunción por etiología pancreática con desnutrición crónica y fiebre. En 1673 un segundo caso en una niña de 3 años, que con la pericia del doctor Georg Seger al recabar antecedentes personales sobre el padecimiento identificó la fiebre, vómito, diarrea crónica, dificultad para ganancia ponderal, posterior a su fallecimiento se realizó autopsia por el cirujano Bartholomäus Taubenheim reportó nuevamente alteración pancreática de tipo fibrótica. El tercer caso en 1677, se describe por el médico Gerardus Leonardus Blassius describe un páncreas cirrótico en un masculino de 9 años con desnutrición crónica. <sup>(2)</sup>

Se describen por autopsias en Suecia y Viena 1838, manifestaciones clínica sugerentes de casos con fibrosis quística desde íleo meconial en un feto de siete meses de gestación con perforación intestinal y meconio libre en cavidad, así como falta de medro, diarrea, vientre distendido y alteración pancreática de tipo fibrótica.

Existe registro sobre la autopsia del compositor y músico Frederich Chopin, donde se hacia de conocimiento una daño pulmonar extenso, no típico de tuberculosis, antecedente de esterilidad, diarreas crónicas, infecciones de tracto

respiratorio frecuentes y severas sugerente de que el artista poseía manifestaciones de fibrosis quística.<sup>(1)</sup>

Entre 1936 y 1938 la aportación a la historia de esta enfermedad tiene impacto por la patóloga Dorothy Andersen en la ciudad de Nueva York donde se describe histológicamente las lesiones pancreáticas sin embargo, en colaboración con el pediatría Fanconi se identificaba un tipo de síndrome celiaco que se caracterizaba por insuficiencia pancreática y bronquiectasia, denominándolo por primera vez como “Fibrosis Quística” <sup>(1)</sup> sin embargo se creía que era por deficiencia de vitamina A. No es sino hasta 1943 por Sidney Farber quien acuña el nombre de mucoviscidosis, término que aún se emplea y en 1945 se identifican 47 familias con antecedentes de esta enfermedad por lo que Andersen y Hodges sugieren incidencia asociada a una herencia autosómica recesiva <sup>(2)</sup>

En 1952 se identifican lesiones a órganos determinados; siendo páncreas, pulmón e hígado los más afectados; describiendo una lesión patognomónica a nivel hepático: cirrosis biliar focal, así como obstrucciones en glándulas excretoras con dilataciones quísticas de los conductos, fibrosis y destrucción de la glándula. Sin embargo en ese mismo año, debido al calor intenso en la ciudad de Nueva York; Di´Sante Agneses identifica y clasifica pacientes deshidratados con alcalosis hiperclorémicas; concluye en una alteración en la eliminación del cloro por lo que se convierte en el mejor método diagnóstico, desarrollando la prueba por iontoforesis por Gibson y Cook; hoy en día continúa siendo la prueba de oro para el diagnóstico. <sup>(2)</sup>

Es hasta 1983, cuando se identifica el defecto en la reabsorción del cloro en las células epiteliales del epitelio glandular, en 1985 cuando Eiberg localiza el cromosoma 7 mediante marcadores y en 1989 Roirdan, Rommens y Kerem identifican la ausencia del triplete de bases que codifica la fenilalanina en la posición 508, de ahí el nombre de la mutación identificada (F508), la cual se encontró presente en el 70% de los paciente con fibrosis quística en Canadá.

En 1990, con el avance de la bioquímica se identifica alteración en la secreción de cloro mediada por AMPc, a través de canales de transporte de cloro

específicamente un regulador de la conductancia Transmembrana de Fibrosis quística (CFTR), y se identificó la impermeabilidad al cloro por ausencia de conductancia.<sup>(2)</sup>

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad autosómica recesiva que afecta preferentemente a la población de origen caucásico, se reporta en la literatura de 1 entre 3.000 a 1 entre 8.000 nacidos vivos.<sup>(3)</sup> Cuatro de cada ciento de personas estudiadas intencionalmente, se han identificado portadoras de la enfermedad, aunque existe variación de alteración genética entre grupos étnicos, 82% de pacientes en Dinamarca presentan mutación de F508del, mientras que en Turquía la misma mutación solo se identifica en el 32%, lo que sugiere predisposición genética y ambiental.<sup>(3, 4)</sup>

El incremento en la sobrevida de los pacientes se ha incrementado a grandes pasos desde 1938, donde apenas el 50% de los pacientes alcanzaba el año de vida, en cifras actuales reportadas por la Fundación de Fibrosis Quística en Estados Unidos en el 2019 se alcanza en un 53.5% de los pacientes enfermos sobrevida hasta los 18 años.<sup>(4)</sup>

El gen responsable de la enfermedad se encuentra en el brazo largo del cromosoma 7 (7q31.2), que codifica una proteína reguladora de la conductancia transmembranal: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR), existen cerca de 200 variantes genéticas identificadas mutación en un asociadas a la enfermedad<sup>(5)</sup>. La mutación más frecuente; la AF508, se produce por la pérdida del aminoácido fenilalanina en la posición 508 de la cadena polipeptídica, representando el 70% de las mutaciones en europeos caucásicos y se correlaciona con la gravedad de la alteración pancreática y el grado de anormalidad del cloro en el sudor, así como el grado de afectación a otros órganos.<sup>(4, 5)</sup> A pesar del compromiso multiorgánico, las manifestaciones en vía aérea inferior son la principal causa de morbilidad en cualquier grupo etario<sup>(6)</sup>

La fisiopatología en general engloba a la proteína CFTR que es una glucoproteína transportadora de membrana dependiente del AMPc, responsable

de una de las vías de transporte de iones cloro en las células epiteliales, que también puede controlar la función de otras proteínas de membrana como los canales auxiliares de cloro y los canales de sodio modificando la consistencia de la secreción anormalmente espesa en órganos como páncreas, glándulas salivales, epidídimo, bronquios, bronquiolos e intestino<sup>(1,5)</sup>, específicamente en la membrana apical de muchos tipos de células epiteliales: células epiteliales de las vías aéreas, glándulas submucosas del tracto gastrointestinal, hígado, vesícula biliar y páncreas. La alteración de la proteína CFTR impide que pueda realizar su acción de transporte del ion Cloro y el resultado final de todas las mutaciones detectadas que alteran la función de CFTR es el mismo: la imposibilidad de transportar cloruro.

Debido a las múltiples mutaciones identificadas se han clasificado en 5 clases por mecanismo de acción

- Clase I: Mutaciones que bloquean la síntesis de la proteína
- Clase II: Bloqueo en el procesamiento
- Clase III: Bloqueo en la regulación
- Clase IV: Conductancia alterada
- Clase V: Síntesis reducida

Sin embargo esta clasificación está enfocada en genotipo y fenotipo en relación a la afectación del páncreas exocrino y las engloba en dos grandes grupos: Con insuficiencia pancreática (clase I-III), y sin ella. Esto no determina el riesgo de padecer a lo largo de la evolución de la enfermedad las características a nivel pulmonar siendo este órgano el que determina el grado de supervivencia <sup>(2)</sup>

A nivel pulmonar, el defecto en el transporte mediado por CFTR reduce la tensión superficial del líquido <sup>(6)</sup> en las vías aéreas al incrementar el espesor de las secreciones asociado a la hiperabsorción de sodio y agua, incrementando la viscosidad y afectando el movimiento mucociliar, principal mecanismo de defensa <sup>(7)</sup>. El incremento en la respuesta inflamatoria asociado al acumulo de secreción espesa favorece a infecciones repetidas en su mayoría por bacterias: *Haemophilus influenzae* y *Staphylococcus aureus*, y cronicidad con *Pseudomonas*

*aeruginosa* <sup>(6)</sup>, las cuales desencadenan procesos inflamatorios que ocasionan que lesión de la mucosa y el epitelio favoreciendo la cicatrización fibrótica del tejido, inflamación bronquial persistente y deterioro de la función pulmonar. <sup>(2)</sup> específicamente sobre *Pseudomonas aeruginosa* se reporta actividad sobre una respuesta humoral conservada sin embargo por la exposición de manera crónica a esta bacteria produce una falta de maduración de los anticuerpos anti-*Pseudomonas aeruginosa* disminuyendo su efectividad. <sup>(2, 5)</sup>

El diagnóstico se realiza de acuerdo a las Conclusiones del Consenso del Consenso en 2006 donde se establece nuevamente la clínica y el test del sudor, siendo positivo en titulación >60mmol/L y amerita estudio genético; sospechoso entre 30-60mmol/L. negativo <30mmol/L, en caso sospechoso o positivo amerita repetir prueba de sudor para ser corroborado el diagnóstico. <sup>(2)</sup>

## **MANIFESTACIONES CLINICAS**

En el paciente pediátrico a diferentes estadios etarios encontramos que en el lactante, las alteraciones respiratorias pueden ser la primera manifestación con tos, broncoespasmo o bronconeumonías de repetición, algunos niños pueden tener atrapamiento de aire con aumento del diámetro anteroposterior del tórax, no siendo raro que sean sobrediagnosticados con asma, y es en este periodo donde suelen aparecer los primeros síntomas de insuficiencia pancreática con presencia de heces voluminosas, brillantes, adherentes y de olor fétido.

Los niños dejan de ganar peso, aunque con frecuencia tienen un apetito conservado o incluso aumentado, crecen más lentamente y tienen una moderada distensión abdominal. Durante la edad preescolar y escolar, el cuadro clínico es más florido y las manifestaciones digestivas y respiratorias están presentes en el 85% de los casos. En esta edad predominan las bronconeumonías de repetición y los cuadros de atelectasia por tapones de moco. <sup>(3)</sup>

En el ámbito digestivo pueden aparecer las crisis de dolor abdominal, que constituyen el síndrome de obstrucción distal o equivalente del íleo meconial, no

son raros los prolapsos de recto (15%), la infección sinopulmonar recurrente y la esteatorrea con desnutrición.

En los adolescentes y adultos aparecen complicaciones como aspergilosis broncopulmonar alérgica (5%), asma (20%), neumotórax (5%), hemoptisis masiva (7%), poliposis nasal (15%), diabetes mellitus (DM) (5%) y enfermedad hepática relacionada con la FQ (10-12%). En las fases más avanzadas de la enfermedad están presentes las bronquiectasias, hipertensión pulmonar y cor pulmonale. <sup>(2, 3,4)</sup>

## 1.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

### CRIBADO NEONATAL

En 2009 se determinó que el cribado neonatal resultaba beneficioso para la supervivencia de los pacientes, demostró que el diagnóstico precoz seguido del tratamiento adecuado mejoraba la nutrición y crecimiento de estos pacientes al momento del diagnóstico, así como notaron mejoría en la función pulmonar al ser detectados de manera oportuna, resultando menos costoso que el diagnóstico clínico tradicional y tardío (iontoforesis), y por tamizaje se identifican alrededor de 60% de mutaciones de novo al ser una enfermedad autosómica recesiva. <sup>(4)</sup>

Actualmente en el tamiz neonatal, se utiliza tripsina inmunorreactiva (TIR); trabajo publicado en 1979 Por Crossley en donde se identificó niveles elevados en sangre obtenida de pacientes pediátricos con la enfermedad debido a la recirculación de dicha enzima desde los conductos pancreáticos afectados por obstrucción <sup>(2)</sup>, sin embargo su uso clínico para detección de Fibrosis quística fue en 1989 con sensibilidad de 85% en casos con predominio en manifestaciones gastrointestinales.

## ESTADO NUTRICIONAL

Se debe de realizar valoración nutricional idealmente cada 3 meses, en caso contrario al menos una vez al año, incluyendo en la historia clínica sobre hábitos higiénico-dietéticos, cambios en apetito, suplementos alimenticios, aporte de enzimas pancreáticas y al menos anual control de química sanguínea, tiempos de coagulación, vitaminas liposolubles, oligoelementos como calcio, hierro, zinc y magnesio, niveles de vitamina D y densitometría <sup>(2,3)</sup>; todo esto con el fin de identificar anormalidades, estado nutricional y en caso de ser sub-óptimo es importante interrogar sobre síntomas abdominales como náusea o vómitos, eventos de exacerbación pulmonar (incremento de tos, cambio en la viscosidad de las secreciones), así como eventos agudos de dolor abdominal. En caso de insuficiencia pancreática exocrina se debe realizar determinaciones de grasas en heces en 3 muestras seguidas al menos anual.

Se valorara de acuerdo para menores de 2 años de acuerdo a percentiles de peso/Talla, y en mayores de 2 años con índice de masa corporal (IMC), medición de perímetro cefálico en lactantes y velocidad de crecimiento. Se identifica entre percentil 10 y 50 en riesgo nutricional y <10 amerita rehabilitación urgente.

## EXACERBACIONES PULMONARES

La evolución de la enfermedad a nivel pulmonar en pacientes con fibrosis quística, progresivamente empeora durante los primeros 3 años de vida, esto se encuentra asociado a infecciones recurrentes por *Staphylococcus aureus*. <sup>(3, 7)</sup>

Dentro de este deterioro progresivo, cursa con eventos de empeoramiento de los síntomas respiratorios denominados “exacerbaciones pulmonares”, sin embargo no existe una definición concreta sobre estas, y a pesar de los avances en el tratamiento y en el estado nutricional no se cuenta con un índice que determine el riesgo predisponente de sufrirlas. Se identifica ante la necesidad de

ingreso o utilización de antibióticos intravenosos, <sup>(2)</sup> otra opinión es basada en la clínica (incremento en la tos, cambio de tos seca a productiva, aumento de la producción de esputo y cambios en viscosidad y coloración en éste, intolerancia al ejercicio, disnea, disminución en la saturación), cambios radiológicos con nuevos infiltrados pulmonares, criterios analíticos inespecíficos (incremento de VSG, PCR, alteración en gasometría con hipoxemia con o sin hipercapnia, análisis de cultivos de esputo), por último se intentó concretar mediante espirometría sin embargo no se obtuvo una exactitud en la determinación de valores ya que acuden pacientes con diferentes grados de afectación pulmonar, sin embargo en unidades que cuenten con ellos se considera disminución de al menos 10% del FEV respecto a la valoración previa. <sup>(2,5,8)</sup>

Es por ello que se agruparon de acuerdo a datos clínicos, radiológicos, analíticos y espirométricos para realizar una valoración más integral, sin embargo se ha visto que los cambios clínicos en el paciente son los datos que aparecen en primera instancia y son rápidos de identificar ante una situación de urgencia, es por ello que se han realizado diferentes escalas basadas en la evaluación clínica inicial con el fin de brindar tratamiento inicial, entre ellas se encuentra Shwachman-Kulczycki (clínico), Escala de Brasfield (clínico y radiológico) (tabla 1), Lista de criterios de enfermedad aguda respiratoria (ARIC), criterios de Fuchs, y criterios tomográficos de Brody, Cuestionario de síntomas respiratorios y sistémicos (RSSQ), sin embargo ninguna de estas herramientas es estándar de oro y por lo general se usan en conjunto con la clínica. <sup>(8,9)</sup>

	Descripción	Puntuación
Atrapamiento aéreo	Hiperinsuflación pulmonar generalizada con protusión del esternón, aplanamiento del diafragma o xifosis torácica	0
		1
		2 En aumento
		3 Severidad
		4
Engrosamiento Bronquial	Densidades lineares por engrosamiento peribronquial, pueden verse como líneas de densidad paralelas, a veces ramificándose como densidades superficiales	5 Ausente
		0
		1
		2 En aumento
		3 Severidad
Lesiones nodulares quísticas	Densidades pequeñas redondeadas y múltiples de 0.5cm de diámetro o mayores con centros radiolúcidos o radioopacos	4
		5 Ausente
		0
		1
		2 En aumento
Lesiones grandes	Atelectasia o condensación lobares o segmentarias	3 Severidad
		4
		5 Ausente
		0
		1
Severidad general	Impresión de severidad general	2 En aumento
		3 Severidad
		4
		5 Ausente
		0

Tabla 1- **ESCALA DE BRASFIELD.** Escala que determina severidad de acuerdo a clínica y hallazgos radiológicos (radiografía de tórax), es la única escala que objetivamente mediante puntaje determina el grado de severidad en leve (20-25puntos), moderada (10-19 puntos), severa (<9 puntos)

Se identifican factores relacionados a exacerbaciones pulmonares como son infecciones (bacterianas o virales; por virus sincitial respiratoria e influenza), adquisición de nueva flora colonizadora, y concentración de *Pseudomonas aeruginosa* incrementada o nuevas clonas, promueven la respuesta inflamatoria

en la vía aérea e incrementan niveles de IL-6, IL-8, IL1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , Leucotrienos B<sub>4</sub>, y elastasa libre de neutrófilo con impacto negativo sobre la función pulmonar. <sup>(10)</sup>

Los eventos de exacerbación durante el curso de la enfermedad son relativamente constantes, sin embargo a mayor edad repercuten en un 90% de los pacientes al no regresar a su función pulmonar basal previa, e incrementan la necesidad de tratamiento intravenoso para la mejoría oportuna.

En población pediátrica, se asocia en los primeros 2-3 años de vida al riesgo incrementado de desarrollar bronquiectasias y falla de medro en menores de 5 años. Se reportó la misma frecuencia de exacerbaciones pulmonares en pacientes con fibrosis quística menores de 2 años comparados con la frecuencia de infecciones de vías aéreas superiores en niños sanos; sin embargo estos eventos cursan con mayor severidad y en algunos casos se describe la sobreinfección de rinovirus y *Pseudomonas aeruginosa*. La necesidad de uso de antibióticos intravenoso incrementa del 23% a los 6 años hasta 63% en mayores de 18 años. <sup>(10, 11, 13)</sup>

De acuerdo al uso de las herramientas, la escala de Brasfield es la única escala que determina severidad por puntaje facilitando la clasificación de la exacerbación mediante hallazgos clínicos y radiológicos en:

- Exacerbación leve: modificación leve en la sintomatología del paciente sin afectación del estado general ni alteración de su función pulmonar o tolerancia al ejercicio o actividades habituales o por escala de Brasfield una puntuación entre 20-25 puntos. <sup>(9, 12, 14)</sup>
- Exacerbación moderada: signos claros de infección respiratoria con o sin fiebre, afectación leve del estado general y/o disminución moderada de su función pulmonar o tolerancia al ejercicio o de sus actividades habituales, con puntuación de Brasfield de 10-19 puntos. <sup>(11, 13, 14)</sup>
- Exacerbación grave: importante afectación del estado general, signos de insuficiencia respiratoria aguda o subaguda con hipoxia, hipercapnia y

alteración importante de la función pulmonar, así como afectación importante de su actividad habitual, o Escala Brasfield menor a 9 puntos. <sup>(14)</sup>

## TRATAMIENTO EN EXACERBACION PULMONAR

Una vez establecido el diagnóstico y dependiente de la severidad se considera iniciar tratamiento antibiótico intravenoso e intrahospitalario o, brindar tratamiento ambulatorio. <sup>(15, 16)</sup>

Las terapias que mejoran la calidad de vida del paciente deben continuar como son alfadornasa, nebulizaciones con solución salina, uso de macrólidos a largo plazo, y antibioticoterapia inhalada <sup>(13, 17)</sup>. La terapia antibiótico dependerá de la susceptibilidad y predominio del agente causal, se reporta en orden de frecuencia *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*; y de manera crónica de *Pseudomonas aeruginosa* <sup>(16, 18)</sup>; infecciones de etiología fúngica son frecuentes; sin embargo, el impacto que producen en la progresión de la enfermedad aun no es del todo comprendida; se identifica como agente patógeno de cronicidad; principalmente *Aspergillus sp.* se reporta entre el 10-50% de las muestras de esputo <sup>(19, 20)</sup>, y ocasionalmente se aísla *Candida sp.* Y se detecta con mayor frecuencia en bronquiectasias en adultos. <sup>(14, 21)</sup>

Existen factores que determinaran el uso de antibióticos, y la familia a utilizar: severidad de la exacerbación, comorbilidades (diabetes en descontrol, bronquiectasias), historia de uso de antibióticos previos <sup>(15)</sup>; resultado de aislamiento en cultivos de esputo <sup>(22, 23)</sup>. El uso responsable de los antibióticos es con la finalidad de disminuir la resistencia bacteriana a infecciones crónicas, eso dependerá del sitio geográfico a estudiar y las estrategias implementadas en dichos centros. <sup>(24, 25, 26)</sup>

## BIOMARCADORES EN FIBROSIS QUISTICA

Se dividen en tres grupos: 1. Resultado de plasma sérico, producto de respuesta inmunológica o productos bacterianos, 2. Basados en esputo y 3. Producto del gas exhalado. <sup>(19)</sup>

1. Biomarcadores en plasma sérico. Procalcitonina, es un marcador usado en sepsis y choque séptico y se tiene utilidad en el uso de antibioticoterapia en infecciones de vías aéreas bajas, sin embargo no ha demostrado ser de utilidad en exacerbaciones pulmonares. Proteína C- reactiva, muestra elevación en pacientes con patología aguda sin embargo no es específica para diferenciar una exacerbación moderada de una severa. Calprotectina, es una proteína que se encuentra en los neutrófilos obtenidos de esputo, lavado bronquial o plasma sérico, la cual será de utilidad futura ya que es la única proteína que en paciente con FQ estable puede predecir el tiempo de la siguiente exacerbación sin embargo continua en estudio. <sup>(19, 20)</sup>
2. Los Biomarcadores en esputo y gases inhalados se mantienen en estudio, con potencial en crecimiento, sin embargo no han logrado ser un estándar diagnóstico, clínico y que prediga la siguiente exacerbación <sup>(19)</sup>

### 3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La fibrosis quística en México, se presenta con 350 nuevos casos al año, presentándose en 1 de cada 8500 nacimientos.

Existe una falta de consenso en cuanto a la definición de exacerbación respiratoria y cuáles son las variables a considerar en su diagnóstico, ya que es un diagnóstico clínico. En ausencia de marcadores específicos, en la mayoría de ensayos publicados se hace mención acerca de la necesidad de ingreso del paciente para valoración de evolución y/o uso de antibióticos intravenosos de manera empírica sin cultivos con agente identificado.

La definición de exacerbación en lactantes diagnosticados debe ser más laxa y cualquier mínimo cambio en la clínica respiratoria debe ser considerado e iniciar inmediatamente la recogida de secreciones para cultivo e inicio de un tratamiento empírico, ya que está demostrado ampliamente en la literatura médica que una mayor tasa de exacerbaciones respiratorias y un mayor índice de hospitalización en los 2 primeros años de vida se correlaciona con una peor función pulmonar<sup>(24, 26)</sup>, más bronquiectasias en la tomografía y peor nutrición a la edad de 5 años. Estos hallazgos enfatizan la importancia de las exacerbaciones respiratorias en los dos primeros años de vida y la necesidad de su adecuado y pronto diagnóstico y tratamiento.<sup>(25)</sup>

Actualmente se investigan parámetros o biomarcadores con gran valor predictivo para la siguiente exacerbación (calprotectina, proteína presente en neutrófilos con asociación a exacerbación en enfermedad inflamatoria intestinal, y fibrosis quística con manifestaciones intestinales) sin embargo aún no hay literatura que lo determine como predictor de exacerbación pulmonar

También es preciso conocer que existen pacientes que presentan una mala respuesta al tratamiento con dificultad en la recuperación del FEV<sub>1</sub> previo; los factores destacados que pueden predecir esta mala respuesta serían el sexo femenino, el estado nutricional, la insuficiencia pancreática, la infección persistente por *P. aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM) o *Burkholderia cepacia complex*, la aspergilosis broncopulmonar alérgica,

un tiempo prolongado desde el último control de función pulmonar y un gran descenso del FEV<sub>1</sub> (estos dos últimos factores expresan la importancia de una detección precoz de la exacerbación respiratoria).

En el Hospital Para el Niño Poblano se atiende gran mayoría de la región centro y sur del país por lo que se amerita mecanismos para establecer la detección oportuna de exacerbaciones pulmonares en paciente con fibrosis quística previamente diagnosticados, brindar atención oportuna para evitar complicaciones por infecciones agregadas, determinar el uso racional de antibioticoterapia, proporcionar el tratamiento inicial adecuado con el objetivo de preservar en la medida de lo posible la función pulmonar, y evitar la resistencia en la microbiota colonizadora nasal y faríngeo, por ello es importante conocer:

¿Cuál es la prevalencia de exacerbación pulmonar en los pacientes con fibrosis quística de acuerdo a la clasificación de Brasfield, en nuestro hospital en un periodo de 5 años?

### **3. JUSTIFICACIÓN**

El interés de este estudio radica en analizar la prevalencia que presentan los pacientes ya diagnosticados con Fibrosis quística, con o sin tratamiento en el Hospital para El Niño Poblano que acuden al servicio de urgencias y hospitalización con datos clínicos de exacerbación pulmonar, tratamiento establecidos y principales agentes etiológicos presentados durante su primera exacerbación o internamiento corroborado por cultivo de exudado faríngeo.

El impacto de esta revisión está dirigido a la comunidad médica tanto de especialistas (neumólogos, inmunoalergólogos, urgenciólogos, pediatras) como de médicos generales, y tiene como objetivo el demostrar que la escala de Brasfield es una herramienta clínica-radiológica de bajo costo para las unidades médicas, pero con alta eficacia en la identificación de la severidad de la exacerbación. Sin embargo, al no existir una definición concreta sobre una exacerbación pulmonar, se pretende abrir una brecha de investigación en nuestro Hospital.

## **4. OBJETIVO**

### **4.1 OBJETIVO GENERAL**

Describir la prevalencia de exacerbaciones pulmonares en pacientes con fibrosis quística en el Hospital para El Niño Poblano durante el periodo de Junio del 2015 a Junio del 2020

## 4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- o Determinar el número de casos de pacientes y grupo etario, y síntomas al diagnóstico establecido de fibrosis quística en El Hospital Para El Niño Poblano.
- o Determinar el porcentaje de tamiz realizado en el Hospital Para el niño poblano en pacientes con diagnóstico de fibrosis quística
- o Describir la proporción de antecedentes heredofamiliares, que presentaron mutación de novo para diagnóstico de fibrosis quística
- o Establecer el riesgo nutricional de acuerdo a percentiles por IMC en mayores de 24 meses, y por relación Peso/talla en menores de 24 meses, durante la primera exacerbación pulmonar.
- o Describir la frecuencia de exacerbaciones pulmonares de acuerdo a grupo etario, género y días de estancia intrahospitalaria al momento de la primera exacerbación
- o Determinar la frecuencia de casos que progresan cuadro neumónico en paciente con exacerbación moderada a severa que hayan ameritado tratamiento intrahospitalario.
- o Determinar los principales agentes etiológicos presentes al momento de la primera exacerbación respiratoria en los cultivos de exudado faríngeo.

## **5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la prevalencia de exacerbaciones en el paciente con diagnóstico de Fibrosis Quística en el Hospital Para El Niño Poblano en el periodo comprendido de Junio 2015 a Junio 2020?

## **6. MATERIAL Y METODOS**

### **6.1 DESCRIPCION GENERAL DEL ESTUDIO**

Estudio de carácter retrospectivo, cuantitativo, transversal, observacional y descriptivo, unicéntrico y homodémico.

La muestra incluyo paciente pediátricos de 1 a 17 años 11 meses de edad, con diagnóstico de fibrosis quística. Se estudiaron en el expediente clínico las variables: edad, sexo, prueba de sudor positiva en dos ocasiones ( $>60\text{mEq/L}$ ), edad del paciente al momento de la primera exacerbación pulmonar, estado nutricional de acuerdo a indica de masa corporal para  $>2$  años y peso/talla en menores de 2 años, agente etiológico en cultivo de exudado faringe al momento de la primera exacerbación pulmonar, severidad de exacerbación de acuerdo a escala de Brasfield, tiempo de hospitalización, antibioticoterapia, respuesta al tratamiento, asociaciones entre neumonía intrahospitalaria y nosocomial.

### **6.2 POBLACIÓN BASE**

Con población base a Todos los pacientes pediátricos que presentaron cuadro de exacerbación pulmonar con diagnóstico establecido de fibrosis quística por dos pruebas de iontoforesis positivas (prueba de sudor  $>60\text{meq/l}$ ) en el Hospital Para El Niño Poblano durante el periodo comprendido de Junio 2015 a Junio 2020, con unidad de análisis a dichos pacientes que presentaron cuadro de exacerbación pulmonar.

## **6.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **6.3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

-Pacientes con fibrosis quística diagnosticados en el Hospital para el Niño Poblano mediante prueba de Iontoforesis positiva (Cloro en sudor >60mEq/L) en dos ocasiones; que presenten exacerbación pulmonar durante el periodo de junio 2015 a junio 2020.

### **6.3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Pacientes serán excluidos del estudio si:

- Edad: mayores de 18 años
- Paciente sin valoración por el servicio de Neumología del Hospital para el Niño Poblano
- Pacientes que solo contaban con una titulación de iontoforesis en expediente electrónico
- Pacientes con diagnóstico de Fibrosis quística a través de Tripsina, ya que se ha utilizado como cribado neonatal sin estudios en edades mayores.
- Pacientes en tratamiento de enfermedad por Reflujo Gastroesofágico.
- Expedientes que no describieron la severidad de la exacerbación por escala de Brasfield.

### **6.3.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

-Expedientes que no tengan al menos 80% de la información requerida para su análisis.

## 6.4 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	UNIDAD DE MEDIDA	TIPO DE VARIABLE
SEXO	Condición orgánica, masculina o femenina	Características fenotípicas del sujeto en estudio	Masculino Femenino	Nominal Dicotómica
EDAD AL DIAGNOSTICO	Tiempo que ha vivido una persona	Edad del paciente al diagnóstico	Menores de 2 años: meses Mayores de 2 años: años	Numérica
TAMIZ NEONATAL	Estudio que debe realizarse a todo recién nacido para detectar alteraciones del metabolismo	Estudio realizado en recién nacido, con o sin sospecha de fibrosis quística	Positivo Negativo No realizado	Nominal Politémico
EXACERBACION	Cambios en la clínica (incremento en la tos, cambio de tos seca a productiva, aumento de la producción de esputo y cambios en viscosidad y coloración, intolerancia al ejercicio, disnea, disminución en la saturación), Cambios radiológicos.	Grado de exacerbación determinada por escala de Brasfield (Tabla 1), de acuerdo al puntaje obtenido: Leve 25-20 puntos Moderado: 10-19 puntos Severo: <9 puntos	Leve Moderada Severo	Nominal Politémico
ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES	Antecedentes de fibrosis quística en familiares de primer grado.	Revisión de historia clínica para identificar antecedentes hereditarios en hermanos	Mutaciones de novo 1 Hermano 2 hermanos	Nominal Politémico

<b>TIPO DE TRATAMIENTO</b>	Esquema antibiótico que amerita el paciente de acuerdo a severidad	En casos leves: tratamiento ambulatorio, en casos moderados a severos: tratamiento intravenoso intrahospitalario	Ambulatorio Intrahospitalario	Nominal Dicotómica
<b>TIEMPO DE TRATAMIENTO</b>	Periodo de tiempo requerido para cumplir un esquema antibiótico	Periodo de días de tratamiento intrahospitalario o ambulatorio	Días	Numérico Politémico
<b>NEUMONIA</b>	Infección aguda del parénquima pulmonar	Pacientes con ingreso por exacerbación que desarrollan neumonía tras 72 horas de su ingreso (Nosocomial) o que ingresan por cuadro agudo infeccioso del parénquima pulmonar (Adquirida en comunidad)	Adquirida en comunidad Nosocomial	Nominal Dicotómica
<b>AGENTE ETIOLOGICO EN EXUDADO FARINGEO</b>	Microorganismo aislado en una muestra pertinente	Agente infeccioso aislado en muestras de exudado faríngeo al momento del evento de exacerbación pulmonar	* <i>Haemophilus influenzae</i> * <i>Staphylococcus aureus</i> , * <i>Pseudomonas aeruginosa</i> . *Agentes fúngicos.	Nominal Politémico
<b>ESTADO NUTRICIONAL</b>	Resultado del balance	Estado nutricional de	Sin riesgo	Nominal

<b>MAYORES 2 AÑOS AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO</b>	entre las necesidades y el gasto de energía alimentaria en pacientes mayores de 2 años	acuerdo percentiles para índice de masa corporal, y determinar: sin riesgo nutricional (P50), riesgo nutricional (P10-50), y rehabilitación nutricional (P<10)	Con riesgo Rehabilitación	Politómico
<b>ESTADO NUTRICIONAL &lt;2 AÑOS DE EDAD AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO</b>	Resultado del balance entre las necesidades y el gasto de energía alimentaria en pacientes menores de 2 años	Estado nutricional de acuerdo percentiles para peso/ talla, y determinar: sin riesgo nutricional (P50), riesgo nutricional (P10-50), y rehabilitación nutricional (P<10)	Sin riesgo Con riesgo Rehabilitación	Nominal Politómico

## 6.5 MÉTODO PARA EL ANÁLISIS DE LOS DATOS

Mediante el programa Excel de Microsoft Office para construir la base de datos. Se usó el programa SPSS Statistics para hacer el análisis estadístico. Primero, se obtuvo la distribución de las variables con una prueba de Kolmogorov-Smirnov. Por el tamaño de la muestra todas las variables continuas son no normales. Por lo tanto, se describieron las variables continuas con mediana y rango.

Las variables categóricas se describirán con frecuencia y porcentaje. Se dicotomizó la muestra por género y compararemos las variables del paciente (ej. edad, IMC) y de su enfermedad (ej. número de exacerbaciones, severidad de la exacerbación) con U de Mann Whitney y Chi cuadrada de Pearson, según corresponda. Después, se dividió la muestra por edad en tres grupos (lactante, preescolar y escolar) y se usó la prueba de Kruskal-Wallis para obtener las diferencias entre los grupos. Finalmente, se correlacionaron bivariadas de Spearman entre la severidad del puntaje de Brasfield (riesgo bajo, medio, y alto) con las características del paciente y de su enfermedad.

Todas las pruebas fueron bivariadas y un valor de  $p < 0.05$  se considerará significativo.

## 7. ASPECTOS ÉTICOS

Se conservará la identificación de los participantes solo para la investigación y los datos obtenidos serán confidenciales.

Se basará en las siguientes normativas:

- Ley general de salud en materia de investigación para la salud
  
- Los principios básicos de la declaración de Helsinki de la Asociación médica mundial
  
- Informe Belmont
  
- Decreto de la comisión nacional de bioética (CNB)
  
- Principios éticos aplicados a la epidemiología. Pautas internacionales para la evaluación ética de los estudios epidemiológicos (CIOMS)
  
- Guía nacional para la integración y funcionamiento de los comités de ética en investigación.

## 8. RESULTADOS

### EDAD DE DIAGNÓSTICO

Se revisaron 20 expedientes de pacientes diagnosticados con fibrosis quística en el Hospital para el Niño Poblano, mediante iontoforesis en dos mediciones >60mEq/L.

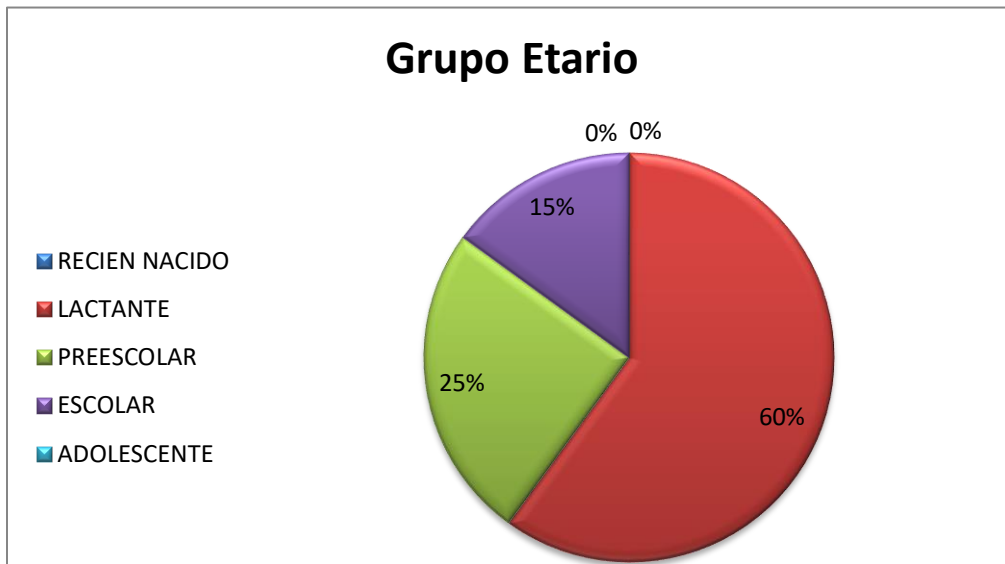
Se encontró que el grupo etario predominante al momento del diagnóstico fue en la etapa de lactante (60%), con media entre 5to mes y el 8vo mes de vida, salvo en un caso con antecedente de un hermano positivo, se identificó de manera precoz la enfermedad al primer mes de vida mediante iontoforesis.

### SINTOMAS AL DIAGNÓSTICO

Posterior a la revisión de la historia clínica, se identificaron como expresiones clínicas para la sospecha diagnóstica, manifestaciones pulmonares (47.6%): infecciones de vías aéreas inferiores de repetición, tos, eventos de broncoespasmo. En segundo lugar manifestaciones gastrointestinales (19%): evacuaciones disminuidas en consistencia, pérdida ponderal, falla de medro, alteraciones hidroelectrolíticas, heces fétidas. En última instancia se identificaron síntomas no comunes pero que permitieron la sospecha diagnóstica del paciente como obstrucción nasal, pólipos nasales, rinitis alérgica, falla de medro identificado en consultas de nutrición.

### GRUPO ETARIO AL DIAGNÓSTICO

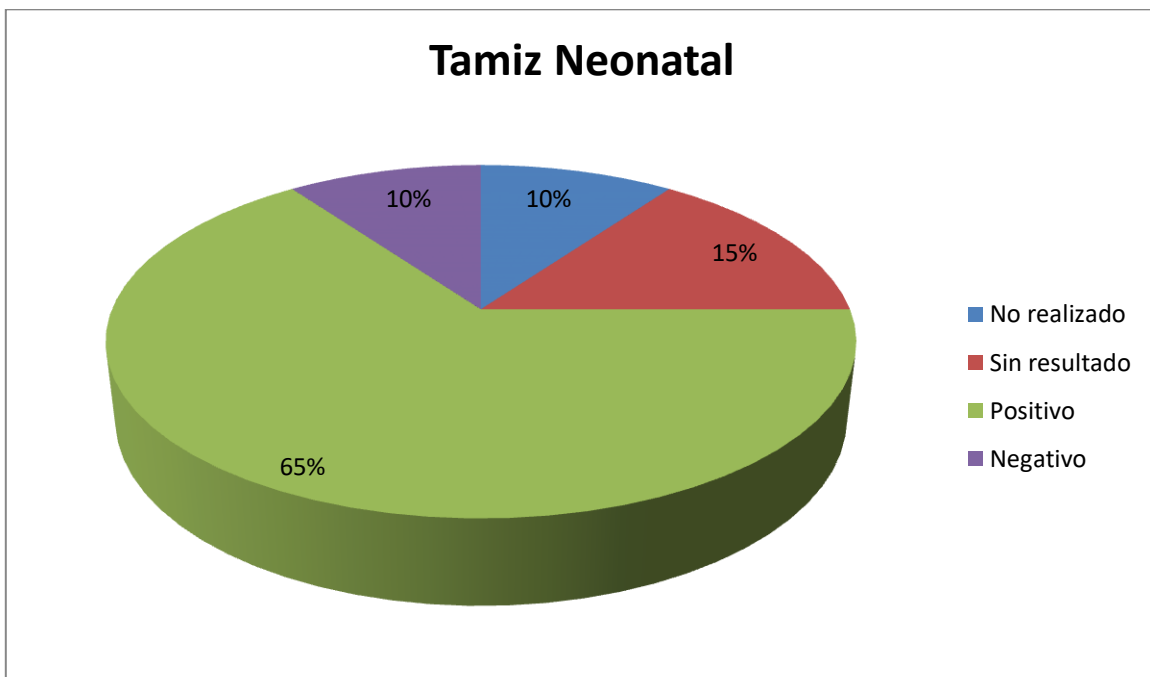
En cuanto a distribución por grupos etarios al momento del diagnóstico, el periodo que comprende del primer mes de vida al segundo año (etapa lactante) englobó el mayor número de casos identificados (12, 60%) y corroborados por iontoforesis positiva (en dos ocasiones) (**Fig. 1**); preescolar (6, 30%) y escolar (2, 10%)



**Fig. 1. Grupo Etario.** Predomina el diagnóstico en la etapa de lactante, a pesar de contar con tamizaje neonatal realizado en un 90% de los expedientes revisados.

## TAMIZAJE NEONATAL

De los 20 expedientes revisados; tres expedientes cuenta con tamiz neonatal realizado sin embargo no contaron con registro en sistema sobre resultado (15%) y trece expedientes (65%) resultaron con tamiz neonatal realizado y reportado como positivo, dos no se realizaron tamiz neonatal (10%), dos se reportaron negativos (10%); dentro de éstos llamó la atención un expediente que contaba con antecedente de 2 hermanos mayores con diagnóstico de fibrosis quística en tratamiento, sin embargo con resultado negativo por tamizaje, demostrando ser de vital importancia la detección oportuna mediante este método. (Fig. 2). Aproximadamente un tercio de los pacientes tenían manifestaciones pulmonares aisladas (16, 76.2%) y tenían un tamiz neonatal positivo (13, 61.9%).



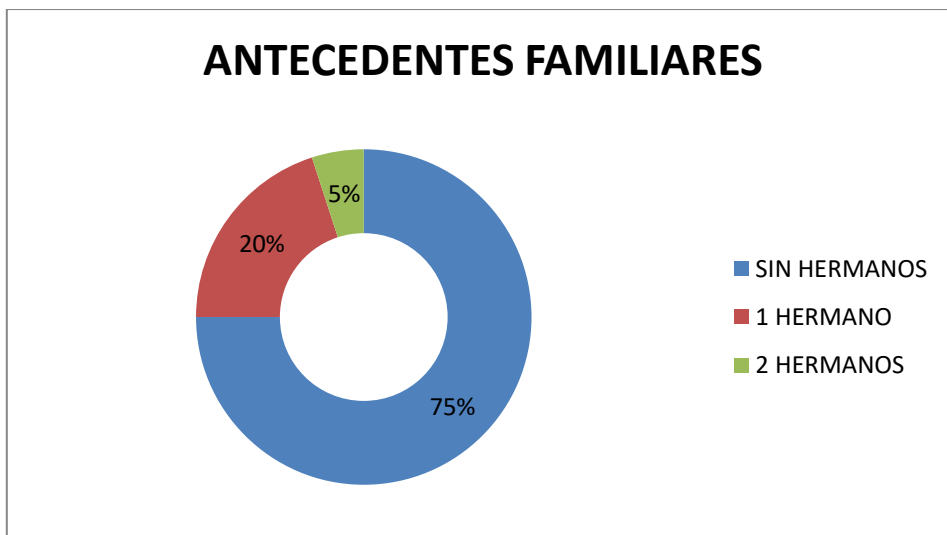
**Fig. 2** Se identifica un 65% positivo mediante tamiz neonatal.

Cabe destacar la importancia del tamiz neonatal realizado en 15 de los 20 casos, siendo positivos en 13 de ellos (65%), y sólo en 10% de los casos el tamiz se reportó sin alteración, sin embargo se desconoce en absoluto las condiciones en las que se tomaron dichos resultados negativos (el tiempo de vida del paciente, situaciones relacionadas con traslado, y procesamiento de la muestra) por lo que no se consideró relevante para este estudio.

## ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES

Dentro de antecedentes Heredofamiliares, nos enfocamos en hermanos en línea directa para identificar la relación en mutaciones de Novo (**Fig. 3**), se identifican en 75% de los casos (15 expedientes) sin antecedentes de manifestaciones clínicas, con predominio en el sexo femenino (1.1: 1) (relación de expedientes: 8 femeninos sobre 7 masculinos), sin embargo un 25%, presenta al menos un hermano directo en donde se analizó que tras la detección del primer paciente con fibrosis quística, el escrutinio directo sobre el resto de los hermanos

con probabilidad de padecer la enfermedad disminuye el riesgo de hospitalizaciones secundarias a exacerbaciones pulmonar.

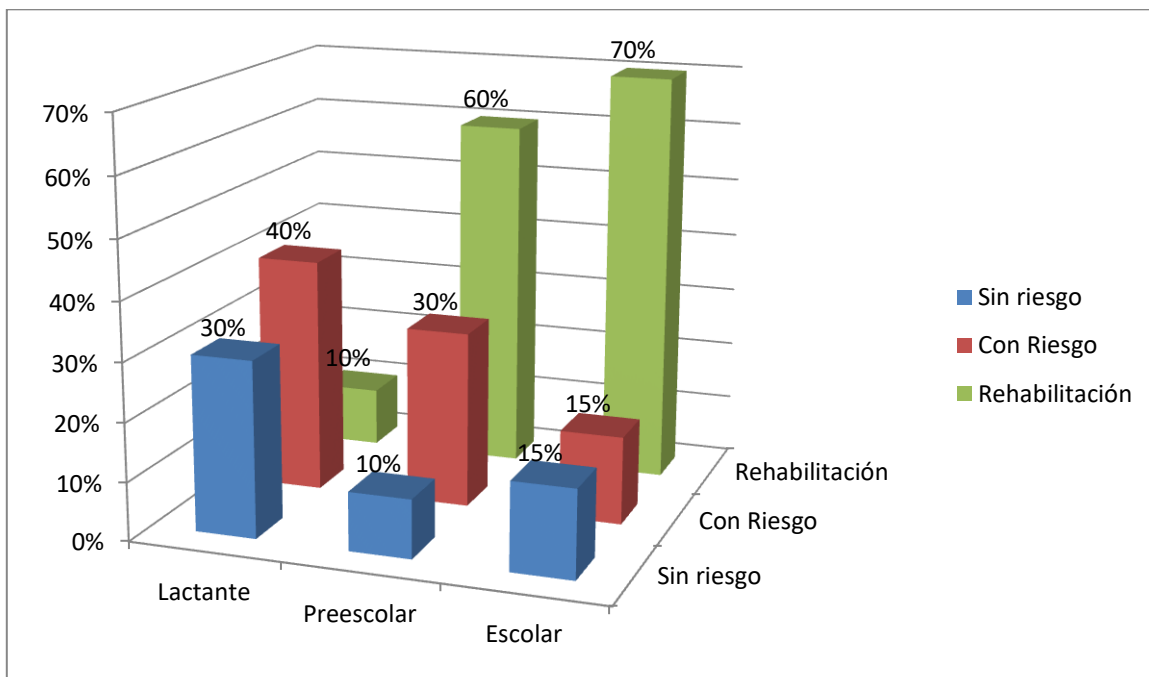


**Fig. 3 Antecedentes heredofamiliares.** Se identifican pacientes con antecedentes de al menos un hermano en línea directa, para determinar si la detección oportuna disminuye en riesgo de exacerbaciones pulmonares.

### RIESGO NUTRICIONAL

El riesgo nutricional mediante IMC de los hombres fue mayor (60%) con respecto a la población femenina, se identificaron en etapa de lactante mediante percentil peso para talla: en masculino de 40% con riesgo nutricional (P10-50) y un 10% que ameritaba rehabilitación ( $P < 10$ ), con respecto a la población femenina que apenas si alcanzó un 15% en riesgo nutricional y 0% de pacientes que ameritaron rehabilitación.

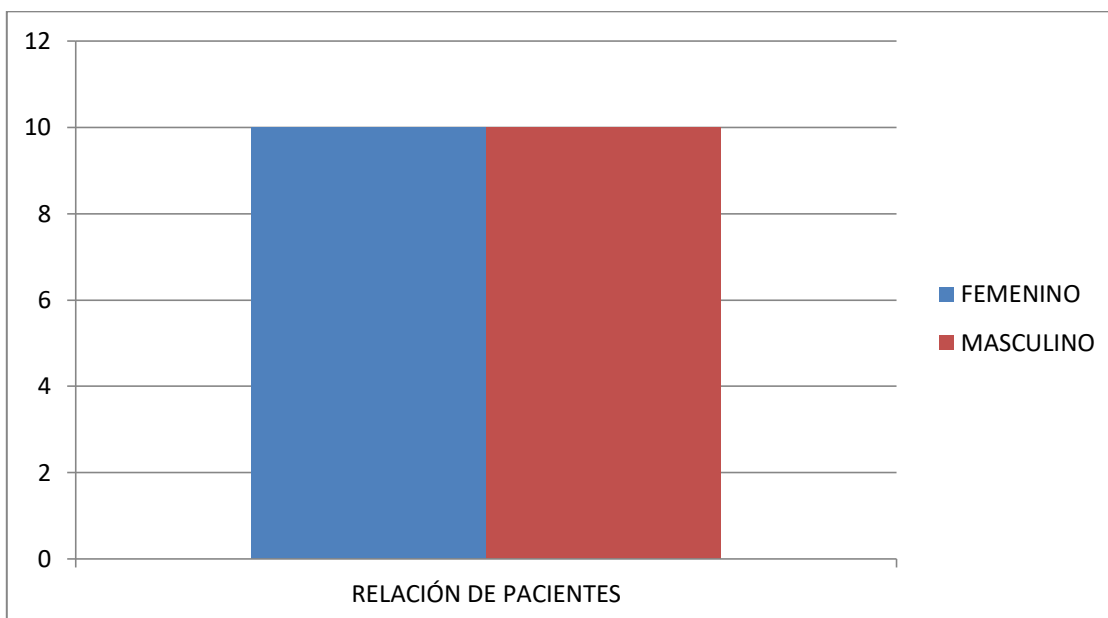
En el grupo etario siguiente: preescolar se encontró riesgo nutricional tanto en masculino y femenino del (10%), pero se incrementó el riesgo de rehabilitación hasta en un (60%), y sólo un 30% sin riesgo nutricional. (**Fig. 4**).



**Fig. 4.** Se identificó que solo durante la etapa de lactante existe un sesgo de género, con predominio en el género masculino para mayor riesgo de desnutrición, sin embargo en el resto de grupos etarios la relación corresponde a la misma.

## FRECUENCIA DE EXACERBACIONES

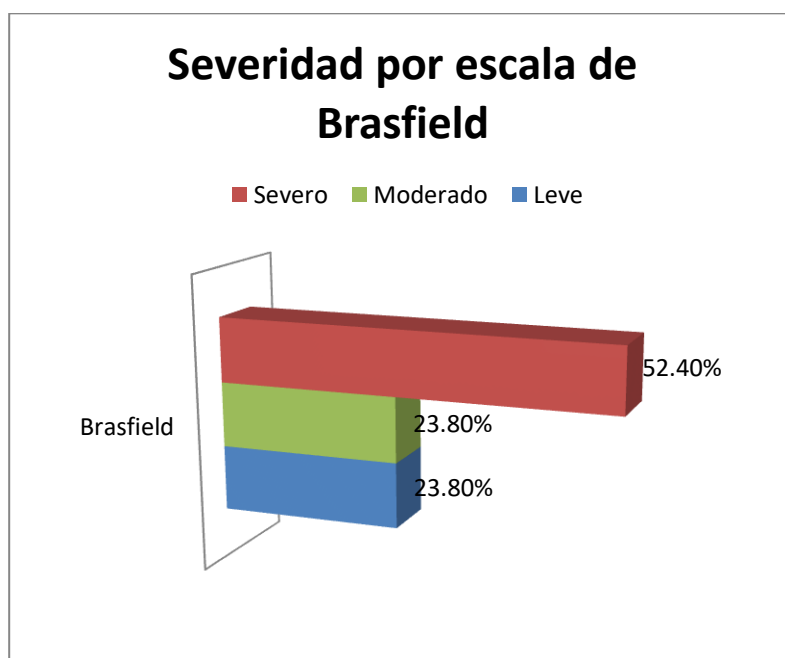
Se incluyeron a un total de 20 pacientes con diagnóstico de FQ y que tuvieran una exacerbación de la enfermedad. La prevalencia de exacerbaciones de la FQ en este estudio fue de 0.003%. La mediana de edad fue de 5 años y la mayoría eran mujeres (13, 61.9%) (Fig.5).



**Fig. 5.** Relación por género al momento de la primera exacerbación fue de masculino/ femenino 1:1, en población con Fibrosis quística en Hospital para el Niño Poblano.

### SEVERIDAD POR ESCALA DE BRASFIELD

Se identificó dentro de este análisis y de acuerdo al grupo etario, la severidad establecida por la escala de Brasfield, se encontró en la etapa de lactante las exacerbaciones de tipo leve (60%), preescolar con predominio en moderadas (60%), y de manera equitativa se identificó un 33% en moderada a severa e incluso casos sin exacerbaciones. **(Tabla 1)**



**Fig. 5.** De acuerdo a la clasificación de Brasfield el tipo severo es el más frecuente sin embargo varía de acuerdo a grupo etario.

	Leve	Moderada	Severa	Sin exacerbación
<b>Lactante</b>	60%	10%	5%	25%
<b>Preescolar</b>	0%	60%	20%	20%
<b>Escolar</b>	0%	33%	33%	33%

**Tabla 1.** Porcentaje de severidad de acuerdo al grupo etario.

La escala de severidad de Brasfield obtuvo una correlación muy fuerte ( $\rho=0.8-0.99$ ) con el número de ingresos a hospital ( $\rho=0.8$ ,  $p=0.001$ ), número de ingresos por exacerbaciones ( $\rho=0.87$ ,  $p=0.001$ ), y una correlación moderada con el número de episodios de neumonía adquirida en la comunidad ( $\rho=0.44$ ,  $p=0.048$ ), crecimiento de un microorganismo ( $\rho=0.54$ ,  $p=0.012$ ), el tratamiento ambulatorio ( $\rho=0.68$ ,  $p=0.25$ ), y el uso de amikacina ( $\rho=0.64$ ,  $p=0.01$ ).

De los expedientes revisados dos pacientes tenían una Neumonía adquirida en comunidad previo a su ingreso, por lo que se asociaron a comorbilidades, con desenlace fatal siendo una mortalidad de 2%.

La estancia intrahospitalaria fue del 100% de todos los grupos etarios de pacientes con diagnóstico de exacerbación pulmonar de acuerdo a escala de severidad de Brasfield, sin embargo la media de días de estancia intrahospitalaria fue de 8 días, con estancia máxima de 14 días.

En la última exacerbación reportada en expediente, la relación fue leve (5, 23.8%), moderada (5, 23.8%), y severa (11, 52.4%).

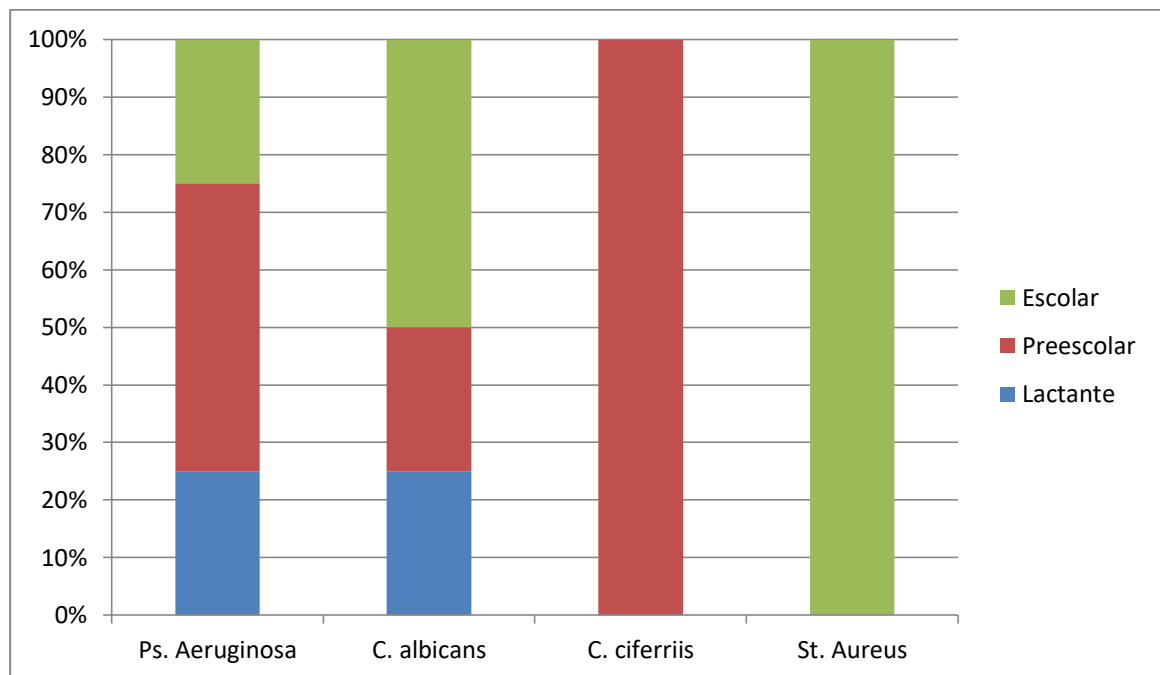
Todos los pacientes se hospitalizaron en algún momento de la evolución de la enfermedad. La mediana del tiempo de hospitalización fue de 8 días (1-30 días). Dos pacientes murieron de neumonía severa adquirida en comunidad (2, 9.5%).

## AGENTES ETIOLOGICOS AISLADOS

El aislamiento de microorganismos en cultivo de exudado faríngeo se encontró en el 55% del total de pacientes, al primer cultivo, con media de edad entre 8 meses en la etapa de lactante (3, 27.3%), preescolar (5, 45.5%) entre 2-3 años, escolar (3, 27.3%) entre los 7-9 años.

Los principales agentes identificados fueron: *Pseudomonas aeruginosa* (45.4%), *Candida albicans* (27.2%), *Candida ciferrii* (9%), *Staphylococcus aureus* (18%).

En la siguiente gráfica se identificó de acuerdo al agente el grupo etario más afectado al momento del diagnóstico. Identificando que *Pseudomonas aeruginosa*, tiene predominio en el grupo de preescolar, mientras que *Staphylococcus aureus* se identifica en un 100% en los escolares, y se aislaron dos especies de *Candida*, con predominio en la edad Escolar y preescolar.



**Fig. 6.** Principales agentes etiológicos identificados al primer cultivo positivo de exudado faríngeo en pacientes con fibrosis quística, y grupo etario principalmente afectado.

## 9. DISCUSIÓN

La fibrosis quística es una enfermedad autosómica recesiva cuya incidencia ha aumentado ya que se ha implementado el tamizaje neonatal en muchos países. La incidencia más alta se reporta en países de Europa, siendo Irlanda el país con más casos de fibrosis quística en el mundo, presentándose en 1 de cada 400 recién nacidos.<sup>(27, 28, 29)</sup> Mientras que la incidencia estimada en Latinoamérica es de 1 en 4,000-10,000 personas. En México, en un estudio de cohorte en donde incluyeron a más de 1 millón de recién nacidos a quienes se les realizó tamiz neonatal, reportaron que la incidencia de fibrosis quística fue de 1 en 6,273 recién nacidos,<sup>(30)</sup> lo que indica que en México existe subdiagnóstico de la enfermedad a pesar de contar con Norma Oficial Mexicana, que establece que el tamiz neonatal idealmente debe ser ampliado no obstante el más realizado es el básico, y se establece como enfermedad de mayor importancia clínica el hipotiroidismo congénito; sin embargo existe un hueco normativo por diferentes situaciones: el sistema de salud en México se encuentra fraccionado en (Secretaría de Salud, Instituto Nacional Mexicano de Seguro Social, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), Petróleos Mexicanos (PEMEX), Secretaría de la Defensa Nacional (SEDENA) y medios particulares) cada uno cuenta con una metodología desde la más obsoleta (cromatografía en placa fina) hasta tecnología de punta (espirometría en masas en tándem), no se cuenta con un registro nacional para revisar el resultado y no en todas las instituciones se entrega un resultado desglosado, únicamente con leyenda como “normal”, o en algunos casos los padres no cuentan con la conciencia de realizarlo, recabarlo y ser valorado por el personal médico capacitado.

Es por esto, que muchos sistemas de salud han implementado el tamizaje neonatal para detectar fibrosis quística de manera temprana. En el 2010 en Estados Unidos, el 58% de los pacientes con fibrosis quística se habían diagnosticado mediante tamizaje neonatal comparado con el 8% en el 2000. Gracias a esto, la edad media de los pacientes con fibrosis quística ha aumentado;

varios países reportan que >50% de los pacientes tienen más de 18 años <sup>(32, 33)</sup>. En nuestro estudio, nuestra mediana de edad fue de 5 años, ya que el Hospital para el Niño poblano es un tercer nivel no contamos con el servicio de tococirugía y crecimiento y desarrollo, por lo que recibimos pacientes referidos de algún otro centro hospitalario, obteniendo datos importantes únicamente de la historia clínica, sin embargo no se cuenta con una base de datos nacional en la que se puedan revisar sobre los resultados de tamiz. Con respecto a años previos vemos un mayor número de enfermedades detectadas sin embargo aún apenas si sobrepasa el 60% en Estados Unidos de América, aunque en México en 2015 mediante un estudio realizado en Yucatán por el autor Ibarra- González se encontró una tasa de 0.73 por cada 10, 000 recién nacidos tamizados, siendo la muestra más grande que se encuentra en nuestro país, comparado con 0.72 identificada en California. En El hospital para el niño poblano no se cuenta con muestra de tamizaje sin embargo podemos ver que hay un diagnóstico acertado en más del 65% de nuestros pacientes con sospecha, por lo que podríamos decir que existe un mayor porcentaje de éxito en la identificación de estos niños.

Esta estrategia ha permitido que se detecten más casos de fibrosis quística de manera temprana. Siguiendo esta estrategia, en México se detecta 1 caso por cada 6,273 recién nacidos vivos. <sup>(33)</sup> En nuestra cohorte de pacientes con exacerbación por fibrosis quística, el 65% de los pacientes tenían un tamiz neonatal positivo, comparándolo con la estadística en Estados Unidos de América en el transcurso de 10 años nuestra detección de pacientes mediante tamiz neonatal lo rebasa por 15%.

Las exacerbaciones pulmonares representan una fuente importante de morbimortalidad en la fibrosis quística <sup>(34)</sup>. Las manifestaciones clínicas de las exacerbaciones incluyen empeoramiento de la tos, aumento de la producción de esputo, dolor torácico, disnea, fatiga, pérdida de peso y empeoramiento de la

función pulmonar. Las exacerbaciones pulmonares se han asociado de manera negativa con la calidad de vida y a un aumento en la mortalidad <sup>(35)</sup>.

Existen varios estudios que reportaron la epidemiología de las exacerbaciones pulmonares en pacientes con fibrosis quística. Por ejemplo, en un estudio de cohorte publicado por Cogen et al, en donde incluyeron a 17,312 pacientes con fibrosis quística y exacerbación pulmonar, reportaron que la media de exacerbaciones previas por paciente era de  $3.8 \pm 4.3$ , el 37% de los pacientes solo habían tenido una exacerbación previa y el 46% entre 2 a 6 exacerbaciones en los 5 años previos. También, reportaron que la media de estancia intrahospitalaria era de 10 días <sup>(36)</sup>. En nuestro estudio, la mediana de exacerbaciones previas fue de 2 años y la mediana de días de estancia intrahospitalaria fue de 8 días (1-30 días), en nuestro hospital se valoran a los pacientes en la consulta externa cada 3 a 4 meses con cita abierta a urgencias, los familiares se encuentran en constante capacitación de datos de alarma y acuden con sus hijos de forma más temprana por lo que se diagnostican las exacerbaciones de forma oportuna, así como el equipo médico se encuentra capacitado para identificarlas, e iniciar tratamiento oportuno, multidisciplinario y agresivo ya que el tratamiento en nuestra unidad se realiza de manera intrahospitalaria e intravenosa, con media de al menos 7 días de tratamiento.

Aunque las exacerbaciones pulmonares en los pacientes con fibrosis quística se asocian a alta morbimortalidad, su incidencia ha disminuido debido a que ahora el diagnóstico suele hacerse más tempranamente, gracias a la implementación de tamizaje neonatal en varios países. En nuestro centro, la prevalencia de pacientes con fibrosis quística y exacerbación fue de 0.003%. Sería interesante en un estudio futuro, comparar la prevalencia de exacerbaciones pulmonares en pacientes con fibrosis quística antes y después de que se implementara la estrategia del tamizaje neonatal. Con esto podríamos determinar si la implementación de este tamizaje es costo-efectiva para nuestra población.

## **RIESGO NUTRICIONAL**

En un estudio publicado por Coffey et al, compararon las características de los pacientes con diagnóstico de fibrosis quística temprano (en el nacimiento) y tardío (después de un año de edad), reportaron que los pacientes con diagnóstico tardío tenían más manifestaciones pulmonares, exacerbaciones respiratorias anuales, peor función pulmonar según FEV1, más colonización crónica con *Pseudomonas aeruginosa* y menos talla. <sup>(31)</sup>, en nuestro estudio identificamos que el riesgo nutricional se ve mermado a mayor edad, y con diagnóstico tardío, por lo que en gran número requirieron rehabilitación. Además de la asociación con retraso en el crecimiento en etapa de escolar. <sup>(34)</sup>

De hecho, en nuestro estudio el 85% de los pacientes tenían un riesgo nutricional elevado según los percentiles por IMC (por debajo del percentil 5%) en etapa de escolar, coincidiendo con la historia clínica de la enfermedad <sup>(34)</sup>, y un entre el 60 y 70% ameritaron rehabilitación, en el Hospital pediátrico universitario “William Soler” en Cuba, en un estudio retrospectivo identificaron solo 7 pediátricos sin grupo etario descrito: un 14% con riesgo de rehabilitación nutricional, 57.1% con riesgo de desnutrición y sólo un 28% en peso adecuado para la edad, por ello concretamos que en el Hospital para el Niño poblano identificamos desde etapa de lactantes un 60% con riesgo de desnutrición, dándole manejo multidisciplinario, Sin embargo en la etapa de escolar predominó el grupo que ameritó rehabilitación nutricional esto corresponde a la evolución propia de la enfermedad.

## **BRASFIELD**

La escala de severidad de Brasfield se considera como una forma efectiva, y rápida, de bajo costo para la unidad hospitalaria y una guía para iniciar de manera oportuna el tratamiento, sin embargo al ser observador- dependiente amerita la pericia clínica para identificar el grado de severidad, sin embargo se identificó que

de acuerdo a grupo etario podemos darnos una idea del grado de severidad predominante, es por ello que en etapa de lactante al predominar el estadio severo iniciar tratamiento oportuno, intravenoso e intrahospitalario obtuvimos un resultado favorable a la recuperación del paciente con estancia máxima de 8 días correspondiente a un esquema de tratamiento antibiótico, por lo que se corrobora alta eficacia como escala clínico-radiológica, en 2005 se realizó un estudio comparativo por el servicio de neumología y radiodiagnóstico del Hospital Universitario de la Princesa de Madrid en el cual se comparó Escala de Brasfield versus escala de Chrispin- Norma (no hay estudios en pediátricos debido a que esta escala requiere valorar la técnica radiológica) en adultos encontrando más estable la interpretación mediante escala de Brasfield; así como una fuerte correlación entre la severidad y la necesidad de tratamiento ambulatorio e intrahospitalario agresivo, sin embargo al ser observador dependiente amerita capacitación continua por parte de los médicos generales, médicos urgenciólogos, pediatras y afines al área de urgencias.

### **AGENTES ETIOLOGICOS**

Se reporta dentro de los principales agentes etiológicos la infección persistente por *P. aeruginosa* como agente de cronicidad, *Staphylococcus aureus* como agente en exacerbación aguda <sup>(3, 7)</sup>, En nuestro estudio se identificó por exudado al primer cultivo positivo en la mitad de los pacientes (11, 55%) *Pseudomonas aeruginosa* en (45.4%), *Candida albicans* (27.2%, *Candida ciferri* (9%), *Staphylococcus aureus* (18%), lo cual no coincide con la Literatura ya que Balinotti y su estudio de Función pulmonar en los primero tres años de vida, se habla de *Pseudomonas aeruginosa* como primer agente identificado en cronicidad, en nuestro hospital se identifica de manera oportuna ya que al ser hospital de tercer nivel existe la sospecha clínica de pacientes fenotípicamente con Fibrosis quística, sin embargo no lo descartamos como agente de colonización ya que nuestra población acude con mayor riesgo de estado nutricional (desnutrición), medio socioeconómico bajo, y no sospecha en un inicio de fibrosis quística en pacientes que no tuvieron tamiz o no se sabe el resultado.

Encontramos en nuestro centro un incremento de crecimiento positivo para agentes fúngicos en un 27%, en específico para *Candida albicans* con respecto a al estudio realizado en la universidad de Carolina del Sur, EUA, donde se reporta la presentación de formas fúngicas principalmente en adultos de manera crónica, no hay reporte de incidencia de crecimiento de estos agentes en pediatría <sup>(12)</sup>

## 10. CONCLUSIONES

La fibrosis quística es una enfermedad que se asocia a alta morbimortalidad. Es por esto que muchos países han implementado estrategias para hacer tamizaje neonatal.

En México también se ha implementado un algoritmo para hacer tamizaje neonatal, sin embargo observamos que a pesar de ser un centro de referencia, no contamos con un sistema nacional para recabar datos de tamizaje, pero se demuestra ser más eficaz que en Estados Unidos.

El no contar con un sistema de recolección de resultados de tamizaje neonatal, dificulta del diagnóstico temprano y retrasa el tratamiento.

Las exacerbaciones pulmonares son una complicación de la enfermedad la clínica es la principal herramienta para iniciar el tratamiento efectivo y agresivo,

El número de hospitalizaciones es mayor que en otros centros pero con menor estancia intrahospitalaria, permitiendo menor número de exacerbaciones anuales en nuestros pacientes.

La escala de Brasfield es una herramienta que permite identificar el grado de exacerbación pulmonar y que ésta, coincide en gran medida con los datos clínicos del paciente

La escala de Brasfield es observador dependiente, una capacitación continua reforzará su eficacia.

Identificamos el agente identificado al primer cultivo fue *Pseudomonas aeruginosa*, siendo detectado más tempranamente en el Hospital Para el Niño Poblano

Identificamos crecimiento de *Candida albicans* en edad pediátrica

El diagnóstico oportuno, temprano y corroborado mediante iontoforesis permite que disminuya el riesgo de desnutrición

Al diagnóstico, es de vital importancia inicial tratamiento y seguimiento de estos pacientes para disminuir el riesgo de exacerbaciones.

La principal comorbilidad fue la desnutrición.

La principal causa de mortalidad fue neumonía adquirida en la comunidad

## 11. BIBLIOGRAFÍA

1. Navarro, S. (2015). Gastroenterología y Hepatología. *Gastroenterología y Hepatología*, xx. <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2015.04.012>
2. Páez, Á., Samar, E., Riso, S., Casiraghi, M., Fiameni, A., & Evangelista, N. (2012). Tratado de Fibrosis Quística. In *Prensa Médica Argentina* (Vol. 89, Issue 8). <https://www.aeped.es/documentos/tratado-fibrosis-quistica>
3. Sojo, A., & Escobar, H. (2005). Fibrosis quística; Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos en Pediatría. *Asociación Española de Pediatría*, 10, 99–110.
4. Ratjen, F., & Döring, G. (2003). *Cystic fibrosis*. 361, 681–689.
5. Mar, R., Garc, M., & Diab-c, L. (2021). *Treatment of Pulmonary Disease of Cystic Fibrosis* :
6. Dehecchi, M. C., Tamanini, A., & Cabrini, G. (2018). *Molecular basis of cystic fibrosis: from bench to bedside*. 6(10), 1–13. <https://doi.org/10.21037/atm.2018.06.48>
7. Balinotti, J. E., D, M., Chang, D. V, D, M., Lubovich, S., & D, M. (2019). *Course of lung function in children with cystic fibrosis in their first 3 years of life*. 117(5), 323–328.
8. Lubovich, S., Zaragoza, S., Rodr, V., Buend, J., Vargas, B. C., Moreira, J. A., Galanternik, L., Ratto, P., & Teper, A. (2019). Factores de riesgo asociados a exacerbaciones respiratorias en pacientes pediátricos con fibrosis quística. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 117(5), 466–472. <https://doi.org/10.5546/aap.2019.e466>
9. *Dra. Tatiana Góngora Wilson*, (2012). 16(2), 2–9.
10. Goss, C. H., Development, T., & Coordinating, N. (2020). *HHS Public Access*. 40(6), 792–803. <https://doi.org/10.1055/s-0039-1697975.Acute>
11. Goss, C. H., & Burns, J. L. (2007). *Exacerbations in cystic fibrosis ? 1: Epidemiology and pathogenesis*. i, 360–367. <https://doi.org/10.1136/thx.2006.060889>
12. Stenbit, A. E., & Flume, P. A. (2011). *Pulmonary exacerbations in cystic fibrosis*. <https://doi.org/10.1097/MCP.0b013e32834b8c04>
13. Rabin, H. R., Butler, S. M., Wohl, M. E. B., Geller, D. E., Colin, A. A., Schidlow, D. V, Johnson, C. A., Konstan, M. W., & Regelman, W. E. (2004). *Pulmonary Exacerbations in Cystic Fibrosis*. 406, 400–406. <https://doi.org/10.1002/ppul.20023>
14. Poore, T. S., Hong, G., & Zemanick, E. T. (2021). *Fungal Infection and Inflammation in Cystic Fibrosis*. 1–13.
15. Waters, V. J., Stanojevic, S., Sonneveld, N., Klingel, M., Grasemann, H., Yau, Y. C. W., Tullis, E., Wilcox, P., Freitag, A., Chilvers, M., & Ratjen, F. A. (2015). Factors associated with response to treatment of pulmonary

- exacerbations in cystic fibrosis patients. *Journal of Cystic Fibrosis*, 14(6), 755–762. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2015.01.007>
16. Zemanick, E. T. (2013). *Inflammation and Airway Microbiota during Cystic Fibrosis Pulmonary Exacerbations*.
  17. Smyth, A. (2016). Paediatric Respiratory Reviews Treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis – could do better? *Paediatric Respiratory Reviews*, 6–7. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2016.06.004>
  18. Skolnik, K., & Quon, B. S. (2018). *Recent advances in the understanding and management of cystic fibrosis pulmonary exacerbations [ version 1 ; referees : 3 approved ] Referee Status : 7(May), 1–10*. <https://doi.org/10.12688/f1000research.13926.1>
  19. Scott, L. K., Toner, R., Scott, L. K., & Toner, R. (2017). Clinically Promising Biomarkers in Cystic Fibrosis Pulmonary Exacerbations. *Lung*. <https://doi.org/10.1007/s00408-017-0024-3>
  20. Sánchez-lozano, J. Y., Gayosso-vázquez, C., Jarillo-quijada, M. D., Toledano-tableros, J. E., Arredondo-mercado, M. J., Dolores, M., Valvano, M. A., & Santos-preciado, J. I. (2020). *Pseudomonas aeruginosa Isolates From a Cohort of Mexican Children With Cystic Fibrosis Show Adaptation to a*. 39(10), 899–906. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000002714>
  21. Regelmann, W. E., Schechter, M. S., Wagener, J. S., Morgan, W. J., Pasta, D. J., Elkin, E. P., & Konstan, M. W. (2014). *NIH Public Access*. 48(7), 649–657. <https://doi.org/10.1002/ppul.22658>. Pulmonary
  22. Ranganathan, S. C., Hall, G. L., Sly, P. D., Stick, S. M., & Douglas, T. A. (2017). *Early Lung Disease in Infants and Preschool Children with Cystic Fibrosis What Have We Learned and What Should We Do about It ?* 195, 1567–1575. <https://doi.org/10.1164/rccm.201606-1107CI>
  23. Monsó, E. (2019). Mirar el bosque y no el árbol: el microbioma en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la fibrosis quística Look at the wood and not at the tree: The Microbiome in Chronic Obstructive Lung Disease and Cystic Fibrosis. *Archivos de Bronconeumología*, 56(1), 5–6. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2019.04.017>
  24. Milla, C. E., & Moss, R. B. (2015). Recent advances in cystic fibrosis. *Current Opinion in Pediatrics*, 27(3), 317–324. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000226>
  25. Mar, R., Garc, M., & Diab-c, L. (2021). *Treatment of Pulmonary Disease of Cystic Fibrosis :*
  26. Linnane, B., Walsh, A. M., Walsh, C. J., Crispie, F., Sullivan, O. O., Cotter, P. D., Mcdermott, M., Renwick, J., & Mcnally, P. (2021). *The Lung Microbiome in Young Children with Cystic Fibrosis : A Prospective Cohort Study*. 1–17.

27. O'Sullivan, B. P. (2009). 1, Freedman SD. *Cystic fibrosis. The Lancet*, 373(9678), 1891-904.
28. Quittner, A. L., Barker, D. H., Marciel, K. K., & Grimley, M. E. (2009). Cystic fibrosis: A model for drug discovery and patient care.
29. Farrell, P. M. (2008). The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. *Journal of Cystic Fibrosis*, 7(5), 450-453.
30. González, I. I., Morales, G. G., Amieva, M. V., Mogel, J. A. C., Pérez, L. D. A. H., Parra, G. C., & Flores, E. P. G. (2018). Retos y oportunidades en la implementación del tamiz neonatal para fibrosis quística. *Acta Pediátrica de México*, 39, 35-46S.
31. Coffey, M. J., Whitaker, V., Gentin, N., Junek, R., Shalhoub, C., Nightingale, S., & Ooi, C. Y. (2017). Differences in outcomes between early and late diagnosis of cystic fibrosis in the newborn screening era. *The Journal of pediatrics*, 181, 137-145.
32. Canadian Cystic Fibrosis Association. (2008). Canadian cystic fibrosis patient data registry report. Retrieved January, 10, 2011.
33. Kerem, E., Viviani, L., Zolin, A., MacNeill, S., Hatziagorou, E., Ellemunter, H., & Olesen, H. (2014). Factors associated with FEV1 decline in cystic fibrosis: analysis of the ECFS patient registry. *European Respiratory Journal*, 43(1), 125-133.
34. Waters, V., Stanojevic, S., Atenafu, E. G., Lu, A., Yau, Y., Tullis, E., & Ratjen, F. (2012). Effect of pulmonary exacerbations on long-term lung function decline in cystic fibrosis. *European Respiratory Journal*, 40(1), 61-66.
35. Goss, C. H., & Burns, J. L. (2007). Exacerbations in cystic fibrosis- 1: epidemiology and pathogenesis. *Thorax*, 62(4), 360-367.
36. Cogen, J. D., Oron, A. P., Gibson, R. L., Hoffman, L. R., Kronman, M. P., Ong, T., & Rosenfeld, M. (2017). Characterization of inpatient cystic fibrosis pulmonary exacerbations. *Pediatrics*, 139.