



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN NEUMONOLOGÍA PEDIÁTRICA
HOSPITAL DE NIÑOS “DR. JORGE LIZARRAGA”

**EVALUACIÓN DE SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD PULMONAR EN
FIBROSIS QUÍSTICA MEDIANTE LA CORRELACIÓN DEL SCORE DE BRODY
POR TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA, SCORE CLÍNICO DE SHWACHMAN
KULCZYCKI Y ESPIROMETRÍA EN LA UNIDAD DE FIBROSIS QUÍSTICA DE
LA CIUDAD HOSPITALARIA DR. ENRIQUE TEJERA. VALENCIA- ESTADO
CARABOBO. AGOSTO 2021- JUNIO 2022**

Autora

Eyleen Barroso CI: 18.561.704

Tutor

Dra. Jacqueline Parra C.I. 9.144.787

Valencia, Noviembre 2022

Universidad de Carabobo



Valencia - Venezuela

Facultad de Ciencias de la Salud



Dirección de Asuntos Estudiantiles
Sede Carabobo

ACTA DE DISCUSIÓN DE TRABAJO ESPECIAL DE GRADO

En atención a lo dispuesto en los Artículos 127, 128, 137, 138 y 139 del Reglamento de Estudios de Postgrado de la Universidad de Carabobo, quienes suscribimos como Jurado designado por el Consejo de Postgrado de la Facultad de Ciencias de la Salud, de acuerdo a lo previsto en el Artículo 135 del citado Reglamento, para estudiar el Trabajo Especial de Grado titulado:

EVALUACIÓN DE SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD PULMONAR EN FIBROSIS QUÍSTICA MEDIANTE LA CORRELACIÓN DEL SCORE DE BRODY POR TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA, SCORE CLÍNICO DE SHWACHMAN KULCZYCKI Y ESPIROMETRÍA EN LA UNIDAD DE FIBROSIS QUÍSTICA DE LA CIUDAD HOSPITALARIA DR. ENRIQUE TEJERA. VALENCIA-ESTADO CARABOBO. AGOSTO 2021- JUNIO 2022

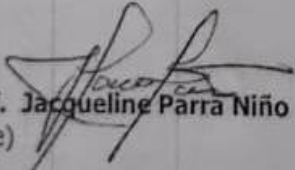
Presentado para optar al grado de **Especialista en Neumonología Pediátrica** por el (la) aspirante:

BARROSO M., EYLEEN M.

C.I. V - 18561704

Habiendo examinado el Trabajo presentado, bajo la tutoría del profesor(a):
Jacqueline Parra Niño C.I. 9144787, decidimos que el mismo está **APROBADO**.

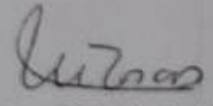
Acta que se expide en valencia, en fecha: **02/10/2023**


Prof. Jacqueline Parra Niño

(Pdte)

C.I.

Fecha


Prof. María A. Rosas

C.I. 9570657

Fecha 02/10/23

TG:30-23

Prof. Augusto Castroni

C.I.

Fecha



ÍNDICE

Introducción.....	1
Materiales y Métodos.....	8
Resultados.....	10
Discusión	16
Conclusiones	19
Recomendaciones	20
Referencias Bibliográficas	21
Anexos	26



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN
NEUMONOLOGÍA PEDIÁTRICA
HOSPITAL DE NIÑOS "DR. JORGE LIZARRAGA"



EVALUACIÓN DE SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD PULMONAR EN FIBROSIS QUÍSTICA MEDIANTE LA CORRELACIÓN DEL SCORE DE BRODY POR TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA, SCORE CLÍNICO DE SHWACHMAN KULCZYCKI Y ESPIROMETRÍA EN LA UNIDAD DE FIBROSIS QUÍSTICA DE LA CIUDAD HOSPITALARIA DR. ENRIQUE TEJERA. VALENCIA- ESTADO CARABOBO. AGOSTO 2021- JUNIO 2022

AUTOR: Barroso Marsiglia, Eyleen Mariana

RESUMEN

La Fibrosis Quística (FQ) es la enfermedad autosómica recesiva más frecuente en la población caucásica. Considerando las altas cifras de morbimortalidad y la baja edad media de supervivencia, diferentes estudios han dirigido su atención a establecer cuáles son los mejores indicadores de severidad en el paciente con FQ. **Objetivos:** Evaluar la severidad de la enfermedad pulmonar en fibrosis quística, mediante la correlación del Score de Brody por TCAR, el Score clínico de Shwachman-Kulczycki, y la espirometría. **Materiales y métodos:** Investigación de tipo descriptiva, prospectiva, de corte transversal. La muestra estuvo representada por todos los pacientes >6 años con diagnóstico de FQ. **Resultados:** El grupo etario predominante fue ≥ 18 años (47.06%) y el sexo Femenino (60%). La mutación F508 del homocigota predominó en 24% de los pacientes. En cultivo de esputo el germen más hallado fue *Pseudomona aeruginosa* (32%). El compromiso clínico se limitó a leve o moderado (52.4%). Existe correlación negativa entre los valores espirométricos y la edad. 94% presentó lesión tomográfica, evidenciándose mayor severidad a mayor edad, al igual que a mayor compromiso clínico, con una asociación significativa ($r= 0,843$ y $p = 0,001$). 64.69% de los pacientes presentan estado nutricional normal. El 47% fue diagnosticado antes del primer año de vida. El parámetro con mejor relación con el score clínico es la CVF. Se evidenció una relación inversamente proporcional entre el Score de Brody los valores espirométricos. **Conclusiones:** el estudio tomográfico representa una herramienta útil para evaluación de severidad en el paciente con FQ.

Palabras clave: fibrosis quística, score Shwachman-Kulczycki, Score de Brody, espirometría, severidad pulmonar.



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN
NEUMONOLOGÍA PEDIÁTRICA
HOSPITAL DE NIÑOS "DR. JORGE LIZARRAGA"



EVALUACIÓN DE SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD PULMONAR EN FIBROSIS QUÍSTICA MEDIANTE LA CORRELACIÓN DEL SCORE DE BRODY POR TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA, SCORE CLÍNICO DE SHWACHMAN KULCZYCKI Y ESPIROMETRÍA EN LA UNIDAD DE FIBROSIS QUÍSTICA DE LA CIUDAD HOSPITALARIA DR. ENRIQUE TEJERA. VALENCIA- ESTADO CARABOBO. AGOSTO 2021- JUNIO 2022

AUTOR: Barroso Marsiglia, Eyleen Mariana

ABSTRAC

Cystic fibrosis (CF) is the most common autosomal recessive disease in the caucasian population. Considering the high morbidity, mortality figures, and the low average survival age, different studies have focused their attention on establishing the best severity indicators in patients with CF. Objectives: to evaluate the severity of the lung disease in cystic fibrosis, through the correlation of the Brody Score by HRCT, the clinical Shwachman-Kulczycki score, and the spirometry. Materials and methods: descriptive, prospective, and cross-sectional research. The sample consisted of all patients older than six years with a diagnosis of cystic phimosi. Results: the predominant age group was older than 18 years old (47.06%), and female (60%). The homozygous F508 mutation predominated in 24% of patients. In the sputum test, the most commonly found germ was *Pseudomonas aeruginosa* (32%). The clinical commitment was limited to mild or moderate (52.4%). There is a negative correlation between spirometric values and age, 94% of patients presented tomographic lesions, evidencing a greater severity at an older age, as well as greater clinical commitment, with a significant association ($r=0.843$ and $p=0.001$). 64.69% of patients present a normal nutritional status. 47% were diagnosed before their first year of life. The parameter with the best correlation to the clinical score is the FVC. An inversely proportional correlation was found between the Brody score and spirometric values. Conclusions: the tomographic study represents a reliable and practical tool for severity assessment in patients with CF.

Keywords: Cystic fibrosis, Shwachman-Kulczycki's Score , Brody's Score, spirometry, pulmonary severity.

Introducción

La Fibrosis Quística (FQ) es la enfermedad autosómica recesiva más común en la población caucásica, encontrada aproximadamente en 1 por cada 3500 nacidos vivos y se considera un desorden hereditario multisistémico, causado por mutaciones en la proteína reguladora de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR), cuyo gen está localizado en el brazo largo del cromosoma 7.^{1,2} Se caracteriza por la disfunción de las glándulas de secreción exocrina, que producen insuficiencia pancreática, lo que a su vez genera anomalías intestinales y hepáticas, así como elevación de las concentraciones de los electrolitos cloro y sodio en el sudor. El transporte iónico anormal de cloro y sodio en las células epiteliales del aparato respiratorio condiciona una disminución del volumen de líquido de superficie de la vía aérea, lo que entorpece el transporte mucoso y dificulta la eliminación bacteriana. De este modo, se inicia una respuesta inflamatoria crónica que conduce, finalmente, a la lesión pulmonar. En el páncreas, la acumulación de moco evita la liberación de enzimas digestivas que ayudan al cuerpo a absorber alimentos y nutrientes, lo que resulta en desnutrición y crecimiento deficiente. En el hígado, el moco espeso puede bloquear el conducto biliar y provocar una enfermedad hepática. En los hombres, la FQ puede afectar su capacidad para tener hijos.^{3,4}

En relación con su incidencia, los reportes de 2022 de la Cystic Fibrosis Foundation estiman que aproximadamente 105.000 personas en 94 países del mundo viven con FQ.⁵ Los últimos reportes del Sistema de Registro de Pacientes de la Sociedad Europea de FQ del 2019, muestran un total de 2460 pacientes con la enfermedad en toda España, con una edad media de diagnóstico de 0.4 años.⁶ En el Reino Unido, la Sociedad de Fibrosis quística de ese país publicó en Agosto del 2020 su reporte anual, con un total de 10.655 pacientes y una mortalidad de 1,1%.⁷

En cuanto al continente americano, según el Registro de pacientes de la Cystic Fibrosis Foundation, en los Estados Unidos, más de 40.000 personas viven con fibrosis quística, según los reportes del 2022, con una edad media de supervivencia de 53 años. Cada año se diagnostican aproximadamente 1.000 nuevos casos y está descrito que más del 75 por ciento de las personas con FQ son diagnosticadas a los 2 años.⁵

En América Latina el subdiagnóstico sigue siendo un desafío importante, a pesar de las mejoras en los últimos años, motivo por el cual se desconoce la incidencia real de la enfermedad, no obstante, las estimaciones sugieren que la FQ afecta aproximadamente entre 1 de cada 1.600 a 14.000 nacidos vivos en Latinoamérica, incidencia sustancial en relación con otras partes del mundo, en especial considerando que se cree que representa solo una fracción del número real de pacientes con FQ en esta zona.⁸⁻¹⁰ Para el año 2017, la Comisión Nacional de Fibrosis Quística en Cuba reporta 279 pacientes, el 13 % mayor de 30 años, con un promedio de vida de 18,1 años.¹¹ En Brasil, para el 2018, el Registro

Brasileño de Fibrosis Quística, reportó 290 registros nuevos, alcanzando 5.417 individuos registrados, diagnosticados y tratados en centros especializados.^{12,13}

Según el Registro Nacional de Fibrosis Quística (RENAFQ) de la Sociedad Argentina de Pediatría, el número de pacientes pediátricos y adultos, hasta 2018, que asisten y se encontraban notificados en este país era de 1159 casos, confirmados y el análisis sobre la edad de diagnóstico evidenció que en el 63 % de los casos registrados, se realizó antes del año de vida.¹⁴

En cuanto a Venezuela, para el año 2017 el Programa Nacional de Fibrosis Quística (PNFQ) registró un total de 650 casos, con un porcentaje considerable de adolescentes y adultos (41,87%) distribuidos en 7 unidades funcionales en todo el país, con una edad promedio de diagnóstico tardía (cerca de los 9 años), con respecto a países desarrollados e incluso frente a países latinoamericanos como Brasil. La edad media predictiva de supervivencia en FQ se incrementó de 11 a 18 años entre el 2010 y el 2015. Para el 2018, la edad promedio de diagnóstico se estableció cerca de los 2 años de edad. A pesar de esto, siguen existiendo fallas en el registro de datos y existe un número importante de casos donde no se ha establecido el grupo etario de pacientes fallecidos. En Carabobo, 37 pacientes pertenecen a la unidad de fibrosis quística de la Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera de Valencia."^{15,16}

Considerando estas cifras de morbilidad y la baja edad media de supervivencia que traduce severidad, diferentes estudios han dirigido su atención a establecer cuáles son los mejores indicadores de esta severidad en el paciente con Fibrosis Quística. Los estudios realizados en el 2017 por Sena y Sasihuseyinoglu y cols., desarrollaron una investigación con una medida cuantitativa de la enfermedad de las vías respiratorias, y lo compararon con el método de puntuación CF-CT, encontrando una medida de resultado sensible y reproducible para evaluar la extensión de la enfermedad pulmonar en niños con FQ.¹⁷ Por otro lado, Kuo y cols., realizaron un estudio multicéntrico de estandarización de la tomografía computarizada de tórax en niños y adolescentes con fibrosis quística en 2016.¹⁸

Posteriormente se demostró que existe una discordancia entre las alteraciones estructurales (anatómicas) y la función respiratoria del paciente con FQ, esto originó la realización de estudios de investigación en los cuales se evaluó la evidencia de daño progresivo en la Tomografía Computarizada de alta resolución (TCAR), a pesar de una función pulmonar estable, tal como lo realizó Sanders y cols. en 2018 comparando score de Brody y VEF_1 .¹⁹

Otro aspecto a considerar en el seguimiento del paciente con FQ era la detección temprana de daño pulmonar con el fin de considerar respuesta a tratamiento, por lo que Balltieri S, y cols. en 2014, realizaron evaluación tomográfica en niños pequeños, concluyendo que su puntaje podría usarse para identificar a los niños con fibrosis quística temprana, en riesgo de enfermedad pulmonar, progresión e infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa*.²⁰

Por su parte, en Cuba, Gómez et. al, en el 2016, estadificaron los pacientes con Fibrosis Quística, con parámetros imagenológicos,²¹ al igual que Chassagnon y cols., quienes desarrollaron una puntuación de tomografía computarizada para el pulmón con FQ en el 2018, evidenciando correlaciones transversales de moderadas a buenas con el VEF₁,²² contrastando con los estudios de Cohen-Cyberknoh y cols., donde consideraron que el VEF₁ no era un parámetro fidedigno para establecer severidad y no debería utilizarse como indicador para la decisión de trasplante pulmonar para el paciente FQ.²³

Las variaciones en el promedio de vida y la mortalidad en el mundo, están relacionadas con el tipo y severidad de las mutaciones del gen CFTR. Esta proteína se comporta como un canal de cloro regulado por AMPc y las mutaciones de este gen, dan lugar a un defecto en el transporte del cloro en las células epiteliales del aparato respiratorio, hepatobiliar, gastrointestinal, reproductor, páncreas y de las glándulas sudoríparas. Para el 2021 se han descrito cerca de 2103 mutaciones. Estas mutaciones se han agrupado en VI tipos, siendo las más severas las Tipo I, II, y VI, caracterizadas por defecto de síntesis de la proteína CFTR, déficit de transporte y de transcripción del ARNm respectivamente.^{24,25}

Este conocimiento molecular del defecto de la FQ ha permitido entender la patogenia de la enfermedad desde el defecto genético hasta la lesión pulmonar. La cascada etiopatogénica propuesta es en la que el trastorno iónico condicionaría los cambios visco-elásticos de las secreciones. Éstas más fácilmente obstruirían la luz bronquial, abonando un terreno ya de por sí predispuesto, por el defecto proteico, para las infecciones y su cronificación. La respuesta inflamatoria persistente, no adecuadamente contrarrestada al sobrepasar la propia capacidad de la vía aérea de defensa, acabaría por dañar el propio parénquima en un intento frustrado de eliminar la infección.⁴

Los defectos en la función de la proteína CFTR no solo repercuten en la secreción de cloruro dependiente de AMPc, sino que también dan lugar a un aumento de la absorción de iones mediada por el canal de sodio epitelial en el epitelio superficial de las vías respiratorias. Como consecuencia, el aumento de la reabsorción de agua a través de las células epiteliales de las vías respiratorias conduce a una deshidratación extrema de la capa líquida de la superficie de las vías respiratorias, mucostasis crónica y obstrucción del flujo de aire. Este moco espeso proporciona un entorno ideal para la infección bacteriana en el tracto respiratorio.²⁶⁻²⁸ Los gérmenes aislados inicialmente son *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* y en posteriores etapas de la vida *Pseudomonas aeruginosa*, el cual constituye el patógeno predominante; además se han encontrado *Burkholderia cepacia*, *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella pneumoniae*, entre otros.²⁹⁻³¹

La presencia de estos gérmenes conduce a una respuesta inflamatoria local con atracción principalmente de neutrófilos que producen mediadores como elastasas y colagenasas generando daño del epitelio y empeorando el proceso obstructivo. La colonización crónica y las infecciones repetidas producen debilitamiento cartilaginoso con formación de bronquiectasias que con cada exacerbación

respiratoria se va multiplicando y con el tiempo llegan a confluír propiciando la formación de quistes.³¹

En vista de estos cambios, con cada colonización e infección bacteriana por espesamiento de las secreciones bronquiales, suelen aparecer diferentes manifestaciones clínicas que dependerán de edad de diagnóstico, tipo de mutación, número de exacerbaciones, tiempo de colonización y estado nutricional.³² Las personas con FQ pueden tener una variedad de síntomas, que incluyen: Piel de sabor muy salado, tos persistente con secreción. Infecciones pulmonares frecuentes como neumonía o bronquitis, sibilancias con dificultad para respirar, poco crecimiento o aumento de peso a pesar de tener buen apetito, heces frecuentes grasosas, voluminosas o dificultad para defecar, así como infertilidad y esterilidad.¹⁰

Dados estos cambios clínicos, el diagnóstico de fibrosis quística es un proceso de varios pasos y debe incluir una prueba neonatal conocida como tripsinógeno inmunoreactivo con detección de Proteína asociadas a pancreatitis, una prueba del sudor cuyo resultado se considera: “positivo si los valores de cloro son >60 mEq/l de Cl-, dudoso valores entre 30 y 59 mEq/l de Cl y negativo valores <30 mEq/l de Cl, cuya sensibilidad y especificidad superan el 95%; una prueba genética o de portador y una evaluación clínica en un centro de atención acreditado por un programa sanitario de fibrosis quística. Aunque a la mayoría de las personas se les diagnostica FQ antes de los 2 años, a algunas se les diagnostica cuando son adultos. Un especialista en FQ puede solicitar una prueba de sudor y recomendar pruebas adicionales como medición de potencial nasal y motilidad intestinal para confirmar un diagnóstico de FQ si el test de sudor no es concluyente.³³

Considerando que cada mutación está relacionada con un conjunto diferente de manifestaciones clínicas y entre más severa la mutación se presenta mayor severidad en el daño pulmonar y progresión de la enfermedad, el paciente tendrá más o menos exacerbaciones respiratorias con colonizaciones bacterianas recurrentes que pueden incrementar el daño pulmonar, por lo que se hace necesario un seguimiento estrecho de la evolución del paciente para determinar la severidad de su condición. Este seguimiento es de gran importancia ya que permitirá accionar medidas para controlar el deterioro clínico o en casos avanzados considerar bajo parámetros más precisos la indicación de trasplante pulmonar.³³

Esta evaluación de severidad se realiza mediante la evaluación clínica, imagenológica y funcional, con escalas validadas mundialmente siendo las más usadas, el puntaje clínico de Shwachman-Kulczycki, el puntaje radiológico de Brandsfield, el score de Brody, índice de aclaramiento pulmonar (LCI por sus siglas en inglés) y la espirometría, que incluyen varios parámetros con puntajes que permiten determinar la gravedad y pronóstico de la enfermedad.³⁴

La mayoría de las guías mundiales de manejo de Fibrosis Quística, indican el uso de la espirometría en la evaluación inicial y seguimiento de los pacientes con Fibrosis Quística, sin embargo, hay pocos datos de la correlación que existe entre los valores espirométricos, el puntaje clínico de Shwachman-Kulczycki y el Puntaje radiológico de Brasfield, para evaluar la gravedad, respuesta al tratamiento y pronóstico de pacientes que padecen esta enfermedad.³⁴

En relación con el seguimiento clínico, se realiza mediante el Score de Shwachman-Kulczycki (SK), publicada en 1958, fue la primera puntuación para evaluar la gravedad de la FQ. Se desarrolló a partir de un estudio que monitoreó a 105 pacientes durante 5 años, exponiendo la necesidad de un sistema para evaluar la gravedad de esta enfermedad y brindar una percepción del estado clínico general del paciente. Esta puntuación se basa en la evaluación clínica y radiológica y representó un hito en la historia de la FQ.³⁸ Consta de 4 puntos, con una puntuación máxima de 25 puntos en cada uno de ellos: 1) Actividad general; 2) Exploración del aparato respiratorio y características de la tos; 3) Estado de nutrición, características de las deposiciones; y 4) Hallazgos generales de una radiología de tórax. La puntuación ideal es 100 y el estado de los enfermos se clasifica en: Normal o excelente: 86-100; Leve: 71-85; Moderado: 56-70; Grave: 40-55 y Severo: <40). A pesar de los años transcurridos desde su publicación, aún es de gran utilidad para evaluar el estado clínico de los enfermos con FQ, aunque no incluye datos de función pulmonar, pero es muy fácil de efectuar en unidades con pocos medios técnicos, ya que sólo precisa de una radiografía de tórax y datos clínicos de fácil evaluación por médicos expertos en el seguimiento de estos pacientes.³⁵

En cuanto a los scores basados en técnicas de diagnóstico por imagen, se han propuesto diferentes Escalas, aunque en los niños más pequeños o en las formas más leves de la enfermedad la radiografía de tórax puede ser normal, se aconseja realizarla en cuanto se diagnostique al paciente ya que, posteriormente, y de forma progresiva, pueden ir apareciendo signos de atrapamiento aéreo, imágenes de consolidación, bronquiectasias, lesiones quísticas y finalmente imágenes de fibrosis pulmonar.³⁶ Es aconsejable utilizar un sistema de puntuación para evaluar las alteraciones radiológicas; y dentro de los más utilizados destaca el puntaje de Brasfield. Este score radiológico valora los siguientes parámetros: Atrapamiento aéreo, sombras lineales, lesiones nódulo-quísticas, consolidaciones segmentarias o lobares, impresión general de la gravedad, dando puntajes de 0 hasta 5 de acuerdo a la gravedad. De acuerdo al puntaje la gravedad se clasifica en: Normal: 23- 25; Leve: 18 – 22; Moderado: 13 – 17; Grave: 9 -12 y Severo: < 9.³⁷

Por otro lado, se ha demostrado que la Tomografía Computarizada de Alta Resolución revela con precisión la severidad de la enfermedad en pacientes con Fibrosis Quística, poniendo de manifiesto cambios radiológicos más precozmente que la radiografía de tórax, y además identifica con mayor precisión áreas de afectación focal siendo capaz de detectar bronquiectasias en ramificaciones bronquiales más finas. Adicionalmente, los cortes en espiración permiten identificar zonas de atrapamiento aéreo focal que indiquen afectación de las

pequeñas vías aéreas, por lo cual se han propuesto sistemas de puntuación por hallazgos tomográficos. El sistema de puntuación de Brody es una puntuación que asigna una puntuación a cada lóbulo por separado. Este score describe los siguientes cambios morfológicos: bronquiectasias, engrosamiento de la pared peribronquial, taponamiento de moco, atrapamiento de aire y afectación parenquimatosa.^{38,41}

Así mismo, el estudio funcional respiratorio o espirometría, evalúa en forma objetiva la alteración ventilatoria. La afección respiratoria inicial se manifiesta en las vías aéreas periféricas con aumento del aire atrapado y disminución del $FEF_{25-75\%}$. Al progresar la enfermedad pulmonar también disminuye el VEF_1 , que se correlaciona con la progresión y la mortalidad de la enfermedad, por consiguiente debe realizarse en cada consulta la espirometría, a partir de la edad en que los pacientes puedan realizar las maniobras en forma adecuada que generalmente es por encima de los 5 años. Existe una clara asociación entre evolución clínica, sobrevida y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF_1). Este es uno de los parámetros a tener en cuenta para el diagnóstico de exacerbación y la evaluación de la eficacia de los tratamientos.^{39,40} En los pacientes de 20 años o más, el seguimiento de la función pulmonar a través de registros espirométricos permite estratificar el compromiso respiratorio, donde se puede evidenciar un compromiso obstructivo (Disminución del VEF_1), restrictivo (Disminución de la capacidad Vital Forzada) y/o mixto. De acuerdo al compromiso se clasifica en: Normal: $CVF > 85$, $VEF_1 > 80$; Leve: $CVF 80 - 85$, $VEF_1 70 - 80$; Moderado: $CVF 60 - 79$, $VEF_1 50 - 69$; Grave: $CVF 40 - 59$, $VEF_1 30 - 49$ y Severo o muy grave: $CVF < 40$, $VEF_1 < 30$. Aunque la comunidad respiratoria está familiarizada con el uso del valor de porcentaje previsto para describir los resultados de la función pulmonar; este valor no debe utilizarse para definir anomalías. Por lo que la Sociedad Americana de Tórax (ATS) en sus Lineamientos de reportes de espirometría del 2017 recomienda las ecuaciones establecida por la Iniciativa Global de Función pulmonar mediante el empleo del z score de cada parámetro y el Límite Inferior de lo normal (LIN). El verdadero LIN depende de la edad y / o la talla y, por lo tanto, ocurrirá con valores porcentuales variables en diferentes individuos. Los valores fijos comúnmente utilizados (p. Ej., 80% previsto para CVF, 0,70 para VEF_1 / CVF) son estimaciones basadas en adultos de mediana edad y, por lo tanto, es más probable que se tomen decisiones clínicas erróneas basadas en estos puntos de corte fijos en niños y en personas mayores o adultos más bajos. El uso de puntos de corte fijos también introduce un sesgo sexual en las evaluaciones clínicas. La interpretación de los resultados individuales en relación con el rango de valores esperados puede incorporarse de manera más apropiada en los informes utilizando la escala analógica lineal recomendada. Las ecuaciones de NHANES III también siguen siendo recomendadas para la raza caucásica (incluidos los hispanos) y los afroamericanos. Cuando se siguen los lineamientos de la ATS el grado de severidad de la obstrucción después de detectar el LLN en relación al VEF_1 es el siguiente: Normal 70-79% = Obstrucción leve; 60-69% = Obstrucción moderada; 50-59% = Moderadamente grave; 35-49% = Obstrucción grave; < 35% = Obstrucción muy grave. Otro parámetro a considerar es la medición del Z score del VEF_1 donde se considera Obstrucción leve si el z score

es igual a -2 Moderado; de -2 a -2,5 Moderadamente grave -2.5 a -3 Grave: -3 a -4 y Muy grave < -4^{42,43}

Otra prueba de función pulmonar que ha resultado ser más útil para la evaluación de severidad, es el Índice de aclaramiento pulmonar, una prueba novedosa, muy sensible que detecta alteraciones más precozmente que la espirometría, y evalúa la heterogeneidad en la distribución de la ventilación,⁴⁴ es una técnica de medida de función pulmonar que ha demostrado ser muy sensible para la detección de la alteración precoz y evolutiva de la patología pulmonar. Cuantifica la falta de homogeneidad de la ventilación, presente en las vías aéreas distales, especialmente después de la octava generación bronquial. La técnica utilizada es el lavado pulmonar de múltiples respiraciones (MBW, Múltiple Breath Washout) la cual permite cuantificar la eficiencia de la distribución de la ventilación en los pulmones y la capacidad residual funcional (CRF). La falta de homogeneidad de la ventilación se refleja en el retraso de la eliminación o aclaramiento de un gas trazador. Cuando existe patología, el lavado del gas es más lento y requiere un mayor número de respiraciones hasta su barrido. A mayor afectación pulmonar, mayor índice de aclaramiento, siendo 8 el límite superior de la normalidad. La técnica consiste en la respiración a volumen corriente de un gas trazador, el cual será medido por un analizador de gases hasta su completo aclarado. Lo que es igual a la caída en la concentración del gas con cada respiración hasta llegar a 1/40 (2,5%) de su concentración inicial. El LCI ha sido utilizado en diferentes enfermedades en pediatría, tales como asma, displasia broncopulmonar, bronquiolitis obliterante y especialmente fibrosis quística. En esta última los valores elevados de LCI son una herramienta más sensible que la espirometría para la detección de la enfermedad pulmonar precoz y bronquiectasias, habiéndose propuesto como un marcador evolutivo en futuros estudios de terapia génica.⁴⁵⁻⁴⁹

A pesar que la fibrosis quística ha sido considerada una patología difícil de tratar y mortal en la infancia, en la actualidad la mayoría de los pacientes sobreviven hasta la edad adulta, observándose cada vez más, un incremento en la edad media de supervivencia de quienes la padecen, y se ha documentado que el número de pacientes mayores de 18 años puede alcanzar el 50% de la población FQ.⁵⁰⁻⁵¹ No obstante, la enfermedad respiratoria sigue siendo la manifestación más grave y la causa más frecuente de muerte o trasplante de pulmón en los primeros años de la vida adulta. En este sentido, como se aclaró previamente, el tipo de mutación, las infecciones pulmonares crónicas con patógenos específicos e inflamación pulmonar excesiva, conducen a bronquiectasias, deterioro de la función pulmonar y eventualmente insuficiencia respiratoria y muerte.⁵²

En vista de lo anteriormente descrito, y tomando en cuenta la relevancia de las múltiples manifestaciones clínicas y su impacto en la esperanza de vida del paciente con fibrosis quística, además de considerarla como una enfermedad en la cual el deterioro del aparato respiratorio es lento, pero progresivo e irreversible, se ha determinado que los mismos deben obedecer un estricto protocolo de seguimiento que permitan evaluar niveles de severidad.⁴⁰

Aunque la esperanza de vida de las personas con fibrosis quística ha aumentado sustancialmente en los últimos años, la enfermedad sigue limitando la supervivencia y la calidad de vida, y genera una gran carga de atención para quienes la padecen y sus familias. La determinación de la severidad y daño pulmonar oportuna permite realizar una mejor orientación y manejo para estos pacientes, y al realizarse una evaluación que integre el factor clínico, espirométrico y tomográfico se proporcionaría mayores herramientas diagnósticas y pronósticas para toma de decisiones terapéuticas que mejoren la calidad de vida del paciente.

En nuestro país no se han realizado investigaciones que permitan evaluar la sensibilidad del estudio tomográfico, como valor predictivo de severidad en el paciente con fibrosis quística, y que se correlacione con los elementos clínicos y la función pulmonar. En vista de esta situación y ante la divergencia de los resultados de los diferentes estudios, surge la necesidad de realizar un estudio que correlacione los diferentes métodos diagnósticos clínicos, de TACR y función pulmonar, considerando los beneficios que aportaría a los pacientes de la Unidad de FQ del estado Carabobo y su utilidad como antecedente para futuros trabajos de investigación referentes a la progresión de la severidad en los pacientes con esta patología.

Por lo anteriormente expuesto se decidió realizar el presente trabajo investigativo, y se planteó como objetivo general: Evaluar la severidad de la enfermedad pulmonar en fibrosis quística, mediante la correlación del Score de Brody por TCAR, el Score clínico de Shwachman-Kulczycki, y la espirometría, en la Unidad de Fibrosis Quística de la Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera, Valencia, Estado Carabobo, durante el período Agosto 2021– Junio 2022. Igualmente se establecieron los siguientes objetivos específicos: determinar las características demográficas de la población en estudio (edad, sexo, procedencia); identificar el tipo de mutación de fibrosis quística presente en los pacientes, identificar los gérmenes aislados en la prueba de esputo, evaluar las manifestaciones clínicas, mediante el score de Shwachman-Kulczycki; establecer los valores espirométricos de CVF, VEF₁, VEF₁/CVFzcore VEF1 de la población en estudio; determinar el grado de afectación pulmonar mediante TCAR a través del score de Brody y correlacionar características clínicas, nutricionales valores espirométricos y características tomográficas de la población a estudiar.

Materiales y métodos.

La investigación fue de tipo descriptiva, observacional, prospectiva, de campo, no experimental, de corte transversal; que se llevó a cabo en la Unidad de Fibrosis Quística del estado Carabobo, en el periodo comprendido entre Agosto 2021 hasta Junio 2022.

Población y muestra: La población estuvo constituida por la totalidad de los 36 pacientes con diagnóstico de fibrosis quística pertenecientes a la Unidad Funcional de Fibrosis Quística. Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera. Valencia –

estado Carabobo. La muestra estuvo representada por todos los pacientes mayores de 6 años de edad con Diagnóstico de Fibrosis Quística a través de Test de sudor con consentimiento informado aceptado por el representante o el paciente en caso de mayores de edad (Anexo 1). Los datos de N° de Historia, edad, sexo, peso, talla, Índice de masa corporal (IMC), edad de diagnóstico, tipo de mutación, cultivos de esputo en los 9 meses previos, fueron registrados en un formato previamente diseñado para ello (Anexo 2)

Los criterios de exclusión estuvieron determinados por: exacerbación respiratoria aguda y comorbilidades asociadas.

A todos los pacientes que cumplieron con los requerimientos, se les realizó:

Evaluación clínica mediante Score de Shwachman-Kulczycki (Anexo 3), la cual permitió evaluar actividad general, exploración física, estado nutricional y radiología. Para el cálculo de los percentiles se usaron las tablas de **Fundacredesa**. (Anexo 4). El puntaje fue establecido según los parámetros previamente descritos.

Detección Bacteriológica: se realizó mediante Cultivo de Esputo: se tomó muestra en las primeras horas de la mañana, en ayuno, una semana previa a la evaluación clínica. La muestra de esputo tomada en ayunas, se depositó en un envase estéril. En los pacientes incapaces de expectorar se recogió la muestra mediante aspirado nasofaríngeo o esputo inducido.

Determinación de la Función Pulmonar: para medir funcionalismo pulmonar, se realizó espirometría tomando en cuenta el VEF₁, la capacidad vital forzada (CVF) y la relación VEF₁/CVF tanto porcentajes predictivos como basales, mediante la utilización de un espirómetro de Ultrasonido marca Spiroscout^R (Grupo Ganshorn, Schiller, Alemania).

La espirometría se realizó según normas establecidas cumpliendo los criterios de aceptabilidad y reproductibilidad exigidos para escolares y adolescentes según los lineamientos de la Sociedad Americana de Tórax y la Sociedad Respiratoria Europea del año 2019. Se interpretaron los resultados espirométricos registrados en cada paciente, según NADHE III (Anexo 5) para niños y adultos usando el Percentil 5 como límite inferior (para ambos se usa el límite inferior en porcentaje, el cual varía según género, talla y edad), y para GLI 1 z-score (límite inferior 1 z-score, -1,64 D.S.), analizando VEF₁, CVF y relación VEF₁/ CVF. Para establecer grado de severidad en adultos se utilizará LLN (Anexo 6) de VEF1 con respecto al teórico, considerando los valores de severidad como Leve, moderado Grave y severo como se detalló previamente.

Score Brody: todos los pacientes fueron sometidos a estudios de Tomografía computarizada de tórax de alta resolución, y se evaluaron los siguientes parámetros: Severidad de bronquiectasias, severidad del engrosamiento de la pared bronquial, extensión de las bronquiectasias, extensión de los impactos mucosos, generaciones bronquiales involucradas en bronquiectasias o en

impactos mucosos, severidad de las bulas, severidad del enfisema, severidad del mosaico de perfusión, y severidad del colapso o consolidación. Todas estas características fueron evaluadas por 2 expertos. El puntaje se estableció según el Score diseñado por Brody (Anexo 7)

Análisis Estadístico:

Todos los puntajes fueron registrados en el formato de recolección de datos (Ver Anexo 2). Una vez recopilados los datos se procesaron con la ayuda del paquete estadístico IBM SPSS VERSION 20. Se calcularon y analizaron cada una de las variables, determinándose frecuencias absolutas y relativas y se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión. Para establecer correlación entre las puntuaciones de las pruebas clínicas, valores espirométricos y test de Brody se realizaron prueba de correlación de Pearson y Kruskal-Wallis según su normalidad y se estableció significancia estadística cuando el valor de p era menor a 0.05.

Resultados

La población de estudio estuvo representada por 17 pacientes que acudieron a la Unidad Funcional de Fibrosis Quística de la Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera.

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes en estudio.

Característica (N:17)	F.a	F%
Grupo Etario		
6-12 años	4	23.52
13-17 años	5	29.41
≥ 18 años	8	47.06
Sexo		
Femenino	10	58.82
Masculino	7	41.17
Procedencia		
Carabobo	12	70.6
Aragua	2	11.76
Portuguesa	2	11.76
Miranda	1	5.88

Se evaluaron 17 pacientes, de los cuales el grupo etario predominante fue el de individuos con edad mayor o igual a 18 años en un 47.06%. Con respecto al sexo, predominó el Femenino cerca del 60%. En cuanto a la procedencia predominaron los pacientes del estado Carabobo con un 70.6%, seguido de Aragua y Portuguesa con 11.76% cada uno, esto obedece a que existe una unidad

Funcional de Fibrosis quística en el estado Aragua y Distrito Capital que realiza control a los pacientes de la zona, sin embargo algunos pacientes decidieron cambiar la Unidad ya que la atención en Carabobo es programada por sistema de citas y en un área fuera del hospital lo que le evita a los pacientes la contaminación cruzada.

Tabla 2. Distribución de pacientes según tipo de mutación FQ identificada.

Mutación FQ	F.a	F%
<i>Realizadas (N:15)</i>		
F508 del/ F508 del	4	23.52
F508 del/ ?	2	11.76
F508 del/ C15211523del	1	5.88
P1507 del/ ?	1	5.88
R553X/ ?	1	5.88
C18576P/ C519F	1	5.88
No detectada*	5	29.41
<i>No realizadas** (N:2)</i>	2	11.76
Total	17	100

*No se obtuvo mutación a pesar de haber sido investigado.

**No se realizó prueba genética para identificación de mutación.

De los pacientes sometidos a estudio, 15 pacientes (88,2%) fueron sometidos a estudio genético, detectándose predominantemente mutación F508 del homocigota (F508 del/ F508 del) en casi el 24% de los pacientes y mutación F508 del heterocigota en el 17,64% de los pacientes. En el 29.41% a pesar de haber sido investigados no se logró obtener determinación de la mutación y cerca del 12% de los pacientes no se realizó el estudio.

Tabla 3. Distribución según gérmenes identificados en el cultivo de esputo.

Germen aislado (17 cultivos)	N	%
Pseudomonaaeruginosa	8	32
Staphylococcusaureus	7	28
Candidaalbicans	5	20
Klebsiellaoxytoca	2	8
Candidatropicalis	1	4
Burkholderiacepacia	1	4
Klebsiellapneumoniae	1	4
Total de gérmenes aislados	25	100

A todos los pacientes se les realizó cultivo de esputo determinándose que el germen predominantemente hallado fue Pseudomonaaeruginosa en un 32%, seguido del Staphylococcusaureus y la Candidaalbicans con un 28% y 20%

respectivamente. Algunos pacientes (6) presentaron coinfección con detección de 2 gérmenes en esputo y 1 paciente presentó 2 bacterias y un hongo en la muestra.

Tabla 4. Distribución de los pacientes según edad y condición clínica, mediante el Score de Shwachman-Kulczycki

Grupo Etario (años)	Score Clínico											
	Excelente		Bueno		Leve		Moderado		Severo		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
6-12	--	--	3	17.65	1	5.88	--	--	--	--	4	23.52
13- 17	1	5.88	--	--	2	11.76	1	5.88	--	--	4	23.52
≥18	2	11.76	--	--	2	11.76	3	17.65	2	11.76	9	52.95
Total	3	17.65	3	17.65	5	29.41	4	23.52	2	11.76	17	100

Con respecto a la condición clínica de los pacientes estudiados, se encontró que el 29.41% se encuentra con Compromiso Clínico Leve, seguido del 23.52% en quienes se halló compromiso moderado, lo cual en conjunto representa un 52.93% de la población. Solo 2 pacientes presentaron condición grave

Al relacionar la condición clínica con el grupo etario, se encontró que en el grupo de individuos con edades mayor o igual a 18 años presentaban algún grado de compromiso clínico de leve a severo. predominando aquellos con compromiso clínico moderado (17.65% de los casos). Los pacientes que presentaron mejor condición clínica fueron aquellos con edades entre 6 y 12 años con un puntaje que los clasifica dentro de la categoría de estado clínico bueno.

Tabla 4. Distribución de los pacientes estudiados según valores espirométricos.

Grupo Etario	Valores Espirométricos							
	CVF (% Pred*)		VEF ₁ (% Pred*)		VEF ₁ /CVF (% Pred*)		zSCORE VEF ₁	
	□	DE	□	DE	□	DE	□	DE
6-12 años	82.75	2.62	73.50	14.08	104.75	21.30	-1.05	21.31
13-17 años	90.60	26.28	75.40	33.76	99	27.12	1.50	1.68
≥18 años	61	30.18	48.12	30.14	86.5	14.98	-3.93	2.17

CVF: Capacidad Vital Forzada; VEF₁: Volumen Espiratorio Forzado en el 1er segundo; Relación Volumen Espiratorio Forzado en el 1er segundo/ Capacidad Vital Forzada

	r*	P
CVF vs. Edad en años	-0,256	0,323
VEF ₁ vs. Edad en años	-0,271	0,293
VEF ₁ /CVF vs. Edad en años	-0,382	0,130
zScore VEF ₁		

*r: correlación de Pearson

En el estudio realizado se observa que los pacientes con edades comprendidas entre los 6 y 17 años muestran valores que indican presencia de proceso obstructivo leve sin compromiso restrictivo, no obstante el grupo entre 13 y 17 años presentan un promedio de VEF₁ relacionado con proceso obstructivo leve (Cerca del 75% del valor predictivo) sin compromiso restrictivo y cuando llegan a la edad adulta hay una franca disminución de los valores tanto del VEF₁ (menos del 50% del valor predictivo) y CVF (61% del valor predictivo) indicando proceso Mixto moderado. Al estudiar los valores de z Score se observa que el mismo está reducido en los 3 grupos etarios. Sin embargo, en el grupo mayor de 18 años los valores indican proceso obstructivo severo. Al correlacionar estas variables mediante Correlación de Pearson, se pudo observar que aunque existe una tendencia a la disminución lenta y progresiva en el tiempo de las variables espirométricas, se obtuvo tanto en CVF, VEF₁ y relación VEF₁/CVF valores de p no significativa, lo cual sugiere una correlación negativa.

Tabla 5. Distribución del grado de severidad tomográfico según Score de Brody.

Grupo Etario(años) (N:17)	Score tomográficos de Brody								Total	R*
	Ausente		Leve		Moderado		Severo			
	Fa	%	Fa	%	Fa	%	Fa	%		
6-12	1	5.88	1	5.88	1	5.88	1	5.88	4 (23.52%)	8,17
13-17	0	---	2	11.76	3	17.65	0	---	5 (29.41%)	6,50
≥18	0	---	2	11.76	1	5.88	5	29.41	8 (47.06%)	11,19
Total	1	5.88	5	29.41	5	29.41	6	17.65	17 100%)	

*Rango promedio por Prueba de Kruskal Wallis

Estadísticos de Contraste Chi cuadrado: 3.363 Sig asintótica: 0,186

Al realizar estudio tomográfico se pudo observar que la mayoría (94%) presentó alguna evidencia de lesión tomográfica. El grupo etario con mayor grado de severidad tomográfica correspondió a los pacientes mayores de 18 años representando cerca del 30%, seguido por el grupo de 13 a 17 años que presentó afectación moderada (17.65%,) lo cual indica que a mayor edad se evidencia mayor grado de severidad en el estudio tomográfico, mientras que en los grupos etarios entre 6 y 12 años solamente un paciente presentó compromiso severo. Al realizar el contraste mediante Prueba de Kruskal-Wallis se evidencia que aunque existe diferencia entre los grupos no llega a ser estadísticamente significativa (1,86). El mayor número de pacientes con severidad tomográfica, resulto ser el de mayores de 18 años, indicando que a mayor edad mayor grado de severidad.

Tabla 6. Distribución de pacientes según severidad clínica y severidad tomográfica.

Score Clínico	Score Tomográfico									
	Ausente		Leve		Moderado		Severo		Total	
	Fa	%	Fa	%	Fa	F%	Fa	%	Fa	%
Excelente	0	---	3	17.64	0	---	0	---	3	17.64
Bueno	1	5.88	1	5.88	1	5.88	0	---	3	17.64
Comp. Leve	0	---	1	5.88	3	17.64	1	5.88	5	29.41
Comp. Mod	0	---	0	---	1	5.88	3	17.64	4	23.55
Comp. Grave	0	---	0	---	0	---	2	11.76	2	11.76
Total	1	5.88	5	29.41	5	29.41	6	35.29	17	100

Y: -0.843 ρ : 0.001

Al establecer una relación entre el compromiso clínico con el tomográfico se aprecia que a mayor compromiso clínico se evidencia más compromiso tomográfico. Todos los pacientes con compromiso clínico grave se relacionaron con cambios tomográficos que indicaban severidad. De los pacientes que clínicamente presentaron un compromiso moderado, 3 de ellos mostraron severidad tomográfica y 1 compromiso moderado. En cuanto a los pacientes con compromiso leve (5 en total) se evidenció la particularidad de que 1 de ellos presento severidad tomográfica. Se obtuvo una muy buena correlación, considerando que se obtuvo un r de Pearson de 0,843 con una P de 0,001, lo cual evidencia una correlación estadísticamente significativa, sugiriendo que en la medida que hay más cambios clínicos, se observan mayores cambios tomográficos.

Tabla 7. Distribución de Pacientes según Grupo Etario y estado nutricional.

Grupo Etario	Estado Nutricional											
	Sobrepeso		Normal		Desn. Leve		Desn. Moderada		Desn. Severa		Total	
	X	%	X	%	X	%	X	%	X	%	X	%
6-12 años (N=4)	0	---	4	23.52	0	---	0	---	0	---	4	23.52
13-17 años (N= 5)	1	5.88	2	11.76	1	5.88	0	---	1	5.88	5	29.42
>18 años (N= 8)	0	---	5	29.41	1	5.88	1	5.88	1	5.88	8	47.05
Total	1	5.88	11	64.69	2	11.76	1	5.88	2	11.76	17	100

En relación con el estado nutricional se evidenció que la mayoría de los pacientes cuentan con estado nutricional normal (64.69%) Asimismo, se evidenció que el porcentaje de pacientes con grado de desnutrición severa alcanza casi el 12% del total de pacientes predominando un grado de desnutrición de moderada a severa en mayores de 18 años((17,64%).

Tabla 8. Distribución de pacientes según edad de diagnóstico.

Edad dx	N°	%
< 6 meses	2	11.76
6 m- 11 meses	6	35.29
1-5 años	2	11.76
6-10 años	4	23.52
11- 15 años	3	17.65
Total	17	100

De los pacientes estudiados más del 47% fue diagnosticado antes del primer año de vida. Sin embargo, hay un porcentaje considerable de pacientes (41.17%) con diagnóstico muy tardío (por encima de los 6 años).

Tabla 9. Relación score Clínico y Valores espirometricos

Contraste de Variables	r*	P
Score Clínico vs. VEF ₁	0,765	0,000
Score Clínico vs. CVF	0,808	0,000
Score Clínico vs. Relación CVF/VEF ₁	0,568	0,017

*Correlación de Pearson

Al correlacionarse el score clínico con los valores espirométricos, VEF₁, CVF y Relación CVF/VEF₁ se observó que el parámetro que tiene mejor relación con el score clínico es la CVF, con una excelente correlación, seguido del VEF₁ con una correlación buena y en cuanto a la Relación CVF/VEF₁ se evidenció moderada correlación.

Tabla 10. Relación entre score Tomográfico y Valores espirométricos.

Contraste de Variables	r*	P
Score Tomográfico vs. VEF ₁	-0,620	0,008
Score Tomográfico vs. CVF	-0,684	0,002
Score Tomográfico vs. Relación CVF/VEF ₁	-0,328	0,198
Score Tomográfico vs. Z score de VEF ₁	-0,686	0,02

*Correlación de Pearson

En cuanto a la correlación entre el Score de Brody que evalúa severidad tomográfica y los valores espirométricos, se evidenció una relación inversamente proporcional, es decir, a medida que la valoración del score tomográfico aumenta lo cual representa una mayor severidad, hay un descenso en los valores espirométricos, sugiriendo así, una correlación negativa. En este sentido, el parámetro más confiable para ser usado es la CVF, obteniéndose una r de -0,684 y una P de 0,002, que denota una buena correlación, seguido de una correlación débil con VEF₁. No obstante, se pudo observar que al hallazgo de valores de Zscore(VEF₁) más negativos, hubo un aumento de los valores del Score de Brody, indicando que existe una buena correlación.

Discusión

En Fibrosis quística se han dirigido innumerables esfuerzos para conocer las bases moleculares de la enfermedad y, al mismo tiempo, a la mejora del seguimiento y tratamiento de los pacientes afectos. En este sentido, la detección temprana de la enfermedad pulmonar con fibrosis quística es esencial para comprender la progresión de la enfermedad y proporcionar criterios de valoración para nuevos trabajos de investigación.^{4,37,53}

En el presente estudio, se evaluaron 17 pacientes que forman parte de la Unidad Funcional de Fibrosis Quística. Ciudad Hospitalaria Dr. Enrique Tejera. Valencia – estado Carabobo. Con respecto al sexo y al grupo etario se ha evidenciado que el sexo predominante fue el femenino con 58,82% y el grupo etario predominante fueron los mayores de 18 años, esto va en contraste con lo observado por Gómez y cols. en su estudio en el que predominó el sexo masculino con un 92,3%, y su grupo etario sobresaliente tuvo edades entre 13 y 18 años.²¹ Sin embargo en la mayoría de los estudios no se han demostrado diferencias significativas en cuanto a prevalencia de algún género en particular de los pacientes.⁵⁴ Es de especial interés, en una patología donde la edad de supervivencia es corta en países latinoamericanos (cerca de 12 años de edad), obtener resultados en el cual predomine el grupo de mayores de 18 años, con una media de 19,05 años.¹⁹ Esto puede estar relacionado con un seguimiento clínico más estrecho y el hecho de que estos pacientes tienen consultas programadas y reciben apoyo de una fundación sin fines de lucro que les proporciona medicamentos y dispositivos respiratorios, especialmente porque en Venezuela actualmente estos pacientes no cuentan con un programa efectivo que les suministre los antibióticos, suplementos nutricionales y el tratamiento enzimático que requieren. Adicionalmente no hay una institución pública que garantice un diagnóstico precoz que mejore el pronóstico.

En este orden de ideas, se realizó también determinación de la edad de diagnóstico de la enfermedad, evidenciándose que el 47,05% de los pacientes estudiados fueron diagnosticados antes del año de edad, lo cual se diferencia del estudio de Coronado y cols. de 2018, en el cual a más del 60% de sus pacientes se les realizó diagnóstico antes del primer año de vida.⁵⁴ Adicionalmente se evidencia que la edad de diagnóstico tardío es considerablemente elevada (mayores de 6 años en un 41%).⁵⁴ A pesar que el estudio genético para determinación de mutación se realizó en el 88% de los pacientes, solo se obtuvo diagnóstico en un 60%, esta situación se produce ya que en FQ se han determinado más de 2.000 mutaciones y en la mayoría de las instituciones públicas en Venezuela para la secuenciación genética, los paneles de detección están solo entre 5 y 45 mutaciones lo que reduce considerablemente la posibilidad de diagnóstico genético. De los pacientes en los que se logró detectar la mutación, el 23,52% de los pacientes era del grupo F508-del Homocigoto, seguido de 17,64% que representaba el grupo de F508-del Heterocigoto, con un 29,41% de pacientes que se realizaron la prueba sin lograrse detectar mutación, esto se relaciona a lo evidenciado en Panamá, por Coronado y cols. donde el 20% de los pacientes fueron del grupo F508 del Heterocigoto, y en un 12% del grupo estudiado, no se logró detectar mutación.⁵⁴ Existe evidencia que demuestra que alrededor del mundo la mutación más común está relacionada con el F508-del.⁴

En relación con los gérmenes identificados en los cultivos de esputo, se determinó que el germen predominantemente hallado fue la *Pseudomona aeruginosa* en un 32%, seguido del *Staphylococcus aureus* en un 28%, lo cual se asemeja a los hallazgos de Cohen Cymberknoh y cols., en 2020, quienes también lograron aislar como germen principal la *Pseudomona aeruginosa* en un 31% de los casos, y por su parte Sanders y cols. aislaron en su estudio *Staphylococcus aureus*, hallazgos que se corresponden con evidencias en las que se describe que los patógenos frecuentes de la FQ incluyen *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*.^{19,23,56}

El análisis del estado nutricional, mostró que la mayoría de los pacientes cuentan con estado nutricional normal (64.69%) esto contrasta con los resultados obtenidos por Coronado y cols. en los cuales se evidenció que el 60% de los pacientes presentó compromiso global de la esfera nutricional.⁵⁴

Una vez distribuidos los pacientes según severidad clínica de acuerdo al score de Shwachman-Kulczycki, se encontró que el 29.41% se encuentra con Compromiso Clínico Leve, seguido del 23.52% en quienes se halló compromiso moderado, lo cual al ser relacionado con los grupos etarios, permitió reconocer que los mayores de 18 años presentaba compromiso de leve a severo. Estos resultados contrastan con los obtenidos por Gómez y cols. quienes observaron que el grupo más afectado fue el de 13-18 años con un 30,8% presentando afectación moderada.²¹ Esto obedece a la marcada variabilidad de manifestaciones clínicas que pueden presentar los pacientes con esta enfermedad, que puede modificarse de acuerdo a la edad diagnóstico, tipo de mutación y al tratamiento recibido.³⁵

Referente al estudio funcional respiratorio, se evidenció que todos los pacientes de nuestro estudio, presentaron disminución del valor predictivo de VEF₁ lo cual sugiere compromiso obstructivo en diferentes escalas, con evidencia de disminución de los mismos con la progresión de la edad. En este sentido está descrito, que con el progreso de la enfermedad pulmonar también disminuye el VEF₁, relacionándolo con la progresión de la enfermedad.⁴³ Sin embargo, estos resultados difieren de los obtenidos por Cohen Cymberknoh y cols. quienes evidenciaron a través de su trabajo de investigación que el 36% de los pacientes mostraron resultados de VEF₁ normales.²³

Los estudios de imagen a través de Tomografía computarizada de tórax fueron evaluados y sus hallazgos estandarizados en el score de Brody, y se pudo observar que a partir de los 13 años de edad todos los pacientes mostraron afectación tomográfica, siendo el grupo etario con mayor grado de severidad tomográfica el de los pacientes mayores de 18 años representando cerca del 30%, evidenciándose una totalidad del 94% de pacientes estudiados en los que se

observaron anomalías estructurales a través del score de Brody. Estos datos, se corresponden con los obtenidos por Cohen Cymberknoh y cols. quienes en su estudio observaron que un 92% de los pacientes presentaba afectación estructural por score de Brody.²³

Asimismo, se correlacionó las variables de edad con VEF₁, evidenciándose tanto en nuestro estudio (P: 0,293) como en el de Cohen Cymberknoh y cols., (P: 0,072), que no hubo correlación estadísticamente significativa.²³

Al correlacionar los valores obtenidos en el estudio espirométrico, con los hallazgos tomográficos, se observó que hubo una correlación débil entre VEF₁ y los hallazgos tomográficos (r: -0,620 y P: 0,008). Lo que se corresponde con los obtenidos por Cohen Cymberknoh y cols. (r : -0,32; p :0,008).²³ Sin embargo, esto difiere de los resultados de Balltieri en el que se mostró una asociación significativa, entre estos dos parámetros (r=0,449, p<0,001)²⁰

Aunque las mediciones de VEF₁ a lo largo del tiempo han servido como guía para médicos, pacientes, padres y cuidadores en el manejo de la enfermedad y como indicador de la intensidad del tratamiento, el FEV₁ normal puede interpretarse erróneamente como asociados a pulmones libres de enfermedad y puede influir en las recomendaciones y la adherencia al tratamiento incluso en las decisiones para un trasplante pulmonar. El objetivo de este estudio fue realizar una evaluación amplia de la extensión de la enfermedad pulmonar en pacientes con FQ en todos los grupos de edad, según lo determinado por las características clínicas, espirométricas y tomográficas de la gravedad de la enfermedad de FQ y demuestra que muchos de los pacientes con función pulmonar normal o con obstrucción leve, medida por FEV₁, ya tienen una enfermedad pulmonar significativa según parámetros clínicos y estructurales (cambios en la Tomografía) por lo que podría considerarse que la espirometría podría subestimar el daño pulmonar y estos pacientes tal vez requieran estudios más avanzados como el índice de aclaramiento pulmonar como parámetro funcional que se aproxime más al daño pulmonar real del paciente FQ.

Conclusiones

Se pudo evidenciar que el sexo predominante fue el femenino con 58,82% y el grupo etario predominante fueron los mayores de 18 años en un 47,06%.

Quedo de manifiesto que el 47,05% de los pacientes estudiados fueron diagnosticados antes del año de edad.

De los pacientes en los que se logró detectar la mutación, el 23,52% de los pacientes era del grupo F508-del Homocigoto, seguido de 17,64% que

representaba el grupo de F508-del Heterocigoto. Hubo un 29,41% de pacientes que se realizaron la prueba sin lograrse detectar mutación.

El germen predominantemente hallado fue la *Pseudomona aeruginosa* en un 32%, seguido del *Staphylococcus aureus* en un 28%.

La mayoría de los pacientes de este estudio cuentan con estado nutricional normal (64.69%).

Al distribuir los pacientes según severidad clínica de acuerdo al score de Shwachman-Kulczycki, se encontró que el 29.41% presenta compromiso clínico leve, seguido del 23.52% en quienes se halló compromiso moderado, y al relacionarlo con grupo etario se evidenció que los mayores de 18 años presentaban compromiso de leve a severo.

Referente al estudio funcional respiratorio, se evidenció que todos los pacientes presentaron disminución del valor predictivo de VEF_1 lo cual sugiere compromiso obstructivo en diferentes escalas, con evidencia de disminución de los mismos con la progresión de la edad.

A partir de los 13 años de edad todos los pacientes mostraron afectación tomográfica, siendo el grupo etario con mayor grado de severidad el de los pacientes mayores de 18 años representando cerca del 30%, evidenciándose una totalidad del 94% de pacientes estudiados en los que se observaron anomalías estructurales a través del score de Brody.

Al correlacionar las variables de edad con VEF_1 no hubo correlación estadísticamente significativa (P: 0,293).

En la correlación de los valores obtenidos en el estudio espirométrico, con los hallazgos tomográficos, se observó que hubo una correlación débil entre VEF_1 y los hallazgos tomográficos (r: -0,620 y P: 0,008). Sin embargo con respecto al Z score de VEF_1 , al encontrarse valores más negativos, hubo un aumento de los valores del Score de Brody, indicando que existe una buena correlación. (r: -0,686 y P: 0,02).

Recomendaciones

Se sugiere dar seguimiento al presente estudio, a fin de completar los parámetros de severidad de la fibrosis quística, estudiar exacerbaciones y si existe relación entre el número de exacerbaciones, así como verificar los principales cambios tomográficos y adicionar en futuros estudios el índice de aclaramiento pulmonar como parámetro funcional que permita evaluar daño pulmonar real.

Referencias Bibliográficas

1. Mehta G, Macek M, Mehta A. Cystic fibrosis across Europe: EuroCareCF analysis of demographic data from 35 countries. *J CystFibros*, [Internet]. 2010. [citado 16 Abr 2021]; 9(2):S5-21. Disponible en: DOI: 10.1111/apa.15155)
2. Reeves E, Molloy K, Pohl K, McElvaney N. Hypertonic Saline in Treatment of Pulmonary Disease in Cystic Fibrosis. *ScientificWorldJournal*, [Internet]. 2012 [citado 15 May 2021]; 2012. Article ID 465230, 11 pages. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3356721/>
3. Andersen D. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease. *Am J DisChild*, [Internet]. 1938.[citado 25 Abr 2021]; 56(2):344-399. Disponible en: DOI: 10.1001 / archpedi.1938.01980140114013
4. Asensio O, Bosque M. Fibrosis quística. Manifestaciones respiratorias. Manejo y seguimiento. Hospital de Sabadell. Barcelona. *Pediatr Integral*, [Internet]. 2004. [citado 20 Feb 2021]; VIII (2):137-48. Disponible en: http://www.sepeap.org/imagenes/secciones/Image/_USER_/Fibrosis_QUÍSTICA_respiratorias.pdf
5. Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry Annual Data Report 2022. [Internet].2022. Disponible en: <https://www.cff.org/news/2022-07/cf-foundation-estimates-increase-cf-population>
6. Spanish Cystic Fibrosis Registry. Annual Report 2019. Disponible en: <https://fibrosisquistica.org/wp-content/uploads/2022/11/Report2019-Definitivo.pdf>
7. UK Cystic Fibrosis Registry Annual Data Report 2019.[Internet]. Pub 2020. Disponible en: https://www.cysticfibrosis.org.uk/sites/default/files/2020-12/2019%20Registry%20Annual%20Data%20report_Sep%202020.pdf
8. World Health Organization. The molecular genetic epidemiology of cystic fibrosis. Report of a joint meeting of WHO, Genoa: 2002, numero 04.02 [citado 13 Abr 2021]; Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2016.05.007>
9. Comités Nacionales de Neumonología, CNdN. Guía de diagnóstico y tratamiento de pacientes con fibrosis quística. Actualización. 2014. 2015 (2015) [citado 02 Feb 2021]; Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2016.05.007>
10. Raskin S, Pereira-Ferrari L, Caldeira F, Abreu F, Marostica P, Rozov T, et al. Incidence of cystic fibrosis in five different states of Brazil as determined by screening of p.F508del, mutation at the CFTR gene in newborns and patients. *J CystFibros*, [Internet]. 2008 [Citado 18 Jun 2021]; 7 (1) 15-22. Disponible en: DOI: 10.1016/j.jcf.2007.03.006
11. Rodríguez Cala F, Venero Fernández S. Panorama Nacional de la Fibrosis Quística. Comisión Nacional de Fibrosis Quística. Taller Nacional; 24-25 de abril 2017. La Habana: Comisión Nacional de Fibrosis Quística; 2017.
12. Registro Brasileiro FibroseCística. [Internet]. 2018 [citado 03 Jun 2021]; Disponible en: http://portalgbefc.org.br/ckfinder/userfiles/files/REBRAFC_2018.pdf

13. Abreu F, Caldeira F. Fibrosis Quística en Brasil. Rev. Neumol. Pediatr. [Internet]. 2010 [citado 13 Abr 2021]; 5(1):39-41. Disponible en: http://bibliotecadigital.usb.edu.co/bitstream/10819/4458/1/Caracterizacion%20de%20%20los%20pacientes%20fibrosis%20qu%C3%ADstica_Ana%20L%20Giraldo%20C_2012.pdf
14. Sociedad Argentina de Pediatría, Subcomisiones, Comités y Grupos de Trabajo. Guía de diagnóstico y tratamiento de pacientes con fibrosis quística. Actualización 2020. [Internet].2021 [citado 13 Abr 2021]; Disponible en: https://www.sap.org.ar/uploads/archivos/general/files_supl_fibrosisQUÍSTICA_29-12pdf_1607109039.pdf
15. Chaustre I. Fibrosis Quística en Venezuela. Rev. Neumol. Pediatr.[Internet]. 2010 [Citado 5 Jun 2021]; 5(1):53-55. Disponible en: http://bibliotecadigital.usb.edu.co/bitstream/10819/4458/1/Caracterizacion%20de%20%20los%20pacientes%20fibrosis%20qu%C3%ADstica_Ana%20L%20Giraldo%20C_2012.pdf
16. Andrea Zapata Foundation. Epidemiología de la Fibrosis Quística en Venezuela. 2017. [Internet]. 2019. [Citado 5 Jun 2021]. Disponible en: <https://andrezapatafoundation.org/site/epidemiologia-fibrosis-QUÍSTICA-en-venezuela-2017/>
17. SenaySasihuseyinoglu A,UfukAltınta D, Soyupak S, Dogruel D, Yılmaz M,Serbes M et al. Evaluation of high resolution computed tomography findings of cystic fibrosis. Korean J InternMed [Internet]. 2019 [Citado 25 Jun 2022];34:335-343. Disponible en: <https://doi.org/10.3904/kjim.2017.287>
18. Kuo W, Kemner-van de Corput M, Pérez-Rovira A, Bruijne M, Fajac I, Tiddens D, et. al. Multicentre chest computed tomography standardisation in children and adolescents with cystic fibrosis: the way forward .EurRespir J. [Internet]. 2016 [Citado 16 Abr 2021]; 47 (6): 1706-17.Disponible en: Doi: 10.1183 / 13993003.01601-2015.
19. Sanders D, Li Z, Parker-McGill K, Farrell P, Brody A. Quantitative chest computerized tomography and VEF1 equally identify pulmonary exacerbation risk in children with cystic fibrosis. PediatrPulmonol. [Internet]. 2018 [Citado 20 Feb 2021]; 53(10): 1369–1377. Disponible en: Doi: 10.1002/ppul.24144
20. Baltieri S, Pinali L, Bortoluzzi C, Volpi S, Tridello G, Tiddens H et al. Evaluation of lung disease progression with CT Brody score in patients with cystic fibrosis (CF). Electronic Presentation Online system. Eurepean Society Radiology. [Internet]. 2014. [Citado 5 Jun 2021]; C-1098. Disponible en : DOI: 10.1594/ecr2014/C-1098
21. Gomez Y, Gongora T, Bolaños S .Estadificaciónimagenologica de niños y adolescentes con enfemedadfibroquística.MEDISAN [Internet]. 2012. [Citado 18 Jun 2021]; 16(2): 212. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192012000200009

22. Chassagnon G , Martín C, Burgel P, Hubert D, Fajac I, Parajos N, et. al. An automated computed tomography score for the cystic fibrosis lung. *EurRadiol.* [Internet]. 2018 [Citado 18 Jun 2021]; 28 (12): 5111-5120. Disponible en: Doi: 10.1007 / s00330-018-5516-x.
23. Cohen-Cymbarknoh M, Meir EB, Gartner S, Reiter J, Spangenberg A, Garriga L, et al. How abnormal is the normal? Clinical characteristics of CF patients with normal FEV₁. *PediatricPulmonology*, [Internet]. 2021 [Citado 21 Jul 2021]; 56(7): 2007-2013. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/ppul.25371>
24. Gracia J, Mata F, Alvarez A, Casals T, Gartner S, Vendrell M, et al. Genotype-phenotype correlation for pulmonary function in cystic fibrosis. *Thorax*, [Internet]. 2005 [Citado 16 Abr 2021]; 60:558-63. Disponible en: DOI: 10.1136/thx.2004.031153
25. Quintana E, Delgado I, Calero C. CFTR ProteinRepairTherapy in Cystic Fibrosis. *Archbronconeumol*, [Internet]. 2014 [Citado 16 Abr 2021]; 50(4):146-50. Disponible en: <http://www.Archbronconeumol.org/>.
26. Boucher R, Stutts M, Knowles M. Na⁺ transport in cystic fibrosis respiratory epithelia. Abnormal basal rate and response to adenylatecyclaseactivation *JClin Invest.*[Internet]. 1986 [Citado 18 Jun 2021]; 78 (5):1245-1252. Disponible en: DOI: 10.1172/JCI112708
27. Stutts M, Canessa C, Olsen J, Hamrick S, Cohn J, Rossier B, et al. CFTR as a cAMP-dependent regulator of sodium channels. *Science*, [Internet]. 1995 [Citado 18 Jun 2021]; 269(5225): 847–850. Disponible en : DOI: 10.1126/science.7543698
28. Matsui H, Grubb B, Tarran R, Gatzky J, Davis W, Boucher R. Evidence for Periciliary Liquid Layer Depletion, Not Abnormal Ion Composition, in the Pathogenesis of Cystic Fibrosis Airways Disease. *Cell.* [Internet]. 1998 [Citado 18 Jun 2021]; 95(7):1005-1015. 1998. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)81724-9](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)81724-9)
29. Monografías de la Sociedad Madrileña de Neumonología y Cirugía Torácica. Volumen VII. Fibrosis Quística. 2005
30. Hassett D, Korfhagen T, Irvin R, Schurr M, Sauer K, Lau G, et. al. Expert Opinion on Therapeutic Target. *Pseudomonas aeruginosa* biofilm infections in cystic fibrosis: insights into pathogenic processes and treatment strategies. *AllJournals.*[Internet]. 2010 [Citado 18 Jun 2021] 14(2): 117-130. Disponible en: DOI: 10.1517/14728220903454988
31. BC Kahl. Impact of *Staphylococcus aureus* on the pathogenesis of chronic cystic fibrosis lung disease. *Int J MedMicrobiol.* [Internet]. 2010 [Citado 12 Jun 2021]; 300(8);514–519. Disponible en: DOI: 10.1016/j.ijmm.2010.08.002
32. Salcedo A, Gartner S, Girón R, García M. *El Tratado de Fibrosis Quística*. 1a ed. España: Justim S.L.; [Internet]. 2012 [Citado 12 Jun 2021]; Disponible en: <https://www.aeped.es/documentos/tratado-fibrosis-QUÍSTICA>

33. De Boeck K, Wilschanski M, Castellani C, Taylor C, Cuppens H, Dodge J, et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax*. [Internet]. 2006 [Citado 12 Jun 2021]; 61: 627-35. Disponible en: DOI: 10.1136/thx.2005.043539
34. Shwachman H, Kulczycki L. Long-term study of one hundred five patients with cystic fibrosis; studies made over a five- to fourteen-year period. *AMA J Dis Child*. [Internet]. 1958 [Citado 8 Jun 2021]; 96 : 6-15. Disponible en: DOI: 10.1001/archpedi.1958.02060060008002
35. Ortigosa. L. Fibrosis Quística: Aspectos diagnósticos. *Colombia Médica*, [Internet]. 2007 [Citado 8 Jun 2021]; 38 (1), 41 - 49. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/283/28309907.pdf>
36. Gómez B, García M, Gartner, S. Protocolo de diagnóstico y seguimiento de los pacientes con fibrosis quística. *Anales de Pediatría*. [Internet]. 2009 [Citado 8 Jun 2021]; 71(3), 250–264. Disponible en: DOI:10.1016/j.anpedi.2009.06.020
37. Gutiérrez V, Olivera M, Girón R, Rodríguez-Salvanés F, Caballero P. Fibrosis quística en adultos: acuerdos inter e intraobservador para las escalas de puntuación de Brasfield y Chrispin-Norman en la radiografía de tórax y relación con datos clínicos y espirométricos. *Archivos de Bronconeumología*. [Internet]. 2005 [Citado 8 Jun 2021]; 41(10):553-559 Disponible en: DOI: 10.1157/13079839
38. Albi G, Rayón-Aledob J, Caballero P, Rosado P, García-Esparza E. Fibrosis quística en imágenes. Clasificación de Bhalla para la tomografía computarizada en pacientes pediátricos, *Radiología*. Elsevier, [Internet]. 2012 [Citado 8 Jun 2021]; 54(3), 260 – 268. Disponible en: DOI: 10.1016/j.rx.2011.04.007
39. Shah R, Sexauer W, Ostrum B, Fiel S, Friedman A. High-resolution CT in the acute exacerbation of cystic fibrosis: evaluation of acute findings, reversibility of those findings, and clinical correlation. *AJR Am J Roentgenol*, [Internet]. 1997 [Citado 8 Jun 2021]; 169:375-80. Disponible en: DOI: 10.2214/ajr.169.2.9242738
40. Guía de Diagnóstico y tratamiento de pacientes con Fibrosis quística. Actualización. 2014. [Internet]. 2014 [Citado 8 Jun 2021]; Disponible en: <https://www.sap.org.ar/uploads/consensos/gu-iacutea-de-diagn-oacutestico-y-tratamiento-de-pacientescon-fibrosis-qu-iacutestica-actualizaci-oacuten.pdf>
41. Uyan Z, Ozdemir N, Ersu R, Akpınar I, Keskin S, Cakir E, et. al. Factors that correlate with sleep oxigenation in children with Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. [Internet]. 2007 [Citado 24 May 2021]; 42 (8):716 - 722. Disponible en: DOI: 10.1002/ppul.20643

42. Culver B, Graham B, Coates A, Wanger J, Berry C, Clarke P, et. al. Recommendations for a Standardized Pulmonary Function Report. An Official American Thoracic Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med.* [Internet]. 2017 [Citado 24 May 2021]; 196(11): 1463–1472. Disponible en: DOI:10.1164/rccm.201710-1981st
43. Graham B, Steenbruggen I, Miller M, Barjaktarevic I, Cooper B, Hall G, et. al. Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med.* [Internet]. 2019 [Citado 24 May 2021]; 200(8): e70-e88. Disponible en: DOI: 10.1164 / rccm.201908-1590st
44. Kieninger E, Yammine S, Korten I, Anagnostopoulou P, Singer F, Frey U, et al. Elevated lung clearance index in infants with cystic fibrosis shortly after birth. *Eur Respir J.*[Internet]. 2017 [Citado 24 May 2021]; 50(5). Disponible en: DOI: 10.1183/13993003.00580-2017
45. Fuchs S, Gappa M. Lung clearance index: clinical and research applications in children. *Paediatr Respir Rev,* [Internet]. 2011 [Citado 13 Jul 2021]; 12(4): 264-70. Disponible en: DOI: 10.1016/j.prrv.2011.05.001
46. Wanger J, Clausen J, Coates A, Pedersen O, Brusasco V, Burgos F, et al. Standardisation of the measurement of lung volumes. *Eur Respir J,* [Internet]. 2005 [Citado 13 Jul 2021]; 2005; 26: 511-22. Disponible en: DOI:10.1183 / 09031936.05.00035005
47. Kent L, Reix P, Innes J, Zielen S, Le Bourgeois M, Braggion C, et al. Lung clearance index: evidence for use in clinical trials in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros,* [Internet]. 2014 [Citado 13 Jul 2021]; 13(2):123-38. Disponible en: DOI: 10.1016/j.jcf.2013.09.005.
48. Pizarro M, Ratjen F. Índice de aclaramiento pulmonar en pediatría. Lungclearanceindex. *Neumol Pediatr.*[Internet]. 2016 [Citado 13 Jul 2021]; 11: 49-52. Disponible en: <http://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IscScript=iah/iah.xis&src=google&base=LILACS&lang=p&nextAction=Ink&exprSearch=789398&indexSearch=ID>
49. Stahl M, Joachim C, Blessing K, Hammerling S, Sommerburg O, Latzin P, et al. Múltiple breath washout is feasible in the clinical setting and detects abnormal lung function in infants and Young children with cystic fibrosis. *Respiration,* [Internet]. 2014 [Citado 13 Jul 2021]; 87(5): 357-63. Disponible en: DOI: 10.1159/000357075
50. Bell S, Mall M, Gutierrez H, Macek M, Madge S, Davies J, et al. The future of cystic fibrosis care: a global perspective. *Lancet Respir Med.* , [Internet]. 2020 [Citado 13 Jul 2021]; 8(1):65-124. Disponible en: DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30337-6.
51. Mayo Clinic Family Health Book. 5.^a edición. Rochester, MN, United Kingdom. 2018

52. Goetz D, Ren C. Review of Cystic. *Pediatr Ann*, [Internet]. 2019 [Citado 7 Jul 2021]; 48:154 -161. Disponible en: DOI: 10.3928/19382359-20190327-01
53. Davis SD, Fordham LA, Brody AS, et al. La tomografía computarizada refleja la inflamación de las vías respiratorias inferiores y rastrea los cambios en la fibrosis quística temprana. *Am J RespirCritCareMed* 2007;175:943–950.
54. Coronado A., Chanis R., Coronado L. Características clínicas y epidemiológicas de pacientes pediátricos con Fibrosis Quística en Panamá. Enero 2008-Diciembre 2017. *Pediatr Panamá* 2019; 48 (3): 4-112
55. ECFS patient registry annual data report [Internet]. 2017. Available: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-images/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSPR_Report2017_v1.3.pdf

ANEXO 1



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE POSTGRADO



ESPECIALIZACIÓN EN NEUMONOLOGÍA PEDIÁTRICA

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA

Título del trabajo: EVALUACIÓN DE SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD PULMONAR EN FIBROSIS QUÍSTICA, MEDIANTE LA CORRELACIÓN DEL SCORE DE BRODY POR TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA, SCORE CLÍNICO DE SHWACHMAN KULCZYCKI Y ESPIROMETRÍA EN LA UNIDAD DE FIBROSIS QUÍSTICA DE LA CIUDAD HOSPITALARIA DR. ENRIQUE TEJERA. VALENCIA- ESTADO CARABOBO. AGOSTO 2021- JUNIO 2022.

Investigador principal: Eyleen Barroso

Sede donde se realizará el estudio: Unidad de Fibrosis Quística. Valencia- Estado Carabobo.

Nombre del Paciente: _____

A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación médica. Antes de decidir si desea participar es necesario que conozca en qué consiste la investigación. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Tiene derecho a realizar cualquier pregunta al respecto, aclare todas sus dudas antes de tomar una decisión. Si desea participar se le solicitará que firme este consentimiento informado, se le entregará una copia firmada y sellada.

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO:

En nuestro país no se han realizado investigaciones que nos permitan evaluar la sensibilidad del estudio tomográfico, como valor predictivo de severidad en el paciente con fibrosis quística, y se correlacione con los elementos clínicos y la

función pulmonar. Es por ello, que surge la necesidad de realizar este estudio y se justifica su desarrollo, considerando los beneficios que aportaría a los pacientes de la Unidad de FQ del estado Carabobo y así mismo, ser útil como antecedente para futuros trabajos de investigación referentes a la progresión de la severidad en los pacientes con esta patología.

Si reúne las condiciones para participar en esta investigación se le solicitarán los siguientes estudios:

Se le solicitará que responda a una encuesta para conocer los antecedentes perinatales del niño.

Se le realizará examen físico completo al paciente.

Se aplicará salbutamol inhalado mediante aerocámara Botell Mask o mediante nebulizador, apoyo de oxígeno y esteroide endovenoso disponible

Se reevaluará al paciente mediante una escala de evolución de la clínica hasta el alta.

ACLARACIONES:

1. Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria.
2. No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted en caso de no querer participar en el estudio.
3. Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, aun cuando el investigador responsable no lo solicite, pudiendo informa o no las razones de su decisión, la cual será respeta en su integridad.
4. No recibirá pago por su participación.
6. En caso de que tenga dudas sobre el estudio debe dirigirse al investigador encargado del mismo: Dra. Eyleen Barroso, Médico Residente del postgrado de neumonología pediátrica.
7. Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea firmar la carta de consentimiento informado que forma parte de este documento.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo _____ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de forma satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Recibiré una copia firmada y fechada de esta forma de consentimiento.

Fecha: _____

Firma del representante legal

Testigo: _____ Fecha: _____

He explicado al Sr (a) _____ la naturaleza y propósitos de la investigación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normativa correspondiente para realizar la investigación con seres humanos y me apego a ella.

Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas se procedió a firmar el presente documento.

Firma del investigador

Fecha: _____

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título de la investigación: EVALUACIÓN DE SEVERIDAD DE LA ENFERMEDAD PULMONAR EN FIBROSIS QUÍSTICA, MEDIANTE LA CORRELACIÓN DEL SCORE DE BRODY POR TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA, SCORE CLÍNICO DE SHWACHMAN Y ESPIROMETRÍA EN LA UNIDAD DE FIBROSIS QUÍSTICA DE LA CIUDAD HOSPITALARIA DR. ENRIQUE TEJERA. VALENCIA- ESTADO CARABOBO. AGOSTO 2021- JUNIO 2022

Investigador principal: Eyleen Barroso

Sede donde se realizará el estudio: Unidad de Fibrosis Quística. Valencia- Estado Carabobo.

Nombre del Paciente: _____

Por este conducto deseo informar mi decisión de retirarme de esta investigación por las siguientes razones:

ANEXO 2



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE POSTGRADO



ESPECIALIZACIÓN EN NEUMONOLOGÍA PEDIÁTRICA

INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS

N° de Historia: _____ Edad _____ Sexo _____

Procedencia _____ Peso _____ Talla _____ IMC _____

Edad de diagnóstico _____ Tipo de Mutación: _____

Cultivos positivos en últimos 9 meses: Si _____ N° _____

No _____

N° de exacerbaciones en último año _____ Estado Nutricional _____

Cultivo de Esputo	Germen Aislado: _____ _____ _____ _____ Tipo de Infección: Aguda _____ Crónica _____
Score de Brody	Puntaje: _____
Score Shwachman-Kulczycki	Puntaje: _____
Prueba Espirométrica	CVF % Pred. _____ z score _____ VEF1 % Pred. _____ z score _____ VE1- CVF % Pred. _____ z score _____ Fef25-75 % Pred _____ z score _____ Grado severidad _____

ANEXO 3

Score Clínico de Shwachman-Kulczycki

Puntaje	Actividad general	Actividad física	Nutrición	Hallazgo Rx
25	Actividad normal completa, asistencia escolar periódica.	Sin tos, MV* presente SRA, FC y FR normal, buena postura	Peso y talla > p 25. Deposiciones normales, buena masa muscular y Tono.	Normal, campos limpios
20	Falta tolerancia, cansado al final del día, buena asistencia escolar	Tos ocasional, FC normal, hiperinsuflación mínima, MP presente SRA, sin hipocratismo	Peso y talla p 15 y 20, deposiciones levemente anormales, buena masa muscular y tono	Acentuación mínima de imágenes broncovascular, hiperinsuflación inicial
15	Descansa en forma voluntaria, se cansa fácilmente post-ejercicio, regular asistencia escolar	Tos ocasional y sibilancias, aumento FR, hiperinsuflación leve, hipocratismo inicial	Peso y talla > p 3, deposiciones frecuentemente anormales, abundantes y pastosas, distensión abdominal mínima, tono muscular y masa disminuida	Hiperinsuflación leve, aumento de imágenes broncovasculares, atelectasias aisladas
10	Enseñanza en domicilio, disnea posterior a caminata corta, descanso frecuente	Tos frecuente, generalmente productiva, hipocratismo moderado, hiperinsuflación moderada, sibilancias y crujiidos, retracción	Peso y talla < p 3, deposiciones abundantes. Distensión abdominal leve a moderada. Masa muscular y tono francamente reducidos	Hiperinsuflación moderada, atelectasias difusas y áreas de infección. Bronquiectasias mínimas
5	Ortopnea, se mantiene en cama o sentado	Taquipnea, taquicardia, crisis tos severa, crujiidos extensos. Cianosis, signos de insuficiencia cardiaca, hipocratismo severo	Malnutrición marcada, abdomen protuberante, prolapso rectal, deposiciones abundantes y esteatorreicas	Hiperinsuflación severa, atelectasia lobar y bronquiectasias, nódulos y quistes, neumotórax, cardiomegalia

ANEXO 4

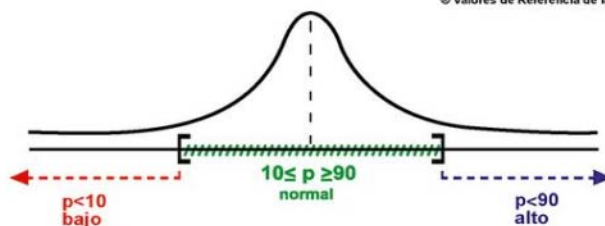


8va Avenida, entre 6 y 7 Transversal, Quinta Fundacredeesa
 Urb. Altamira, Municipio Chacao, Caracas, Venezuela
 Telfs.: (0212) 261.17.17 / 37.65 Fax: (0212) 261.58.13
 @fundacredeesa fundacredeesa
 www.fundacredeesa.gov.ve

TABLA DE PESO, TALLA, CIRCUNFERENCIA CEFÁLICA Y CIRCUNFERENCIA DE BRAZO DE LAS VENEZOLANAS Y LOS VENEZOLANOS

EDAD	PESO (Kg) Percentil			TALLA (cm) Percentil			CIRCUNFERENCIA Cefálica (cm) Percentil			CIRCUNFERENCIA de Brazo (cm) Percentil			EDAD	PESO (Kg) Percentil			TALLA (cm) Percentil			CIRCUNFERENCIA Cefálica (cm) Percentil			CIRCUNFERENCIA de Brazo (cm) Percentil		
	10 Bajo	50 Normal	90 Alto	10 Bajo	50 Normal	90 Alto	10 Bajo	50 Normal	90 Alto	10 Bajo	50 Normal	90 Alto		FEMENINO	10 Bajo	50 Normal	90 Alto	10 Bajo	50 Normal	90 Alto	10 Bajo	50 Normal	90 Alto	10 Bajo	50 Normal
Recién Nacidos	2,7	3,2	3,8	47,6	50,2	52,5	32,9	34,2	36,0	9,6	10,0	11,5	Recién Nacidos	2,7	3,1	3,9	46,8	49,3	51,7	32,1	33,7	35,2	8,6	9,8	11,5
3 meses	4,9	6,1	7,1	57,3	60,6	64,2	38,0	40,3	42,3	12,0	13,3	14,8	3 meses	4,4	5,5	6,4	55,9	59,4	63,0	37,5	39,5	41,3	11,5	13,0	14,5
6 meses	6,5	7,7	9,1	63,5	67,1	70,7	41,3	43,0	44,9	12,8	14,3	15,8	6 meses	5,9	7,2	8,4	61,9	65,4	69,0	40,0	42,0	43,8	12,5	14,0	15,3
9 meses	7,4	8,7	10,2	67,4	71,2	74,9	43,0	44,7	46,5	13,3	14,6	16,4	9 meses	6,9	8,2	9,6	66,3	69,8	73,3	42,0	43,5	45,2	12,9	14,2	16,0
12 meses	8,1	9,6	11,1	70,7	74,6	78,7	44,2	45,8	47,6	13,3	15,0	16,5	12 meses	7,6	8,9	10,5	69,5	73,3	77,0	43,2	44,8	46,3	13,0	14,5	16,3
15 meses	8,6	10,1	11,8	73,5	77,6	81,7	45,1	46,7	48,4	13,5	15,0	16,7	15 meses	8,1	9,4	11,2	71,9	76,3	80,7	43,7	45,3	47,1	13,1	14,5	16,1
18 meses	9,0	10,6	12,5	76,0	80,4	84,9	45,2	47,0	48,9	13,5	15,0	17,0	18 meses	8,6	10,0	11,9	74,9	79,2	83,6	44,1	45,9	47,2	13,1	14,8	16,4
2 años	10,0	11,8	14,1	81,0	85,4	89,8	46,4	48,1	49,9	14,4	15,3	17,0	2 años	9,5	11,2	13,2	79,6	84,2	88,9	45,0	46,8	48,5	13,6	15,0	16,7
3 años	11,7	13,7	16,3	88,0	93,7	99,3	47,5	49,2	50,9	14,5	15,8	17,5	3 años	11,1	13,1	15,7	86,7	92,6	98,6	46,3	48,0	49,8	14,2	15,6	17,5
4 años	13,3	15,6	18,6	94,8	100,8	106,9	48,2	49,9	51,6	14,7	16,1	18,0	4 años	12,7	15,0	18,1	93,8	100,0	106,2	47,0	48,8	50,4	14,6	16,1	18,0
5 años	14,8	17,4	21,1	100,7	107,3	113,9	48,6	50,5	52,3	15,0	16,5	18,5	5 años	14,2	16,8	20,6	99,9	106,5	113,2	47,5	49,4	51,0	14,8	16,5	18,8
6 años	16,3	19,4	23,9	106,4	113,3	120,4	49,0	51,0	52,8	15,1	16,7	19,1	6 años	15,7	18,7	23,4	105,3	112,5	119,6	48,0	49,8	51,5	15,1	16,8	19,4
7 años	18,1	21,5	27,1	112,0	119,3	126,5	49,5	51,4	53,2	15,5	17,2	20,4	7 años	17,5	20,9	26,6	111,0	118,4	125,8	48,4	50,0	51,8	15,5	17,2	20,1
8 años	20,0	23,9	30,5	117,2	124,6	132,0	49,9	51,7	53,6	16,0	17,6	21,0	8 años	19,4	23,4	30,4	116,3	123,9	131,4	49,0	50,5	52,5	16,1	18,0	21,4
9 años	21,9	26,4	34,5	122,1	129,8	137,6	50,2	52,1	54,0	16,4	18,5	22,5	9 años	21,4	26,5	35,1	121,5	129,6	137,7	49,3	51,0	53,0	16,5	18,6	22,6
10 años	23,8	28,9	39,1	126,4	134,5	142,6	50,5	52,3	54,2	17,0	19,0	23,4	10 años	23,6	30,1	40,5	126,6	135,4	144,2	49,6	51,2	53,1	17,2	19,6	23,9
11 años	25,7	31,9	44,1	129,8	138,8	147,8	50,7	52,5	54,5	17,2	17,2	24,5	11 años	26,4	34,3	46,2	131,8	141,5	151,2	49,9	51,8	53,7	17,7	20,3	24,6
12 años	28,3	35,9	50,1	134,7	144,5	154,3	51,0	53,0	55,0	18,0	18,0	25,8	12 años	30,1	38,9	51,7	138,2	147,5	156,7	50,3	52,1	54,2	18,5	21,2	25,8
13 años	31,5	40,9	56,3	140,3	151,3	162,3	51,5	53,4	55,4	18,8	18,8	26,4	13 años	34,5	43,3	56,6	144,4	152,6	160,9	50,8	52,7	54,8	19,7	22,5	27,2
14 años	35,7	46,6	62,1	146,8	158,4	169,8	52,0	53,9	56,0	19,7	19,7	27,2	14 años	38,5	47,0	60,0	147,9	155,5	163,0	51,2	53,0	54,9	20,5	23,5	27,5
15 años	40,7	51,9	66,9	154,7	164,7	174,9	52,5	54,5	56,5	20,8	20,8	28,4	15 años	41,3	49,7	62,2	149,6	157,0	164,3	51,5	53,2	55,0	21,2	24,1	27,9
16 años	45,3	55,9	70,3	159,3	168,3	177,4	52,9	54,9	57,0	21,9	21,9	29,4	16 años	42,9	51,4	63,6	150,4	157,8	165,2	51,5	53,3	55,0	21,6	24,5	28,4
17 años	48,6	58,6	72,5	161,7	170,1	178,5	53,2	55,2	57,3	22,7	22,7	29,8	17 años	43,8	52,3	64,2	150,5	158,0	165,4	51,5	53,4	55,2	21,9	24,6	28,3
18 años	50,5	60,0	73,8	162,2	170,6	178,9	53,3	55,2	57,2	23,1	23,1	30,2	18 años	44,1	52,6	64,6	150,5	158,0	165,4	51,6	53,3	55,2	21,8	24,7	28,8
19 años	51,8	60,8	74,6	162,2	170,6	178,9	53,5	55,4	57,7	23,5	23,5	30,1	19 años	44,2	52,7	64,8	150,5	158,0	165,4	51,4	53,2	55,1	22,0	24,8	28,8

© Valores de Referencia de la Población Venezolana M.S.A.5 Gaceta Oficial N° 35424. 18 de Marzo de 1994. Ref: G-20003780-6



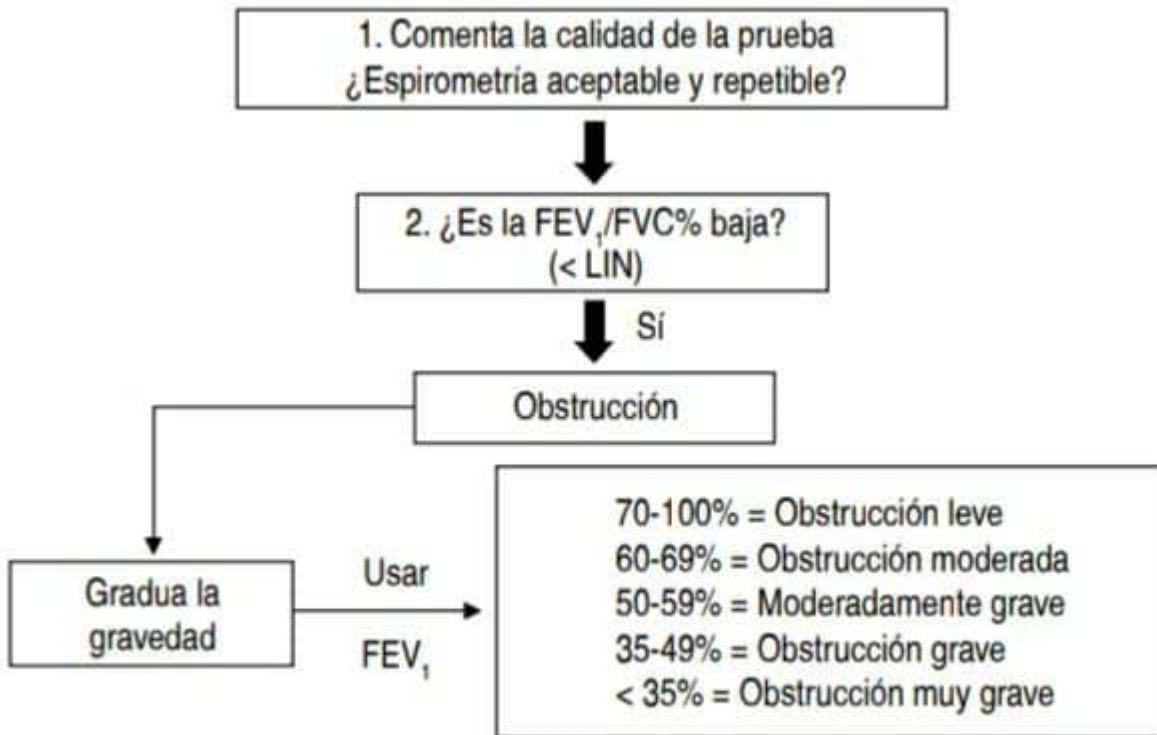
ANEXO 5

Tabla 14.3: Porcentaje del predicho al que corresponde el límite inferior de normalidad (percentil 5) de acuerdo a varias ecuaciones de referencia.

Ecuación	FEV ₁		FVC		FEV ₁ /FVC	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
Pérez Padilla	78	83	81	82	92	92
Regalado	82	84	82	81	88	79
NHANES III	79	81	81	82	88	91
Crapo	80	85	81	83	91	91
Knudson	85	85	85	87	91	67
Coultas	86	89	85	89		
Quanjer	87	87	89	89	94	93

* Puede cambiar con estatura o edad, aunque el promedio sea, por ejemplo, el 80% en todas las estaturas y edades estudiadas.

ANEXO 6



ANEXO 7

ANEXO 4: PUNTAJE DE GRAVEDAD EN FIBROSIS QUISTICA SEGÚN TOMOGRAFIA COMPUTADA DE TORAX: Score de Brody.

CATEGORIA	0	1	2	3
Severidad bronquiectasias	Ausente	Leve :diámetro lumen ligeramente mayor que el de los vasos adyacentes	Moderado : lumen 2 o 3 veces el de los vasos adyacentes	Severo: lumen más de 3 veces el de los vasos adyacentes
Severidad del engrosamiento de la pared bronquial	Ausente	Leve: grosor pared bronquial igual al diámetro de vasos adyacentes	Moderado: grosor pared bronquial mayor a y hasta 2 veces el diámetro de los vasos adyacentes	Severo: grosor pared bronquial más de 2 veces el diámetro de los vasos adyacentes
Extensión de las bronquiectasias *	Ausente	1 – 5	6 – 9	Más de 9
Extensión de los impactos mucosos *	Ausente	1 – 5	6 – 9	Más de 9
Extensión de las saculaciones o abscesos *	Ausente	1 – 5	6 – 9	Más de 9
Generaciones bronquiales involucradas en bronquiectasias o en impactos mucosos	Ausente	Hasta la cuarta	Hasta la quinta	Hasta la sexta y distal
Severidad de las bulas	Ausente	Unilateral, no mayor de 4	Bilateral, no mayor de 4	Mayor de 4
Severidad del enfisema *	Ausente	1 – 5	Más de 5	No aplicable
Severidad del mosaico de perfusion *	Ausente	1 – 5	Más de 5	No aplicable
Severidad del colapso o consolidación	Ausente	Subsegmentaria	Segmentaria o lobar	No aplicable