



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO

**CARACTERÍSTICAS TOMOGRÁFICAS Y MICROBIOLÓGICAS
EN NIÑOS CON FIBROSIS QUÍSTICA HOSPITAL EDGARDO**

REBAGLIATI MARTINS 2017

**PRESENTADA POR
JULIO CÉSAR ARBULÚ VÉLEZ**

ASESOR

PAUL RUBÉN ALFARO FERNÁNDEZ

TESIS

**PARA OPTAR EL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRO EN
MEDICINA CON MENCIÓN EN NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA**

LIMA – PERÚ

2018



Reconocimiento - No comercial - Sin obra derivada
CC BY-NC-ND

El autor sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede cambiar de ninguna manera ni se puede utilizar comercialmente.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**CARACTERÍSTICAS TOMOGRÁFICAS Y
MICROBIOLÓGICAS EN NIÑOS CON FIBROSIS QUÍSTICA
HOSPITAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS 2017**

TESIS

**PARA OPTAR EL GRADO ACADÉMICO DE MAESTRO EN
MEDICINA CON MENCIÓN EN NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**PRESENTADA POR
JULIO CÉSAR ARBULÚ VÉLEZ**

**ASESOR
DR. PAUL RUBÉN ALFARO FERNÁNDEZ**

LIMA, PERÚ

2018

JURADO

Presidente: Rosa Bertha Gutarra Vilchez, doctora en Pediatría, Ginecología y Obstetricia, Medicina Preventiva y Salud Pública.

Miembro: Hugo Efrend Rojas Olivera, maestro en Salud Pública con mención en Gestión Hospitalaria.

Miembro: Rosa Angélica García Lara, maestra en Educación con mención en Docencia e Investigación Universitaria.

ÍNDICE

	Pág.
Portada	i
Jurado	ii
Índice	iii
Resumen	iv
Abstract	v
INTRODUCCIÓN	6
CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO	9
1.1 Antecedentes	9
1.2 Bases teóricas	11
1.3 Definición de términos	19
CAPÍTULO II: HIPÓTESIS Y VARIABLES	20
2.1 Hipótesis	20
2.2 Operacionalización de variables	20
CAPÍTULO III: METODOLOGÍA	21
3.1 Diseño metodológico: Tipo y diseño de estudio	21
3.2 Diseño muestral	21
3.3 Procedimiento de recolección de datos	22
3.4 Procesamiento y análisis de los datos	22
3.5 Aspectos éticos	23
CAPÍTULO IV: RESULTADOS	24
CAPÍTULO V: DISCUSIÓN	28
CONCLUSIONES	32
RECOMENDACIONES	34
FUENTES DE INFORMACIÓN	35
ANEXOS	
1. Instrumento de recolección de datos	

RESUMEN

La fibrosis quística es una enfermedad genética, de carácter autosómico recesivo, de desenlace fatal, que compromete todos los órganos con función exocrina. Se estima que, en el Perú, la incidencia es de 1 en 9000 recién nacidos vivos. El objetivo del presente estudio fue identificar el compromiso pulmonar evaluado por tomografía según el score de Bhalla, precisar los gérmenes más frecuentes aislados en secreción respiratoria según edad y sexo de los pacientes pediátricos con fibrosis quística del Hospital Rebagliati. Se realizó un estudio de tipo no experimental, descriptivo, transversal, en el que se hizo análisis descriptivos univariados y bivariados para subgrupos utilizando la prueba F de Fisher para un p valor de 0,05. Los resultados encontrados fueron el 63,3% de la población estudiada es de sexo masculino y el grupo etario más frecuente se encontraban en edad escolar. La bacteria aislada, con más frecuencia en la secreción respiratoria de los pacientes, fue *Pseudomona aeruginosa* (46,7%), seguido de *Estafilococo aureus meticolino* sensible (20%). La prueba F de Fisher encuentra relación entre el tipo de cultivo y la edad de los pacientes ($p < 0,05$). Con ello, se evidencia que los pacientes con cultivo negativo, en su mayoría, son prescolares; también encuentra relación entre la edad de los pacientes y el daño pulmonar evaluado mediante el score tomográfico de Bhalla, donde se puede observar que los pacientes escolares tienen compromiso tomográfico leve y moderado. Sumado a lo anterior, se encontró relación entre el tipo de cultivo y el score tomográfico, lo cual comprueba que los pacientes con cultivo negativo tienen un mejor score tomográfico comparado con los colonizados con alguna bacteria ($p < 0,05$). En conclusión, el compromiso pulmonar evaluado por tomografía mediante el score de Bhalla, muestra que la mayoría de los pacientes tiene compromiso pulmonar leve y las bacterias encontradas con mayor frecuencia en las vías respiratorias de los pacientes incluidos en el estudio son *Pseudomona aeruginosa*, *Estafilococo aureus meticolino* sensible, *Estafilococo aureus meticolino* resistente, seguido de *Cándida* y *Aspergillus*.

Palabras clave: fibrosis quística, score de Bhalla.

ABSTRACT

Cystic fibrosis is a genetic disease, autosomal recessive, fatal outcome, which compromises all organs with exocrine function. It is estimated that, in Peru, the incidence is 1 in 9000 live births. The objective of the present study was to identify the pulmonary compromise assessed by the Bhalla score, to specify the most frequent germs isolated in respiratory secretion according to age and sex, to analyze the existence of a statistically significant correlation of the pediatric patients with cystic fibrosis of the Rebagliati Hospital. A non-experimental, descriptive, cross-sectional was carried out, where bivariate analyzes were performed using Fisher's F test for a p-value of 0.05. The results were 63.3% of the population studied was male and the most frequent age group was school age. The most frequently isolated bacteria in respiratory secretion of patients was *Pseudomonas aeruginosa* (46.7%), followed by methicillin-sensitive *Staphylococcus aureus* (20%). The Fisher's F test found that there could be a relationship between the culture type and the age of the patients ($p < 0.05$). This shows that patients with negative culture are mostly preschoolers; Also found a relationship between the patients' age and the pulmonary damage assessed by the tomography score of Bhalla, where it can be observed that the school patients have mild and moderate tomographic compromise. In addition to the above, we also found a relationship between the culture type and the tomographic score, which shows that patients with negative cultures have a better CT scan compared to those colonized with some bacteria ($p < 0,05$). In conclusion, lung compromise assessed by tomography using the Bhalla score shows that most patients have mild lung involvement and the bacteria most frequently encountered in the airways of patients included in the study are *Pseudomona aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* methicillin sensitive, *Staphylococcus aureus* resistant methicillin, followed by *Candida* and *Aspergillus*.

Keywords: Cystic fibrosis, Bhalla score

INTRODUCCIÓN

En el Perú, la fibrosis quística (FQ) es una enfermedad de prevalencia desconocida. Probablemente, hay un subregistro, debido a la falta de un eficiente diagnóstico.

La FQ es más frecuente en niños de raza blanca, de ascendencia europea, por lo que, equivocadamente, se cree que no existe fibrosis quística en nuestro país; sin embargo, esta se ha descrito en todas las razas.¹

En el Perú, se estima que la incidencia es de alrededor de 1 en 9000 nacidos vivos. Esto significa que cada año nacerían más de 60 niños con fibrosis quística. En nuestro país, hay más de 90 niños y algunos adultos jóvenes que la padecen, pero esto representa tan solo el 10% del número real de casos.²

En pacientes con FQ, la infección crónica por bacterias es la responsable del daño estructural pulmonar progresivo. *Estafilococo aureus* es la bacteria que se encuentra con mayor frecuencia en la vía respiratoria de los pacientes más pequeños; luego de ello, *Pseudomona aeruginosa* coloniza el tracto respiratorio.²

En la mayoría de estudios publicados en Latinoamérica, llama la atención el descenso brusco en la probabilidad de sobrevivir en el primer año de vida.

Las causas que pueden imputarse a este hecho son numerosas, entre ellas, la rápida colonización en el primer año de vida por las bacterias antes mencionadas.²

Por otro lado, la tomografía de alta resolución (TCAR) es el estudio de imágenes considerado de elección para la evaluación temprana del parénquima pulmonar, así como la vía aérea proximal y distal, presencia de bronquiectasias e impactación mucosa en pacientes con diagnóstico de FQ.³ Por lo antes mencionado y sabiendo que la FQ es una realidad en nuestro país, es conveniente ahondar en su diagnóstico y tratamiento.⁴

Los pacientes diagnosticados de FQ requieren un seguimiento y tratamiento riguroso para retardar en lo mayor posible la progresión de la enfermedad. Teniendo en cuenta esta premisa, es que los países con mayor cantidad de pacientes y con la logística necesaria realizan estudios continuamente para tratar de encontrar cual prueba o pruebas son las idóneas para el seguimiento de esta patología.⁵

Es así, que en múltiples estudios se hacen comparaciones entre la función pulmonar y la TCAR, para dilucidar cuál es la que con mayor certeza evidencia progresión de la FQ, en muchas de ellas se encuentran cambios estructurales en la TCAR que no se traducen en cambios en la función pulmonar.^{6, 7, 8}

El motivo del presente estudio es identificar el compromiso pulmonar evaluado por tomografía de tórax según el score de Bhalla en pacientes con FQ colonizados por *Pseudomona aeruginosa*, *Estafilococo aureus*, colonizados por otros gérmenes y los no colonizados, precisar los gérmenes aislados con mayor frecuencia en los pacientes con FQ, según edad y sexo.

CAPÍTULO I: MARCO TEÓRICO

1.1 Antecedentes

En 2008, Cademartiri *et al.* realizaron un estudio retrospectivo, en el cual buscaron correlacionar los hallazgos encontrados en la tomografía axial computarizada y la función pulmonar de pacientes con fibrosis quística (FQ). Tomaron como base de datos 300 tomografías de tórax realizadas entre los años 1991 y 2001, evaluadas mediante la puntuación de Bhalla y espirometrías de los mismos pacientes, las cuales se realizaron el mismo día del examen imagenológico.⁹

En 2009, Robinson T realizó un estudio retrospectivo, en el cual se incluyó 25 pacientes pediátricos con fibrosis quística, encontrando que los pacientes colonizados por *Pseudomona aeruginosa* tenían mayor compromiso en la tomografía de tórax.¹⁰

La puntuación tomográfica cambió significativamente entre las exploraciones obtenidas en un intervalo medio de 36,5 meses, mientras las pruebas de función pulmonar no lo hicieron, lo que sugiere que la tomografía computada es más sensible que la espirometría para detectar pequeños cambios.

En 2011, Haberman *et al.*, de la fundación Favaloro de Buenos Aires–Argentina, realizaron un estudio retrospectivo, en el cual se incluyeron 15 pacientes con antecedentes de FQ. El objetivo fue determinar cuáles eran los hallazgos tomográficos más frecuentes en este grupo de estudio.

Se encontraron bronquiectasias en los 15 pacientes (100%), 13 pacientes con más de nueve segmentos comprometidos (86,6%), 12 con moco impactado (80%); en 11 de ellos, se hallaron signos categóricos de atrapamiento aéreo (73,3%), seis pacientes con hallazgos de bullas (40%) y cinco de ellos presentaban atelectasias (33%).¹¹

En 2012, Wrobel T, *et al.* realizaron un estudio transversal retrospectivo, en el cual se compararon los hallazgos en la tomografía de tórax de alta resolución de los pacientes colonizados por *Pseudomonas aeruginosa* (26 pacientes) y por *Estafilococo aureus* (15 pacientes), donde se encontró que características tomográficas como bronquiectasias, tapones mucosos y patrón en mosaico fueron más prevalentes en el grupo colonizado por *Pseudomonas*.¹²

En 2016, Elborn JS, realizó una investigación, donde se estudiaron los cultivos de secreción respiratoria de 105 pacientes con FQ, se reportó que *Pseudomonas aeruginosa* y *Estafilococo aureus* fueron las bacterias encontradas con mayor frecuencia.¹³

En 2017, Frayman *et al.* realizaron un estudio transversal, en el cual se evalúan los cultivos de secreción respiratoria de 48 pacientes con diagnóstico de FQ, en el *Royal Children Hospital* de Melbourne. Se encontró que el 73% de los pacientes tenía cultivo positivo para *Estafilococo aureus*, el 26% para *Pseudomonas aeruginosa* y el 1% para *Haemophilus influenza*.

Siendo la *Pseudomonas aeruginosa* encontrada con más frecuencia en los pacientes de edad escolar.¹⁴

1.2 Bases teóricas

La FQ es una enfermedad genética, de herencia autosómica recesiva, presente en todo el mundo, pero más frecuente en la raza caucásica, donde una de cada 25 personas es portadora heterocigota sana.¹⁵

La enfermedad está causada por mutaciones de un solo gen localizado en el brazo largo del cromosoma 7, que codifica una proteína de 1480 aminoácidos, llamada proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR). Esta, que regula directamente los movimientos de las partículas de cloruro e indirectamente los movimientos del sodio y agua, dan lugar a la producción de un moco anómalo y espeso en todos los órganos, especialmente en los pulmones, páncreas, intestino, hígado, glándulas sudoríparas y conductos deferentes en los varones, con interferencia en su función.¹⁶

Hasta el momento, se han identificado más de 1900 mutaciones, pero hay una más prevalente, presente aproximadamente en el 75% de todos los pacientes a nivel mundial, la denominada $\Delta f508$, que se expresa por la pérdida del aminoácido fenilalanina en la posición 508. Esta mutación, como las otras, impide a la CFTR ejercer su función y produce defectos de traducción, del tráfico intracelular o en el canal del ión de su acción transportadora de cloro.¹⁷

El resultado final es el mismo con todas las mutaciones: la imposibilidad de transportar cloruro que conlleva una secreción insuficiente de líquido con una inadecuada hidratación de macromoléculas y la alteración de las propiedades fisicoquímicas de las secreciones de los órganos afectados. La disfunción del canal de cloro en el epitelio respiratorio determina una alteración en las secreciones bronquiales, con aumento de su viscosidad y alteración de la depuración mucociliar.¹⁸

La infección endobronquial con microorganismos característicos, especialmente *Pseudomona aeruginosa*, induce un proceso inflamatorio persistente y no controlado; se desencadena un círculo vicioso que conduce a la tríada característica de la enfermedad: obstrucción bronquial, inflamación e infección, que librada a su evolución natural conduce a daño pulmonar irreversible, con bronquiectasias, insuficiencia respiratoria y muerte.¹⁹

La determinación cuantitativa de cloruros en secreción de sudor continúa siendo la prueba de laboratorio más importante para confirmar la sospecha clínica de la enfermedad.²⁰

Para su correcta realización y resultados válidos, es importante que el procedimiento sea llevado a cabo con una metodología estandarizada, por un profesional con experiencia y en centros donde se efectúen un número adecuado de pruebas, para obtener un buen control de calidad, quien será responsable de la obtención y análisis de la muestra, del control de calidad

y la interpretación bioquímica de los resultados, a fin de minimizar el potencial riesgo de resultados falsos, tanto positivos como negativos.

Existe, además, el diagnóstico molecular, el cual tiene indicaciones específicas, como son: confirmación del diagnóstico en casos dudosos (valores de cloruros en sudor intermedios o límites), diagnóstico en recién nacidos con patología sugestiva, diagnóstico presintomático en recién nacidos y lactantes con sospecha de FQ por antecedentes familiares o pesquisa neonatal positiva, definición genotípica de los pacientes con FQ confirmada y detección de portadores asintomáticos de la familia, para su adecuado asesoramiento genético, diagnóstico de formas con presentación atípica.²¹

En cuanto a los hallazgos clínicos de esta patología, el compromiso respiratorio es el responsable de la mayor proporción de morbilidad y mortalidad en FQ y, junto con la mala absorción, la forma de presentación clínica más frecuente. La padecen más del 95% de los pacientes, aunque los grados de afectación son variables, incluso entre hermanos.²²

En los niños pequeños, es habitual la tos seca y recurrente, y en el examen físico suele hallarse taquipnea persistente, aumento del diámetro antero-posterior del tórax, disminución de la expansión torácica, persistencia de retracción intercostal y obstrucción bronquial.²³

Es relativamente frecuente el diagnóstico de bronquiolitis u obstrucción bronquial recurrente con mala respuesta al tratamiento.

Los niños más grandes pueden presentarse con obstrucción bronquial, pero la tos es el síntoma más frecuente, con secreciones que varían de mucosas a purulentas, de acuerdo al grado de compromiso infeccioso. Esta se acompaña de grados variables de deformidad torácica, con aumento del diámetro anteroposterior.²⁴

La auscultación del tórax es variable, en general sin ruidos agregados en los períodos intercríticos y con rales en las exacerbaciones o en niños con afectación grave.²⁵

En la enfermedad avanzada, pueden demostrarse bronquiectasias con broncorrea, con hemoptisis o sin ella, uñas en vidrio de reloj y dedos en palillo de tambor. La cianosis es un signo tardío.²⁶

La persistencia en las secreciones bronquiales de *Haemophilus influenzae* no tipificable o de *Estafilococo aureus* debe alertar hacia el diagnóstico de la enfermedad. El hallazgo de *Pseudomonas aeruginosa* en los cultivos requiere, en forma absoluta, descartar FQ.²⁷

Dentro del espectro clínico, también se puede encontrar íleo meconial, ictericia prolongada, sinusitis crónica, prolapso rectal, síndrome de obstrucción intestinal distal, diabetes, anemia, retraso del crecimiento, entre otros.²⁸

Entre los estudios complementarios relevantes para la evaluación del aparato respiratorio en el paciente con FQ, se tiene el estudio funcional respiratorio o espirometría, que es obligatorio siempre que sea posible, en todos los pacientes. Evalúa en forma objetiva la alteración ventilatoria. Debe realizarse en cada consulta, a partir de la edad en que los pacientes pueden realizar las maniobras en forma adecuada, con un mínimo de cuatro evaluaciones anuales.²⁹

Existe una clara asociación entre evolución clínica, sobrevida y el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1). Este último es uno de los parámetros a tener en cuenta para el diagnóstico de exacerbación y la evaluación de la eficacia de los tratamientos. Debería intentarse, a partir de los seis años de edad o de acuerdo a la colaboración del paciente.³⁰

Debe considerarse que la presencia de afectación radiológica moderada con espirometría normal o alteraciones mínimas es frecuente.³¹

La evaluación microbiológica de las secreciones bronquiales, en busca de patógenos bacterianos, debe realizarse también en cada consulta, con un mínimo de cuatro muestras anuales.³¹

La mejor muestra es el esputo expectorado; en quienes no expectoran, puede obtenerse un cultivo faríngeo profundo (hisopado de la pared posterior de la faringe evitando el contacto con la mucosa oral y la saliva) o un hisopado tosido (se posiciona el hisopo en la faringe sin tocar la pared posterior de la cavidad orofaríngea y se solicita al sujeto que tosa).

Pese a que el cultivo orofaríngeo, muchas veces, no coincide con la flora de la vía aérea baja, se considera de utilidad cuando no es posible obtener un cultivo de esputo espontáneo.

El lavado broncoalveolar (BAL) es una herramienta de gran utilidad en los pacientes menores de seis años, especialmente en los que haya duda con respecto a los cultivos obtenidos por esputo inducido, dada la importancia de la detección precoz de la infección por *Pseudomonas aeruginosa*. La decisión de su realización es del médico neumólogo y de acuerdo a las posibilidades de cada centro.³²

Las muestras deben ser claramente rotuladas con el diagnóstico de la enfermedad para asegurar un procesamiento adecuado por el laboratorio; es ideal su rápido envío o su almacenamiento a 4 °C y posterior procesamiento dentro de las 24 horas.³²

En ocasiones, el predominio de *Pseudomonas aeruginosa*, por su sobrecrecimiento, puede oscurecer el desarrollo de organismos de lento

crecimiento, como *Haemophilus influenzae* o *Burkholderia cepacia*, por lo que es recomendable el uso de medios de cultivos selectivos, así como la incubación prolongada. En el caso de *Burkholderia cepacia*, se sugiere realizar la identificación molecular de especie dada la importancia diagnóstica y pronóstico.³²

En cuanto al diagnóstico por imágenes, la radiografía de tórax se indica cada seis meses a un año o ante la sospecha de una exacerbación infecciosa o neumotórax. Debe ser evaluada con el puntaje de Brasfield; para ello, se obtienen radiografías de tórax anteroposterior (en inspiración y espiración) y perfil.³³

Frecuentemente, existe una discordancia entre las alteraciones estructurales (anatómicas) y la función respiratoria que se halla dentro de parámetros normales. La tomografía computada de alta resolución (TACAR) es un método sensible para evaluar el grado de afectación pulmonar; se indicará cuando existan dudas respecto a la evolución y exista discordancia clínico-funcional.

No debería realizarse antes de los cuatro años de edad. Se recomienda repetirla no antes de los dos años o según criterio médico; en caso de que debiera realizarse por debajo de esta edad, se recomienda utilizar técnicas de insuflación pulmonar.³³

En el presente estudio, nos basaremos en la escala de Bhalla para la evaluación de la tomografía de tórax. El sistema de Bhalla permite valorar el

grado de afectación pulmonar y la evolución de los daños pulmonares provocados por la enfermedad en función de distintos hallazgos radiológicos.³⁴

La puntuación global se obtiene restando a una puntuación máxima de 25, que correspondería a la mejor situación radiológica posible, la suma de los puntos obtenidos en cada uno de los apartados del sistema de Bhalla, de modo que se obtiene una cifra neta que permite valorar la situación pulmonar de un mismo paciente a lo largo de la evolución de su enfermedad o comparar distintos pacientes entre sí en estudios epidemiológicos.³⁵

Cuando una variable es normal, se le otorga una puntuación de 0. En cada uno de los apartados, se puede asignar la cifra de 1, 2 o 3 puntos, de menor a mayor gravedad o extensión de la variable evaluada en dicha categoría.³⁵

Existe una excepción en los dos últimos apartados, que se puntúan tan solo con uno o dos puntos. En algunos centros, se añade a la puntuación obtenida las iniciales T («thickening») o P («plugs») en relación con la existencia o no de engrosamiento peri bronquial o de tapones mucosos en las imágenes estudiadas. Según Bhalla, el engrosamiento peri bronquial refleja la presencia de infección crónica y recurrente, y los tapones mucosos juegan un papel crucial en la patogénesis de la enfermedad, por lo que son datos a resaltar en la escala final.^{36, 37}

1.3 Definición de términos

Colonización crónica por *Pseudomona aeruginosa*: Presencia de *Pseudomona aeruginosa*, en al menos tres cultivos de esputo consecutivos en un periodo de seis meses.¹⁴

Íleo meconial: Es la obstrucción intestinal intraluminal localizada en la región del íleon terminal. Afecta del 10% al 20% de los pacientes con FQ.¹⁷

Bronquiectasia: Dilatación bronquial irreversible, con destrucción del componente elástico y muscular de la pared del mismo.²⁸

Tomografía de alta resolución: Estudio de imagen que obtiene reconstrucciones con una resolución espacial de 0,1 a 0,3 milímetros.²⁶

CAPÍTULO II: HIPÓTESIS Y VARIABLES

2.1 Hipótesis:

El presente estudio es descriptivo, por lo cual no se plantean hipótesis.

2.2 Operacionalización de variables:

Variable	Tipo según su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías y valores
Edad	Cuantitativa	Años	De razón	
Sexo	Cualitativa	Caracteres sexuales secundarios	Nominal Dicotómica	Masculino =M Femenino = F
Diagnóstico Tomográfico	Cualitativa	Índice de Bhalla	Ordinal	Excelente: 21 – 25 puntos Bueno: 16 – 20 puntos Leve: 11 – 15 puntos. Moderado: 6 – 10 puntos. Severo: 0 – 5 puntos
Diagnóstico de Infección	Cualitativo	Cultivo	Nominal	Cultivo negativo <i>Estafilococo aureus</i> <i>Pseudomona aeruginosa</i>
			Ordinal	Cultivo negativo. Cultivo (+) <i>Estafilococo o pseudomona.</i> Cultivo (+) a ambos.

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

3.1 Diseño metodológico: Tipo y diseño de estudio

Se realizó un estudio de tipo no experimental (observacional), descriptivo, transversal y retrospectivo, cuyo objetivo es presentar el estado de variables en un grupo determinado y en un momento determinado.

3.2 Diseño muestral

3.2.1 Población universo:

Pacientes con diagnóstico de FQ.

3.2.2 Población de estudio y tamaño de muestra:

La población son 30 pacientes con diagnóstico de fibrosis quística, que son seguidos por la unidad de Neumología Pediátrica del hospital Edgardo Rebagliati Martins.

Se usó un muestreo no probabilístico donde se ingresó a todos los pacientes que reunieron los criterios de selección.

Criterios de inclusión

Pacientes con diagnóstico de fibrosis quística, evaluados por la unidad de neumología pediátrica del hospital Edgardo Rebagliati Martins.

Criterios de exclusión

Pacientes con diagnóstico de fibrosis quística no evaluados por la unidad de neumología pediátrica del hospital Edgardo Rebagliati Martins.

3.3 Procedimiento de recolección de datos

Se utilizó una ficha, en la que se consignó el nombre, edad, sexo y los criterios del score de Bhalla (severidad de las bronquiectasias, engrosamiento bronquial, saculación de abscesos, extensión de tapones mucosos, número de bullas, segmentos afectados con enfisema, atelectasias y consolidaciones).

El score tomográfico de Bhalla se calcula al restar a 25 la cantidad de puntos obtenidos en el mismo. La clasificación es excelente: 21 – 25 puntos, bueno: 16 – 20 puntos, leve: 11 – 15 puntos, moderado: 6 – 10 puntos y severo: 0 – 5 puntos.

Además, se procedió a la revisión de historias clínicas y de resultados de cultivos de esputo de los mismos meses en que fueron realizadas las tomografías, las cuales fueron evaluadas por un médico radiólogo especialista en TCAR para la aplicación del score de Bhalla.

3.4 Procesamiento y análisis de los datos

La base de datos se elaboró de acuerdo a la tabla de codificación y se hizo el control de calidad una vez llenada la base de datos.

Los datos fueron procesados en el software estadístico de SPSS, para la elaboración de los resultados de acuerdo a los objetivos específicos, mediante tablas y gráficas en las cuales se mostraron las frecuencias y porcentajes.

Se realizó análisis descriptivos univariados y bivariados para ver diferencias según la edad y género mediante la prueba F de Fisher, para un p valor < 0,05.

3.5 Aspectos éticos

El desarrollo de la investigación protegió la confidencialidad de la información obtenida.

El presente estudio no presenta riesgos para los sujetos de estudio. Los resultados serán publicados para beneficio del sistema de atención de salud nacional e internacional. Esta investigación se enmarca dentro de los principios básicos de la Declaración de Helsinki y el autor declara bajo juramento cumplir en forma estricta el Art. 94 del Código de Ética Y Deontología del Colegio Médico del Perú.

CAPÍTULO IV: RESULTADOS

Los pacientes se caracterizan por ser predominantemente del sexo masculino y por estar en etapa escolar (Tabla 1).

Tabla 1. Características de los pacientes pediátricos con fibrosis quística en el HNERM 2017 (n= 30)

Género	n	%
Masculino	19	63,3
Femenino	11	36,7

Edad	n	%
Prescolares	8	26,7
Escolares	22	73,3

Tabla 2. Cultivos de secreción respiratoria en los pacientes pediátricos con fibrosis quística en el HNERM 2017 (n= 30)

Cultivo	N	%
<i>Pseudomona</i>	14	46,7
<i>Estafilococo aureus metilino sensible (SAMS)</i>	6	20,0
<i>Estafilococo aureus metilino resistente (SAMR)</i>	2	6,7
<i>Candida/Aspergillus</i>	1	3,3
Negativo	7	23,3

En la tabla 2, se observa que, en los cultivos de secreción respiratoria de los pacientes, las bacterias más frecuentes fueron *Pseudomona Aeruginosa* y *Estafilococo Aureus metilino sensible*, de acuerdo a como se describe en la literatura mundial, seguido de *Estafilococo metilino resistente* y *Cándida/Aspergillus*. Se encontró un número importante de cultivos negativos 23,3%.

Tabla 3. Score tomográfico en los pacientes pediátricos con fibrosis quística en el HNERM 2017 (n= 30)

Score Tomográfico	N	%
Bueno/excelente	11	36,7
Leve	13	43,3
Moderado	6	20,0

En la tabla 3, se observó en el score tomográfico de Bhalla de los pacientes, el 43,3% fueron con compromiso leve y el 20,0% compromiso moderado y el 36,7% de los pacientes no tiene compromiso importante en la estructura pulmonar.

Tabla 4. Tipo de cultivo según edad de los pacientes pediátricos con fibrosis quística en el HNERM 2017 (n= 30)

Cultivo	Edad				Total	
	Prescolares		Escolares		n	%
	n	%	n	%		
<i>Pseudomona</i>	1	3,3	13	43,3	14	46,7
<i>Estafilococo aureus metilino sensible (SAMS)</i>	2	6,7	4	13,3	6	20,0
<i>Estafilococo aureus metilino resistente (SAMR)</i>	0	0,0	2	6,7	2	6,7
<i>Candida/Aspergillus</i>	0	0,0	1	3,3	1	3,3
Negativo	5	16,7	2	6,7	7	23,3
Total	8	26,7	22	73,3	30	100%

F de Fisher = 11,128 g.l. = 4 $p = .025^*$

En la tabla 4, se determinó que podría existir diferencia estadísticamente significativa entre tipo de cultivo y edad de los pacientes ($p=0,025^*$). Descriptivamente tenemos que la mayor cantidad de observaciones con cultivo negativo fueron prescolares, a diferencia de los cultivos positivos a *Pseudomona*, *Estafilococo meticilino* sensible, *Estafilococo meticilino* resistente y hongos, que fueron mayores en los pacientes escolares.

Tabla 5. Score tomográfico según edad de los pacientes pediátricos con fibrosis quística en el HNERM 2017 (n= 30)

Score tomográfico	Edad				Total	
	Prescolares		Escolares		n	%
	n	%	n	%		
Bueno / excelente	6	20,0	5	16,7	11	36,7
Leve	2	6,7	11	36,7	13	43,3
Moderado	0	0,0	6	20,0	6	20,0
Total	8	26,7	22	73,3	30	100%

$$F \text{ de Fisher} = 7,400 \quad g.l. = 2 \quad p = .025^*$$

En la tabla 5, se determinó que podría existir diferencia estadísticamente significativa entre score tomográfico y edad de los pacientes ($p=0,025^*$). Descriptivamente tenemos que la mayor cantidad de observaciones con score tomográfico bueno/excelente fueron prescolares, a diferencia de los pacientes con mayor compromiso pulmonar que fueron pacientes escolares.

Tabla 6. Tipo de cultivo según score tomográfico de los pacientes pediátricos con fibrosis quística en el HNERM 2017 (n= 30)

Cultivo	Score tomográfico						Total	
	Bueno/excelente		Leve		Moderado		n	%
	n	%	n	%	n	%		
<i>Pseudomona</i>	2	6,7	8	26,7	4	13,3	14	46,7
<i>Estafilococo aureus metilino sensible (SAMS)</i>	3	10,0	3	10,0	0	0,0	6	20,0
<i>Estafilococo aureus metilino resistente (SAMR)</i>	0	0,0	1	3,3	1	3,3	2	6,7
<i>Candida/Aspergillus</i>	0	0,0	0	0,0	1	3,3	1	3,3
Negativo	6	20,0	1	3,3	0	0,0	7	23,3
Total	11	36,7	13	43,3	6	20,0	30	100%

F de Fisher = 17,605 g.l. = 8 p = .024*

En la tabla 6, se determinó que podría existir diferencia estadísticamente significativa entre tipo de cultivo y score tomográfico de los pacientes ($p=0,024^*$); descriptivamente tenemos que los pacientes no colonizados por bacterias presentaron score tomográfico bueno/excelente, en *Estafilococo aureus* se presenta paridad con los niveles de score tomográfico bueno/excelente y leve. Los pacientes con *Pseudomona aeruginosa*, *Estafilococo aureus metilino resistente* y *Candida/Aspergillus* presentaron compromiso pulmonar leve y moderado.

CAPÍTULO V: DISCUSIÓN

La importancia de realizar una tomografía computarizada de alta resolución (TCAR), en pacientes con diagnóstico de fibrosis quística (FQ), no solo permite determinar el tipo de lesiones, sino también la extensión de las mismas.

Para esto, se han desarrollado varios sistemas de puntuación, que permiten evaluar de manera semicuantitativa las lesiones pulmonares en este grupo de pacientes. El primero de ellos fue descrito por Bhalla, en 1991.³¹

Es pertinente, además, identificar las bacterias más frecuentes que colonizan la vía respiratoria de los pacientes con FQ, ya que un tratamiento oportuno podría desacelerar el daño pulmonar y por qué no mejorar el pronóstico de vida de los pacientes en mención.

En el grupo de pacientes incluidos en el presente estudio, se encontró que la distribución por género tenía una muestra con mayor porcentaje de pacientes de sexo masculino en relación al femenino. Además, del total de pacientes estudiados, la mayoría de ellos son pacientes en edad escolar (edad mayor o igual a 6 años).

Cuando se evaluaron los cultivos de secreción respiratoria de los pacientes, se encontró que la frecuencia de bacterias aisladas en orden decreciente, fueron: *Pseudomona aeruginosa*, *Estafilococo Aureus meticolino* sensible, *Estafilococo Aureus meticolino* resistente y la presencia de hongos como *Cándida* y *Aspergillus*. Es importante mencionar que, en siete de los pacientes evaluados no se aislaron bacterias en los cultivos de secreción respiratoria.

Las bacterias que se encontraron con mayor frecuencia, en el presente estudio, coincide con lo reportado en la literatura en otras partes del mundo.

Por ejemplo, en el estudio publicado por Elborn en la revista Lancet en 2016, donde se estudiaron los cultivos de secreción respiratoria de 105 pacientes con FQ, se reportó que *Pseudomona aeruginosa* y *Estafilococo aureus* fueron las bacterias encontradas con mayor frecuencia.¹²

La evaluación tomográfica de los pacientes estudiados revela que el 36,7% de ellos presenta un score de Bhalla bueno/excelente; el 43,3% presenta compromiso leve y el 20%, compromiso moderado.

Al relacionar las variables score tomográfico y edad del paciente, mediante la prueba de F de Fisher, se encontró que podría existir asociación estadísticamente significativa ($p < 0.05$). El mayor compromiso pulmonar en el score de Bhalla se encuentra en pacientes escolares, a diferencia de los preescolares, en donde la mayoría tenía un score tomográfico bueno/excelente.

Estos hallazgos tienen relación con la fisiopatología de la FQ, en la cual la secreción viscosa, la obstrucción bronquial, la infección e inflamación permanente en la vía respiratoria, van a desencadenar bronquiectasias, las cuales son irreversibles y dañan la anatomía y funcionalidad de los pulmones.

Cuando se relacionó por prueba de F de Fisher, las variables edad y cultivo, se encontró que podría existir asociación estadísticamente significativa ($p < 0,05$). La

mayoría de pacientes prescolares obtuvieron cultivos negativos, mientras que, en los pacientes escolares, la bacteria que se aisló con más frecuencia fue *Pseudomona aeruginosa*. Estos resultados son similares al estudio realizado por Frayman, publicado en la revista *Thorax*, en febrero 2017, evalúa los cultivos de secreción respiratoria de 48 pacientes con diagnóstico de FQ, en el *Royal Children Hospital* de Melbourne, se obtuvo como resultado que el 73% de los pacientes tenían cultivo positivo para *Estafilococo aureus*, el 26% para *Pseudomona aeruginosa* y el 1% restante fueron cultivos positivos para *Haemophilus influenza*. La totalidad de pacientes con cultivo positivo a *Pseudomona aeruginosa* se encontraban en edad escolar.¹³

Al evaluar las variables *score* tomográfico y cultivo, también se encontró que podría existir asociación estadísticamente significativa ($p < 0,05$), mediante la prueba de F de Fisher. Se observó que los pacientes no colonizados por bacterias tienen un *score* tomográfico bueno/excelente. Se evidenció, además, que los pacientes colonizados por *Pseudomona aeruginosa*, *Estafilococo aureus* *meticilino* resistente, y con hongos como *Cándida* y *aspergillus* presentan compromiso pulmonar leve y moderado. En pacientes colonizados por *Estafilococo aureus* *meticilino* sensible, se presenta paridad con los niveles de *score* tomográfico bueno/excelente y leve.

En un estudio de Robinson T, realizado en el 2009, incluye 25 pacientes pediátricos con FQ, en donde se encontró como resultado que los pacientes colonizados por *Pseudomona aeruginosa* tenían mayor compromiso en la tomografía de tórax, lo que refuerza la conocida asociación entre esta bacteria y la progresión de la enfermedad.⁹

De este modo, esta investigación ayuda a deducir algunas conclusiones en cuanto a las características de la colonización de la vía respiratoria y el compromiso pulmonar en los pacientes con FQ, lo cual ayudará a plantear conductas para evitar la colonización bacteriana de la vía respiratoria de los pacientes y cuando esta ocurra tratar de erradicar la infección bacteriana, para tratar de preservar el mayor tiempo posible la función pulmonar.

CONCLUSIONES

Las bacterias encontradas con mayor frecuencia en las vías respiratorias son *Pseudomona aeruginosa*, *Estafilococo aureus meticolino* sensible, *Estafilococo aureus meticolino* resistente, seguido de *Candida* y *aspergillus*.

El compromiso pulmonar evaluado por tomografía, mediante el score de Bhalla, muestra que la mayoría de los pacientes tiene compromiso pulmonar leve, seguido de un score bueno/excelente y compromiso moderado.

Podría existir asociación entre el cultivo de secreción respiratoria y la edad del paciente, donde se encontró que el 43% de los pacientes colonizados por *Pseudomona* eran pacientes escolares; por otro lado, la mayoría de los pacientes prescolares tenían cultivo negativo.

Parece existir asociación entre el compromiso pulmonar evaluado por tomografía de tórax mediante el score de Bhalla y la edad, ya que se observa que el 56% de los pacientes escolares cursaron con compromiso leve y moderado en la tomografía. Se encontró, además, que la mayoría de pacientes prescolares tuvieron un score de Bhalla bueno/excelente.

Al parecer existe asociación estadísticamente significativa entre el compromiso pulmonar evaluado por tomografía de tórax mediante el score de Bhalla y el cultivo de secreción respiratoria, ya que se encontró que el 85,7% de los cultivos negativos tenían una evaluación tomográfica buena/excelente; además, se encontró que la mayoría de los pacientes, colonizados por alguna bacteria, tenían un compromiso tomográfico leve y moderado.

RECOMENDACIONES

Evaluar los cultivos de secreción respiratoria en los pacientes con fibrosis quística de todas las edades, y poner especial atención en los pacientes escolares, en donde con más frecuencia suele encontrarse *Pseudomona aeruginosa* y *Estafilococo aureus metilino* resistente, los cuales, de no tratarse de forma oportuna, generan colonización crónica de las vías respiratorias. Su erradicación es muy difícil y genera compromiso importante de la anatomía pulmonar, evidenciado en la tomografía de tórax.

Evaluar la anatomía pulmonar con tomografía de tórax idealmente cada dos años, para, de esta manera, controlar la evolución radiológica, ya que, a mayor edad, mayor compromiso pulmonar.

Realizar estudios de asociación y multicéntricos, que permitan incrementar la muestra de pacientes con diagnóstico de fibrosis quística y así verificar las asociaciones propuestas en el presente estudio.

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Fanconi G. Das coeliakie syndrom bei angeborener zystischer pancreas fibromatose und bronchiektasen. Wien Med Wochenschr 1936; 86: 753-6.
2. Silva Filho LV, *et al.* Cystic fibrosis in latin america – Improving the awarensess. J Cyst Fibrosis. 2016.
3. Becklake MR, Permutt S. Evaluation of tests of lung function for screening. for early detection of chronic obstructive lung disease. En: PT Macklem, S Permutt. The lung in the transition between health and disease. New York: Marcel Dekker, 1979, 345-87.
4. Kotloff RM, Zuckerman JB. Lung transplantation for cystic fibrosis: special considerations. Chest 1996; 109: 787-98.
5. Bhalla M, *et al.* Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. Radiology 1991; 179: 783-8.
6. Brody AS, Klein JS, Molina PL, Quan J, Bean JA, Wilmott RW. High-resolution computed tomography in young patients with cystic fibrosis: distribution of abnormalities and correlation with pulmonary function tests. J Pediatric 2004; 145: 32-8.

7. Robinson T, Leung AN, Northway WH. Composite spirometric-computed tomography outcome measure in early cystic fibrosis lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 588-93.
8. Dodd JD, Barry SC, Barry RB, Gallagher CG, Skehan SJ, Masterson JB. Thin-section CT in patients with cystic fibrosis: correlation with peak exercise capacity and body mass index. *Radiology* 2006; 240: 236-45.
9. Cademartiri F, *et al.* Predictive value of chest CT in patients with cystic fibrosis: a single-center 10-year experience. *AJR Am J Roentgenol.* 2008 Jun;190(6):1475-80
10. Robinson TE, Leung AN, Chen X, Moss RB, Emond MJ. Cystic fibrosis HRCT scores correlate strongly with *Pseudomonas* infection. *Pediatr Pulmonol.* 2009;44(11):1107-17
11. Habermann D, *et al.* Fibrosis Quística: Hallazgos más frecuentes en tomografía computada en pacientes en estadio final. *Rev Arg de Med Resp.* 2011;8:107-114
12. Wrobel T, *et al.* High-resolution computed tomography scores in cystic fibrosis patients colonized with *Pseudomonas aeruginosa* or *Staphylococcus aureus*. *J Bras Pneumol.* 2012;38:41-49
13. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2016;388:2519-2531

14. Frayman KB, *et al.* The lower airway microbiota in early cystic fibrosis lung disease. *Thorax* 2017;0:1-9
15. Judge EP, Dodd JD, Masterson JB, Gallagher CG. Pulmonary abnormalities on high resolution CT demonstrate more rapid decline than FEV1 in adults with cystic fibrosis. *Chest* 2006; 130: 1424-32.
16. De Jong PA, *et al.* Progressive damage on high resolution computed tomography despite stable lung function in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2004; 23: 93-7.
17. Tiddens HA. Chest computed tomography scans should be considered as a routine investigation in cystic fibrosis. *Pediatric Respir Rev* 2006; 7: 202-8.
18. Brody AS, *et al.* Computed tomography correlates with pulmonary exacerbations in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1128-32.
19. Marom EM, McAdams HP, Palmer SM. Cystic Fibrosis: Usefulness of thoracic CT in the examination of patients before lung transplantation. *Radiology* 1999; 213: 283-8.

20. Maffessanti M, Candussi M, Brizzi F, Piovesana F. Cystic fibrosis in children: HRCT findings and distribution of disease. *J Thorac Imaging* 1996; 11: 27-38.
21. Wood RE, Boat TF, Doershuk CF. Cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1976; 113:833–878
22. FitzSimmons SC. The changing epidemiology of cystic fibrosis. *J Pediatr* 1993; 122:1–9
23. Orenstein DM, Pattishall EN, Nixon PA, Ross EA, Kaplan RM. Quality of well-being before and after antibiotic treatment of pulmonary exacerbation in patients with cystic fibrosis. *Chest* 1990; 98:1081–1084
24. Orenstein DM, Nixon PA, Ross EA, Kaplan RM. The quality of well-being in cystic fibrosis. *Chest* 1989; 95:344–347
25. Shwachman H, Kulczycki LL. Long-term study of one hundred five patients with cystic fibrosis: studies made over a five- to fourteen-year period. *AMA J Dis Child* 1958; 96:6–15
26. Santamaria F, *et al.* Cystic fibrosis: when should high-resolution computed tomography of the chest be obtained? *Pediatrics* 1998; 101:908–913

27. Helbich TH, *et al.* Evolution of CT findings in patients with cystic fibrosis. *AJR* 1999; 173:81–88
28. Reilly BJ, Featherby EA, Weng TR, Crozier DN, Duic A, Levison H. The correlation of radiological changes with pulmonary function in cystic fibrosis. *Radiology* 1971; 98:281–285
29. Crispin AR, Norman AP. The systematic evaluation of the chest radiograph in cystic fibrosis. *Pediatr Radiol* 1974; 2:101–106
30. Brasfield D, Hicks G, Soong S, Tiller RE. The chest roentgenogram in cystic fibrosis: a new scoring system. *Pediatrics* 1979; 63:24–29
31. Bhalla M, Turcios N, Aponte. Cystic fibrosis: scoring system with thin-section CT. *Radiology* 1991; 179:783–788
32. Mastellari P, Biggi S, Lombardi A. Correlation between HRCT and pulmonary functional tests in cystic fibrosis. *Radiol Med (Torino)* 2005; 110:325–333
33. Naidich DP, McCauley DI, Khouri NF, Stitik FP, Siegelman SS. Computed tomography of bronchiectasis. *J Comput Assist Tomogr* 1982; 6:437–444
34. Bergin C, *et al.* The diagnosis of emphysema: a computed tomographic–pathologic correlation. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133:541–546

35. Corey M, Levison H, Crozier D. Five- to sevenyear course of pulmonary function in cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1976; 114:1085–1092
36. Taussig LM, Landau LI, Marks MI. Cystic fibrosis. In: Taussig LM, ed. *Respiratory system*. New York, NY: Thieme-Stratton, 1984:115–175
37. Ramsey BW, Boat TF. Outcome measures for clinical trials in cystic fibrosis. Summary of a Cystic Fibrosis Foundation consensus confernce. *J Pediatr* 1994; 124:177–192

Anexo 1: Instrumento de recolección de datos

1. N.º de historia clínica: _____
2. Edad _____
3. Género: _____ (M o F)
4. Componentes del Score Tomográfico (Score de Bhalla):
 - 4.1. Severidad Bronquiectasias: _____(de 0 a 3)
 - 4.2. Engrosamiento Peribronquial: _____(de 0 a 3)
 - 4.3. Extensión Bronquiectasias: _____ (de 0 a 3)
 - 4.4. Extensión de tapones mucosos: _____ (de 0 a 3)
 - 4.5. Saculaciones o abscesos: _____ (de 0 a 3)
 - 4.6. Generaciones de divisiones bronquiales implicadas: _____ (0 a 3)
 - 4.7. Número de bullas _____(0 a 3)
 - 4.8. Enfisema (número de segmentos: _____(0 a 3)
 - 4.9. Atelectacias: _____(0 a 3)
5. Diagnóstico Tomográfico según escala de Bhalla:25 - (puntaje de Bhalla) = _____.
6. Diagnóstico de cultivo:
 - 6.1. Estafilococo: _____ (si o no)
 - 6.2 Pseudomona aeruginosa: _____ (si o no)
 - 6.3. No colonizados: _____ (si o no)
 - 6.4. Ambos positivos _____ (si o no)