



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

***CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS DEL ÁRBOL TRAQUEO
ENDOBRONQUIAL DE LOS PACIENTES CON FIBROSIS
QUISTICA A SU DIAGNÓSTICO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
PEDIATRÍA***

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

DR. GONZALEZ ROSAS RICARDO ENRIQUE

TUTOR:

DR. FRANCISCO CUEVAS SCHACHT

ASESOR METODOLÓGICO:

DR. IGNACIO MORA MAGAÑA



MÉXICO, D.F. 2015



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

***CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS DEL ÁRBOL TRAQUEO
ENDOBRONCUAL DE LOS PACIENTES CON FIBROSIS QUISTICA A SU
DIAGNÓSTICO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA***

Dra. Rosaura Rosas Vargas.

Directora de Enseñanza

Dr. Manuel Enrique Flores Landero

Jefe del Departamento de Pre y Posgrado

Dr. Francisco Cuevas Schacht

Profesor Titular del curso de Oftalmología Pediátrica.

Dr. Francisco Cuevas Schacht

Asesor de Contenido

Dr. Ignacio Mora Magaña

Asesor Metodológico

AGRADECIMIENTOS:

A Dios por permitirme estar en el lugar y momento adecuado

A mi esposa Ivonne que ha sido piedra angular en este camino llamado residencia, por ser mi fortaleza en los momentos de debilidad.

A mis padres y hermanos por haberme acompañado y guiado a lo largo de mi carrera, y por brindarme una vida llena de aprendizajes y experiencias.

A mis suegros por darme aliento para seguir adelante sin caer.

ÍNDICE

I.	INTRODUCCION	1
II.	MARCO TEORICO	2
	a. GENÉTICA	4
	b. PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD	6
	c. ECOLOGIA DE LA COLONIZACION E INFECCION	7
	d. EVOLUCION TEMPORAL DE LOS MICROORGANISMOS	8
	e. DE LA PRIMOCOLONIZACION A LA COLONIZACION PATOGENICA	8
	f. DIAGNOSTICO	10
III.	JUSTIFICACION	11
IV.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
V.	OBJETIVO GENERAL	11
VI.	OBJETIVOS ESPECIFICOS	11
VII.	METODOLOGIA	11
	a. CRITERIOS DE INCLUSION	11
	b. CRITERIOS DE EXCLUSION	11
	c. METODOS	12
	d. MUESTRA	12
	e. ASPECTOS ETICOS	12
VIII.	RECURSOS	12
	a. INVESTIGADOR	12
	b. ACTIVIDAD ASIGNADA	12
	c. NUMERO POR HORAS POR SEMANA	12
	d. INVESTIGADOR RESPONSABLE	12
	e. APOYO ESTADISTICO	12
	f. RECURSOS MATERIALES	12
IX.	CRONOGRAMA	13
X.	VARIABLES	14
XI.	RESULTADOS	15
XII.	DISCUSION	16
XIII.	CONCLUSIONES	17
XIV.	ANEXOS	18
XV.	BIBLIOGRAFIA	20

CARACTERÍSTICAS MICROBIOLÓGICAS DEL ÁRBOL TRAQUEO ENDOBRONQUIAL DE LOS PACIENTES CON FIBROSIS QUISTICA A SU DIAGNÓSTICO EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

I. INTRODUCCION:

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad causada por mutaciones en el gen que codifica la proteína CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator). Su funcionamiento defectuoso ocasiona una alteración del transporte de cloro y sodio en las células secretoras epiteliales, lo que da lugar a la aparición de manifestaciones clínicas multisistémicas, de las que las más relevantes son las del tracto respiratorio (afección pulmonar progresiva) y del sistema digestivo (insuficiencia pancreática y hepatopatía), sin olvidar otras como la deshidratación por pérdida de iones por el sudor o la infertilidad masculina por atresia o ausencia de los conductos deferentes. Debido a la complejidad de la enfermedad, se aconseja que los pacientes sean tratados en unidades especializadas con equipos multidisciplinarios que cuenten con profesionales entrenados en su diagnóstico y seguimiento, pues esta circunstancia mejora la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes. La importancia del diagnóstico oportuno a temprana edad mejora el impacto en la calidad de vida del paciente, es fundamental que el médico sospeche lo más precozmente posible el diagnóstico de FQ, por lo que debe ser incluido en el diagnóstico diferencial de cualquier cuadro respiratorio recurrente o persistente. El amplio rango de anomalías presentes en niños con FQ, sugiere que el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno tienen el potencial de influir favorablemente en el fenotipo de la enfermedad en diversas áreas incluyendo crecimiento, estado nutricional, infección e inflamación respiratoria, morbilidad por complicaciones pulmonares, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y otras complicaciones. La infección pulmonar es una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad en el paciente con FQ. La evolución en el tiempo, su calidad de vida y sus expectativas de supervivencia son proporcionales al número anual de exacerbaciones y a la carga de microorganismos en las secreciones respiratorias. El diagnóstico microbiológico y la detección de estos patógenos al momento del diagnóstico de base es de vital importancia para el impacto en la erradicación o control del número de colonias.

II. Marco Teórico:

La Fibrosis Quística es una enfermedad hereditaria que afecta niños, adolescentes y adultos jóvenes, cuyo resultado es disfunción del transporte iónico en las células epiteliales de distintos órganos y tejidos. Es una enfermedad que refleja la evolución a lo largo de las últimas décadas, desde la delimitación clínica de una nueva entidad nosológica en 1938, al conocimiento profundo de su etiología, sustrato patológico y fisiopatología. Su historia natural también ha evolucionado, desde un proceso letal en los primeros años de vida, a ser considerada actualmente como una enfermedad crónica con la esperanza de un tratamiento definitivo.

Es una enfermedad hereditaria, crónica, multisistémica de carácter autosómico recesivo de etiología desconocida, originada como resultado de mutaciones en un gen ubicado en el brazo largo del cromosoma 7, región q31, el cual codifica para una proteína conocida como factor regulador de conductancia transmembranal (CFTR) alterando los canales de cloro de las células epiteliales, con aumento en la producción de moco anormal, particularmente espeso, en todas las glándulas exocrinas en diferentes órganos, lo que conduce a diversos grados de manifestaciones clínicas y alteraciones patológicas.

El fenotipo clásico de la Fibrosis Quística con enfermedad pulmonar obstructiva, insuficiencia pancreática exocrina y elevación de los niveles de cloro y sodio en sudor se presenta en 90% de los pacientes. Sin embargo, puede haber manifestaciones poco frecuentes o atípicas que en muchas ocasiones pasan inadvertidas; de cualquier forma, la enfermedad pulmonar es la principal causa de morbilidad en más de 90% de los pacientes que sobreviven al periodo neonatal.

Los primeros informes patológicos de esta enfermedad los dio a conocer Landsteiner en 1905, quien describió la asociación entre íleo meconial con una lesión del páncreas. Sin embargo, fue hasta 1938 cuando D. Andersen identificó la Fibrosis Quística como entidad clínica distinta, separada de la enfermedad celiaca, con una revisión completa de hallazgos clinicopatológicos. En 1945 Farber propuso el término de "mucoviscidosis" al observar en estudios anatomopatológicos el defecto en las secreciones glandulares mucosas que ocasionan obstrucción y pérdida de la función en los distintos órganos afectados, lo cual es un patrón general característico. El diagnóstico de Fibrosis Quística se basaba entonces en la demostración de insuficiencia pancreática exocrina, hasta que en 1953 di Sant'Agnes descubrió que los niveles de sodio y cloro en sudor se encontraban elevados en individuos con esta enfermedad. Posteriormente en 1959 Gibson y Cooke describieron la prueba de inducción del sudor mediante iontoforesis cuantitativa con pilocarpina y la titulación de cloro como el método estándar para el diagnóstico de la Fibrosis Quística.

En México hasta antes de 1980 se consideraba una enfermedad inexistente o muy poco frecuente. Las publicaciones nacionales eran escasas y de casos aislados. En 1980 López Corella reportó 32 casos de Fibrosis Quística en 3.260 autopsias consecutivas practicadas en niños mexicanos, para una incidencia de 1% en el material de autopsia estudiado. Únicamente siete de estos casos fueron diagnosticados en vida, lo cual sugiere poca sensibilidad clínica de los médicos que tuvieron la oportunidad de estudiar a los pacientes en ese momento y 27 de los fallecimientos ocurrieron antes del segundo año de vida. Las razones para explicar la falta de conocimiento de la enfermedad, a la patología intercurrente relacionada con el medio y la temprana mortalidad de los niños afectados. En 1989 se describió el perfil clínico de 46 niños, siendo como era de esperarse semejante al que ha sido descrito en la población infantil de los países desarrollados.

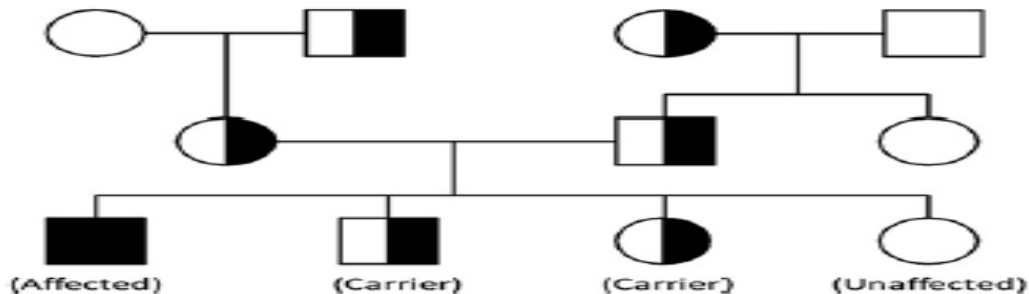
Cuando la Fibrosis Quística fue inicialmente descrita se considero como una enfermedad rara e invariablemente fatal en el curso de la infancia. Actualmente y como resultado de una mejor conocimiento dela fisiopatología del CFTR, mejores formas de tratamiento, el reconocimiento de diversos grados de afección y la prevención de sus complicaciones, los pacientes afectados tienen una supervivencia promedio superior a los 35 años en los países desarrollados. En México y Latinoamerica, sin embargo, las expectativas de supervivencia a inicios de la década de 1990 alcanzaban los nueve años en promedio. Hoy en día con la aparición de nuevas terapias y un mejor control del padecimiento, la supervivencia promedio de un paciente con Fibrosis Quística en México es de 211.0 meses (IC 95% 201.6 a 220.7 Archivos de la Asociación Mexicana de Fibrosis Quística).

Es una enfermedad que predomina en la raza caucásica; sin embargo, se ha descrito en todos los grupos étnicos. En Europa central y occidental la incidencia estimada es de uno por cada 2000 a 2600 nacidos vivos. En Estados Unidos la frecuencia varia de uno en 1900 a 2500 nacidos vivos. Estudios mas recientes por tamiz neonatal sugieren una incidencia ligeramente menor, de uno por cada 3500 nacidos vivos. La incidencia de Fibrosis Quística tiene amplias variaciones, sobre todo en grupos no caucásicos; tal es el caso de la población afroamericana, donde la incidencia es de uno en 15 300 nacidos vivos, aun mas baja en la población oriental de Hawai de uno en 90 000. La frecuencia con que se presenta en la población hispana que radica en Estados Unidos es de 1 por 9000 nacidos vivos. En México no existen datos estadísticos certeros, ya que la Fibrosis Quística se ha considerado como una enfermedad “rara”; sin embargo, López Corella, en 1980, documento 32 casos de Fibrosis Quística en 3260 necropsias consecutivas efectuadas en niños mexicanos, para una incidencia de 0.98% en esta serie. En las décadas de 1960 y 1970 solo se informaron casos aislados del padecimiento. En 1974, Armendares y colaboradores hicieron referencia de Fibrosis Quística como el padecimiento autosómico recesivo mas frecuente en 3421 necropsias. Orozco y colaboradores recientemente publicaron el establecimiento del patrón genotípico (mutación) predominante, así como la identificación de nuevas mutaciones del gen de Fibrosis Quística en la población mexicana.

POBLACION	FRECUENCIA
Blancos (E.U.A)	1 en 1900 a 3700
Hispanos (E.U)	1 en 8000 a 9000
Afroamericanos	1 en 15 300
Nativos Estadounidenses	1 en 40 000
Asiáticos (E.U/Inglaterra)	1 en 10 000
Caucásicos (Inglaterra)	1 en 2400 a 3000
Israel	1 en 5000
Europa	1 en 2000 a 4000
Orientales (Hawai)	1 en 90 000

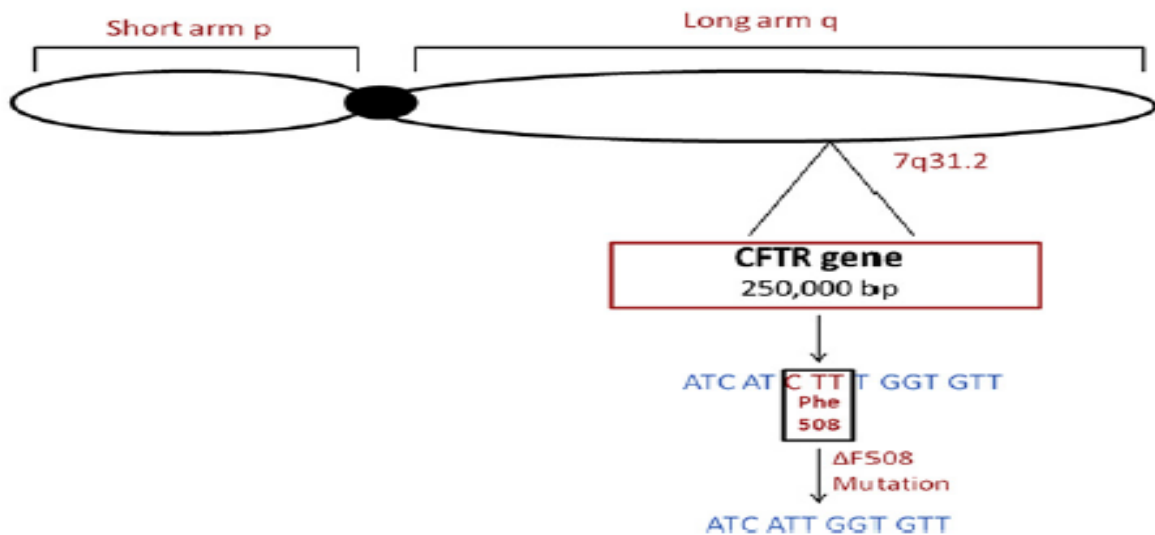
a) GENÉTICA.

La Fibrosis Quística es un trastorno clínico autosómico recesivo reflejado por mutaciones en un gen, cuyo producto proteico se conoce como factor de conductancia transmembrana de fibrosis quística CFTR. Los individuos heterocigotos portan un alelo CFTR normal y un alelo CFTR mutado en el brazo largo del cromosoma 7. Estos individuos llamados portadores son asintomáticos, de esta forma un copia del gen CFTR normal es suficiente para proteger contra la enfermedad. El hijo de dos portadores tiene una oportunidad en cuatro de heredar el gen CFTR normal de cada uno de los padres y dos oportunidades en cuatro de heredar un gen CFTR normal y otro mutado, convirtiéndose en portador heterocigoto.



El gen de la Fibrosis Quística fue identificado y clonado en 1989, permitiendo identificar en el brazo largo del cromosoma 7 (región q31) un gen con 250kb de ADN genómico de 250 000 pares de bases, constituido por 27 exones e igual numero de intrones, que transcriben un ARNm de 6.5kb, el cual codifica para una proteína de 1 480 amino-ácidos conocida como proteína reguladora de conductancia transmembranal de fibrosis quística (CFTR). Actualmente se han descrito mas de 900 mutaciones del gen CFTR las cuales se relacionan con diferentes formas fenotípicas o expresión de la enfermedad. La mutación mas frecuente es la que se produce por deleción de tres nucleótidos (Δ F508), lo que resulta en pérdida de una fenilalanina y que se ha identificado en el 70% de los cromosomas de pacientes caucásicos con Fibrosis Quística.

Chromosome 7



En México, la frecuencia de esta mutación es de 30.57%. Sin embargo ahí gran variabilidad en la incidencia de distintas mutaciones en los diferentes grupos étnicos. Así la frecuencia de Δ F508 varía desde 90% en la población danesa hasta solo 22% en judíos ashkenazi. Esto es reflejo de la migración poblacional durante el periodo neolítico, subsecuente a la aparición de la mutación inicial.

Mutación	Mundial (%)	México (%)
Δ F580	66	40.57
G542X	2.4	5.39
G551D	1.8	0.35
W1282X	1.5	0.0
N1303K	1.2	1.79
R553X	0.9	0.35
S549N, G 551S	0.1	2.14
G85E, 1507	0.2	2.5

En la mayoría de los casos , las mutaciones específicas no deben ser usados para hacer suposiciones acerca de la gravedad de la enfermedad en un paciente individual . El conocimiento de las mutaciones puede ser útil para guiar la terapia inicial, pero las decisiones clínicas debe ser guiada por los parámetros observables de crecimiento , la función pulmonar y el estado nutricional . Algunas terapias de investigación están dirigidos a tipos específicos de mutaciones CFTR.

Clase I: mutaciones de producción de proteínas defectuosas. Este defecto generalmente es causada por mutaciones en sitios de empalme , lo que lleva a la terminación prematura del ARNm y la ausencia completa de la proteína CFTR. Los ejemplos incluyen G542X , W1282X , R553X , 621 + G> T, y 1717 -1G > A [25] . Este tipo de mutación representa para dos a cinco por ciento de los casos de fibrosis quística en todo el mundo .

Clase II : mutaciones de procesamiento de proteína defectuosa: mutaciones en la secuencia de CFTR origina un anormal procesamiento post-traducciona l de la proteína CFTR , que impide la correcta localización celular. Esta categoría incluye el F508 (F508del) mutación , que representa el 70 % de los alelos que causan enfermedades en los Estados Unidos. El cincuenta por ciento de los pacientes con FQ son homocigotos para F508del , y 90 por ciento llevará al menos una copia de esta mutación [25] . N1303Lys (N1303K) y A455E también son mutaciones de clase II , este último está asociado con enfermedad pulmonar relativamente leve y suficiencia pancreática.

Clase III : regulación defectuosa; conducen a la actividad del canal disminuida en respuesta a ATP. En muchos de ellos las alteraciones de las regiones del MNB , NBO1 y NBO2 , que pueden retener a diferentes grados al nucleótido vinculante. Otras mutaciones CFTR , también pueden caer en esta categoría . G551D es la mutación más común de clase III en poblaciones caucásicas [25]

Mutaciones Clase IV : conducción defectuosa; la proteína se produce y se localiza correctamente en la superficie de la célula . Sin embargo , a pesar de las corrientes de cloruro en respuesta a la estimulación de AMPc , la tasa de flujo de iones y la duración de la apertura de los canales se reducen en comparación con la función de CFTR normal . R117H es la mutación de clase IV más común en poblaciones caucásicas [25] .

Mutaciones Clase V : cantidades reducidas de proteína CFTR funcional . Incluye mutaciones que alteran la estabilidad del ARNm que altera la estabilidad de la proteína CFTR madura [27,28] . La mutación A455E ha sido clasificado como de clase II [25] o de la clase V [19,29,30] .

b) PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD

La patogénesis de la disfunción de órganos que se ven afectados en la FQ se ha estudiado en humanos y ratones CFTR-knockout, pero sigue siendo incompletamente entendida [37,38] . Parece que las anomalías físicas y químicas de las secreciones de las vías respiratorias en pacientes con FQ, resultan en una infección crónica con bacterias fenotípicamente únicas, particularmente especies de Pseudomonas. Otros factores genéticos, incluyendo los polimorfismos del gen de factor de necrosis tumoral alfa (TNF - α) , pueden aumentar la susceptibilidad a la infección por P. aeruginosa y contribuir a las manifestaciones clínicas de la FQ [39] .

Se han observado anomalías en biopsias de tejido de pacientes con FQ que expresan alteración en el metabolismo de los ácidos grasos [40] . Estos cambios, que se traducen en un aumento de los niveles tisulares de ácido araquidónico, también están presentes en el modelo de ratón con FQ , pero no se observan en tejidos de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal . Por lo tanto, el aumento de expresión en el tejido de ácido araquidónico y sus metabolitos puede contribuir a la inflamación característica anormal de CF .

Secreciones anormales: el mal funcionamiento de CFTR en el epitelio respiratorio se asocia con una variedad de cambios en los electrolitos y el transporte de agua . Los mecanismos involucrados y la composición de electrolitos en el líquido superficial de las vías respiratorias es un tema de la investigación en curso [11-13,41-44] . El resultado neto de estos cambios es una alteración en la reología de las secreciones de las vías respiratorias , que se vuelven gruesas y difíciles de eliminar [45] . Un hallazgo asociado es un aumento de la concentración de cloruro en las secreciones sudoríparas, que constituye uno de los métodos de diagnóstico de FQ .

Efectos Gastrointestinales: las secreciones alteradas causadas por el mal funcionamiento de CFTR originan las complicaciones gastrointestinales. Deterioro del flujo de la bilis y secreciones pancreáticas originan mala absorción, así como enfermedad hepática progresiva y enfermedad pancreática , que conduce a la diabetes relacionada con la FQ . A causa de las secreciones intestinales alteradas en los pacientes con FQ son propensos a la obstrucción intestinal (síndrome de obstrucción intestinal distal o invaginación) y prolapso rectal.

Infección pulmonar crónica:La obstrucción de las vías respiratorias crónica causada por secreciones viscosas es seguida por la colonización pulmonar progresiva con bacterias patógenas, incluyendo Haemophilus influenzae, Staphylococcus aureus, y finalmente, P. aeruginosa y / o Burkholderiaceae.

Una vez establecida la infección , los neutrófilos son incapaces de controlar las bacterias, aunque no se identifica la infiltración masiva de estas células inflamatorias en el tejido pulmonar [46] . Los neutrófilos reclutados liberan elastasa, que sobrepasa las antiproteasas del pulmón y contribuye a la destrucción del tejido en un proceso conocido como "actividad endobronquial proteasa prolongada" [47] . Además, grandes cantidades de ADN y proteínas de la matriz del citosol son liberados por los neutrófilos degranulantes, contribuyendo al aumento de la viscosidad del moco de las vías respiratorias [48] .

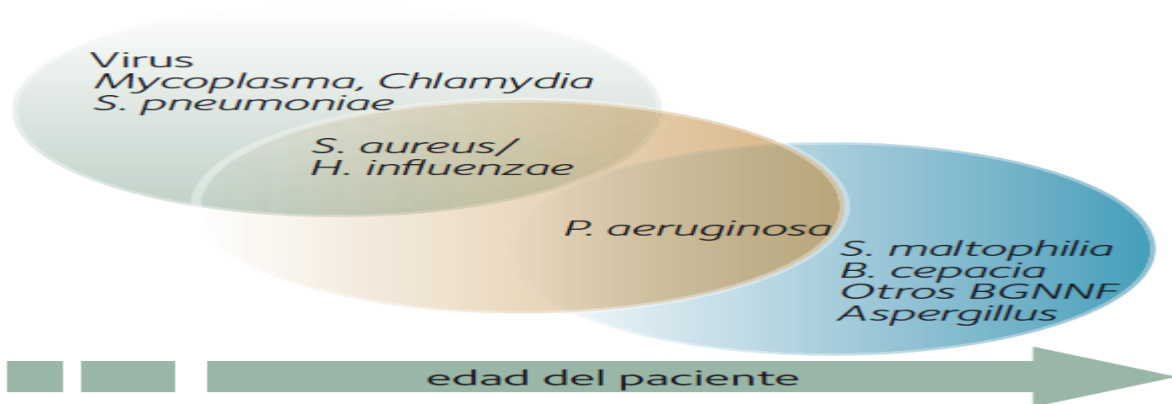
La inflamación se ha señalado antes del desarrollo de la colonización bacteriana, y puede ser provocada por infecciones virales [49]. A su vez , la infección crónica parece ser el principal estímulo para una respuesta inflamatoria exuberante pero en última instancia ineficaz que posteriormente da lugar a bronquiectasias [50,51]. La propia respuesta inflamatoria parece contribuir a la progresión de la disfunción pulmonar ; este mecanismo es la base para el uso de algunos agentes anti inflamatorios en el tratamiento de la enfermedad pulmonar con FQ [52,53] .

Los individuos con fibrosis quística son particularmente propensos a la infección crónica con *P. aeruginosa*, debido en parte a un aumento de la utilización de oxígeno por las células epiteliales, lo que resulta en una tensión de oxígeno anormalmente disminuida dentro de la capa mucosa hiperviscosa [54]. Esta hipoxia local, induce los cambios característicos fenotípicos en *P. aeruginosa* (y algunas otras bacterias gram negativas), incluyendo la producción de alginato y la pérdida de la motilidad. Este fenotipo es consistente con el desarrollo de macro colonias bacterianas (o "biopelículas") dentro de las regiones hipóxicas de la capa de moco de las vías respiratorias. Una vez que esto ocurre, la erradicación del organismo es casi imposible .

La colonización frecuente y persistencia de la infección causada por *P. aeruginosa* en pacientes con FQ también está relacionado con la propia proteína CFTR defectuosa [46]. La proteína CFTR normal sirve como el receptor para la unión de *P. aeruginosa* lipopolisacárido (LPS) in vitro, y los extractos de LPS de la superficie del organismo para la endocitosis en células epiteliales [42,56,57]. Esto se traduce en un aumento del factor de transcripción nuclear NF kappa B y la posterior inmunoadactivación [56-58]. Este proceso no se produce en la presencia de CFTR anormal o en ratones knock-out de CFTR [58], lo que puede explicar parcialmente la incapacidad de los pacientes con FQ para controlar estas infecciones . Genes modificadores de la enfermedad parecen afectar aún más la predisposición a la infección por *P. Aeruginosa*.

c) ECOLOGÍA DE LA COLONIZACIÓN E INFECCIÓN

En la FQ se suelen utilizar indistintamente los términos "colonización" e "infección" cuando se hace referencia a la presencia de los microorganismos en la mucosa respiratoria. en general, un estado de "infección" suele indicar un efecto patogénico derivado de la invasión de un tejido, situación que es excepcional para los microorganismos en la FQ, incluido *Pseudomonas aeruginosa*. Por el contrario, la colonización se produce por el sobrecrecimiento de microorganismos sobre una superficie mucosa (crecimiento epimucoso) y la patogénesis se desencadena de manera pasiva por liberación de exoproductos y el efecto inflamatorio local. Por ello, en FQ se ha acuñado el término de "colonización patogénica" que define un estado de colonización con efectos patogénicos. El efecto patogénico en la FQ está producido por unos pocos microorganismos que se desarrollan en la vía aérea y tienen una distribución diferente según la edad del paciente o fase de la enfermedad. Asimismo, con algunos de ellos, como *Pseudomonasaeruginosa*, se han definido estadios que son útiles para el manejo del paciente y el tratamiento antimicrobiano. También se asocian a determinadas características de su crecimiento y adaptación al medio, como la formación de biopelículas y el carácter hipermutador.



Evolución de los microorganismos que colonizan la vía aérea en el paciente con FQ con el aumento de la edad del paciente. BGNNF: bacilos Gram neaativos no fermentadores.

d) EVOLUCIÓN TEMPORAL DE LOS MICROORGANISMOS

Los microorganismos que colonizan la vía aérea de los pacientes con FQ presentan una secuencia temporal relativamente establecida y asociada a la edad del paciente, durante las primeras etapas de la vida, las infecciones víricas propias de la infancia (también en el individuo no afecto de FQ) pueden provocar la denudación del epitelio pulmonar, favoreciendo la colonización bacteriana recurrente y el estado local de inflamación crónica. Se ha demostrado que algunos virus (*Adenovirus* y *Coronavirus*) y también determinadas bacterias (*Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*) estimulan el sistema fagocítico, favoreciendo la descamación del epitelio y la atracción de los neutrófilos, con ello se favorece la respuesta inflamatoria presente en el tracto respiratorio que puede evidenciarse incluso antes de que se aislen los patógenos clásicos y característicos de la FQ. Tras este período inicial, la colonización más frecuente es la causada por *Staphylococcus aureus*, y *Haemophilus influenzae*. *Streptococcus pneumoniae* coloniza también la mucosa respiratoria en las primeras etapas, pero su presencia no es más frecuente que en los niños de igual edad sin FQ, no obstante, presentan unos perfiles de resistencia mayores que en estos. *Staphylococcus aureus* es a menudo el patógeno que inicia el proceso de colonización crónica que caracteriza a los pacientes con FQ. Recientemente, han aumentado las descripciones de aislados de *Staphylococcus aureus* resistentes a la meticilina (SAMR). Aunque en su mayoría se asocian a una adquisición nosocomial, también se han descrito clones de SAMR comunitarios de mayor virulencia, cuya emergencia en la FQ es preocupante por el mayor deterioro de la función pulmonar que podrían ejercer. conforme avanza la edad del paciente y la progresión de la enfermedad, decrece la colonización por *Staphylococcus aureus* y aumenta el aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa*, que se incrementa de forma gradual hasta convertirse en el patógeno más frecuente en la edad adulta. *Haemophilus influenzae* aparece con menor frecuencia junto con otras especies como *Burkholderia cepacia*, *Achromobacter* (Alcaligenes) *xylosoxydans* o *Stenotrophomonas maltophilia*, estas últimas tienen un interés creciente. en el caso de *Burkholderia cepacia* puede desarrollarse el denominado “síndrome cepacia” que conlleva un importante, rápido y fatal deterioro de la función pulmonar, mientras que el resto de los microorganismos pueden marcar un peor pronóstico de la enfermedad, ya que afectan a pacientes de mayor edad y dificultan la respuesta al tratamiento antimicrobiano por la multiresistencia que acompaña a estos microorganismos. En los últimos años se ha insistido en la importancia que podrían tener los microorganismos anaerobios y el papel patogénico que podrían ejercer en la FQ. Su presencia no se investiga habitualmente en las muestras respiratorias, pero algunos estudios demuestran que pueden colonizar la mucosa respiratoria del paciente con FQ con una alta carga bacteriana. Podrían actuar como coadyuvantes de la inflamación y ser indicadores de este proceso y ejercer un efecto pasivo en la patogenia de la colonización.

e) DE LA PRIMOCOLONIZACIÓN A LA COLONIZACIÓN PATOGENICA

El proceso de colonización-infección broncopulmonar mejor estudiado en la FQ es el de *Pseudomonas aeruginosa*, ya que de forma mas clara se asocia con mayor deterioro de la función pulmonar. En la edad adulta, mas de un 80% de los pacientes están colonizados por este patógeno y persiste durante años de manera crónica. En la Tabla 1 se indican esquemáticamente las fases que se suceden habitualmente en la colonización por este patógeno.

Estadio	Criterios microbiológicos	Criterios clínicos	Comentarios
Colonización inicial (primocolonización)	Detección del primer cultivo positivo de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en el árbol bronquial	No aparecen manifestaciones clínicas ni respuesta inmunológica específica	Colonias no mucosas con escasa diversidad de morfotipos y sensibles a antimicrobianos
Colonización esporádica o intermitente	Cultivos intermitentemente positivos y negativos tras colonización inicial	No existen signos de infección o respuesta inmunológica patente	Pueden aparecer colonias mucosas y también otros morfotipos coloniales
Colonización crónica	Cultivos positivos persistentes de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ausencia de signos clínicos de infección, pero con respuesta inmunológica consistente con la presencia de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Pueden aparecer colonias mucosas y otros morfotipos coloniales. Es el patrón habitual en períodos avanzados de la enfermedad
Exacerbación (infección broncopulmonar crónica)	Cultivos positivos persistentes de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Signos clínicos de exacerbación o con respuesta inmunológica incrementada durante la colonización crónica	En pacientes sin estudio microbiológico puede utilizarse como criterio diagnóstico el aumento de anticuerpos en dos muestras de sangre sucesivas

En algunos pacientes, la colonización inicial (primo colonización o colonización pionera) por *Pseudomonas aeruginosa* se produce a una edad muy temprana, incluso en los tres primeros años de vida, aunque lo habitual es que suceda en edades más tardías. Los aislados obtenidos en los cultivos de las secreciones, bien del tracto respiratorio inferior o de exudados faríngeos, se asocian a morfotipos no mucosos, generalmente sensibles a los antimicrobianos. En esta fase es aún posible la erradicación con tratamientos agresivos, generalmente combinando la administración oral y en aerosoles. Después de un primer cultivo positivo se produce un periodo denominado de colonización esporádica, en la que los cultivos suelen ser intermitentemente positivos y negativos, con aumento progresivo de los recuentos bacterianos y posible aparición de morfotipos mucosos, que coexisten con otros con diferente morfotipos coloniales, aunque suelen conservar los flagelos y la movilidad. La superficie de mucosa afectada suele ser baja, por lo que no siempre los cultivos son positivos, aunque pueden detectarse los microorganismos aplicando técnicas de microbiología molecular. Los aislados suelen conservar su sensibilidad a los antimicrobianos.

El origen de los aislados de *Pseudomonas aeruginosa* en la primo colonización suele ser ambiental, aunque se han demostrado situaciones en las que se producen transmisiones cruzadas entre pacientes y adquisición durante la estancia en el hospital. La aplicación de técnicas de microbiología molecular ha demostrado una gran variabilidad entre aislados, aunque también se ha observado la persistencia de los mismos genotipos en el ambiente familiar, muchos de ellos en zonas húmedas (baños, sumideros, etc.). También se ha observado la existencia de determinadas cepas que se caracterizan por su carácter hipertransmisible y por asociarse a un mayor deterioro de la función pulmonar. Se han detectado en Alemania, Gran Bretaña, Canadá o Australia. Algunas de estas cepas hipertransmisibles se caracterizan, además, por una mayor resistencia a los antimicrobianos. La asistencia a campamentos y lugares de convivencia entre pacientes eleva el riesgo de adquisición de las cepas hipertransmisibles, mientras que la aplicación de protocolos de segregación reduce la transmisión de paciente a paciente y, por tanto, la posible primo colonización. Conforme avanza el proceso de colonización, *Pseudomonas aeruginosa* genera gran cantidad de alginato y crece en biopelículas, dificultando el tratamiento con antimicrobianos y los procesos de defensa del hospedador, incluyendo la fagocitosis. Los cultivos son siempre positivos (colonización crónica), siendo casi imposible su erradicación. En estas condiciones, es fácil que se produzca una selección de clones específicos con mejor adaptación, muchos de ellos sin flagelos e inmóviles, con auxotrofías y perfiles variables de sensibilidad, que pueden persistir a lo largo de la vida del paciente con FQ, aun en los casos en los que se produce una falsa erradicación bajo tratamiento con antimicrobianos. Es en esta fase cuando, debido al estrés medioambiental y al crecimiento en biopelículas, es fácil que surjan variantes hipermutadores que acumulan mayor resistencia a los antimicrobianos y, por tanto, son más difíciles de erradicar. Durante la colonización crónica, se desarrolla una gran masa bacteriana en la superficie de la mucosa respiratoria, responsable en parte de las consecuencias patogénicas de la colonización (patogénesis pasiva), aunque también se liberan exotoxinas bacterianas capaces de alterar el epitelio respiratorio (patogénesis activa). En este periodo, la respuesta inmunológica es consistente con la colonización por *Pseudomonas aeruginosa* y suele producirse un deterioro de la función pulmonar. Con la aplicación de técnicas moleculares se ha demostrado que a pesar de la persistencia clonal de *Pseudomonas aeruginosa* durante la colonización crónica se producen modificaciones importantes en su genoma debido a procesos de micro evolución con acumulo de mutaciones y alteración de genes necesarios para la colonización inicial, como los flagelares. Esta situación podría favorecerse por el carácter hipermutador asociado a los aislados de *Pseudomonas aeruginosa* en estos pacientes (21). Las exacerbaciones agudas durante la colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa* se caracterizan por la aparición de signos clínicos de infección e incremento de los títulos de anticuerpos frente a este patógeno. Estas exacerbaciones suelen coincidir con aumentos de la masa bacteriana, objetivable en los cultivos microbiológicos, y con la emergencia de variantes antigénicas que normalmente disminuyen su carácter virulento para favorecer la persistencia.

f) DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la fibrosis quística se basa en los hallazgos clínicos compatibles con la confirmación bioquímica o genética. La prueba de cloros en sudor es el pilar de la confirmación de laboratorio, aunque las pruebas para mutaciones específicas, diferencia de potencial nasal, la tripsina inmunorreactiva, heces de grasa fecal o secreción de enzimas pancreáticas también pueden ser útiles en algunos casos.

Criterios de diagnóstico: ambos de los siguientes criterios deben cumplirse para diagnosticar la fibrosis quística:

Los síntomas clínicos compatibles con FQ en por lo menos un sistema de órganos, y evidencia de la disfunción de la proteína reguladora de conductancia transmembrana (CFTR) (cualquiera de los siguientes):

- Cloros en el sudor elevadas ≥ 60 mmol / L (en dos ocasiones): Presencia de dos mutaciones que causen enfermedades en CFTR de cada alelo de los padres
- Diferencia de potencial nasal anormal: El criterio de los síntomas clínicos no se requiere para los recién nacidos identificados a través de un programa de cribado o para los hermanos de los pacientes con FQ que son diagnosticados por el genotipo compartido.

La precisión de los cloros en el sudor y mediciones de diferencia de potencial nasal dependen del operador, por lo que es fundamental que las pruebas se realicen en centros experimentados, siguiendo las directrices estándar.

Pruebas de laboratorio: La evidencia de la disfunción del CFTR puede ser proporcionada por las pruebas de cloros en sudor, pruebas moleculares de mutaciones CFTR o mediciones de diferencia de potencial nasal. En la mayoría de los casos, la prueba de cloros en sudor es la primera y más importante. Las pruebas de ADN se utilizan para la confirmación o para una mayor investigación de los pacientes con resultados de cloro en sudor intermedio y con fines pronósticos y epidemiológicos en personas con resultados positivos de la prueba de cloros en el sudor.

Cloros en sudor: La prueba de cloros en sudor sigue siendo la prueba principal para el diagnóstico de FQ, se realiza la recolección de sudor con iontoforesis de pilocarpina y por determinación química de la concentración de cloruro de [109].

Indicaciones: Los pacientes con las siguientes características deben ser sometidos a pruebas de sudor para aclarar un diagnóstico de FQ :

- Los lactantes con cribado neonatal positivos (realizado después de dos semanas de edad y > 2 kg si asintomático)
- Los niños con síntomas sugestivos de FQ
- Los niños mayores y los adultos con síntomas sugestivos de FQ
- Los hermanos de un paciente con FQ confirmados
- Los lactantes con resultados de cribado neonatal de FQ positivos deben someterse a pruebas de cloruro en el sudor para determinar si tienen FQ. Para una precisión óptima, la prueba del sudor se debe realizar cuando el bebé tenga al menos dos semanas de edad y pese más de 2 kg. En los recién nacidos sintomáticos (por ejemplo, los que presentan íleo meconial), la prueba del sudor puede llevarse a cabo ya en el segundo día de la vida si las cantidades adecuadas de sudor se pueden recoger, pero los resultados son más propensos a no ser concluyentes a esta edad.

Interpretación - Interpretación de los resultados de cloruro en el sudor depende de la edad del paciente

Para los recién nacidos y los bebés menores de seis meses de edad:

≤ 29 mmol / L : Normal (FQ muy poco probable)

30 a 59 mmol / L : Intermedio (FQ Posible)

≥ 60 mmol / L: Anormal (Diagnóstico de FQ)

Para los recién nacidos ≥ 6 meses , los niños y adultos:

≤ 39 mmol / L : Normal (CF muy poco probable)

40-59 mmol / L : Intermedio (CF Posible)

≥ 60 mmol / L: Anormal (Diagnóstico de CF)

III. JUSTIFICACION:

En nuestro medio la edad al diagnóstico de los pacientes de fibrosis quística en nuestro instituto nacional de pediatría es un factor importante ya que es un diagnóstico tardío, la mayoría de los pacientes con FQ el árbol bronquial del paciente con FQ constituye un nicho ecológico favorable al sobrecrecimiento de los microorganismos, el proceso de inflamación inicial, tiende a exacerbarse por la presencia de los microorganismos que terminan por colonizar de forma crónica la superficie mucosa, ejerciendo un claro deterioro de la función pulmonar. A nivel mundial la literatura marca *Pseudomona aeruginosa* como el microorganismo mayormente encontrado en etapas escolares y adolescentes, sin embargo en nuestros pacientes por la edad al diagnóstico tardío es necesario buscar el agente que coloniza tempranamente a estos pacientes.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Cual es el microorganismo mas frecuentemente aislado en los pacientes de fibrosis quística al momento del diagnóstico en el instituto nacional de pediatría?

V. OBJETIVO GENERAL:

Identificar los microorganismos más frecuentes del árbol traqueteando bronquial al momento del diagnóstico de nuestros pacientes de FQ en el Instituto Nacional de Pediatría.

VI. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Conocer la prevalencia de los microorganismos identificados a la edad al diagnóstico.
- Determinar si existe un microorganismo que predomine a la edad al diagnóstico de nuestros pacientes de FQ.

VII. METODOLOGÍA:

Se trata de un estudio retrospectivo y observacional

- Crterios de Inclusión:** Pacientes con diagnóstico de fibrosis quística y que estén actualmente seguimiento en el departamento de Neumología y Cirugía de Tórax del Instituto Nacional de pediatría.
- Crterios de Exclusión:** Pacientes no diagnosticados en el Instituto Nacional de Pediatría.

- c. **Metodos:** Se realizara una base de datos de los pacientes con fibrosis quística diagnosticados en el instituto nacional de pediatría, se revisara expediente clínico de donde se extraerá la información de los microorganismos aislados al momento del diagnostico.
- d. **Muestra:** Se realiza muestreo por conveniencia, incluyendo todos los pacientes diagnosticados en el servicio de neumología y cirugía de torax del instituto nacional de pediatría.
- e. **Aspectos éticos:** El desarrollo de ésta investigación a pesar de que involucra la salud de los pacientes no interfirió en su tratamiento o en su pronóstico ya que se trata de un estudio retrolectivo (en expedientes) y los pacientes incluidos en el estudio recibieron el tratamiento que estableció su servicio tratante no se puso en riesgo la salud de los pacientes. Los aspectos éticos necesarios son el valor científico y médico que nos ayudan a la correcta obtención de los datos para realizar un correcto análisis de los mismos. El investigador y sus colaboradores se comprometen a guardar la confidencialidad de la identidad y datos personales de los pacientes incluidos en el estudio.

VIII. RECURSOS:

- a. **Investigador:** Dr. González Rosas Ricardo Enrique
- b. **Actividad asignada:** Revisión bibliográfica, elaboración del protocolo de investigación, obtención de la información, procesamiento y análisis de datos, elaboración del informe técnico final, divulgación de los resultados.
- c. **Número de horas por semana:** 7 horas
- d. **Investigador responsable:** Dr. Francisco Cuevas Schacht /Dr. Gabriel Gutierrez Morales
- e. **Apoyo estadístico:** Dr. Ignacio Mora
- f. **Recursos materiales:** No se requieren recursos materiales para la elaboración del protocolo.

IX. CRONOGRAMA

Antes de presentarlo a los comités, se realizará la investigación bibliográfica, definición del diseño metodológico y preparación del protocolo. Se presentara a los comités de investigación y ética, una vez que sea aprobado se considerarán los meses a partir del evento para llevar a cabo el proyecto.

	1er mes	2do mes	3er mes
Diseño, redaccion y preparación del protocolo	PREVIO		
Aprobación de comités			
Captura de datos	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXXXXXX	
Análisis de datos			XXXXXXXXXXXXXX

X. VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Categorías
Edad	Período de tiempo que una persona ha vivido desde su nacimiento	Numero de meses que tiene el paciente al momento del estudio endoscopio	Cuantitativa Continua	Meses
Sexo	Condicion organica masculina o femenina de los seres vivos	Condicion femenina o masculina del paciente consignado en el expediente	Cualitativo Nominal Dicotomica	Masculino Femenino
Enfermedad primaria	Alteracion del estado fisiologico de uno o varias partes del cuerpo que origina todos los signos y sintomas del paciente	Entidad nosologica del paciente que origina la causa por la cual se encuentra hospitalizado en areas criticas	Cualitativa Nominal Politomica	Dato
Infeccion	Condicion en la que algunos microorganismos patógenos como virus o bacterias invaden un ser vivo y se multiplica en el	Presencia de infección en algún órgano o sistema a momento de la broncoscopia	Cualitativa Nominal Dicotomica	Respiratoria
Fibrosis Quistica	Enfermedad hereditaria autosómica recesiva	- Tiene origen en la mutación de un gen del brazo largo del cromosoma 7 - Altera los canales de cloro de celulas epiteliales con aumento en la producción de moco anormal en todas las glandulas exocrinas del organismo. - Repercute principalmente en los aparatos respiratorio, digestivo y reproductor.	Cualitativa Nominal	Diagnostico: Cloros en sudor
Exacerbación	Aumento transitorio de la gravedad de la sintomatologia de la enfermedad de base	Incremento de la tos, de la producción de esputo, falta de aire, dolor torácico, perdida de apetito, peso y declinación de la función pulmonar	Cualitativa nominal	- Leve - Moderado - Severa
Prevención	Prevenir un acontecimiento negativo no deseable	Prevenir, erradicar o controlar la infección respiratoria	Cualitativa normal	- Aislado o segregado los pacientes ya colonizados de los no colonizados

XI. RESULTADOS

Se revisaron 60 expedientes de pacientes con diagnóstico de Fibrosis Quística, los cuales cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. Se identifica predominio de sexo masculino con un porcentaje de 64% (32 pacientes), sexo femenino 36% (18 pacientes). El lugar de procedencia más frecuente corresponde al Distrito Federal y Área Metropolitana (48%, 14 pacientes DF, 10 Estado de México), procedentes de otros estados de la República con 52% (26 pacientes). Aquellos pacientes que cuentan con algún tipo de seguridad social corresponde solo al 10% de los pacientes (5 pacientes). Quedando el resto sin cobertura.

Dentro de las características demográficas la edad media de los pacientes con FQ es de 8.1 años (± 5.3). Presentan síntomas atribuidos a fibrosis quística antes del diagnóstico desde los 1.4 años (± 2.3). Realizándose el diagnóstico a una edad promedio de 3.6 años (± 3.9). Aquellos pacientes con presencia de ileo meconial al nacimiento corresponde al 7.1 % (3 pacientes). El 65.9% de los pacientes presentaron infecciones de vías respiratorias de repetición sin considerar gravedad de las mismas, antes del diagnóstico de FQ. Con antecedente de familiares de cualquier grado con presencia de Neumopatía representa el 34.1 % (15 pacientes). Aquellos que ameritaron hospitalización por cualquier motivo 69.1 % (29 pacientes). Identificándose presencia de bronquiectasias a través de Tomografía Axial Computada y referidas en el expediente el 65% de los pacientes la presentan (26). Con alteración en la absorción e identificación de grasas en heces se presentan en el 86.9% (40) de los niños con FQ.

El diagnóstico a través de tripsina inmuno reactiva solo fue realizado en un solo paciente (2%). El valor promedio de cloros en sudor esta en el rango de 108 (± 21.3). Fallecieron 5 pacientes con diagnóstico de FQ (11.4%). Aquellos pacientes mayores de 6 años y con capacidad de realizar pruebas de función respiratoria presentan valores en relación a la cifra predicha para edad, sexo y talla, con capacidad vital forzada con media de 88.9 (± 27.4), Espiración forzada en el primer segundo 81.9 (27.2). Conservando una relación entre FEV1/FVC 0.85 (± 0.14). Los pacientes presentan un promedio de saturación de oxígeno del 92.8% (± 3.4). Las complicaciones son identificadas en el 94% de los pacientes (47). Siendo la insuficiencia pancreática 85% (40) la más frecuente. Oclusión intestinal (DIOS) 10% (5), Cirrosis 10%(5), Diabetes 6.4% (3). Aspergilosis Broncopulmonar Alérgica 8.5% (4). Presentando comorbilidad con depresión 2.1% (1). La caracterización del defecto genético no fue determinada en el 62% (31), F508 12% (6), G542X 4% (2), Delta 1 508 (2%), heterocigotos Delta1508/F508 (2%). Con colonización con agentes aislados se encuentran el 72% (36), siendo la Pseudomonas spp la más frecuente 91.7% (33). S. Aureus 25% (9), Burkordelia Cepaccia 5.6% (2), Aspergillus spp 8.3% (3).

XII. DISCUSIÓN

Los niños con diagnóstico de fibrosis quística del Instituto Nacional de Pediatría estudiados a través de el análisis de expedientes presentan datos que concuerdan con información descrita en la literatura internacional. Se identifica predominio de sexo masculino 64%, con lugar de origen fuera del Distrito Federal y Área Metropolitana en un 52%, contando con seguridad social solo el 10.9% de los pacientes; lo cual tiene congruencia al ser un centro de referencia nacional de tercer nivel de atención, que nos explica lugar de origen del interior de la República y ausencia de cobertura social.

La población pediátrica cuenta con una edad media de 8 años (± 5.3) lo cual reviste la importancia del adecuado manejo y seguimiento de los pacientes así como necesidad de políticas en salud que beneficien a este tipo de pacientes. El diagnóstico se realiza en promedio en los niños del INP a la edad de 3.6 años (± 3.9) y con síntomas atribuidos a FQ desde 1.4 años (± 2.3), con un retraso en la identificación temprana y que pudiera tener un impacto en la evolución de este tipo de pacientes (tabla 1), esto denota la necesidad de conocimiento y diagnóstico oportuno, el cual en una situación ideal debería de ser en el periodo perinatal, en nuestra población solo el 2% tuvo identificación con tripsina inmuno reactiva.

El debut con íleo meconial en el periodo neonatal es referido en el 7% de los pacientes, concordando con lo reportado en la literatura. El desarrollo de síntomas respiratorios recurrentes (65.9%) así como necesidad de hospitalización por cualquier situación (69.1%) y presencia de alguna Neumopatía en familiares (34.1%), que pudieran ser datos que nos orienten al diagnóstico, gravedad y necesidad de abordaje, es presentado en la mayoría de nuestros pacientes (tabla 2). El diagnóstico con cloros en sudor tiene un valor promedio de 108.4 mmol/L (± 21.3) Con datos de malabsorción intestinal, reflejado como grasa positiva en heces es manifestado en un 86% de la población estudiada. La afección anatómica manifestada como bronquiectasias es referida en el 65% (26) en algún momento de su evolución, en aquellos pacientes capaces de realizar pruebas de función respiratoria presentan valores de capacidad vital forzada (88.9 ± 27.4) y volumen espiratorio en el primer segundo (81.9 ± 27.2) con promedios variables, conservando una relación con media de 85% (± 14). La saturación por oximetría de pulso presenta valores en 92.8 (± 3.4). La valoración funcional es variable y depende de la situación clínica pudiendo interpretarse valores promedio dentro de la normalidad, lo cual es un reflejo del manejo y vigilancia en este tipo de pacientes (tabla 3).

Las complicaciones mas frecuentemente reportadas concuerdan con lo descrito para pacientes con FQ en otras partes del mundo, siendo la insuficiencia pancreática la más frecuente 85.1%. Referidas además complicaciones como cirrosis, diabetes y Aspergilosis pulmonar menos frecuentes (tabla 4).

Las mutaciones más frecuentes de acuerdo a las reportadas en la literatura son distintas a las de nuestra población, con predominio de la ausencia de determinación en la mutación genética 62%, F508 12%, G542X 4%, El rastreo de la mutación en nuestro país solo incluyen las 5 más frecuentes, por lo que aquellas que difieran de estas no serán determinadas.

La colonización de la vía aérea por microorganismos guarda relación con el estado de afección anatómico y funcional, así como factor determinante el la evolución y morbimortalidad asociada en pacientes con FQ. El 72% de todos los pacientes cuenta con colonización, siendo *Pseudomonas* spp el aislamiento más frecuente y que guarda mayor relación con la pérdida funcional. *S. Aureus* aislado en el 25% de la población no concuerda con lo descrito a nivel mundial, se considera esta colonización como una de las mas tempranas en la vida del paciente con FQ. *Burkordelia Cepaccia* y *aspergillus* spp identificados en el 5 y 8 % respectivamente revisten de importancia en el deterioro funcional de los pacientes.

Con lo antes descrito las características del perfil clínico del paciente con fibrosis quística del Instituto Nacional de Pediatría cuenta con similitudes a lo descrito en este tipo de pacientes en la literatura Internacional.

XIII. CONCLUSIONES

El conocimiento de la Fibrosis Quística como una enfermedad con afección multisistémica representa un reto en el diagnóstico, el cual de ser realizado oportunamente puede influir en la evolución y morbimortalidad de los pacientes. El conocer las características del perfil clínico de los pacientes con FQ nos permite realizar medidas a futuro enfocadas a mejorar métodos de planeación, control y seguimiento. Así como predecir el comportamiento de manifestaciones pulmonares y extrapulmonares, dependientes de la gravedad relacionada a la mutación genética. Con el conocimiento del perfil clínico podremos tomar medidas en la prevención, limitación de daño y valorar el impacto en la evolución. Nuestra población presenta datos de retraso en el diagnóstico y por lo tanto en el manejo, así como presentación de características clínicas que deterioran al paciente (colonización, falta de tratamiento oportuno).

Es necesario el desarrollo de protocolos de investigación enfocados en el conocimiento de los pacientes mexicanos con Fibrosis Quística, dirigidos a dar una mejor calidad y sobrevida de este tipo de pacientes.

XIV. ANEXOS

Perfil clínico de los pacientes con Fibrosis Quística

Características:	N	%
Edad de inicio (meses)	16.2 ±	27.6
Edad de inicio (años)	01.4 ±	02.3
Edad de diagnóstico (meses)	43.6 ±	47.2
Edad de diagnóstico (años)	03.6 ±	03.9
Íleo Meconial al nacer (n=42)		
Sí	03	07.1
No	39	92.9
IVRA previas (n=41)		
Sí	27	65.9
No	14	34.15
Hospitalizaciones previas (n=42)		
Sí	29	69.1
No	13	30.9
Neumopatía en familiares (n=44)		
Sí	15	34.1
No	29	65.9
Presencia de Bronquiectasias (N=40)		
Sí	26	65.0
No	14	35.0
Desnutrición (n=48)		
Sí	34	70.8
No	14	29.2
Grasa positiva en heces (n=46)		
Sí	40	86.9
No	06	13.1
Tripsina Inmunoreactiva (n=46)		
Sí	01	02.2
No	45	97.8
Cloro en sudor	108.4 ±	21.3
Fallecidos (n=44)		
Sí	05	11.4
No	39	88.6

Perfil bacteriológico de los pacientes con Fibrosis Quística

	N	%
Colonización microbiana		
No	14	28.0
Sí	36	72.0
Microorganismo aislado		
Pseudomonas spp	33	91.7
S. aureus	09	25.0
Burkordelia	02	05.6
Aspegillus spp	03	08.3

Complicaciones en pacientes con Fibrosis Quística

	N	%
Presencia de complicaciones		
No	03	06.0
Sí	47	94.0
Tipo de complicación		
Insuficiencia pancreática	40	85.1
Oclusión intestinal	05	10.6
Sinusitis / poliposis nasal	04	08.5
Cirrosis	05	10.6
Diabetes	03	06.4
ABPA	04	08.5
Mononucleosis	01	02.1
Síndrome de Ehler Danlos	01	02.1
Depresión	01	02.1

XV. BIBLIOGRAFÍA

1. Saiman L., Siegel J., "Infection Control Recommendations for Patients with Cystic Fibrosis: Microbiology, Important Pathogens, and Infection Control Practices to Prevent Patient-to-patient Transmission" *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2003; 24:s6-52.
2. Speer M.E., Fernandes C.J., Boron M., Groothuis, "Use of Palivizumab for Prevention of Hospitalizations as a Result of Respiratory Syncytial Virus in Infants with Cystic Fibrosis" *Pediatr Infect Dis J*, 2008; 27:559-61.
3. Flumer P .A., O'Sullivan B.P ., Robinson K.A., Goss C.H., Mogayzel P .J., Willey-Courand D.B., et al., "Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Chronic Medications for Maintenance of Lung Health" *Am J Respir Crit Care Med*, 2007; 15:957-69.
4. Emerson J., Rosenfeld M., McNamara S., Ramsey B., Gibson R., "Pseudomonas aeruginosa and Other Predictors of Mortality and Morbidity in Young Children with Cystic Fibrosis" *Pediatr Pulmonol*, 2002; 34:91-100.
5. Ratjen F., Munck A., Kho P ., "Short and Long-term Efficacy of Inhaled Tobramycin in Early P . aeruginosa Infection: The ELITE Study" *Pediatr Pulmonol*, 2008; (suppl 31):319-20.
6. Flume P ., Mogayzel P ., Robinson K., Goss C., Rosenblat R., et al., "Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines: Treatment of Pulmonary Exacerbations" *Am J Respir Crit Care Med*, 2009; 180:802-8.
7. Oermann Cm., Assael B., Nakamura C., et al., " Aztreonam for Inhalation Solution (AZLI) vs. Tobramycin Inhalation Solution (TIS), a 6-month Comparative Trial in Cystic Fibrosis Patients with Pseudomonas aeruginosa" *Pediatr Pulmonol*, 2010; 45 (suppl 33):327.
8. Konstan M.W ., Butler S.M., Wohl M.E., Stoddart M., Matousek R., Wagener J.S., Johson C.A., Morgan W .J., "Growth and Nutritional Indexes in Early Life Predict Pulmonary Function in Cystic Fibrosis" *J Pediatr*, 2003; 142:624-30.
9. Armstrong D.S., Grimwood K., Carzino R., Carlin J.B., Olinsky A., Phelan P .D., "Lower Respiratory Infection and Inflammation in Infants with Newly Diagnosed Cystic Fibrosis" *Br Med J*, 1995; 310:1571-2.
10. Nixon G.M., Armstrong D.S., Carzino R., Carlin J., Olinsky A., Robertson C., Grimwood K., "Clinical Outcome After Early Pseudomonas aeruginosa Infection in Cystic Fibrosis" *J Pediatrics*, 2001; 138:699-704.
11. Giwercman B, Lambert P, Rosdahl VT, Shand GH, Hoiby N. Rapid emergence of resistance in Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis patients due to in-vivo selection of stable partially derepressed β -lactamase producing strains. *J Antimicrob Chemother* 1990;26:247-59.
12. Kohler T, Michea-Hamzhepour M, Epp SF, Pechere JC. Carbapenem activities against Pseudomonas aeruginosa: respective contributions of OprD and efflux systems. *Antimicrob Agents Chemother* 1999;43:424-7.

13. Campos J, Roman F, Georgiou M, García C, Gomez-Lus R, Canton R, et al. Long-term persistence of ciprofloxacin-resistant *Haemophilus influenzae* in patients with cystic fibrosis. *J Infect Dis* 1996;174:1345-7.
14. Hogardt M, Heesemann J. Adaptation of *Pseudomonas aeruginosa* during persistence in the cystic fibrosis lung. *Int J Med Microbiol*. 2010;300:557-62.
15. Oliver A, cantón R, campo P, Baquero F, Blázquez J. High frequency of hypermutable *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis lung infection. *Science*. 2000;288(5469):1251-4.
16. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(8):918-51.
17. Burns JL, Gibson RL, Mcnamara S, Yim d, Emerson J, Rosenfeld M, et al. Longitudinal assessment of *Pseudomonas aeruginosa* in young children with cystic fibrosis. *J Infect Dis*. 2001;183(3):444-52.
18. Buchanan PJ, Ernst RK, Elborn JS, Schock B. Role of cFTR, *Pseudomonas aeruginosa* and Toll-like receptors in cystic fibrosis lung inflammation. *Biochem Soc Trans*. 2009;37(Pt 4):863-7.
19. cantón R, del campo R. Cystic fibrosis: deciphering the complexity. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16(7):793-7.
20. Sly Pd, Brennan S, Gangell c, de Klerk n, Murray c, Mott L, et al; Australian Respiratory early Surveillance Team for cystic Fibrosis (AREST-cF). Lung disease at diagnosis in infants with cystic fibrosis detected by newborn screening. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;180(2):146-52.