



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**“DETERMINACIÓN DE LA MICROBIOLOGÍA PULMONAR
DE LOS PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA EN
SEGUIMIENTO Y CON EXACERBACIÓN EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE PEDIATRÍA”**

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE

ESPECIALISTA EN

NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DR. ALEJANDRO LUIS VILLANUEVA ARREDONDO



TUTOR:

DR. AGUSTÍN DE COLSA RANERO



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central




UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

“DETERMINACIÓN DE LA MICROBIOLOGÍA PULMONAR DE LOS PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA EN SEGUIMIENTO Y CON EXACERBACIÓN EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA”




DR. JOSÉ NICOLÁS REYNÉS MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



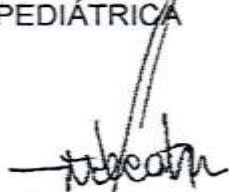
DRA MIRELLA VÁZQUEZ RIVERA

SUBDIRECTORA DE PROGRAMACIÓN Y EVALUACIÓN EDUCATIVA



DR. FRANCISCO JAVIER CUEVAS SCHACHT

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD EN NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA



DR. AGUSTÍN DE COLSA RANERO

TUTOR DE TESIS



DR. FRANCISCO JAVIER CUEVAS SCHACHT

CO-TUTOR

INDICE

PORTADA.....	1
HOJA DE FIRMAS.....	2
RESUMEN.....	4
ANTECEDENTES.....	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	21
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	21
JUSTIFICACIÓN.....	21
OBJETIVOS.....	21
MATERIAL Y MÉTODO.....	22
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	26
RESULTADOS.....	27
DISCUSIÓN.....	29
CONCLUSIONES.....	31
BIBLIOGRAFIA.....	32

RESUMEN

Determinación de la Microbiología Pulmonar de los pacientes con Fibrosis Quística en seguimiento y con exacerbación en el Instituto Nacional de Pediatría

Autores: Tesista: Alejandro Luis Villanueva Arredondo Residente de quinto año de Neumología **Tutores:** Dr. Agustín de Colsa Ranero, Dr. Francisco Javier Cuevas Schacht.

Introducción: Las vías aéreas de los pacientes con fibrosis quística (FQ) le dan a los microorganismos microambientes heterogéneos. Esto hace que haya diversas clases de microbios compatibles con cada uno de estos ecosistemas. **Justificación:** Los pacientes con FQ en el INP no tienen registro en cuanto a microbiología de los organismos colonizantes ni hay información completa acerca de las resistencias ni sensibilidades en estos pacientes lo cual es importante conocer ya que se asocia a progresión del daño pulmonar, al obtener esta información podremos ofrecer a nuestros pacientes un tratamiento dirigido con el objetivo de aumentar su sobrevivencia y calidad de vida.

Planteamiento del problema: Un tratamiento adecuado se debe de llevar a cabo una elección adecuada del antibiótico según el agente causante; en este estudio se tratara en aislar a los gérmenes colonizantes o infectantes por medio del lavado broncoalveolar (LBA) o muestra de expectoración de estos pacientes y posteriormente realizar antibiograma para valorar las resistencias y sensibilidades de los agentes previamente aislados. Además de utilizar técnicas de biología molecular como reacción de cadena de polimerasa (PCR) para identificar micobacterias atípicas y detección de *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae*, así como tener un registro de la microbiología de los pacientes con FQ en el Instituto Nacional de Pediatría (INP).

Objetivo general: Conocer la microbiología pulmonar de los pacientes con FQ del INP.

Objetivos específicos: Identificar los patógenos más frecuentes aislados en los pacientes con FQ del INP. Identificar los patrones de susceptibilidad antimicrobiana de los diferentes patógenos aislados en los pacientes con FQ del INP. Identificar la presencia de *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae* en pacientes con FQ del INP.

Estudio: Retrospectivo, observacional, descriptivo y transversal

Inclusión: Muestras de LBA, aspirado nasofaríngeo (ANF) o expectoración inducida (EI) de los pacientes con FQ del INP del periodo comprendido entre febrero a julio 2016.

Exclusión: Muestras de LBA, ANF o EI que no sean de pacientes con FQ. Muestras de LBA, ANF o EI de pacientes con FQ que no lleven seguimiento en el INP. Muestras de LBA, ANF o EI de pacientes con FQ en seguimiento en INP que no hayan sido tomadas en el periodo comprendido entre febrero a julio 2016.

Eliminación: Muestras de LBA, ANF o EI de pacientes con FQ en seguimiento en el INP en el periodo comprendido entre febrero a julio 2016, que se encuentren mal requisitadas, muestra insuficiente o contaminación.

Análisis: Se realizará una base de datos con la información obtenida del periodo febrero 2016- julio 2016. La Base de datos se realizará en Excel según las variables a utilizar. Se realizara un análisis descriptivo. Estos resultados se presentaran en tablas y gráficos dependiendo de las variables utilizadas.

Determinación de la Microbiología Pulmonar de los pacientes con Fibrosis Quística en seguimiento y con exacerbación en el Instituto Nacional de Pediatría

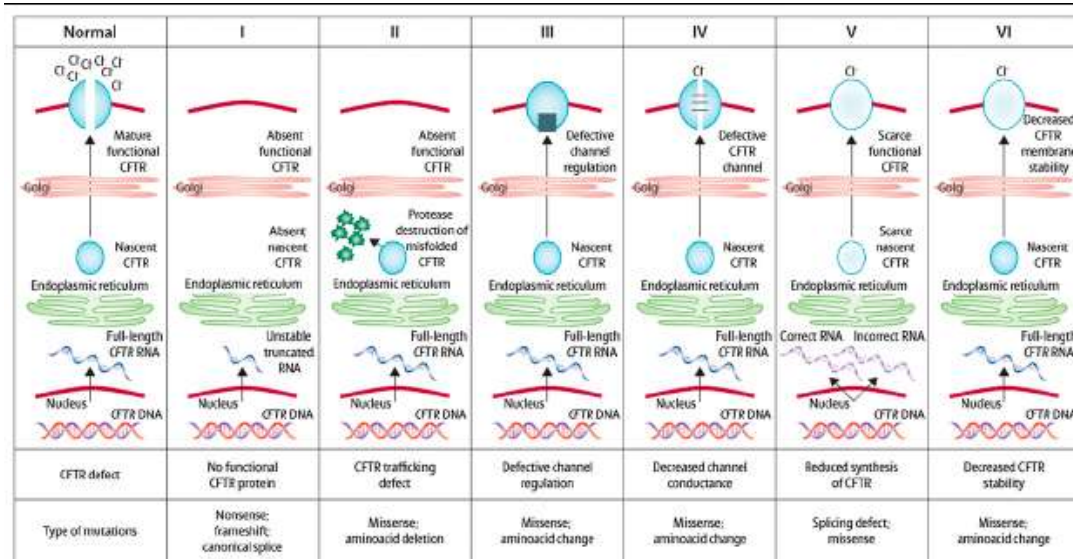
AUTORES: Tesista: Alejandro Luis Villanueva Arredondo Residente de quinto año de Neumología **Tutores:** Dr. Agustín de Colsa Ranero, Dr. Francisco Javier Cuevas Schacht.

ANTECEDENTES:

Introducción.

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad multiseistémica heredada de forma autosómica recesiva, originada como resultado de mutaciones en el gen ubicado en el brazo largo del cromosoma 7, el cual codifica a la proteína conocida como factor regulador de la conductancia transmembranal (CFTR), y esto ocasiona una alteración en el transporte iónico en la membrana apical de las células epiteliales de distintos tejidos, se han descrito más de 2200 mutaciones de este gen de las cuales la mutación delta F508 se encuentra en 70% de los enfermos caucásicos y los dos genes afectados en 50%, en nuestra población esta mutación va de 34.4 % a 40.72%, la segunda más frecuente es la G542X con un 7% aproximadamente. LEZANA, LYCZAK, COUTINHO, PARANJAPE

Las mutaciones de el gen CFTR se dividen en varios grupos, el grupo I: La proteína de CFTR no es funcional por defecto en la biosíntesis, grupo II: Defecto en el procesamiento y transporte a la membrana apical (F508), Grupo III: Defecto en la regulación del canal (G551D), Grupo IV: Disminución en la conductancia del canal, Grupo v: Disminución en la síntesis de CFTR, Grupo VI: Disminución de la estabilidad de CFTR. La enfermedad se da al tener 2 mutaciones de CFTR sin embargo no tienen que ser la misma ni del mismo tipo. Las mutaciones I, II y III se asocian alteraciones tempranas tanto pulmonares como digestivas, la tipo IV, V y VI son de media o tardía expresión. PARENJAPE



Epidemiología

La incidencia de esta enfermedad en Europa Occidental es de uno por cada 2000 a 2600 nacidos vivos. ^{LEZANA, CHIAPPINI} En Estados Unidos por raza la incidencia es de 1: 3200 en blancos, 1: 15,000 descendientes de africanos 1: 35000 descendientes de asiáticos 1: 9200- 1: 13, 500 Hispanos. ^{PARANJAPÉ} En el mundo se calcula que afecte aproximadamente a 70,000 personas. ^{MAGALHAES, CHIAPPINI}

La FQ tiene expresión variable, es decir los síntomas pueden variar ampliamente de un individuo a otro sus clases más comunes homocigotas de Delta F508 y G542X, tienen alteración al páncreas exocrino y alteración pulmonar temprana, mientras otros tienen un curso más favorable. ^{LEZANA}

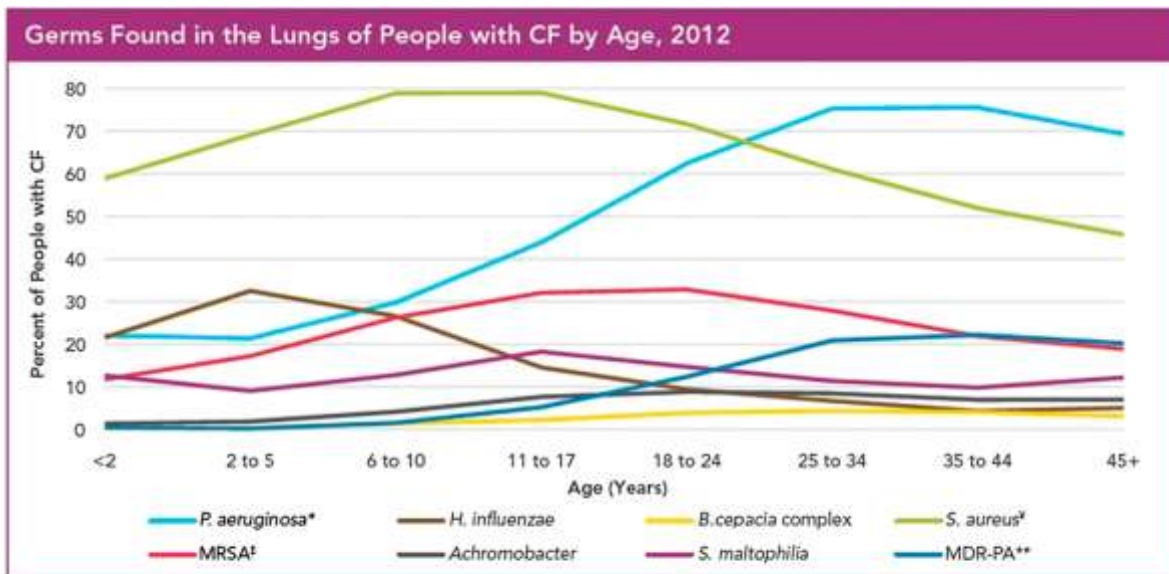
Microbiología Pulmonar en el paciente con Fibrosis Quística.

Las vías aéreas de los pacientes con FQ le dan a los microorganismos microambientes heterogéneos en los cuales hay varios niveles de oxígeno, PH, nutrientes y antibióticos. Esto hace que haya una diversidad de clases de microbios compatibles con cada uno de estos ecosistemas. ^{MAGALHAES}

La microbiota pulmonar lleva una secuencia dependiente de la edad, en la infancia temprana *S. aureus*, seguido de *H. Influenzae* y *P. aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* multirresistente, causante de neumonía fulminante. Otras bacterias son la *Stenotrophomonas maltophilia* y *Achromobacter xylosoxidans*, así como hongos como *Candida albicans*, y *Aspergillus fumigatus* y Micobacterias no Tuberculosas. Como se comenta hay un aumento en la diversidad bacteriana en la primera década, seguido de una disminución durante la adolescencia y la adultez

de la mano con la función pulmonar. Se ha visto que la mayor diversidad en colonias bacterianas en la adultez se asocia con menor patología pulmonar y menor progresión. ^{LEZANA, CAVERLY}

Se detectan un promedio 13 especies bacterianas en muestra de expectoración de pacientes con FQ en pacientes adultos. ^{CAVERLY}



*P. aeruginosa includes people with MDR-PA.
 **MDR-PA is multi-drug resistant Pseudomonas aeruginosa (P. aeruginosa).
 † S. aureus includes people with MRSA.
 ‡ MRSA is methicillin-resistant Staphylococcus aureus (S. aureus).

PARANJAPE

Staphylococcus aureus es el patógeno inicial de la cascada infecciosa del paciente con FQ y se asocia como el iniciador de la respuesta inmunológica y el patógeno más común. Era la principal causa de muerte en el pasado de los pacientes con FQ, causa daño epitelial y abre la vía para que se lleve a cabo una mejor adherencia por otros patógenos como pseudomonas. ^{LEZANA, FALCAO} La incidencia de infección es de 80%, de colonización crónica de 12- 57% e infectados por *S. aureus* metilino resistente (MRSA) es de 2.6 (2001)- 25% (2011). ^{CIOFU, ZUBEIDI} El aislamiento de MRSA va en aumento probablemente secundario a la aparición de cepas de este adquiridas en la comunidad en Estados Unidos y es el patógeno más prevalente en ese país, asociado a estancia hospitalaria aunque ha aumentado su incidencia en la comunidad. ^{ZUBEIDI, FALCAO} En los pacientes colonizados por MSRA hay una disminución acelerada de la función pulmonar con disminución del FEV1, falla en recuperar la función pulmonar posterior a una

exacerbación, reciben mayor cantidad de cursos con antibióticos IV, menor crecimiento y sobrevida.^{ZUBEIDI} Los pacientes en los que se detecta MRSA en el tracto respiratorio, tiende a persistir en las muestras de expectoración subsecuente, inclusive la misma cepa, a pesar del inicio de esquema antibiótico adecuado.^{ZUBEIDI}

Haemophilus influenzae, germen aislado en pacientes jóvenes, adquiere poder patogénico cuando el número de colonias son mayores al 10⁶UFC/gramo de expectoración. Esta bacteria puede presentar con resistencia a los antibióticos
LEAZANA, FALCAO

Pseudomonas aeruginosa, bacilo Gram negativo, no capsulado, no productor de esporas, no fermentador de lactosa, oxidasa positivo que puede encontrarse en todo tipo de ambientes incluso en el agua y en la superficie de los aditamentos para terapia respiratoria.^{LEAZANA, FALCAO}

Los pacientes con FQ lo obtienen del medio ambiente, sin embargo la transmisión de paciente a paciente esta reportada, por lo cual se recomienda mantener a los pacientes en ambientes aislados y no incentivar la convivencia entre pacientes.^{SORDE} El aislamiento aumenta conforme la edad del paciente, a la edad de menos de 24 meses el riesgo es de 20-30%, de dos a diez años de 30-40%, adolescentes 60% y adultos 80%, en población mexicana se observa en los primeros meses de vida.^{LEZANA, SORDE, PRITT, CHIAPPINI}

El proceso de infección de estos agentes consiste en 3 fases: sin infección, infección intermitente e infección crónica y posteriormente el desarrollo de cepa mucoide.^{VRANKRIJKER} La infección crónica se define como *P. aeruginosa* aislada en más de 50% de los cultivos efectuados en un periodo de 12 meses, realizados con una frecuencia de 6 a 8 veces por año. La infección intermitente como *P. aeruginosa* aislada en el 50% o menos de los cultivos realizados en un periodo de 12 meses con un mínimo de 6 cultivos en 1 año. Libre de infección es *P. aeruginosa* se ha aislado en alguna oportunidad pero no en los 12 meses previos y sin infección o nunca infectado, nunca se ha aislado *P. aeruginosa*.^{LEZANA, CHIAPPINI}

Los pacientes con infección crónica por este agente presentan más síntomas respiratorios, mayor deterioro clínico y de su función respiratoria, más daño estructural, mayor número de exacerbaciones, mayor frecuencia de ingresos hospitalarios y menor supervivencia. La edad de inicio de la infección crónica por pseudomonas es un predictivo de la edad de fallecimiento.^{LEAZANA, LYCZAK} La familia *Pseudomonadaceae* en el paciente con FQ es muy diversa aislándose

hasta 160 tipos clónales diferentes en un solo paciente, algunas de estas productoras de biofilm (exopolisacarido de alginato).^{MCGUIGAN, PRITT, CHIAPPINI}

En un inicio la colonización se da por pseudomonas no productoras de biofilm, por parte del fenotipo mucoso la cual produce exopolisacaridos/alginato y le da resistencia a la acción de los antibióticos, reduciendo su penetración y al sistema inmune del paciente infectado siendo difícil erradicarlas. Este tipo de pseudomonas sólo se ha observado en el hospedero humano, se asocia con aumento de la protección a las microcolonias, así como aumento en la resistencia a la opsonización, fagocitosis y la destrucción por antibióticos esto en el paciente con FQ se asocia a aumento de la inflamación endobronquial, aumento de la activación de anticuerpos y peor función pulmonar y mayor mortalidad. Por otro lado las cepas no mucoides se asocian a mayor resistencia a antibióticos.^{MCGUIGAN, PRITT, LEAZANA, VRANKRIJKER, CHIAPPINI} Este se observa en el Gram como un material naranja rodeando al bacilo Gram negativo.^{PRITT}

Las pseudomonas se asocian a desarrollar múltiples mecanismos de resistencia, entre estos desarrollo de bombas de flujo, así como desarrollo de genes de resistencia a través de plásmidos y transposones pudiéndolo transferir a otras bacterias Gram negativo.^{SORDE}

Complejo *Burkholderia cepacia*, antes llamado *Pseudomonas cepacia* se ha llamado complejo debido a que comprende al menos 18 especies distintas (genomovares) de bacilos Gram negativos aeróbicos, mesofílicos y quimiorganotróficos. Genomovar I (*B.cepacia*), genomovar II (*B. multivorans*), genomovar III (*B. cenocepacia*) siendo estas tres las principales. Los brotes epidémicos se dan por el genomovar III.^{MCGUIGAN, FALCAO} La incidencia actual del 4 al 12% de los pacientes con FQ.^{FALCAO, VRANKRIJKER, LEAZANA, MAGALHAES}

Hay altos niveles de estos bacilos en la saliva de los pacientes infectados, indicando posibilidad de su transmisión mediante besos y contacto sexual. También se ha reportado la transmisión por contacto social entre pacientes y se recomienda segregar a los pacientes en las hospitalizaciones y no promover el convivio entre pacientes.^{FALCAO, VRANKRIJKER}

La infección de estos patógenos se caracteriza en 3 grupos: 1) Infección/colonización: Sin cambio en la función pulmonar. 2) Infección con deterioro pulmonar progresivo. 3) deterioro pulmonar agudo este se conoce como síndrome cepacia caracterizado a fiebre alta, bacteriemia, rápida progresión a neumonía necrotizante grave, leucocitosis y muerte en semanas a meses, este síndrome es causado en la mayoría de los casos el genomovar III cenocepacia, el cual se da en el 20% de los pacientes infectados, la mayoría no presenta esto y tiene un

curso más crónico.^{LEAZANA, ZAHARIADIS, CHIAPPINI} Las especies más prevalentes son *B. cenocepacia*, *B. multivorans* y *B. dolosa*. El aislamiento de este microorganismo se asocia a peor pronóstico y riesgo aumentado de muerte.^{COUTIÑO} *B. cenocepacia* y *B. multivorans* son las especies del complejo dominantes en la asociación con transmisión, mala evolución clínica, disminución de la función pulmonar y aparición del síndrome cepacia. También se han reportado casos de mal pronóstico con *B. gladioli* y *B. pseudomallei* sin embargo estos no pertenecen al complejo.

MAHENTHIRALINGAM

Son muy resistentes a la terapia antibiótica, pues su genoma sufre mutaciones y adaptaciones frecuentemente, haciéndolo un reto en el tratamiento, produciendo enzimas con la capacidad de inactivar el principio activo del medicamento.^{FALCAO}

Stenotrophomonas Maltophilia bacilo Gram negativo no fermentador, tiene una resistencia intrínseca los antibióticos incluyendo carbapenemicos. Su infección se asocia a sepsis, meningitis y endocarditis. El aumento de este agente va de la mano con el uso de medicamentos antipseudomonicos. Se asocia a disminución de la función pulmonar. Se encuentran pacientes con enfermedad pulmonar avanzada de 3.3 a 16.8%.^{LEAZANA, CIOFU, VRANKRIJKER}

Acromobacter Xylosoxidans, bacterias Gram negativas no fermentadoras, se encuentran pacientes con enfermedad pulmonar avanzada, asociadas al deterioro clínico, con mayor aislamiento en pacientes adultos.^{LEAZANA, CHIAPPINI} La colonización se da en 6.2%.^{CIOFU}

Pandoraea apista, Gram negativo no fermentador, patógeno emergente, el cual se ha reportado su aislamiento en pacientes con disminución en la función pulmonar y bacteriemia. Invitro tiene una respuesta inmunológica importante. También se han aislado, *P. pnomenusa* y *P.pulmonicola*.^{MCGUIGAN, FALCAO}

Tres especies de estreptococos *S. constellatus*, *intermedius* y *anginosus* llamados como el grupo SMG (Streptococcus milleri group), Bacteria Gram + anaerobia facultativa, se encuentra de manera dominante en el microbioma del paciente con FQ, sin embargo no se busca en los cultivos de rutina. Su hallazgo en muestras de esputo se ha relacionado con el desarrollo de exacerbación pulmonar.^{MAHENTHIRALINGAM, MCGUIGAN}

Candida Albicans, Infección tardía, por exposición de antibióticoterapias de amplio espectro, coloniza hasta 50 a 75% de los pacientes con FQ, usualmente es considerado un comensal sin ocasionar infección.^{LEAZANA}

Aspergillus fumigatus: Colonización del tejido necrótico en los pulmones de pacientes con FQ, se aísla en un 5 a 25% de los pacientes con FQ. La

aspergilosis broncopulmonar alérgica es un síndrome que incluye sibilancias, infiltrados pulmonares, en ocasiones bronquiectasias y fibrosis que se desarrollan secundario a respuesta alérgica a este agente. ^{LEAZANA}

Bacterias atípicas: Entre estas están *Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydia pneumoniae*.

, Son microorganismos bacterianos intracelulares, causante de neumonía atípica en el grupo de edad de adolescentes y adultos jóvenes. El diagnóstico de sospecha de estos 2 organismos se lleva a cabo a base de serología y PCR. ^{PETERSEN}

Hay muy poca información acerca de relación de estos microorganismos con FQ, En un estudio en Dinamarca en 1981, tomaron muestra de suero en pacientes con exacerbación infecciosa de fibrosis quística, en el momento del diagnóstico de exacerbación y 15 a 30 días posteriores, en 2 casos (0.6%) de los pacientes para *M. pneumoniae* y 1 caso (0.3%) para *C. pneumoniae* tuvieron serología positiva de un total de 332 pacientes. ^{PETERSEN} En otro estudio de 1996 en Estados Unidos (New York y California), se recolectaron muestras de aspirado nasofaríngeo a pacientes con fibrosis quística con exacerbación infecciosa, A un total de 32 pacientes se les realizó PCR para *M. pneumoniae* y cultivos para *C. pneumoniae*, donde resultaron positivos 4 casos (12.5%) de los cuales todos estaban colonizados por *P. aeruginosa* mucóide, ninguno de los resultados de PCR fueron positivos. ^{UMIT} En otro estudio en Dinamarca en 2006, 56 pacientes que acuden a un centro de Fibrosis Quística para control, se tomaron muestras de suero para estudio serológico de IgM e IgG de *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae*, de estos 11 pacientes (17.2%) fueron positivos para *M. pneumoniae* y 5 pacientes (7.6%) para *C. pneumoniae*. En estos pacientes se encontró una disminución del FEV1 de 3% durante el evento agudo infeccioso. ^{VEBERT}

Micobacterias atípicas (MA): Estas se pueden encontrar en el medio ambiente en el agua o en el suelo. Entre estas se incluyen *M. avium*, *kansasii* y *abscessus*. Han sido aisladas con una frecuencia creciente en el paciente con FQ. ^{VRANKRIJKER} La prevalencia de micobacterias en esputo fue de 13%, ^{LEAZANA, QVIST}. Siendo las más aisladas en 72% *M. avium*, *M. abscessus* 16% esto en Estados Unidos sin embargo la presencia de los aislamientos cambian siendo *M. abscessus* en Europa y *M. simiae* en Israel. ^{LEAZANA, MARTINIANO} *M. avium* principalmente aislada más en adultos y *M. abscessus* en niños, se caracterizan por cuadros más severos, con mayor progresión pulmonar en relación con los pacientes sin aislamiento de este germen. ^{QVIST, MARTINIANO} Las menos frecuentemente aisladas son *M.kansasii* y *M. fortuitum*. ^{MARTINIANO}

La prevalencia de infección por estos agentes ha subido drásticamente en un estudio en Israel se encontró en un 5% en 2003 y en el año de 2011 de 14.5%. Esto se ha asociado tanto a mejores técnicas de aislamiento, aumento en la sospecha por parte de los médicos y el mayor diagnóstico de formas atípicas de FQ en adultos. ^{MARTINIANO}

Son considerados oportunistas que afectan y tanto la morbilidad como mortalidad en los pacientes con FQ, la formación de biofilm es parte importante de la patogénesis de la enfermedad pulmonar en estos pacientes. ^{QVIST}

Hay estudios que sugieren su transmisión de paciente a paciente sin embargo no está comprobado. ^{QVIST}

Los criterios diagnósticos de afección pulmonar secundaria a micobacterias no tuberculosas en pacientes con FQ de los cuales al tener los 3 positivos se sugiere inicio de tratamiento son:

Por lo menos dos o más cultivos positivos a bacilos ácido alcohol resistentes pueden ser de LBA o expectoración.

Uno de los siguientes: presencia de signos y síntomas (tos, aumento en la expectoración, disnea, hemoptisis y síntomas constituciones como fiebre, fatiga sudoración nocturna y pérdida de peso), hallazgos en la radiografía de tórax o tomografía (Cavitaciones, nódulos, lesiones como árbol en brote, consolidación) y alteración espirometría (Pérdida inexplicable de la función pulmonar) consistente con infección por MA.

Descartar comorbilidades comunes en los pacientes con FQ: Confección por *P. aeruginosa* y/o *S. aureus*, Mala técnica de movilización de secreciones, defectos nutricionales, diabetes relacionada a FQ, Aspergillosis broncopulmonar alérgica (ABPA) o reactividad de la vía aérea y/o Afección de senos paranasales relacionada a FQ. ^{MARTINIANO}

El screening de estos agentes es recomendado recientemente esto mediante cultivo con incubación por 6 semanas y tinción de ácido alcohol resistente (BAAR) sigue siendo la piedra angular en el diagnóstico, aunque han aparecido en los últimos años técnicas de biología molecular que han ayudado en el diagnóstico de estos organismos, así como distinguir las diferentes subespecies. ^{QVIST}

La primera detección de MA en pacientes con FQ la mayoría de las veces se obtiene sin presencia sospecha clínica, la frecuencia ideal para realizar el screening no se conoce, sin embargo se recomienda una vez al año en pacientes estables. En los pacientes que no expectoran o muy pequeños no es requerido. Este se requiere con mayor frecuencia en los pacientes con alto riesgo de adquirir

la infección o en pacientes en los cuales la infección puede tener consecuencias más severas. MARTINIANO

El test en piel para hipersensibilidad retardada en contra de MA no es lo suficientemente específico ni sensible para usarlo como screening. MARTINIANO

En el futuro se cree que se utilizará métodos moleculares para realizar el tamizaje. MARTINIANO

Hay un rápido descenso en la función pulmonar en los pacientes con enfermedad por MA, sin embargo en un estudio se observó que en los pacientes con infección asintomática o los que se encontró un cultivo positivo aislado la Fracción espirada en 1 segundo (FEV1) se mantuvo estable a tres años posterior del cultivo inicial. MARTINIANO

Anaerobios, se han encontrado anaerobios de los géneros *Prevotella*, *Veillonella*, *Propionibacterium* y *Actinomyces* en más del 64% de los pacientes. *Prevotella* se ha asociado con pacientes que mantienen la función pulmonar y con disminución de marcadores de inflamación. CAVERLY, MAGALHAES

En estudios recientes relacionados con el microbioma de los pacientes con FQ con daño pulmonar severo, con disminución del FEV 1, se ha encontrado que la diversidad de microbios esta considerablemente reducida y domina un patógeno ya sea *P. aeruginosa*, algún bacilo Gram negativo no fermentador multidrogoresistente (*Burkholderia*, *Stenotrophomonas* y *Acromobacter*). MAHENTHIRALINGAM, VRANKRIJER

Fisiopatología

Es una enfermedad pulmonar obstructiva crónica, con malabsorción y malnutrición por insuficiencia pancreática, alteración hepática, cirrosis y diabetes mellitus. PARANJAPE

La mutación de este gen causa a nivel pulmonar:
1) Concentración anormal de iones en las secreciones serosas con aumento de cloro y sodio. LEZANA

2) Incremento en la viscosidad de las secreciones de las glandulas secretoras de moco asociado a obstrucción y pérdida secundaria de la función glandular. LEZANA

3) Alteración en la composición de fosfolipidos impidiendo el aclaramiento de secreciones. LEZANA

4) Hiperpolarización del interior de las células disminuyendo el movimiento ciliar. LEZANA

5) Sobreproducción de IL8 y una producción menor de IL10 esta última antiinflamatoria, por lo tanto dando lugar a una respuesta inflamatoria exagerada ante el daño e infecciones. ^{SORDE}

6) Un aumento de la colonización endobronquial crónica de grupos específicos de bacterias. ^{LEZANA}

- Inactivación de péptidos antimicrobianos salino-sensibles
- Una alteración en la glucosilación de mucina, colonización *Pseudomonas aeruginosa*.

Diagnóstico

El diagnóstico de FQ, consta de criterios diagnósticos clásicos:

- Elevación de los niveles de cloro en sudor (estándar de oro):

Titulación - Conductividad	Titulación - Conductividad
<40mmol/L - <75mmol/L : Descartado	<40mmol/L - <75mmol/L : Descartado
40-60 mmol/L - 75-90mmol/L : Dudoso	40-60 mmol/L - 75-90mmol/L : Dudoso
>60 mmol/L - 90 mmol/L: Diagnostico 2 determinaciones.	>60 mmol/L - 90 mmol/L: Diagnostico 2 determinaciones.

- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
- Insuficiencia pancreática exocrina
- Historia familiar positiva ^{LEZANA, LYCZAK}

DIAGNÓSTICO: Prueba de sudor positiva + uno de los otros criterios

Para los pacientes que se necesita confirmar el diagnóstico se realizan análisis genéticos determinando la mutación. ^{LEZANA}

Tamiz neonatal: Tripsina inmunorreactiva elevada en 2 ocasiones en sangre seguida de confirmación con cloros en sudor o en ADN de la mutación. ^{LEZANA, LYCZAK}

Manifestaciones clínicas y presentación clínica

Los pacientes con FQ presentan un amplio rango de anomalías que involucran varios órganos y sistemas. Pueden estar presentes desde etapas muy tempranas y persistir, ser intermitentes o desarrollarse tardíamente. ^{LEZANA}

La mayoría de los pacientes con FQ se presentan con la tríada característica:

- Enfermedad pulmonar obstructiva progresiva crónica con infección por patógenos respiratoria en una secuencia dependiente de la edad.
- Insuficiencia pancreática exocrina 85% de los afectados. ^{PARANJAPE}
- Elevación de niveles de Cloro y Sodio en el sudor. ^{LEZANA}. Falla de Medro. ^{PARANJAPE}

En etapa prenatal en ultrasonido se puede encontrar a nivel intestinal hiperecogenicidad sugestiva de obstrucción intestinal 10% de los pacientes con este hallazgo. El íleo meconial se encuentra en 15 a 20% de los pacientes con FQ. Puede llegar a perforación y secundario a esto peritonitis en 50% de los casos. ^{PARANJAPE}

El prolapso rectal se encuentra en el 20% de los pacientes no tratados entre las edades de 6 meses a tres años y ocurre secundario a la malabsorción, desnutrición y elevada cantidad de evacuaciones. ^{PARANJAPE}

Otras presentaciones menos comunes son: 1) Depleción de sal (hiponatremia, hipokalemia, hipocloremia y alcalosis metabólica). 2) Ictericia neonatal prolongada secundaria a síndrome colestásico por estasis biliar intrahepática u obstrucción de los conductos extrahepáticos. 3) Edema, hipoproteinemia, acrodermatitis, enteropatía todo esto secundario a mal absorción. 4) Alteración hemorrágica del recién nacido secundario a deficiencia de vitamina K. ^{PARANJAPE}

En niños mayores y adolescentes los síntomas sugestivos son tanto respiratorios como gastrointestinales. Entre estas infecciones crónicas y recurrentes de senos paranasales, diagnosticados como asma de difícil control, bronquiectasias, poliposis intranasal, hipocratismo digital, pérdida de peso, esteatorrea, prolapso rectal, obstrucción intestinal, constipación crónica, afección hepática y pancreatitis. ^{PARANJAPE}

En adultos puede ser el diagnóstico secundario a infertilidad masculina la cual se da por ausencia de conducto deferente. ^{PARANJAPE}

Enfermedad pulmonar

La enfermedad pulmonar crónica es la mayor causa de morbimortalidad, el curso del daño es secundario a inflamación predominante por neutrófilos, aumento en citocinas proinflamatorias, elastasa de neutrófilo falla en la defensa innata la cual consiste en barreras físicas, sistema endocítico/ fagocítico. ^{LEZANA}

La enfermedad pulmonar de la FQ es caracterizada por acumulación de secreciones espesas afectando las vías aéreas pequeñas y glándulas submucosas respetando intersticio y espacios alveolares hasta etapas más

tardias.¹ La infección de las vías aéreas superiores (senos paranasales) está directamente relacionada a la infección de las inferiores.^{CIOFU.}

Rara vez se presentan síntomas en los recién nacidos, aunque a los 6 meses ya pueden presentar algunos datos los cuales son exacerbados generalmente por un proceso viral, durante los dos años de vida inicia la infección bacteriana agregada con extensa respuesta neutrofílica localizada en espacios peri y endobronquiales, puede tener distribución regional. Durante la etapa preescolar hay presencia de proceso infeccioso con aumento de elastasa e Interleucina 8, el cual nos causa dilatación bronquiectásica y condrolisis del tejido de sostén de las vías aéreas, con deterioro progresivo y exacerbaciones con la presencia de tos, taquipnea, tiraje y disnea. En la etapa escolar 95% tienen síntomas respiratorios y se establece la colonización crónica por *P. aeruginosa*.^{LEZANA}

El término colonización se utiliza para describir al portador asintomático y el término infección se refiere al paciente con periodos de exacerbación ó deterioro clínico, infección crónica es la presencia de un organismo en esputo en dos ó más ocasiones en los últimos 6 meses.^{LEZANA, SORDE}

Los signos de infección en los pacientes con FQ son aumento de la tos, expectoración, disminución en la tolerancia al ejercicio, aumento de disnea, fatiga, de el trabajo respiratorio y frecuencia respiratoria, cambio en la apariencia del esputo, disminución de apetito, fiebre y amento en la congestión nasal estas tienden a ser secundaria a exacerbaciones por colonización bacteriana crónica.^{SORDE}

Las exacerbaciones infecciosas se definen como presencia de por lo menos tres de los siguientes criterios:

- a) Incremento de la tos.
- b) Aumento en la producción de esputo y/o la apariencia del mismo.
- c) Fiebre.
- d) Pérdida de peso mayor a 5% asociado a anorexia o disminución de ingesta calórica o falla nutricional.
- e) Polipnea o incremento en el trabajo respiratorio.
- f) Postración.
- g) Nuevos hallazgos en la exploración del tórax.
- h) Disminución de la tolerancia al ejercicio.
- i) Descenso del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) igual o mayor al 5% del valor previo.

j) Disminución de la saturación de oxígeno mayor al 10%^{LEZANA}

Es necesario el cultivo de expectoración en cada visita de rutina y al inicio de cada exacerbación, puede ser esputo, vómito que contiene grandes cantidades de expectoración, el papel del lavado bronquio-alveolar (LBA) no ha sido establecido, puede ser de utilidad en infecciones respiratorias bajas con cultivo persistentemente negativo.^{LEZANA}

En los pacientes de reciente diagnóstico se solicitarán cultivos de expectoración de manera más frecuente para valorar colonizaciones por lo menos uno al mes ó uno cada 3 meses y en los pacientes con patología crónica se solicitarán con cada exacerbación. La incubación de las muestras de cultivo se hará por lo menos por 24 horas para facilitar el crecimiento de las colonias mucoides y las variantes de colonias pequeñas.^{SORDE}

La falta de tratamiento apropiado favorece la infección secuencial de las secreciones respiratorias, en estudios realizados en cultivos de LBA en estos pacientes arroja positividad en 31% para *S. aureus*.^{LEZANA}

Es importante erradicar la infección inicial por los patógenos antes citados para retardar la progresión de la enfermedad respiratoria, minimizar el daño estructural y mejorar la morbilidad.^{LEZANA}

Tratamiento de la enfermedad pulmonar.

Parte del tratamiento se lleva a cabo con medicamentos inhalado a base de beta 2 adrenérgicos inhalados de acción corta pues hay un porcentaje importante de pacientes con FQ con presencia de hiperreactividad bronquial y la broncodilatación ayuda al aclaramiento mucociliar, se administra a dosis habituales. Se utilizan como paso previo a las sesiones de terapia respiratoria, al esfuerzo físico y previo a la administración de suero salino hipertónico al 7%, rhDnasa o antibiótico nebulizado para reducir la broncoconstricción.^{LEZANA}

La administración inhalada de rhDNAsa (Dornasa Alfa recombinante humana) la cual actúa sobre el ADN extracelular, su uso se justifica debido a que en infección pulmonar crónica en el paciente con FQ hay destrucción de polimorfonucleares y secundario a esto se ha visto que 100 mililitros de secreción contienen tres gramos de ADN, al utilizarla mejoramos las condiciones viscoelásticas de las secreciones y mejoramos su expulsión.^{LEAZANA}

El uso de antiinflamatorios esteroideos y no esteroideos solo se utilizan en casos especiales y a criterio médico.^{LEAZANA}

El tratamiento con nebulizaciones con solución salina al 0.9% o con hipertónico al 7% está indicada en pacientes mayores de 6 años como expectorante. LEAZANA

La fisioterapia respiratoria es necesaria 2 a 3 veces por semana esta se aplica posterior al tratamiento con solución salina al 7%, o rhDNAsa. LEAZANA

El principal objetivo del tratamiento de FQ es prevenir, erradicar o controlar las infecciones pulmonares y endobronquiales, principalmente *P. Aeruginosa*, *B. cepacia* y *S. aureus*, sin embargo las infecciones virales son comunes desencadenantes de exacerbaciones. La principal causa de muerte en estos pacientes es la falla respiratoria. LEAZANA

En cuanto a la elección de antibióticos, se debe de elegir la combinación o el antibiótico más efectivo para cada caso. La combinación de estos se ha asociado a disminución de resistencias, preferentemente con diferentes modos de acción, la elección debe de estar basada en cultivos y sensibilidad de cada uno de los agentes, generalmente la duración será de dos a tres semanas puede aumentar de acuerdo a mejoría, ganancia de peso, saturación de oxígeno y pruebas de función respiratoria. LEAZANA

En el caso de *S. aureus* con el primer cultivo positivo en paciente asintomático se debe de iniciar dicloxacilina vía oral a 100mg/kg/día o Clindamicina 20 – 30 mg/kg/día, sin embargo nuevos estudios sugieren no tratar a los pacientes asintomáticos que se aislé este germen. En pacientes sintomáticos se asocia a un aminoglucosido intravenoso por 2 semanas, en caso de persistir por más de 14 días se inicia un glucopeptido como teicoplanina con gentamicina o clindamicina.. LEAZANA

Si se obtiene un cultivo positivo en un paciente asintomático de MRSA se inicia linezolid 600mg o rifampicina a 40 -60mg/kg por dos semanas y repetir el cultivo si es positivo iniciar vancomicina. Si el paciente esta sintomático se debe de iniciar vancomicina a dosis de 40-60mg/kg/día. De continuar positivo deberá continuar con tratamiento a largo plazo con dicloxacilina¹ También se ha utilizado en el protocolo de erradicación de este patógeno Mupirocina intranasal y baños con clorexidina. CIOFU

En el caso de *P. aeruginosa* tratamiento se inicia posterior a el primer cultivo positivo, en caso de estar sintomático a cualquier edad se inicia curso de dos a tres semanas con doble esquema antimicrobiano base de Cefalosporina tercera generación con acción en contra de *P. aeruginosa* mas aminoglucosido intravenoso, Ceftazidima 150- 300mg/kg/día y Amikacina 25mg/kg/día, si el cultivo persiste positivo iniciar Ciprofloxacino oral 20 a 40 mg/kg/día a además de tratamiento nebulizado por 3 meses. LEAZANA

Las pseudomonas multidrogaresistentes, son todo un reto en el tratamiento y se definen como resistencia a dos ó más clases de los antibióticos estándar y la prevalencia se reporta de 9.6 a 19.2%, en estos pacientes se considera el uso de colistina, el cual su mecanismo de acción es alterando la membrana citoplasmática de los Gram negativos, sin resistencia cruzada. También hay otras opciones como Doripenem y Cefobiprol.^{SORDE}

Pacientes mayores de 3 años con infección crónica y asintomáticos iniciar tratamiento nebulizado (tobramicina) en ciclos de 28 días intermitentes (on- off), y ciprofloxacino oral por 3 semanas y repetir el cultivo iniciar tratamiento cíclico nebulizado. En pacientes menores de 3 años asintomáticos Tratamiento doble esquema de tratamiento IV. También se utiliza colistina y aztreonam. Estos medicamentos se ha visto que reducen las exacerbaciones, se hace más lenta la progresión pulmonar, hospitalizaciones y el uso de antibióticos intravenoso.
LEAZANA, CHIPPINI

Cuando se asocia medicamentos inhalados como tobramicina o colistina inhalados con ciprofloxacino oral se logra la erradicación al 80%- 90% de los pacientes recién infectados.^{LEAZANA, CHIPPINI}

Azitromicina en pacientes con FQ, reportando que inhibe el 80% de la síntesis proteica de la bacteria, afectando su crecimiento y la expresión de sustancias que estimulan el sistema inmune.

Con *H. influenzae* el tratamiento de erradicación se indica al primer cultivo positivo por 1 semana, con amoxicilina, amoxicilina/ácido clavulánico o cefalosporinas de segunda generación a dosis habituales, se repite el cultivo en 2 semanas en caso de persistir positivo, se cambia de antibiótico según antibiograma de dos a cuatro semanas, si persiste positivo se inicia antibióticoterapia intravenosa, de persistir con los síntomas, iniciar tratamiento a largo plazo.^{LEAZANA}

B. cepacia, comúnmente resistente a los diferentes esquemas utilizados en pacientes con FQ, se ha utilizado meropenem- minociclina, meropenem- amikacina y meropenem- ceftazidima o tres diferentes antibióticos como meropenem, tobramicina y la asociación con algún otro. Se han visto mejores efectos en la combinación meropenem-tobramicina y ceftazidima- tobramicina.
FALCAO

Acromobacter es imipenem y puede combinarse con piperacilina o amikacina.
^{LEAZANA} También esta reportado para el tratamiento de este agente meropenem, piperacilina- tazobactam y trimetoprim con sulfametoxazol (TMP/SMX).^{CHIAPPINI}

Para *Stenotrophomonas* la doxiciclina y el TMP/SMX han demostrado ser los agentes más efectivos hasta 78%, sin embargo no se han demostrado beneficios en el tratamiento. ^{MCGUIGAN}

En cuanto a *Aspergillus* el tratamiento está enfocado en disminuir la inflamación y la actividad inmunológica, a base de tratamiento con esteroide, además de itraconazol 5mg/kg para disminuir la carga antigénica. ^{LEAZANA}

Hablando de las MA el tratamiento se basa en la asociación de etambutol con macrolido siendo claritromicina o azitromicina, siendo este último el de elección; asociado a azitromicina nebulizada, con un tratamiento de 12 meses o más, que consta una fase de inducción y una larga fase de mantenimiento. ^{QVIST}

También se han propuesto esquemas dependiendo de qué tipo de micobacteria es la que se ha aislado por ejemplo para *M. avium* se recomienda Rifampicina, macrólido (azitromicina o claritromicina) y etambutol por 12 meses hasta la negativización y *M. abscessus* se da un tratamiento intensivo inicial seguido de un tratamiento de continuación que consta en 3 a 12 semanas de imipenem, o cefoxitina mas amikacina seguido de claritromicina y etambutol por lo menos 12 meses. Esta es particularmente resistente al tratamiento. ^{FALCAO, MARTINIANO}

La resistencia a macrólidos se relaciona con mala evolución clínica, por lo anterior se recomienda valorar la susceptibilidad antibiótica al aislamiento de estos agentes de igual forma si después de 6 meses de tratamiento no se logra negativizar los cultivos se sugiere nuevo se requiere valorar la susceptibilidad a macrolidos nuevamente. Algunas Micobacterias de crecimiento rápido tienen eritromicin metilasa el gen responsable de la resistencia a macrólidos. ^{MARTINIANO}

El éxito del tratamiento se define como negativización de cultivos por al menos 12 meses con los siguientes resultados según tipo de MA *M. abscessus* 45%, *M. avium* complex 60%. ^{MARTINIANO}

El tratamiento de las exacerbaciones es a base IV, el tratamiento empirico se basa en dos agentes con diferente mecanismo de acción, como un Betalactamico antipseudomonico como cefepime, ceftazidima, piperacilina, aztreonam ó meropenem y un aminoglicosido como amikacina, gentamicina, este tratamiento se da por lo menos por 14 a 21 días. ^{SORDE}

Pronostico:

La supervivencia ha mejorado de manera importante de 2 años en 1938 a 41.1 años en la actualidad, esto secundario al diagnóstico oportuno y tratamiento para la patología pulmonar, apoyo nutricional y tratamiento de la infección crónica

respiratoria. ^{PARANJAPE, LYCZAK} En contraste de los países de primer mundo, la esperanza de vida actual en México es de 17.6 años de vida. ^{LEZANA}

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Como hemos visto para un tratamiento adecuado se debe de llevar a cabo una elección adecuada del antibiótico según el agente causante, en los últimos años ha habido una aparición de microorganismos emergentes esto es consecuencia de el éxito obtenido en el tratamiento de *P. aeruginosa*, dando lugar a la colonización por otros agentes; en este estudio se tratara en aislar a los gérmenes colonizantes o infectantes por medio del LBA o muestra de expectoración de estos pacientes y posteriormente realizar antibiograma para valorar las resistencias y sensibilidades de los agentes previamente aislados. Para tener un registro de la microbiología de los pacientes con FQ en el Instituto Nacional de Pediatría (INP).

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es la microbiología pulmonar de los pacientes con FQ en seguimiento y con exacerbación en el Instituto Nacional de Pediatría?

JUSTIFICACIÓN

Los pacientes con FQ en el INP no tienen registro en cuanto a microbiología de los organismos colonizantes ni hay información completa acerca de las resistencias ni sensibilidades en estos pacientes lo cual es importante conocer ya que se asocia a progresión del daño pulmonar, al obtener esta información podremos ofrecer a nuestros pacientes un tratamiento dirigido con el objetivo de aumentar su sobrevida y calidad de vida.

OBJETIVO GENERAL

- Conocer la microbiología pulmonar de los pacientes con FQ del INP

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar los patógenos más frecuentes aislados en los pacientes con FQ del INP.
- Identificar los patrones de susceptibilidad antimicrobiana de los diferentes patógenos aislados en los pacientes con FQ del INP.

MATERIAL Y METODO

CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION

Estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y transversal

UNIVERSO DEL ESTUDIO

- El estudio se realizara tomando los registros del cultivo y toma de muestra de LBA, aspirado nasofaríngeo (ANF) o expectoración inducida (EI) de pacientes con FQ en seguimiento por servicio de neumología y cirugía de tórax del INP en el periodo comprendido entre febrero a julio del 2016, que acudieron por muestra de seguimiento o por exacerbación infecciosa.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Muestras de LBA, ANF o EI de los pacientes con FQ del INP del periodo comprendido entre febrero a julio 2016.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Muestras de LBA, ANF o EI que no sean de pacientes con FQ.
- Muestras de LBA, ANF o EI de pacientes con FQ que no lleven seguimiento en el INP.
- Muestras de LBA, ANF o EI de pacientes con FQ en seguimiento en INP que no hayan sido tomadas en el periodo comprendido entre febrero a julio 2016

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

- Muestras de LBA, ANF o EI de pacientes con FQ en seguimiento en el INP en el periodo comprendido entre febrero a julio 2016, que se encuentren mal requisitadas, muestra insuficiente o contaminación.

PROCEDIMIENTO PARA LA SELECCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

En el servicio de neumología y cirugía de tórax del INP, hay varios pacientes con el diagnostico confirmado de FQ a los cuales por su seguimiento se les realizan cultivo de muestras de EI, ANF o LBA, así como cuando acuden con exacerbación infecciosa.

METODOLOGÍA

Toma de muestras. Se realizó la toma de las muestras respiratorias a través de muestras de expectoración y LBA. Se tomarán 3 tubos con tapa rosca de 3 mL. Las muestras deberán ser enviadas perfectamente cerradas y adecuadamente rotuladas con el nombre del paciente, número de muestra, número de expediente, así como indicar si la toma fue de LBA, ANF o expectoración inducida (EI).

Microbiología. El **tubo 1** se llevó en la primera hora de la toma de la muestra al Laboratorio de Bacteriología Clínica (LBC) del INP para su procesamiento habitual, que consiste en cultivar el material biológico en agares sólidos (agar sangre y agar MacConkey), así como caldo de tioglicolato. Las bacterias identificadas en el LBC-INP se registrarán, así como sus perfiles de susceptibilidad antimicrobiana.

VARIABLES

Las variables que se proponen para el estudio son las siguientes:

Nombre de la Variable	Definición Conceptual	Tipo de Variable	Medición de la Variable
Clave	Número consecutivo que se otorga al paciente según la fecha de toma de muestra	Nominal	
Sexo	Condición orgánica que diferencia un hombre de una mujer, estará acorde a los genitales externos del paciente. Esta variable es importante para determinar la	Nominal	1=Femenino 2= Masculino

	frecuencia del género.		
Edad	Es el tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha actual.	Intervalo	Años
Procedencia Estado, Municipio, Delegación	Comunidad social con una organización política común y un territorio y órganos de gobierno propios que es soberana e independiente políticamente de otras comunidades. Estado (definición). Son unidades administrativas que representan a la Secretaría de Desarrollo Agrario, Territorial y Urbano en la circunscripción territorial de cada una de las Entidades Federativas y el Distrito Federal. Municipio (definición)	Nominal	Catálogo de INEGI
Causa de la muestra	Se refiere al motivo por el cual se tomó la muestra. A los pacientes con FQ se les toma muestra trimestral de ANF o EI y una vez al año se toma una muestra de LBA durante la realización de broncoscopia. También cuando los	Nominal	1 = Control 2= Exacerbación

	pacientes acuden a exacerbación infecciosa se toman muestras de EI o ANF a su ingreso hospitalario.		
Año de Diagnostico	Se refiere al año en el cual el paciente se le diagnostico FQ mediante los criterios mencionados en los antecedentes	Nominal	Año de diagnostico
Año de ingreso a seguimiento	Se refiere al año en la que el paciente ingresa a el INP para su seguimiento	Intervalo	Año de ingreso
Mutación	Se refiere a el tipo de mutación genética que altera la función del canal de cloro CFTR el cuales encuentra en el cromosoma 7 mediante técnicas de biología molecular	Nominal	Tipo de Mutación
Numero de exacerbaciones infecciosas	Cantidad de exacerbaciones infecciosas ya definidas en el apartado de antecedentes.	Intervalo	Número de exacerbaciones
Tipo de muestra	Se refiere al origen de la muestra. A los pacientes con FQ se les toma muestra trimestral de ANF o EI y una vez al año se toma una muestra de LBA durante la realización de broncoscopía. También cuando los pacientes	Nominal	1= LBA 2= ANF 3=EI

	acuden a exacerbación infecciosa se toman muestras de EI o ANF a su ingreso hospitalario.		
--	---	--	--

SERVICIOS PARTICIPANTES

Servicio de Neumología y Cirugía de Tórax

Laboratorio de Microbiología Molecular

Laboratorio de Bacteriología Clínica

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Debido a que el procedimiento endoscópico y toma de muestras respiratorias es un procedimiento de rutina en los pacientes con FQ, así como la identificación microbiológica de los microorganismo a a nivel pulmonar es parte del análisis habitual en estos pacientes, no se realizaran procedimientos adicionales, por lo que no es necesario la utilización de cartas de consentimiento-asentimiento informados. Se trabajará exclusivamente con los microorganismos identificados.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Se realizará una base de datos con la información obtenida del periodo febrero 2016- julio 2016.
- La Base de datos se realizará en Excel según las variables a utilizar.
- Se realizara un análisis descriptivo.
- Estos resultados se presentaran en tablas y gráficos dependiendo de las variables utilizadas.

RESULTADOS

Se obtuvieron 13 muestras de 13 pacientes diferentes los cuales contaban con el diagnóstico de FQ en seguimiento por el servicio de Neumología y Cirugía de Tórax del INP en el periodo comprendido entre febrero y julio de 2016. La edad de los pacientes de los que se obtuvieron las muestras fue de 8 meses a 11 años 10 meses, en cuanto al sexo la mayoría fueron mujeres (53.8%) con respecto a los hombres (46.15%); la mayoría de los pacientes, cinco (38.46%) son originarios de la Ciudad de México, 4 (30.76%) del estado de México, uno de Hidalgo y de Morelos (7.69%) cada uno.

En cuanto al año de diagnóstico la mayoría de los pacientes fueron diagnosticados en el 2009, tres (23.07%), posteriormente 2009, 2016 y 2012 con dos pacientes cada uno (15.38%) y 2007, 2008, 2010, 2013, 2015 y 2017 con un paciente (7.69%). En cuanto a tipo de mutación cinco pacientes se encuentra sin determinar (38.46%), tres pacientes con F508del (23.07%), dos pacientes con N1303K (15.38%), el resto de mutaciones, S549N, 148T/3199del6 e I507del con un paciente cada uno de ellos (7.69%). Todas las muestras que se encuentran en este estudio fueron obtenidas de LBA por broncoscopia. Doce de las muestras fueron indicadas como valoración anual de control (92.30%) y uno de ellos se tomó en el momento del diagnóstico (7.69%). El número de exacerbaciones en los pacientes previa toma de la muestra fueron seis pacientes sin exacerbaciones previas (46.15%), dos y tres exacerbaciones en dos pacientes cada uno (15.38%) uno, ocho y diez en un paciente cada uno (7.69%). De los pacientes estudiados sólo cuatro de ellos se sabía que tenían colonización por *P. aeruginosa* (30.76%), el resto no se encontraban colonizados (69.23%) En cuanto a los aislamientos del total de 13 pacientes solamente hubo 12 aislamientos uno de los cultivos fue reportado como "Sin desarrollo" de los aislamientos en cinco pacientes se aisló más de un organismo (41.66 %). En cinco pacientes se aisló *P.aeruginosa* (41.66 %), *S. aureus* en cinco pacientes (41.66 %), Enterobacterias en cinco pacientes (41.66%), *S.mitis* en dos pacientes (16.66%) y en un paciente con *B. cepacia* (8.3%).

P. aeruginosa

Cinco aislamientos fueron de *P. aeruginosa* (41.66%), en dos de estos, se aisló también *S. aureus* (40%). En cuanto a las sensibilidades, cuatro fueron sensibles a ceftazidima (80%), lo cual compartió sensibilidad con cefepime, sin embargo se reportó un aislamiento resistente a cefpime siendo sensible a ceftazidime. En cuanto a piperacilina/tazobactam uno de ellos fue intermedio (20%). Fueron sensibles a meropenem en un 80%. El aislamiento resistente a carbapenémicos mostró MIC >32, siendo también resistentes a ceftazidime y cefepime e intermedio a piperacilina-tazobactam. Para amikacina tres fueron resistentes (60%). Todos fueron sensibles a ciprofloxacino y colistina, así como todos resistentes a fosomicina. En estos aislamientos llama la atención el paciente 5 el cual es el más joven con 8 meses y siendo resistente a carbapenémicos, el resto son sensibles. En los pacientes 4, 11, 12 y 13 se realizó el diagnóstico cuando tenían menos de 1 año de edad, esto se relaciona a la presencia de mutaciones graves, mayor afección pulmonar y por ende colonización por pseudomonas, sin embargo solamente los pacientes 11 y 13 se

encuentran colonizados por *P. aeruginosa*. De estos pacientes sólo 1 de ellos ha presentado exacerbaciones infecciosas siendo el número 11 con 10 exacerbaciones y esta colonizado, la cepa aislada en este paciente es sensible a aminoglucósidos y a cefalosporinas de tercera y cuarta generación. El número 13 presenta resistencia a amigoglucósidos y a cefalosporinas de cuarta generación, siendo el otro paciente colonizado. De estos pacientes solo 2 mutaciones están determinadas N1303K (tipo I) en el paciente 12 e I507del (tipo 2) del paciente 11, siendo ambas graves. En cuanto a la edad de los pacientes con *P. aeruginosa* 60% fueron mayores de 5 años.

S. aureus

Del total de aislamientos (12) cinco fueron *S. aureus* (41.66%) de estos cuatro se aislaron con otra bacteria (80%), de estos, la mitad se asociaron a *P. aeruginosa*, uno con *E. coli* y otro con *S. marcescens*. En cuanto a las sensibilidades, cuatro de ellos fueron sensibles a Meticilina (80%) y uno de ellos (20%) fue MRSA. Todos los aislamientos fueron sensibles a vancomicina con MIC ≤ 1 , todas fueron sensibles a macrolidos, uno fue resistente a clindamicina (20%); dos fueron resistentes a TMP/SMX (40%), un aislamiento fue resistente a ciprofloxacino (20%). Todos fueron sensibles a rifampicina y minociclina. De estos aislamientos llama la atención que el único MRSA se aisló en la paciente número 10 la cual es de reciente diagnóstico (2016) y nunca ha tenido exacerbaciones, cabe mencionar que no está colonizada. En el resto de los pacientes todos los aislamientos fueron mixtos 2 de ellos con pseudomonas, lo que llama la atención ya que la presencia de estos organismos inhibe el crecimiento de *S. aureus*, solo uno de estos pacientes esta colonizado. Los otros dos se aislaron con enterobacterias (*S. marcescens* y *E. coli*). De los aislamientos de *S. aureus*, solo 2 son de reciente diagnóstico, el paciente 3 (2015) y el 10 (2016), el resto con 4 años de diagnóstico o más. En cuanto a la edad de los pacientes con *S. aureus* fueron solamente 2 menores de 5 años (40%).

B. cepacia

Sólo se documentó un aislamiento de *B. cepacia* (8.3%), se aisló junto *S. mitis*. En cuanto a su sensibilidad fue sensible a TMP/SMX y a fluroquinolonas, no contó con sensibilidad a meropenem. El paciente con este aislamiento es un paciente de diagnóstico menor de un año con mutación grave (F508del) tipo II, con diagnóstico desde el 2009 con antecedente de 3 exacerbaciones, no se encuentra colonizado por pseudomonas.

Enterobacterias

De los 12 pacientes en cuatro se aislaron enterobacterias, (33.33%), de estas, dos se aislaron con *S. aureus* (40%), dos de los aislamientos fueron en un mismo paciente (*K. pneumoniae* y *E.coli*). De los aislamientos dos fueron *E. coli*, (40%) el resto con un solo representante *K.pneumoniae*, *S. marcescens* y *E. cancerogenus*. En cuanto a sensibilidades, solo una *E. coli* fue sensible a ampilicina (20%), tres sensibles a ceftriaxona (60%), dos de ellas fueron resistentes tanto a cefalosporinas de tercera como cuarta (40%), siendo ambas sensibles a ceftioxitina, indicándonos la posibilidad de ser

bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido (BLEE). Todas fueron sensibles a carbapenémicos (ertapenem, imipenem y meropenem), sin embargo el aislamiento de *S. marcescens* tuvo sensibilidad intermedia a imipenem, sin embargo había una adecuada sensibilidad a las cefalosporinas de tercera y cuarta generación, por lo que es muy probable que no existiera algún problema de resistencia a carbapenémicos; además, este mismo aislamiento fue también resistente a colistina, situación esperada, ya que existe resistencia intrínseca para este patógeno. Todas fueron sensibles a piperacilina/ tazobactam y amikacina, tres fueron sensibles a ciprofloxacino (60%). Mientras que dos aislamientos fueron resistentes a TMP/SMX (40%).

S. mitis

Se encontró *S. mitis* en dos pacientes (16.6%), un aislamiento fue monobacteriano y otro con otro organismo (*B. cepacia*), en cuanto a sensibilidades, en uno no fue reportado el antibiograma, mientras que en el restante, tuvo sensibilidad intermedia a penicilina y fue sensible a ceftriaxona, vancomicina, linezolid y clindamicina.

DISCUSIÓN.

Como ya se comentó en los pacientes con diagnóstico de FQ hay diversas clases de microorganismos, por lo cual nos llevamos a la tarea de buscarlos en muestras respiratorias obtenidas en los pacientes en seguimiento en la clínica de Fibrosis Quística del INP; encontrando como los agentes de mayor frecuencia *P.aeruginosa*, *S. aureus* y Enterobacterias con cinco pacientes cada uno representando un 41.66% seguidos de *S.mitis* en dos pacientes (16.66%) y en un paciente con *B. cepacia* (8.3%), en un estudio en el año 2013 realizado en Santa Fé Argentina se realizaron cultivos bacteriológicos de cultivo nasofaríngeo en 50 pacientes, de los cuales se obtuvieron *S. aureus* (72%) y *P. aeruginosa* (58%) como los más prevalentes correlacionando con nuestro estudio. Se encontró en tercer lugar *H. influenzae*, el cual no tuvo representación en nuestros aislamientos. En este trabajo se aisló en 22% enterobacterias siendo menores con respecto al nuestro representando 44.66%, en cuanto a *B. cepacia* se aisló un 12% con porcentaje similar a nuestro estudio. En el mismo estudio se encontró *P. aeruginosa* con resistencia a Beta- Lactámicos en 13.8% contra 16.6% en nuestro trabajo, en cuanto a MRSA el porcentaje fue de 36% a diferencia de nuestros resultados solamente con 8.3%. En relación con la edad de los pacientes se comenta un aislamiento de *S. aureus* principalmente en menores de 4 años, sin embargo en nuestro estudio el organismo predominante fue *P. aeruginosa* en este rango de edad. ^{BUSQUETS}

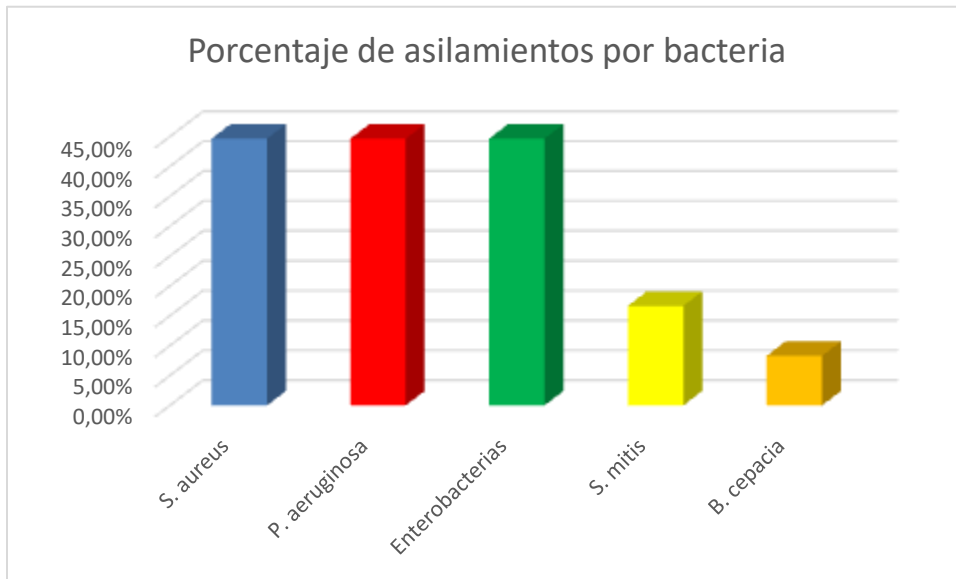


Grafico 1: Número de aislamientos por germen representado en porcentaje

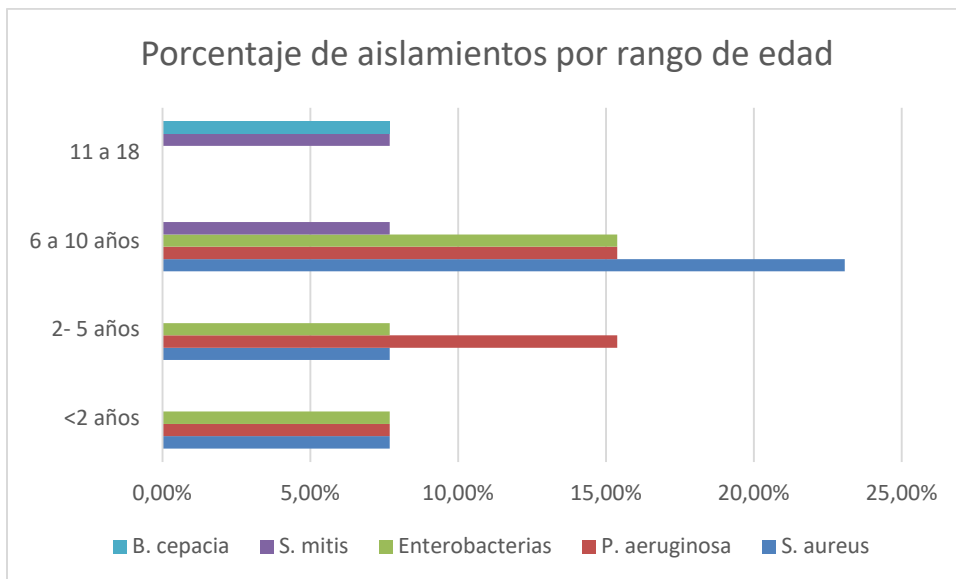


Grafico2. Aislamiento por edad del paciente representado en porcentaje

En cuanto a *S. aureus* se ha documentado la colonización de 12 a 58% en varios estudios de los cuales MRSA va de un 2.6% en 2001 aun 25% en 2011 en Estados Unidos. Contrasta con nuestro estudio con un porcentaje solamente de 8.3%, esto nos habla de una menor prevalencia de MRSA en nuestro medio. *S. aureus* es el organismo inicial de la cascada infecciosa por lo cual nos haría pensar que sería el germen más aislado en los menores de 5 años sin embargo *P. aeruginosa* fue más común. ^{CIOFU, PARANJAPE}

El aislamiento de P. aeruginosa se ha visto que aumenta con la edad de los pacientes a los 24 meses 20 – 30%, 2 a 10 años 30 – 40%, adolescentes 60% y adultos 80%, en nuestro estudio tenemos que la mayoría de los pacientes el 60% son mayores de 5 años en contraste 40% son menores, sin embargo el porcentaje es más alto al reportado en la bibliografía; Por lo mencionado nos podría hablar de una colonización más temprana por este agente. LEZANA

Hay cepas de P. aeruginosa llamadas multidrogoresistentes las cuales son resistentes a 2 o más antibióticos antipseudomónicos diferentes con una prevalencia de 9.6 – 19.2%, en nuestro estudio se reportó en 16.6% dentro del rango esperado, una de las cepas aislada incluso fue resistente a carbapenémicos. SORDÉ

Hablando del complejo B cepacia, llamado complejo por sus más de 18 genomovares, la frecuencia de aislamientos en Estados Unidos es de 2.8% y en Gran Bretaña de 4%, en nuestro estudio el aislamiento fue en el 8.3% de los pacientes, cabe recalcar que se trata solamente de un paciente.

CONCLUSIONES.

Según los datos obtenidos en relación a los aislamientos de nuestros pacientes nos sugiere:

1. Una menor prevalencia de MRSA en nuestro medio en relación con los aislamientos en otras regiones del planeta.
2. Mayor prevalencia en nuestro medio de P. aeruginosa en pacientes menores de 5 años en contraste con información obtenida.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:

Actividades	Abril- Mayo	Mayo- Junio	Junio – Julio
Búsqueda bibliográfica	X		
Planteamiento del problema	X		
Marco teórico		X	
Marco metodológico		X	
Plan de análisis y entrega del protocolo		X	

Recolección de la información		X	
Procesamiento de la información		X	
Análisis de la información		X	
Redacción de Resultados		X	
Presentación de tesis			X

REFERENCIAS

1. Lezana Fernández J.L., Cuevas Schacht F., Narváez Porras O., Loaiza Martínez J.A., Villareal Castellanos E., et al. ***Fibrosis Quística, Guías Clínicas para el diagnóstico y tratamiento***. México D.F., Intersistema Editores, 2008.
2. Lyczak J., Cannon C. ***Lung Infections Associated with Cystic Fibrosis***, Clinical Microbiology Reviews. (2002) 15:2 194- 222
3. Coutinho C., dos Santos S. ***Long-term colonization of the cystic fibrosis lung by Burkholderia cepacia complex bacteria: epidemiology clonal variation, and genome-wide expression alterations***, Frontiers in Cellular and Infection Microbiology (2011):1, 12: 1-11
4. McGuigan L., Callaghan M., ***The evolving dynamics of the microbial community in the cystic fibrosis lung***, Environmental Microbiology(2014)(1-13)
5. Qvist T., Pressier T., Hoiby N., et al. ***Shifting paradigms of nontuberculous mycobacteria in cystic fibrosis***. Respiratory Research, (2014), 15:41
6. Ciofu O., Hansen Ch., Hoiby N. ***Respiratory bacterial infections in cystic fibrosis***, Current Opinion. (2012) 19: 251- 258
7. Pritt B., O'Brien L., Washington W. ***Mucoid Pseudomonas in Cystic Fibrosis***, Microbiology and Infectious Disease (2007) 128: 32-34
8. Paranjape S., Mogayazel P., ***Cystic Fibrosis***, Pulmonology, (2014) 35: 194-204
9. Sordé R., Phaiassa A. ***Management of refractory Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis***. Infection and Drug Resistance. (2011):4 31–41
10. Al-Zubeidi D. Hogan P. ***Molecular epidemiology Methicillin-resistant Staphylococcus aureus Isolated in Serial Cultures From the Respiratory Tract of Children with Cystic Fibrosis***, The Pediatric Infectious Disease Journal (2014) 33, 6: 549-553

11. Mahenthiralingam E. **Emerging cystic fibrosis pathogens and the microbioma**, Paediatric Respiratory Reviews (2014) 15: 13- 15
12. Zahariadis G. Levy MH. Burns JL. **Cepacia-like syndrome caused by Burkholderia multivorans**, Canadian Journal of infectious Diseases and Medical Microbiology (2003) 14, 2: 123- 125
13. Coutinho H.D. Falcao-Silva V. Goncalves G.F. **Pulmonary bacterial pathogens in cystic fibrosis patients and antibiotic therapy: a tool for the health workers**. International Archives of Medicine (2008) 1, 24: 1- 7
14. Vrankrijer A. Wolfs T. Van der Ent C. **Challenging and emerging pathogens in cystic fibrosis**. Paediatric Respiratory Reviews (2010) 11: 246-254.
15. Caverly L. Jiangchao Z. LiPuma J. **Cystic Fibrosis Lung Microbioma: Opportunities to Reconsider Management of Airway Infection**. Pediatric Pulmonology. (2015) 50: 31-38
16. Magalhaes A. Azevedo N. Pereira M. Lopes S. **The cystic fibrosis microbioma in a ecological perspective in antibiotic therapy**. Applied Microbiology and Biotechnology. (2016) 100: 1163- 1181
17. Chiappini E. Taccetti G. Martino de M. **Bacterial Lung Infections in Cystic Fibrosis Patients**. The Pediatric Infectious Disease Journal. (June 2014) 33, 6: 653-654
18. Martiniano S. Nick J. Daley C. **Nontuberculous Mycobacterial Infections in Cystic Fibrosis**. Clinical Chest Medicine (2016) 37: 83-96
19. Petersen N. Hoiby C. **Respiratory Infections in Cystic Fibrosis patients caused by Virus, Chlamydia and Mycoplasma**. Acta Paediatrica Scandinavica (1981) 70: 623- 628
20. Umit E. Maureen B. **Chlamydia pneumoniae Infection in Patients with Cystic Fibrosis**. Clinical Infectious Diseases (1996) 22:819-823
21. Veber Olesen H. Lars N. **Viral and Atypical Infections in Outpatient Pediatric Cystic Fibrosis Clinic**. Pediatric Pulmonology (2006) 41: 1197-1204
22. Busquets N.P. Baroni M.R. Ochoteco M.C. **Aislamientos bacterianos de muestras respiratorias de pacientes pediátricos con fibrosis quística y su distribución por edades**. Revista Argentina de Microbiología (2013) 45: 44-49