



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad De Medicina

División de Posgrado

Instituto Mexicano del Seguro Social
Centro Médico Nacional La Raza
Hospital General Dr. Gaudencio González Garza

PATRONES MICROBIOLÓGICOS EN LA VÍA AÉREA DE PACIENTES CON
FIBROSIS QUÍSTICA ATENDIDOS EN CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

T E S I S

para obtener el título de especialista en

PEDIATRIA

PRESENTA

DRA. MITZI VIANNEY ARIZPE ROJO¹

TUTOR

DRA. ADRIANA DEL CARMEN LUNA CASTAÑEDA²

ASESOR METODOLÓGICO

DRA. ABRIL ADRIANA ARELLANO LLAMAS³

1. Médico Residente de la especialidad de Pediatría, UMAE Hospital General Centro Médico Nacional La Raza
2. Neumólogo investigador, médico adscrito al servicio de Neumología Pediátrica
3. Endocrinólogo investigador, médico adscrito al servicio de Endocrinología Pediátrica



Ciudad Universitaria, Cd. Mx.

2017

Dirección: Avenida Vallejo y Avenida Jacarandas S/N, Colonia La Raza, Delegación Azcapotzalco, México, Distrito Federal. E-mail: mitziv.arizpe@gmail.com



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.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCION DE PRESTACIONES MEDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en salud

DRA. MARIA TERESA RAMOS CERVANTES
DIRECTORA DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD
Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”
Centro Médico Nacional “La Raza”

DRA. ADRIANA DEL CARMEN LUNA CASTAÑEDA
ASESOR DE TESIS

DRA. ABRIL ADRIANA ARELLANO LLAMAS
ASESOR METODOLOGICO

DRA. MITZI VIANNEY ARIZPE ROJO
RESIDENTE DE 3° AÑO DEL
CURSO DE ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA

INDICE

1.	RESUMEN.....	4
2.	ANTECEDENTES.....	6
3.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	13
4.	JUSTIFICACIÓN.....	14
5.	OBJETIVOS.....	15
6.	MATERIAL Y METODOS.....	16
7.	DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	17
8.	TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	17
9.	ASPECTOS ETICOS.....	18
10.	DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO.....	19
11.	RESULTADOS.....	20
12.	DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	28
13.	CONCLUSIONES.....	31
14.	ANEXO.....	32
15.	BIBLIOGRAFÍA.....	33

PATRONES MICROBIOLÓGICOS EN LA VÍA AÉREA DE PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA ATENDIDOS EN CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

1. RESUMEN

Introducción: La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética de herencia autosómica recesiva cuyos criterios diagnósticos clásicos incluyen la elevación de los niveles de cloro en sudor, estudio genético, enfermedad pulmonar obstructiva crónica e insuficiencia pancreática exócrina

Dentro de la fisiopatología de la FQ, la infección juega un papel importante por la colonización e infección de la vía aérea, la vigilancia microbiológica se realiza mediante el cultivo de esputo mensual o bimensual así como en la exacerbación pulmonar.

En México se estima que existen alrededor de 400 casos nuevos cada año, sin embargo la prevalencia exacta se desconoce ya que no se tiene un registro nacional. Esta situación limita nuestro conocimiento acerca de la progresión de la enfermedad y los puntos clave en la mejoría de la atención médica, así como de la epidemiología de los patógenos y su evolución a través del tiempo.

Justificación: La información acerca de la microbiología es limitada en nuestro país, tampoco se cuenta con referencia acerca de los patrones de susceptibilidad, lo que permitiría crear protocolos de diagnóstico y tratamiento empíricos en base al grupo etario, lo que contribuiría a mejorar el tratamiento inicial.

Objetivos: Describir los microorganismos que colonizan e infectan la vía aérea en los pacientes con FQ que reciben atención médica en el servicio de Neumología Pediátrica del Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional La Raza.

Metodología: Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, analítico. En el servicio se vigila a 53 pacientes con diagnóstico confirmado de FQ. Se incluyeron todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

Se buscó en el sistema electrónico de laboratorio los resultados de los cultivos de los pacientes con diagnóstico de FQ incluidos en el estudio, se revisó el expediente clínico y electrónico.

Con respecto a la espirometría se buscó en el expediente los resultados del laboratorio de fisiología pulmonar para realizar la misma y relacionarla con el cultivo reciente y posteriormente se analizaron estadísticamente.

Resultados: Se documentaron los registros de 53 pacientes, de entre 2 y 17 años de edad, 10 pacientes se eliminaron ya que no se contaban con notas de consulta en el expediente clínico. De los 43 registros analizados el 49% corresponden al sexo femenino (n=21), la mediana de edad en la última consulta de 11 años (2 a 17 años).

PATRONES MICROBIOLÓGICOS EN LA VÍA AÉREA DE PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA ATENDIDOS EN CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

2. ANTECEDENTES

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética de herencia autosómica recesiva cuyos criterios diagnósticos clásicos se relacionan con la determinación de la elevación de los niveles de cloro en sudor, estudio genético, enfermedad pulmonar obstructiva crónica e insuficiencia pancreática exócrina.⁽²⁻⁸⁾

Hace más de 80 años, la fibrosis quística fue identificada como una enfermedad por Dorothy Andersen. En 1938, ella describió la FQ en el páncreas de 49 pacientes y el desorden fue asociado también con infecciones pulmonares.

En 1985 el gen responsable de la enfermedad fue localizado en el brazo largo del cromosoma 7, en 1989 se logró su aislamiento y caracterización, hasta el momento se han descrito más de 1700 mutaciones, siendo la más frecuente la delección del aminoácido fenilalanina en la posición D508. En nuestro país, Orozco ha descrito ésta mutación como la más frecuente en el 40.2% de los casos.^(7, 9-11)

El defecto funcional de la proteína reguladora de la conductancia transmembrana para la fibrosis quística (CFTR) altera el transporte de cloro y bicarbonato. Esta proteína regula el transporte aniónico y las vías de aclaramiento mucociliar^(3, 12-16)

La disfunción del canal de cloro en el epitelio respiratorio determina una alteración en las secreciones bronquiales aumentando la viscosidad y alterando la depuración mucociliar.

Las mutaciones más comunes sobre el gen que codifica la proteína CFTR se han clasificado en seis grandes grupos: Clase 1 con ausencia de la producción de la proteína, Clase 2 con defecto de procesamiento de la proteína, Clase 3 con defecto en la regulación del canal, Clase 4 con defecto en la conductancia, Clase 5 con alteración de empalme y Clase 6 alteración estructural en la membrana plasmática.^(6, 9, 17)

En el hospital General de la Raza se realiza búsqueda de cinco de las mutaciones más frecuentes. La mutación D508 es una mutación que provoca una alteración en el proceso post-transcripcional de la proteína, con una disminución del tráfico de la proteína madura desde el aparato de Golgi a la superficie celular.

En algunos países más desarrollados y con mayor prevalencia de la enfermedad el diagnóstico de la FQ se realiza mediante el tamiz neonatal, algunos de los métodos utilizados incluyen Tripsinogeno Inmunoreactivo (ITR) combinado con análisis de mutación de ADN y prueba de la proteína asociada a pancreatitis (PAP).⁽¹⁷⁾ Sin embargo en países en vías de desarrollo el diagnóstico no es conocido en la mayoría de los casos hasta que la enfermedad se manifiesta de forma intensa con consecuencias sobre el funcionamiento pulmonar que empeoran el pronóstico.^(7, 18-21)

Las manifestaciones clínicas de la FQ dependen de la edad, siendo en la etapa perinatal las más comunes la obstrucción intestinal, la ictericia prolongada y enfermedad hemorrágica del recién nacido. En la etapa del lactante y la adolescencia las enfermedades respiratorias recurrentes, diarrea y retraso en el crecimiento son las características clínicas principales.^(3, 4, 12, 22-25)

Para realizar el diagnóstico el estándar de oro es la determinación cuantitativa de cloruros en secreción de sudor medido en dos ocasiones, los valores por arriba de 60mmol/L, se consideran anormales, aunque para su correcta realización y resultados válidos es importante que el procedimiento sea llevado a cabo con una metodología estandarizada, por un profesional con experiencia y en centros donde se efectuen un número adecuado de pruebas para obtener un buen control de calidad. Esta es la técnica que se utiliza en el Hospital General de La Raza para dar el diagnóstico ^(7, 26, 27)

La variabilidad de los síntomas y severidad en la progresión de la enfermedad, ha sido asociada a diferentes factores como: tipo de mutación genética, nivel socioeconómico, exposición a humo de cigarro, estado nutricional del paciente, infección por patógenos en la vía respiratoria, entre otros.^(22, 28-30)

Existen diversas escalas para la medición de la severidad de la enfermedad siendo la escala de Shwachman-Kulzycki la más utilizada y conocida, ya que además

de los parámetros clínicos toma en cuenta estudios de imagen como la radiografía de tórax, basándose en la escala de Brasfield. La tomografía computada de alta resolución también es útil para identificar con mayor precisión las áreas de afección local.

La infección endobronquial con los microorganismos característicos induce a un proceso inflamatorio persistente y no controlado, se desencadena un círculo vicioso que contribuye a la tríada de la enfermedad: obstrucción bronquial-inflamación-infección.

La colonización de la vía aérea por diversos microorganismos puede progresar al estado de infección, la vigilancia microbiológica se realiza mediante el cultivo de esputo mensual, así como la realización del mismo en la exacerbación pulmonar. Durante los primeros años de vida es característica la presencia de *S. aureus*, posteriormente casi todos los pacientes presentan colonización por *P. aeruginosa*, que se asocia a un deterioro progresivo e irreversible de la función pulmonar reflejado en las pruebas de función pulmonar.

La infección se define como un cultivo positivo con más de 100, 000 UFC y/o la presencia de signos o síntomas a la exploración física.

El deterioro de la función pulmonar se determina por la disminución del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF₁) en la espirometría y por la alteración de los gases sanguíneos con disminución de la presión arterial de oxígeno y el aumento de la presión arterial de dióxido de carbono. (28, 31-34)

En los últimos años se ha producido un interés por los pacientes con bronquiectasias, incluidos en este grupo los pacientes con FQ, en los cuales se ha debatido el papel que ejercen los microorganismos en el deterioro de su función pulmonar.

La hipótesis principal de cómo las infecciones pulmonares en pacientes con FQ existen se explica –por la alteración del aclaramiento mucociliar condicionado por la hidratación anormal de la superficie de la vía aérea; sin embargo se ha encontrado que tan sólo la alteración de hidratación de la vía aérea no es suficiente para este

proceso. La proteína CFTR también conduce bicarbonato y la disfunción de esta proteína cambia el pH de la superficie de la vía aérea, en algunos modelos en animales se ha visto que la defensa contra las bacterias es altamente dependiente del pH y la alteración en el mismo resulta en modificación de la inmunidad innata reduciendo la función de péptidos antimicrobianos facilitando de esta manera la infección. (35, 36)

Por lo tanto, es posible que la disfunción en la proteína CFTR resulte en múltiples consecuencias como en la disminución de la hidratación y aclaramiento mucociliar, disfunción del moco y de la inmunidad innata; así la predisposición a inflamación celular intrínseca. (17, 35, 36)

La infección pulmonar en la FQ tiene características particulares y únicas. En primer lugar, es producida por bacterias circunscriptas a una localización bronquial intraluminal; la infección alveolar ocurre raramente, en general hacia el final de la enfermedad. Aunque la carga bacteriana es extraordinariamente alta, las infecciones sistémicas ocurren escasamente.

La relación entre el desarrollo de la enfermedad pulmonar y la presencia habitual de las bacterias características de la enfermedad, no ha sido totalmente aclarada, proponiéndose diversos factores inherentes al CFTR.

Diversos estudios demuestran que la inflamación se relaciona con la infección, por ejemplo; Dakin y cols. estudiaron los efectos de la inflamación en 22 niños menores de 4 años, en los cuales se midieron parámetros clínicos, PFP y marcadores de inflamación, demostrando que la concentración de neutrófilos e IL-8 era proporcional al número de bacterias en el lavado broncoalveolar. Con una relación inversa entre la compliance pulmonar y el recuento de neutrófilos y una relación directa entre hiperinsuflación pulmonar y el recuento de neutrófilos o concentración de IL-8, lo que demuestra el impacto clínico de la inflamación e infección sobre la infección pulmonar.

En Australia, Pillarisetti y cols. demostraron que la infección y colonización temprana en niños con FQ resulta en disminución de la función pulmonar a largo plazo, es por esto que en países que cuentan con un registro nacional de pacientes

con FQ la prevalencia de patógenos asociados ha sido estudiada ampliamente; se ha reportado el inicio de colonización en pacientes con FQ desde edades tempranas, iniciando con *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae*. En adolescentes y adultos aumenta la prevalencia de *P. aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, especies de *Aspergillus* y micobacterias no tuberculosas, mientras que desciende la de *S. aureus* y de *Haemophilus spp.* (35, 36)

Dentro de las características microbiológicas de las bacterias con mayor importancia por su grado de frecuencia y afección a nivel pulmonar tenemos:

- a) *Pseudomonas aeruginosa*: Bacteria gram negativa oxidasa positiva, que se considera un patógeno oportunista. Se encuentra dentro de las principales causas de exacerbación pulmonar siendo objeto de múltiples investigaciones para dirigir los tratamientos para su erradicación. (37, 38)

En condiciones normales la *P. aeruginosa* en su fase inicial de infección se adhiere a la superficie mucosa a través del primer dominio de la proteína CTRF que actúa como receptor para ésta, lo que conlleva a la internalización de la bacteria y destrucción posterior de las células epiteliales por apoptosis. (39)

Caso contrario en los pacientes con FQ en los que existe la mutación en la proteína CFTR, no existe receptor para la internalización del microorganismo, por lo que la bacteria permanece en el epitelio respiratorio. (39)

Durante la infección crónica la bacteria cambia de manera muy importante, se considera que tiene la capacidad de hipermutabilidad. Ya que se propone que puede perder cadenas de polisacáridos, cambiar el flagelo, con lo cual se da la producción de alginato, que le confiere la capacidad de resistencia a la eliminación por los neutrófilos y contribuye a la producción de biofilm, que se considera de los principales mecanismos de defensa de la bacteria. (30, 40, 41)

Diversos estudios entre los que destacan los de Davies G; Emerson J. y Bjarnsholt T. entre otros, quienes han estudiado la relación entre la

infección crónica por *P. aeruginosa* y el declive gradual de la función respiratoria. Ellos encontraron que la bacteria produce reclutamiento y activación de neutrófilos en exceso, así como liberación de enzimas hidrolíticas incluyendo proteasas, elastasas, lipasa, fosfolipasa, fosfatasa alcalina y sulfatasa de mucina que alteran la estructura de la vía respiratoria, concluyendo que la función respiratoria es directamente afectada por las infecciones y cambios estructurales en el epitelio respiratorio. (37, 38, 40, 42)

- b) *Staphylococcus aureus*: Es una bacteria inmóvil, aeróbico o anaeróbico facultativo, Gram positivo, dispuesto en racimos, alojado en la nariz y en la piel del 10% de los individuos sanos. Su peculiar asociación en pacientes con FQ ha sido atribuída a su alto contenido de electrolitos en el moco, a la composición de los lípidos en las secreciones y a la presencia o ausencia in vivo de los polisacáridos capsulares.

La CFF reporta que la incidencia ha incrementado desde 21.7% hasta 33.2% en un periodo de 10 años; el incremento más significativo fue en la población pediátrica de 6 a 10 años de 39.5% a 63%.⁽³⁶⁾

Durante los primeros años de vida es frecuente que la infección sea intermitente, aunque es posible la presentación de la infección en forma crónica. En general el agente causal pertenece a cepas meticilino-sensibles, según el grado de exposición al medio hospitalario puede desencadenar exacerbaciones e infección posterior con *S. aureus* meticilino-resistente. Wong, J. y cols describieron la asociación entre la infección por esta bacteria con efectos adversos en el crecimiento de los pacientes, la función pulmonar determinada por el VEF 1 y la estructura pulmonar.⁽⁴³⁻⁴⁵⁾

- c) *Burkholderia cepacia*: Es una bacteria gram negativa, multirresistente, aerobia y productora de catalasa, que se encuentra en el suelo y vegetales. La prevalencia de esta bacteria en los pacientes con FQ ha aumentado en la mayoría de los centros del mundo.

La infección por *B. cepacia* se asocia fuertemente con mayor morbimortalidad, deterioro rápido y progresivo de la función pulmonar.

En la actualidad se ha demostrado que no se trata de una especie única, sino de un conjunto de organismos relacionados entre sí. El desarrollo de resistencia a los antibióticos es rápido y aún más temprana que la de *P. aeruginosa*. Una vez establecida la colonización por cepas resistentes es imposible erradicarla. Es resistente a la colistina, por lo que el aislamiento de un bacilo-Gram negativo no sensible debe orientar a su búsqueda. ⁽²⁹⁾

C) Otros patógenos: Con menor frecuencia y dependiendo de múltiples factores, especialmente la indicación de antibióticos, aparecen otras bacterias, algunas de ellas resistentes a los antibióticos habituales. Es el caso de *Achromobacter xylosoxidans* y *Stenotrophomonas maltophilia*. Los hongos, especialmente *Candida* y *Aspergillus fumigatus* y las micobacterias no tuberculosas también son halladas con una frecuencia creciente en niños y adultos. ⁽⁴⁶⁾

En nuestra población existen pocos estudios que determinen los microorganismos más frecuentes en la vía aérea de pacientes con FQ, sin embargo en los que se han descrito como el estudio realizado en el Hospital Infantil de México por Lezana y colaboradores, observaron que *Pseudomonas aeruginosa* era el microorganismo con mayor prevalencia hasta en el 68.8% en su población a partir de los 121 meses, lo que sobrepasa de lo que ha sido descrito en la literatura internacional. Es por eso nuestro propósito determinar los microorganismos más frecuentes que colonizan e infectan la vía aérea de nuestra población y la relación con la disminución de la función pulmonar.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son los agentes microbiológicos encontrados por cultivo de secreción de la vía aérea de pacientes con FQ que reciben atención médica en el servicio de Neumología Pediátrica del Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional La Raza?

¿Existe asociación entre la colonización por los distintos patógenos con la función pulmonar en los pacientes con FQ que reciben atención médica en el servicio de Neumología Pediátrica del Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional La Raza?

4. JUSTIFICACIÓN

La prevalencia de los patógenos de la vía aérea de los pacientes con FQ ha sido ampliamente estudiada en países que cuentan con un registro nacional para pacientes con FQ, como los Estados Unidos, Canadá y algunos países de Europa.^(18, 36)

En México no se cuenta con un registro nacional de los pacientes con FQ, pero se estima que existen alrededor de 400 casos nuevos cada año. Esta situación limita nuestro conocimiento acerca de la progresión de la enfermedad y los puntos clave que podrían generar una mejoría de la atención médica, así como de la epidemiología de los patógenos y su evolución a través del tiempo.⁽⁴⁶⁾

La información acerca de la microbiología de la vía aérea de los pacientes con FQ es limitada en nuestro país, tampoco se cuenta con referencia acerca de los patrones de susceptibilidad, lo que permitiría crear protocolos de diagnóstico y tratamiento en base al grupo etario, lo que contribuiría a mejorar la expectativa de vida de nuestros pacientes, que en la actualidad según registros oscila alrededor de los 17 años, a diferencia de EUA en los que la sobrevida se calcula aproximadamente en 40 años.⁽¹⁶⁾

En base a lo anterior es necesario se conozca la microbiología de la vía aérea de los pacientes con FQ.

5. OBJETIVOS

GENERAL

- a) Describir los microorganismos que colonizan e infectan la vía aérea en los pacientes con FQ que reciben atención médica en el servicio de Neumología Pediátrica del Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional La Raza.

ESPECÍFICOS:

- b) Conocer si existe asociación entre la infección por los distintos patógenos con la función pulmonar en los pacientes con FQ que reciben atención médica en el servicio de Neumología Pediátrica del Instituto Mexicano del Seguro Social Centro Médico Nacional La Raza.

6. MATERIAL Y METODOS

TIPO DE DISEÑO:

Estudio retrospectivo, transversal, analítico.

LUGAR DONDE SE REALIZÓ EL ESTUDIO:

Departamento de Neumología del Hospital General de Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, hospital de tercer nivel de atención con área de influencia en la zona norte del Distrito Federal, Estado de México, Quintana Roo, Yucatán, Hidalgo.

UNIVERSO DEL ESTUDIO:

Pacientes con diagnóstico confirmado de fibrosis quística (cuadro clínico compatible y dos determinaciones de cloruros en sudor > de 60 mEq por método de iontoforesis de pilocarpina) en seguimiento en la consulta externa del servicio de Neumología de la UMAE Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza, IMSS

CRITERIOS DE SELECCIÓN

a) CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes en edad pediátrica (1 mes a <16 años)
- De cualquier sexo
- Con diagnóstico confirmado de fibrosis quística (cuadro clínico compatible y dos determinaciones de cloruros en sudor > de 60 mEq por método de iontoforesis de pilocarpina)

b) CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Expediente incompleto.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad
UNIVERSALES				
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta el ingreso al estudio.	Se calculará mediante la fecha de nacimiento y el momento del estudio	Cuantitativa continua	Años
Género	Condición biológica que define al ser humano en hombre o mujer, evaluado por su aspecto externo (fenotípico).	Se considerará lo consignado en el expediente, que debe corresponder con el fenotipo	Cualitativa	Hombre o mujer.
Estado nutricional	Es la resultante final del balance entre ingesta y requerimiento de nutrientes, cuya alteración conlleva a dos extremos: desnutrición y obesidad.	Es el resultado del IMC de acuerdo a gráficas de CDC.	Cualitativa	Normal: P 25-50 Riesgo nutricional: 15-24 Desnutrición: <15
Aislamiento bacteriano	Identificación de una cepa bacteriana mediante cultivo de esputo o lavado broncoalveolar	Crecimiento bacteriano en cultivo de esputo o lavado broncoalveolar	Nominal	Nombre de la bacteria específica y estado de infección o colonización
Espirometría (VEF ₁ , CVF)	Maniobra en la cual se cuantifica, entre otras cosas, mediante una maniobra de expiración forzada, la máxima cantidad de aire que se puede expulsar a partir de una inspiración máxima y haciendo un esfuerzo máximo (capacidad vital forzada: CVF), así como la cantidad de aire que se expulsa en el primer segundo (volumen espiratorio forzado en un segundo, VEF ₁)	Se determina mediante un espirómetro pidiendo al paciente que realice la maniobra de medición de volumen corriente, inspiración forzada seguida de una expiración forzada para medir volúmenes y capacidades realizadas al momento del estudio	Cualitativa	Normal > 80% Leve <80% Moderado 60-69% Moderadamente grave 50-59% Grave 35-49% Muy grave <35%

7. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Por conveniencia. En el servicio se cuenta con 53 niños con diagnóstico confirmado de FQ. Se incluyeron todos los pacientes que cumplan con criterios.

8. ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio se apega al Manual de Buenas Prácticas Clínicas y se inscribió dentro de la Normativa en relación a la investigación en seres humanos de la Coordinación de Investigación en Salud, así como a las disposiciones contenidas en el Código Sanitario en materia de Investigación, acordes a la Declaración de Helsinki y a sus adecuaciones posteriores (Hong Kong y Tokio).

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, artículo 17: se considera riesgo mínimo.

Todos los estudios de laboratorio o gabinete que se emplean en este protocolo son los que se solicitan acorde a las Guías clínicas del manejo integral del paciente con FQ.

El estudio fue aprobado por el comité de ética número 1302, con número de folio: F-2017-1302-63.

9. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Se recabaron los expedientes electrónicos y clínicos de los pacientes con diagnóstico confirmado de FQ. Se determinó que reunieran los criterios de inclusión.

Se buscó en el sistema electrónico de laboratorio todos los cultivos de los pacientes con diagnóstico de FQ incluidos en el estudio, buscando el antibiograma y la susceptibilidad del microorganismo a los antibióticos.

Se revisó el expediente clínico y electrónico para conocer las variables de interés del estudio, de igual manera se buscará en las notas clínicas de la consulta externa los datos de exacerbación pulmonar que no requirieron hospitalización.

Se revisaron en el expediente clínico las espirometrías previas para el resto de las asociaciones.

Se realizó una base de datos codificada respecto los datos personales de los pacientes para efectuar el análisis de datos.

10.RESULTADOS

En el servicio de Neumología Pediátrica de Centro Médico Nacional La Raza se encontraron activos a 53 pacientes con diagnóstico de Fibrosis quística de ellos hubo que eliminar a 10 casos ya que no contaban con registros en el expediente clínico . De los 43 pacientes el 49% fueron mujeres (n=21), la mediana de edad en la última consulta fue de 11 años (2-17).

La muestra estuvo representada principalmente por mayores de 5 años al momento de la última consulta. La edad mediana de diagnóstico fue de 2 años (0.5-14)

En la mayoría de los casos no se cuenta con estudio genético dentro del expediente clínico (53%). De los expedientes en los que se identificó el estudio genético (n=20) en cinco casos no hubo identificación de la mutación (se buscan sólo cinco intencionadamente), el 55% (11 de 20 casos) se encontró con mutación DF508, 2 pacientes se encontraron con la mutación DF508/W1228X, 1 paciente se encontró con DF508/SF542N, 1 paciente con la mutación R1162X, 7.

Se cuenta con espirometría reciente (ultimo año) de 30 de los pacientes (69% del total de casos analizados), encontrándose que el 50% (n=15) fue reportada como normal, 13.3% (n=4) reportada con obstrucción leve, 16.1% (n=5) reportada con obstrucción moderada, 6.6% (n=2) reportada con obstrucción moderadamente grave, 10% (n=3) con obstrucción grave, 3.3% (n=1) con obstrucción muy grave correspondiente al valor del FEV1.

En cuanto al estado nutricional de los pacientes, encontramos que el 53.5% (n=23) de ellos tiene un estado nutricional normal, el 9.3% (n=4) de los pacientes se encuentra en riesgo nutricional y el 32.6% (n=14) de los pacientes se encuentra en desnutrición. Encontramos uno de los pacientes con sobrepeso y otro con obesidad, en estos pacientes no se cuenta con estudio genético, y la edad de diagnóstico fue a los 6 y 5 meses de edad respectivamente.

Tabla 1		
Características demográficas y clínicas de los pacientes		
	No.	Porcentaje
Características		
Número de pacientes	43	
Mujeres, número (%)	21	(49)
Edad al diagnóstico (años)		
Mediana	2.0	
Rango	0.05-14	
Edad última consulta (años)		
Mediana	11	
Rango	2-17	
Número de pacientes por edad al dx		
<2	28	
2-5	15	
Número de pacientes por edad en última consulta		
<2	3	
2 a 5	11	
5-10	29	
FEV1¹		
Número de espirometrías	30	
Normal (%)	15	(50)
Leve (%)	4	(13.3)
Moderado (%)	5	(16.6)
Moderadamente grave (%)	2	(6.6)
Grave (%)	3	(10)
Muy grave (%)	1	(3.3)
Sin registro	1	(3.3)
Sin estudio genético en expediente	23	(53.5)
Genética n=20		
DF508	11	(55)
DF508 / S542N	1	(5)
R1162X	1	(5)
DF508 / W1228X	2	(10)
No se detectó mutación	5	(25)
Estado nutricional		
Normal	23	(53.5)
Riesgo nutricional	4	(9.3)
Desnutrición	14	(32.6)
Sobrepeso	1	(2.3)
Obesidad	1	(2.3)

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes con diagnóstico de FQ atendidos en Centro Médico Nacional La Raza en el servicio de Neumología Pediátrica. (1) Volumen Espiratorio Forzado al primer segundo

Se analizó la prevalencia de cada microorganismo en el cultivo del último año y prevalencia acumulada de infecciones causadas por microorganismos en la vía aérea de pacientes con diagnóstico de FQ.

En cuanto a la prevalencia del último cultivo se encontró que *Staphylococcus Aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* fueron las que se encontraron en mayor número en el 11.1% (n=4) y 25% (n=9) según corresponde y en el 2.8% (n=1) se encontró *Enterococcus Faecium*, en el mismo número de pacientes se encontró *Escherichia coli*.

El 47.2 % (n=17) de los pacientes tuvo reporte de cultivo de expectoración con flora normal. En 7 de los pacientes que corresponde al 16.2% de los pacientes no se encontró cultivo como reciente.

Dentro de la prevalencia acumulada de infección se reporta mayor prevalencia por *Staphylococcus Aureus* en el 39.5% (n=17), en segundo lugar se reporta en el 37.2 % (n=16) de los casos infección por *Pseudomonas aeruginosa*, en tercer lugar se encuentra *Corynebacterium* causando infección en el 7% (n=3) de los casos. *Streptococcus B Hemolyticus no A no B* se reportó en el 5% de los casos. *Escherichia Coli* se encontró en el 4.7% de los casos. *Candida Albicans* y el resto de los microorganismos se reportaron con una prevalencia acumulada en el expediente en el 2.3% (n=1) cada uno de ellos.

Tabla 2				
Prevalencia de microorganismos causantes de infección en la vía aérea de pacientes con fibrosis quística				
Microorganismo	Prevalencia del último cultivo		Prevalencia acumulada en el expediente	
	Absoluta	%	Absoluta	%
Bacteria				
<i>Staphylococcus Aureus</i>	4	11.1	17	39.5
<i>Pseudomonas Aeruginosa</i>	9	25	16	37.2
<i>Corynebacterium sp</i>	0	0	3	7
<i>Escherichia Coli</i>	1	2.8	2	4.7
<i>Streptococcus B Hemolyticus no A no B</i>	0	0	2	5
<i>Klebisella Pneumoniae</i>	0	0	1	2.3
<i>Enterococcus Faecium</i>	1	2.8	1	2.3
<i>Branhamella catarrhalis</i>	0	0	1	2.3
<i>Achromobacter Xyloxidans</i>	0	0	1	2.3
<i>Streptococcus Viridans</i>	0	0	1	2.3
<i>Haemophilus haemolyticus</i>	0	0	1	2.3
Levadura				
<i>Candida Albicans</i>	1	2.8	1	2.3
Hongos filamentosos				
<i>Aspergilosis broncopulmonar</i>	0	0	1	2.3
Sin cultivo	7	16.2		

Tabla 2. Prevalencia de microorganismos causantes de infección en la vía aérea de pacientes con fibrosis quística atendidos en Centro Médico Nacional La Raza en el servicio de Neumología Pediátrica

Así mismo se analizó la prevalencia de la colonización de la vía aérea tanto del cultivo del último año, como el acumulado en el expediente de pacientes incluidos en el estudio, reportándose únicamente colonización por *Staphylococcus Aureus* en el 6% (n=2) de los casos y *Candida albicans* en 3% (n=1) en la prevalencia puntual se reporta *S. Aureus* en 7% (n=3), *Candida albicans* 9.3% (n=4) y *Haemophilus influenza* 2.3% (n=1) , en cuanto al resto de los microorganismos no encontramos colonización en la vía aérea de los pacientes.

Tabla 3				
Prevalencia de microorganismos causantes de colonización en la vía aérea de pacientes con fibrosis quística				
Microorganismo	Prevalencia en el último cultivo		Prevalencia acumulada en el expediente	
	Absoluta	%	Absoluta	%
Bacteria				
<i>Staphylococcus aureus</i>	2	6	3	7
<i>Haemophilus Influenzae</i>	0	0	1	2.3
Levadura				
<i>Candida albicans</i>	1	3	4	9.3

Tabla 3. Prevalencia de microorganismos causantes de colonización en la vía aérea de pacientes con fibrosis quística atendidos en Centro Médico Nacional La Raza en el servicio de Neumología Pediátrica

Se analizó la frecuencia de cada microorganismo por grupo de edad, el mayor número de infecciones por *S. Aureus* y *Pseudomonas aeruginosa* se observó en el grupo de 11 a 17 años reportados en el último cultivo, en cuanto a la frecuencia acumulada en el expediente se observa que la bacteria causante de mayor número de infecciones fue *Pseudomonas aeruginosa*, con el mayor número de casos en el grupo de pacientes de mayor edad.

Tabla 4						
Frecuencia de microorganismos causantes de infección por grupo de edad en pacientes con Fibrosis quística						
Microorganismo	Frecuencia de infección en último cultivo por grupo de edad			Frecuencia de infección en todos los cultivos observados en el expediente		
	2-5	6-10	11-17	2-5	6-10	11-17
Bacteria						
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	1 (25)	3 (75)	3	3	11
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	1 (11.11)	2 (22.22)	6 (66.66)	1	2	13
<i>Corynebacterium sp.</i>	0	0	0	0	2	1
<i>E.coli</i>	0	1 (100)	0	2	0	0
<i>Streptococcus b hemolitico no a no b</i>				0	2	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1 (100)	0	0	1	0	0
<i>Enterococcus faecium</i>	0	0	1 (100)	0	0	1
<i>B. Catharralis</i>	0	0	0	0	1	0
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	0	0	0	0	0	1
<i>Staphylococcus viridans</i>	0	0	0	0	0	1
<i>Haemophilus haemollitycus</i>	0	0	0	0	0	1
Levadura						
<i>Candida albicans</i>	0	0	1 (100)	0	0	2
Hongos filamentosos						
<i>Aspergilosis broncopulmonar</i>	0	0	1 (100)	0	0	1

Tabla 4. Frecuencia de microorganismos causantes de infección en la vía aérea de pacientes con fibrosis quística atendidos en Centro Médico Nacional La Raza en el servicio de Neumología Pediátrica.

Se analizó la frecuencia absoluta de cada microorganismo en relación al resultado de la espirometría, se clasificó en normal y anormal (Obstrucción leve, moderado, moderadamente grave, grave y muy grave) y se describió la relación que existe en cuanto a la infección de cada microorganismo y la disminución de la función pulmonar, la cual se analizó por medio de espirometría y se clasificó de acuerdo al valor de VEF1.

Tabla 5.
Frecuencia de microorganismos en el último cultivo en relación con resultado de espirometría clasificadas de acuerdo al VEF1

	Espirometría		
	Normal	Anormal	Sin espirometría
Bacteria			
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	5	1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	4	2
<i>Corynebacterium Sp.</i>	0	0	0
<i>Streptococcus B Hemolyticus No A No B</i>	0	0	0
<i>B. catharralis</i>	0	0	0
<i>Achromobacter xylosoxidans</i>	0	0	0
<i>Streptococcus viridans</i>	0	0	0
<i>Haemophilus haemollitycus</i>	0	0	0
<i>Enterobacter faecium</i>	0	0	1
<i>Escherichia coli</i>	0	0	1
Levadura			
<i>Candida albicans</i>	0	0	0
Hongos filamentosos			
<i>Aspergilosis broncopulmonar</i>	0	0	0
Flora normal	8	4	5
CHI p 0.042			

Tabla 5. Frecuencia de microorganismos en relación con el resultado de espirometría de los pacientes atendidos en Centro Médico Nacional La Raza en el servicio de Neumología Pediátrica.

Se analizó la relación que existe entre la infección por los principales microorganismos que infectan la vía aérea de los pacientes y la disminución de la función pulmonar clasificada por medio de las espirometrías realizadas, se clasificó de acuerdo al VEF1, los datos se analizaron por medio de la prueba estadística de Chi cuadrada y se encontró que existe un valor p 0.042.

Se analizó el número de espirometrías que tienen los pacientes por grupo de edad, en el grupo de menores de 5 años, únicamente se cuenta con una espirometría debido a las maniobras que tienen que realizar los pacientes, esta va incrementando conforme la edad es mayor, sin embargo aún no se alcanza el número ideal de espirometrías de los pacientes para la evaluación de la enfermedad, el 30% de los pacientes no cuentan con estudio para evaluación de la enfermedad reciente.

Tabla 6. Número de espirometrías por grupo de edad en pacientes con FQ			
	Espirometría		
	Normal	Anormal	Sin espirometría
Grupo de edad			
Menores de 5 años	1	0	2
6 a 10 años	5	2	4
11 a 17 años	9	13	7

Tabla 6. Número de espirometrías por grupo de edad en pacientes con FQ atendidos en CMN La Raza.

11. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

El presente estudio incluyó todos los pacientes con diagnóstico de FQ en Centro Médico Nacional La Raza el cual es un hospital de referencia nacional, se incluyeron 53 pacientes, sin embargo 10 de ellos se eliminaron ya que no tuvieron seguimiento en la unidad y no se encontró información dentro del expediente clínico. Dos de los pacientes fallecieron durante el último año pero se encontraron todos los datos de los dos pacientes por lo que se decidieron incluir dentro del estudio.

En nuestro estudio se incluyeron pacientes entre 2 y 17 años, con una mediana de edad en 11 años, lo que difiere de estudios similares realizados en otros centros como el que se realizó en España ⁽³⁶⁾ en el cual se incluyeron pacientes adultos y niños de diferentes centros, como media de edad 21, con un número de pacientes significativamente mayor. La distribución por géneros fue similar, en nuestro estudio con un 49% de mujeres y en el estudio anterior con 53% de mujeres.

La edad mediana de diagnóstico fue de 2 años, cuando los pacientes cursan con manifestaciones floridas de la enfermedad se ha descrito que el tamizaje neonatal es la opción más adecuada para la detección temprana de la enfermedad, lo cual mejoraría el pronóstico de nuestros pacientes.

La mutación que con más frecuencia se describió fue la DF508 ampliamente conocida y descrita por Lezana y Orozco en el 70% de la población con FQ, en nuestro estudio la frecuencia fue del 55% por ciento, cabe señalar que una parte importante de los pacientes (53%) no cuentan con determinación de la mutación genética. Otra limitante es que en nuestra unidad se realiza únicamente la búsqueda de las 5 mutaciones más frecuentes de las más de 1700 conocidas.

Se describieron las mutaciones DF508, S542N, R1162X y W1228 las cuales están relacionadas con insuficiencia pancreática. ⁽⁷⁾

La vigilancia microbiológica observada en los expediente es escasa, ya que para el último año, sólo hubo registro de 30 cultivos, diferente a los que se sugiere en las guías internacionales de seguimiento. En la mayor parte de los casos el seguimiento

se perdía por los pacientes ya que no acudían a consultas y a estudios microbiológicos. En algunos otros casos los cultivos de expectoración no fueron indicados por el médico tratante.

De la vigilancia microbiológica observada, se encontró que *Pseudomonas aeruginosa* fue la bacteria con más prevalencia en cuanto a infecciones, la cual es similar al estudio realizado en España, lo que nos orienta a que los microorganismos que causan infección de la vía aérea es similar en los diferentes países.

El principal microorganismo que colonizó la vía aérea fue *S. aureus* en nuestra población, se encontró una prevalencia baja en colonización de la vía aérea y mucho mayor en infecciones las cuales ameritaron tratamiento.

Se observó que la infección por *S. aureus* es mayor en el grupo de 11 a 17 años siendo similar la frecuencia de *P. aeruginosa* conforme la edad se incrementa, esto difiere conforme al estudio realizado en España ya que encontraron una frecuencia mayor de *S. aureus* en menores de 5 años, incrementando la frecuencia de *Pseudomonas aeruginosa*, conforme avanza la edad esta situación ha sido descrita que se da por el uso temprano de antibióticos para erradicación de *S. aureus* la cual produce colonización e infección posterior por microorganismos Gram negativos. En nuestro estudio encontramos que entre menor sea el paciente el número de cultivos es menor y tal vez ésta sea la causa por la cual la incidencia de *S. aureus* no es tan alta como la esperada.

Aunque no observamos una relación estadísticamente significativa entre la infección por *S. aureus* y el decremento de la función pulmonar como el que ha sido observado en otros centros, cabe señalar que la muestra con la que se realizó el estudio es limitada únicamente a 43 pacientes y de estos solamente se observó infección en dos pacientes para el último cultivo, concomitante a la espirometría analizada, por lo que no se descarta la asociación.

En nuestro estudio se encontraron puntos de oportunidad para el servicio que podrían mejorar el diagnóstico genético de los pacientes con FQ, para mejorar la vigilancia microbiológica y así mejorar el pronóstico.

Las observaciones encontradas son de interés principal para nuestra unidad, dentro de las que destacan, la realización del esfuerzo financiero para estudiar la mutación de los pacientes que aún no han sido analizados y para extender la búsqueda de mutaciones en los sujetos en los que no se encontró ninguna de las cinco analizadas. Desarrollar una guía de práctica local que se ajuste a las posibilidades del servicio para lograr que la mayoría de los pacientes cuenten con espirometría y vigilancia microbiológica en forma sistematizada. Desarrollar una base de datos completa del seguimiento de los pacientes, para tener información de la cual se puedan encontrar otras oportunidades de mejora en el servicio.

12. CONCLUSIONES

El 49% de los pacientes atendidos con diagnóstico de FQ en el servicio de Neumología Pediátrica de Centro Médico Nacional La Raza son mujeres.

La edad media de los pacientes en vigilancia en la consulta externa es de 11 años. La edad media del diagnóstico en nuestra unidad es a los 3.8 años. La prevalencia de FQ es mayor en el grupo de 11 a 17 años. El 56% de los pacientes con análisis de la mutación, tiene la mutación más frecuentemente descrita la cual es la DF508. Sin embargo el 53% de los pacientes aún no cuenta con estudio genético el cual es importante para valorar la severidad y el pronóstico de la enfermedad.

El 50% de los pacientes tiene una espirometría reportada como normal, el resto de los pacientes fueron reportados con espirometrías anormales desde obstrucción leve hasta muy grave.

No se pudo determinar la susceptibilidad de cada microorganismos a antibióticos ya que gran parte de los cultivos no fueron reportados por el laboratorio clínico con antibiograma.

Aunque no se confirmó estadísticamente la relación que existe entre la infección por ciertas bacterias patógenas como *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* no se descarta la asociación ya que la muestra fue estadísticamente limitada.

Los pacientes con diagnóstico de FQ requieren seguimiento estrecho y erradicación de las infecciones causadas por los distintos microorganismos para evitar el deterioro de la función pulmonar y mejorar el pronóstico a largo plazo.

13. ANEXO 1
HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.
CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL
"DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"
DEPARTAMENTO DE NEUMOLOGÍA

FIBROSIS QUISTICA

NOMBRE: _____ F. NAC: _____ F. ULT VISITA: _____ FECHA: _____
EDAD: _____ EDAD DX: _____ SEXO: _____
NO. AFILIACION: _____
PESO: _____ TALLA: _____ IMC: _____

CULTIVO DE EXPECTORACIÓN

FECHA: _____
GERMEN AISLADO: _____
NO DE UNIDADES FORMADORAS DE COLONIAS: _____
RESIEMBRA: SI _____ NO _____ # _____
SENSIBILIDAD: _____
TRATAMIENTO ANITBIÓTICO: _____
CULTIVOS PREVIOS:

ESPIROMETRÍA

FECHA: _____
CALIDAD DE ESPIROMETRÍA: _____
PREBRONCODILATADOR: FEV1/ FVC: _____ FEV1: _____ FVC: _____
POSBRONCODILATADOR: FEV1/ FVC: _____ FEV1: _____ FVC: _____
DIAGNÓSTICO POR ESPIROMETRÍA:

15. BIBLIOGRAFIA

1. Keller F, Kernen Y, Ranganathan SC, Hafen GM. Pulmonary Exacerbation Score in Cystic Fibrosis Patients: Reliability and Validity Testing. *Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology*. 2015;28(3):172-6.
2. Astudillo P. Historia de la Fibrosis Quística. 2010;5:2-3.
3. Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 2005;352(19):1992-2001.
4. Salvatore D, Buzzetti R, Baldo E, Forneris MP, Lucidi V, Manunza D, et al. An overview of international literature from cystic fibrosis registries. Part 3. Disease incidence, genotype/phenotype correlation, microbiology, pregnancy, clinical complications, lung transplantation, and miscellanea. *J Cyst Fibros*. 2011;10(2):71-85.
5. Ratjen F, Döring G. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2003;361(9358):681-9.
6. Lay-Son G. Genética y fibrosis quística: Desde el gen CFTR a los factores modificadores. *Neum Ped*. 2010;5(1):4 - 9.
7. Lezana J, editor. Fibrosis Quística. Guías para el diagnóstico y tratamiento. Segunda ed. México, D.F.: Intersistemas; 2015.
8. Orozco L, Chávez M, Saldaña Y, Velázquez R, Carnevale A, González-del Angel A, et al. [Cystic fibrosis: molecular update and clinical implications]. *Rev Invest Clin*. 2006;58(2):139-52.
9. Yokoyama E, Lezana JL, Viguera-Villaseñor RM, Rojas-Castañeda J, Saldaña-Álvarez Y, Orozco L, et al. [Genotype-phenotype correlation in a sample of Mexican patients with cystic fibrosis]. *Rev Invest Clin*. 2013;65(6):491-9.
10. Orozco L, Salcedo M, Lezana JL, Chávez M, Valdez H, Moreno M, et al. Frequency of delta F508 in a Mexican sample of cystic fibrosis patients. *J Med Genet*. 1993;30(6):501-2.
11. Strausbaugh SD, Davis PB. Cystic fibrosis: a review of epidemiology and pathobiology. *Clin Chest Med*. 2007;28(2):279-88.
12. Vega L. CFTR: Más que un canal de cloro *Neum Ped*. 2010;5:10 - 4.
13. Kunzelmann K, Schreiber R. CFTR, a regulator of channels. *J Membr Biol*. 1999;168(1):1-8.
14. Kunzelmann K. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator and its function in epithelial transport. *Rev Physiol Biochem Pharmacol*. 1999;137:1-70.
15. Reddy MM, Light MJ, Quinton PM. Activation of the epithelial Na⁺ channel (ENaC) requires CFTR Cl⁻ channel function. *Nature*. 1999;402(6759):301-4.
16. Elborn JS. Cystic fibrosis. *The Lancet*. 2016. EMINAR| Volume 388, Issue 10059, p2519–2531
17. Castellani C, Southern KW, Brownlee K, Dankert Roelse J, Duff A, Farrell M, et al. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. *J Cyst Fibros*. 2009;8(3):153-73.

18. Sontag MK, Wright D, Beebe J, Accurso FJ, Sagel SD. A new cystic fibrosis newborn screening algorithm: IRT/IRT1 upward arrow/DNA. *J Pediatr*. 2009;155(5):618-22.
19. Gonska T, Ratjen F. Newborn screening for cystic fibrosis. *Expert Rev Respir Med*. 2015;9(5):619-31.
21. Salvatore D, Buzzetti R, Baldo E, Forneris MP, Lucidi V, Manunza D, et al. An overview of international literature from cystic fibrosis registries 2. Neonatal screening and nutrition/growth. *J Cyst Fibros*. 2010;9(2):75-83.
22. VanDevanter DR, Kahle JS, O'Sullivan AK, Sikirica S, Hodgkins PS. Cystic fibrosis in young children: A review of disease manifestation, progression, and response to early treatment. *J Cyst Fibros*. 2015.
23. Bush A. Diagnóstico de Fibrosis Quística: lo fácil, lo difícil, lo imposible. *Neum Ped*. 2010;5:15-22.
24. Gomez M. Protocolo diagnóstico y seguimiento de los pacientes con Fibrosis Quística. *An Pediatr*. 2009;71(3):250-64.
25. Borowitz D, Robinson KA, Rosenfeld M, Davis SD, Sabadosa KA, Spear SL, et al. Cystic Fibrosis Foundation evidence-based guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2009;155(6 Suppl):S73-93.
26. LeGrys VA, Yankaskas JR, Quittell LM, Marshall BC, Mogayzel PJ, Foundation CF. Diagnostic sweat testing: the Cystic Fibrosis Foundation guidelines. *J Pediatr*. 2007;151(1):85-9.
27. Mishra A, Greaves R, Smith K, Carlin JB, Wootton A, Stirling R, et al. Diagnosis of cystic fibrosis by sweat testing: age-specific reference intervals. *J Pediatr*. 2008;153(6):758-63.
28. Amin R, Lam M, Dupuis A, Ratjen F. The effect of early *Pseudomonas aeruginosa* treatment on lung function in pediatric cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2011;46(6):554-8.
29. Fauroux B, Hart N, Belfar S, Boulé M, Tillous-Borde I, Bonnet D, et al. *Burkholderia cepacia* is associated with pulmonary hypertension and increased mortality among cystic fibrosis patients. *J Clin Microbiol*. 2004;42(12):5537-41.
30. Lenney W. *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis is potentially serious, and more than merely a marker for disease severity. *Paediatr Respir Rev*. 2015;16 Suppl 1:35-6.
31. Ziegler B, Rovedder PM, Dalcin PeT, Menna-Barreto SS. Respiratory patterns in spirometric tests of adolescents and adults with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2009;35(9):854-9.
32. Bush A, Sly PD. Evolution of cystic fibrosis lung function in the early years. *Curr Opin Pulm Med*. 2015;21(6):602-8.
33. Cogen J, Emerson J, Sanders DB, Ren C, Schechter MS, Gibson RL, et al. Risk factors for lung function decline in a large cohort of young cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol*. 2015;50(8):763-70.
34. Giacchi V, Rotolo N, Amato B, Di Dio G, Betta P, La Rosa M, et al. Heart Involvement in Children and Adults with Cystic Fibrosis: Correlation with Pulmonary Indexes and Inflammation Markers. *Heart Lung Circ*. 2015;24(10):1002-10.

35. Pillarisetti N, Williamson E, Linnane B, Skoric B, Robertson CF, Robinson P, et al. Infection, inflammation, and lung function decline in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(1):75-81.
36. de Dios Caballero J, Del Campo R, Royuela A, Sole A, Maiz L, Oliveira C, et al. Bronchopulmonary infection-colonization patterns in Spanish cystic fibrosis patients: Results from a national multicenter study. *J Cyst Fibros*. 2016;15(3):357-65.
37. Bjarnsholt T, Jensen PO, Fiandaca MJ, Pedersen J, Hansen CR, Andersen CB, et al. *Pseudomonas aeruginosa* biofilms in the respiratory tract of cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44(6):547-58.
38. Davies G, McShane D, Davies JC, Bush A. Multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* in a pediatric cystic fibrosis center: natural history and implications for segregation. *Pediatr Pulmonol*. 2003;35(4):253-6.
39. Winstanley CAHaC. Persistent and aggressive bacteria in the lungs of cystic fibrosis children. *British Medical Bulletin*. 2002(61):81-96.
40. Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, Ramsey B, Gibson RL. *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2002;34(2):91-100.
41. Talwalkar JS, Murray TS. The Approach to *Pseudomonas aeruginosa* in Cystic Fibrosis. *Clin Chest Med*. 2016;37(1):69-81.
42. Proesmans M, Vermeulen F, Boulanger L, Verhaegen J, De Boeck K. Comparison of two treatment regimens for eradication of *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2013;12(1):29-34.
43. Wong JK, Ranganathan SC, Hart E, Australian Respiratory Early Surveillance Team for Cystic F. *Staphylococcus aureus* in early cystic fibrosis lung disease. *Pediatr Pulmonol*. 2013;48(12):1151-9.
44. Esposito S, Colombo C, Tosco A, Montemitro E, Volpi S, Ruggiero L, et al. *Streptococcus pneumoniae* oropharyngeal colonization in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2016;15(3):366-71.
45. Ahlgren HG, Benedetti A, Landry JS, Bernier J, Matouk E, Radzioch D, et al. Clinical outcomes associated with *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* airway infections in adult cystic fibrosis patients. *BMC Pulm Med*. 2015;15:67.
46. Fernández JLL. Fibrosis Quística - Guías Clínicas para el Diagnóstico y Tratamiento. In: Quística AMdF. 2008.