



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO  
SOCIAL Unidad Médica de Alta Especialidad  
Hospital de Pediatría  
Centro Médico Nacional de Occidente**

**Aislamiento microbiológico en pacientes con  
Fibrosis quística de la UMAE Hospital de Pediatría  
Centro Médico Nacional de Occidente**

PROTOCOLO DE TESIS DE POS-GRADO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA SUBESPECIALIDAD EN:

**NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA**

**Dra. Sara Elena Rangel López**

**DIRECTOR DE TESIS**

**Dr. Roberto Hernández Raygoza**

**Guadalajara, Jalisco 2023**



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.

DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

AUTORIZACIÓN

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

R-2023-1302-087

En virtud de haber terminado de manera satisfactoria su tesis y contar con el aval de su director de tesis para obtener el grado de especialista en:

**NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA**

SE AUTORIZA LA IMPRESIÓN DE TESIS DEL ALUMNO.

**DRA. SARA ELENA RANGEL LOPEZ**

**"AISLAMIENTO MICROBIOLÓGICO EN PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA DE LA UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE"**

DIRECTOR DE TESIS

**M EN C. ROBERTO HERNÁNDEZ RAYGOZA**

---

ENC. DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

**DRA. HORACIA CELINA VELARDE SCULL**

---

## **IDENTIFICACIÓN DE AUTORES.**

**TESISTA:** Dra. Sara Elena Rangel López. Residente de neumología pediátrica.

Hospital de Pediatría, CMNO, Unidad Médica de Alta Especialidad.

Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia.

CP 44340, Guadalajara, Jalisco.

Matricula: 98102165.

Teléfono: 8711 07 7820.

Correo electrónico: [saraheerl@gmail.com](mailto:saraheerl@gmail.com)

**DIRECTOR DE TESIS:** M en C Roberto Hernández Raygoza. Maestro en ciencias médicas, médico especialista en neumología pediátrica.

Hospital de Pediatría, CMNO, Unidad Médica de Alta Especialidad.

Av. Belisario Domínguez No. 735 Col. Independencia.

CP 44340, Guadalajara, Jalisco.

Matricula: 11863331.

Teléfono: 3314 42 45 87.

Correo electrónico: [robertodr25@hotmail.com](mailto:robertodr25@hotmail.com)

## **AGRADECIMIENTOS**

Este trabajo lo dedico a mi familia, especialmente a mis padres que me han brindado su apoyo en todo momento durante este gran sueño, gracias a mis hermanos quienes han estado pendiente de mi desarrollo profesional.

Durante estos años he conocido grandes personas las cuales han estado a mi lado y me han enseñado lo maravilloso de la vida, gracias a mis maestros y profesores que han sido parteaguas en mi formación como neumólogo pediatra y a quienes les debo gran parte de mi aprendizaje.

Gracias a ti que estuviste y seguiras estando presente.

# ÍNDICE

I.	ABREVIATURAS.....	6
II.	RESUMEN ESTRUCTURADO .....	7
III.	MARCO TEÓRICO .....	11
IV.	JUSTIFICACIÓN.....	34
V.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	35
VI.	OBJETIVOS.....	36
VII.	MATERIAL Y METODOS .....	37
VIII.	ASPECTOS ÉTICOS.....	44
IX.	RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.....	47
X.	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.....	48
XI.	RESULTADOS.....	49
XII.	DISCUSIÓN.....	59
XIII.	CONCLUSIONES .....	63
XIV.	BIBLIOGRAFIA .....	64
XV.	ANEXOS.....	68

## I. ABREVIATURAS

**FQ** Fibrosis quística

**CFTR** Por sus siglas en inglés; Transmembrane conductance regulator

**SUAVE** Sistema Único Automatizado para la Vigilancia Epidemiológica

**TIR** Tripsina inmunorreactiva

**PCL** Periciliar

**NET** Trampas extracelulares de neutrófilos

**ROS** Especies reactivas de oxígeno

**TNF** Factor de necrosis tumoral

**ENaC** Canal de sodio epitelial

**LDHA** Lactato deshidrogenasa A

**SDH** Succinato deshidrogenasa

**PDH** Piruvato deshidrogenasa

**NRF2** Factor nuclear relacionado con eritroide-2

**ABPA** Aspergilosis broncopulmonar alérgica

**FEV1** Volumen espirado forzado en 1 segundo

**FVC** Capacidad vital forzada

**MRSA** *Staphylococcus aureus* meticilino resistente

**MSSA** *Staphylococcus aureus* meticilino sensible

**MNT** Micobacterias no tuberculosas

**MAC** Complejo *Mycobacterium avium*

**CMNO** Centro Médico Nacional de Occidente

## II. RESUMEN ESTRUCTURADO

**Antecedentes.** La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética con patrón de herencia autosómica recesiva. Está producida por mutaciones en el gen que codifica la proteína reguladora de la conductancia transmembrana (CFTR).<sup>2,3</sup> En México, se estima que en se presenta un caso de FQ por cada 8,500 nacidos vivos. El diagnóstico de fibrosis quística se confirma mediante pruebas que ponen de manifiesto la disfunción de la proteína CFTR, como la prueba del sudor o la prueba de diferencia de potencial nasal. También confirma el diagnóstico la presencia de dos mutaciones claramente relacionadas con la enfermedad, en el estudio genético.<sup>4</sup>

Las mutaciones del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística se clasifican en grupos según cómo disminuyen la síntesis, la función o la estabilidad de la proteína CFTR.<sup>6</sup> Las manifestaciones clínicas son heterogéneas y van de la mano con el tipo de mutación y estas irán apareciendo con el paso del tiempo, las manifestaciones respiratorias se van haciendo más llamativas, especialmente cuando se desarrollan bronquiectasias y aparece tos productiva esputo amarillento, verdoso y viscoso y se aíslan los microorganismos característicos de esta enfermedad.<sup>1</sup>

De una forma mecánica, el epitelio ciliado transporta la secreción mucosa por el árbol traqueo-bronquial arrastrando a su paso cualquier partícula o microorganismo que encuentre en su camino. Para que este mecanismo sea efectivo, la secreción tiene que tener una composición equilibrada entre la parte acuosa y los mucopolisacáridos que contiene. De esta forma, el moco, que ocupa la parte central de la vía, puede deslizarse sobre la superficie que envuelve los cilios de las células del epitelio bronquial, consiguiendo una lubricación adecuada en las vías aéreas.<sup>9</sup>

En las primeras etapas de la enfermedad, en ausencia de invasión patógena o infección que normalmente afecta a estos pacientes, la detección de neutrófilos sugiere un equilibrio inicial entre la presencia del organismo huésped y las defensas, ya que el sistema inmunológico de los pacientes con fibrosis quística está normal. A medida que avanza la enfermedad, la predisposición del paciente con FQ a la infección desequilibrará esta condición.

La presencia de microorganismos en el tracto respiratorio, especialmente *Pseudomonas aeruginosa*, promueve la liberación de citocinas, incluida la IL-8, que desencadenan la aparición de neutrófilos.<sup>13</sup>

El sistema de clasificación de Leeds define el grado de colonización como el porcentaje de muestras positivas de las vías respiratorias con un umbral del 50% para la colonización crónica sin más especificaciones, dentro de la literatura se ha validado aún más para otras especies frecuentemente aisladas como lo son *P. aeruginosa*, *MRSA*, *H. influenzae*, hongos y otras bacterias atípicas analizando el efecto de la positividad continua (100%) de la muestra y el efecto de la adquisición microbiana durante el tiempo de seguimiento.<sup>12,13</sup> Por lo que para fines de estudio las distintas guías de práctica clínica toman como referencia lo mencionado con especies de *P. aeruginosa*.<sup>30</sup>

Los estudios microbiológicos generalmente se realizan utilizando muestras de esputo. En ausencia de esputo, se deben obtener muestras retrofaríngeas o aspiraciones bronquiales. Sin embargo, el valor diagnóstico de estas últimas muestras es inferior al del esputo. El lavado broncoalveolar debe reservarse para evaluar nuevos tratamientos o para investigar a los pacientes que no responden al tratamiento y tienen una mala evolución.<sup>13</sup>

**Objetivo general :** Describir el aislamiento microbiológico en pacientes con Fibrosis quística de la UMAE Hospital de pediatría Centro Médico Nacional de Occidente.

**Material y métodos: Tipo de estudio y diseño:** Observacional, descriptivo.

**Universo de estudio:** Expedientes de pacientes de consulta de Neumología Pediátrica en el Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional de Occidente.

**Población de estudio:** Expedientes de pacientes pediátricos que cuenten con el diagnóstico de fibrosis quística y se encuentren dentro del registro de población de la Clínica de Fibrosis quística de Centro Médico Nacional de Occidente que hayan sido atendido en el periodo del tiempo del estudio. **Temporalidad:** Revisión de expedientes físicos de enero 2018 a enero 2023. **Cálculo de tamaño de muestra:** No se calculó un tamaño de muestra y se incluyeron a todos los expedientes de pacientes que cuentan con los criterios de inclusión durante el tiempo del estudio. **Criterios de**

**Inclusión:**

Expedientes de pacientes de ambos sexos mayores de 1 mes de vida y hasta 17 años 11 meses que se encontraron en el registro de población de la clínica de fibrosis quística. Expediente de pacientes que contaron con reporte de cultivos de secreción bronquial y/o exudado faríngeo. Expediente clínico completo que permitió el llenado de la hoja de recolección de datos. **Criterios de exclusión:** Expedientes de pacientes incompletos, depurado o no encontrado que no permitan el llenado total de la hoja recolectora de datos. **Hipótesis:** No se requirió Hipótesis ya que es un estudio descriptivo. **Variable dependiente:** Germen aislado en primocolonización. Germen aislado en colonización crónica. **Independiente:** Edad, sexo, peso, talla, estado nutricional, mutación genética, edad al diagnóstico, edad de primocolonización, edad de colonización crónica, número de exacerbaciones, número de hospitalizaciones.

Se realizó estadística descriptiva: Para las variables cualitativas se utilizó frecuencias y porcentajes, y para las variables numéricas promedio y desviación estándar o mediana y rangos de acuerdo a las características de la curva de distribución para lo cual se utilizó la prueba de Kolmogorov Smirnov o Shapiro Wilk. Se graficó en una curva de supervivencia de Kaplan-Meier la prevalencia de aislamientos microbiológicos con la edad de los aislamientos. De acuerdo con las características de la distribución se utilizó la prueba de normalidad en el programa SPSS® versión 25.

Dicha información se trasladó a una base de datos para su posterior análisis estadístico.

**Resultados:** Se analizaron 57 expedientes durante un periodo de 5 años, comprendido entre el 31 de enero de 2018 al 31 de enero 2023. En donde el 40% (N=23) fueron mujeres y el 60% (N=34) hombres con una mediana de edad de  $9.3 \pm 4.6$  años. El estado nutricional el 46% (N= 26) se encontraban eutróficos y el 54% (N=31) estaba por debajo de 2 DE encontrándose con desnutrición, no se reportó ningún paciente con sobrepeso. De los expedientes que se analizaron se excluyeron 4 por no tener estudio genético, los que tenían estudio genético el 25% (N= 14) fue F508del homocigoto, el 42% (N=24) F508del heterocigoto, el 26% (N=15) no se logró identificar la mutación con un panel genético de 40 mutaciones principales y el 7%

(N=4) se identificaron otras mutaciones poco comunes como C.3849+10Kbc>T/ C.318-2477>T/NI, C.3718-2477C/C.3718-2477C, Otro/ S549N, g542Xc / 1624>T.

La edad del diagnóstico antes de los 6 meses fue un 37% (N=21), y aquella después de los 6 meses en 63% (N=36), por lo que la mayoría se reportó como un diagnóstico tardío. El estudio microbiológico se enfocó en el reporte de la primocolonización registrada en menores de 6 meses en un 14 % (N=8), de 7 a 12 meses en 21%(N=12) y posterior a los 12 meses en 61% (N=35) asociado mayormente al aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* en un 46% (N=26), seguida de *S. aureus* MSSA en un 25% (N=14), *Klebsiella spp* 10% (N=6), otros en 7% (N=4), *E. coli* 5% (N=3), *S. aureus* MRSA 4% (N=2) así como aquellos que aún no se ha aislado microorganismo desde su diagnóstico correspondiendo al 4% (N=2).

La colonización crónica en su mayoría corresponden a *Pseudomonas aeruginosa* en un 35% (N=20), seguida de *S. aureus* MSSA en un 23% (N=13), *S. aureus* MRSA 4% (N=2) y Otros 2% (N=1), reportándose hasta el 37% (N=21) no se encuentran colonizados por microorganismo patógenos.

El número de exacerbaciones se registró con una media de 3 (0-20) y aquellos que se hospitalizaron por exacerbación respiratoria infecciosa se registro como 0 (0-5).

**Palabras clave:** Fibrosis quística, primocolonización, colonización crónica.

### III. MARCO TEÓRICO

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética con patrón de herencia autosómica recesiva. Está producida por mutaciones en el gen que codifica la proteína reguladora de la conductancia transmembrana (transmembrane conductance regulator, CFTR sus siglas en inglés), ubicado en el brazo largo del cromosoma 7, locus **7q31.2**, que funciona como un canal de cloro que se expresa en la membrana apical de células epiteliales con una afectación multisistémica. El cribado neonatal se inicia con la determinación de la tripsina inmunorreactiva (TIR) en la muestra de sangre del talón del neonato, entre el 3.º y 5.º día de vida.

#### EPIDEMIOLOGÍA

Datos recientes publicados del registro de pacientes de EE. UU. por la Cystic Fibrosis Foundation refiere la mediana de supervivencia del año 2015 es de 41.6 años, y la Fundación Canadiense de Fibrosis Quística proporciona una mediana de 51,8 años <sup>1,2</sup> La incidencia de FQ varía ampliamente de acuerdo con el grupo étnico en el que se presente, siendo la enfermedad hereditaria genética más frecuente en la población caucásica. En Europa central y occidental llega alcanzar 1 caso por cada 2,000 a 2,600 recién nacidos vivos. En Estados Unidos y otros países caucásicos, se ha descrito una tasa de 1 caso por 1,900 a 2,500 nacidos vivos. En México, esta enfermedad no está sujeta a notificación a través del Sistema Único Automatizado para la Vigilancia Epidemiológica (SUAVE). Actualmente, se estima que en nuestro país se presenta un caso de FQ por cada 8,500 nacidos vivos, un caso diario y alrededor de 400 nacidos afectados cada año. De estos niños, sólo 15% de ellos es diagnosticado en vida, el resto fallece antes de cumplir los 4 años por complicaciones respiratorias y desnutrición.

La edad promedio de diagnóstico es de 2.6 años. En México, la esperanza de vida para estos pacientes es de 18 años y nada más 27% alcanza la vida adulta, ya que 85% de las personas que padecen FQ no es diagnosticado.

En la figura 1 se muestra la distribución de personas con diagnóstico de fibrosis quística. <sup>2,3</sup>



Figura 1: Países con registro de fibrosis quística. El mapa muestra los países con registro de fibrosis quística sombreados según el tamaño del registro. *Imagen tomada de Carolina M. et al, 2023.*

## MÉTODOS DIAGNÓSTICO

La enfermedad se debe sospechar en el caso de que un paciente presente rasgos fenotípicos compatibles con la misma:

- Enfermedad pulmonar sugestiva.
- Alteraciones digestivas características.
- Pérdida de sales por el sudor (alcalosis hipoclorémica, hiponatrémica).
- Azoospermia secundaria a ausencia bilateral de conductos deferentes.

También se sospechará la enfermedad si otros miembros de la familia están afectados (hermanos o primos hermanos) o si el resultado del cribado neonatal es positivo.

## **Cribado neonatal**

El cribado neonatal se inicia con la determinación de la tripsina inmunorreactiva (TIR) en la muestra de sangre del talón del neonato, entre el 3.º y 5.º día de vida. Los programas de cribado deberían diseñarse para tener una sensibilidad mínima del 95% y un valor predictivo positivo mínimo de 0.3. La TIR puede estar falsamente elevada en el caso de prematuridad (< 28 semanas de edad gestacional), bajo peso (< 1500 g), sujetos de raza negra o portadores de alguna mutación de FQ. Por otra parte, los pacientes con fibrosis quística e íleo meconial pueden tener niveles normales o bajos de TIR, posibilidad que se habrá de tener en cuenta en los programas de cribado.

El diagnóstico de fibrosis quística se confirma mediante pruebas que ponen de manifiesto la disfunción de la proteína CFTR, como la prueba del sudor o la prueba de diferencia de potencial nasal. También confirma el diagnóstico la presencia de dos mutaciones claramente relacionadas con la enfermedad, en el estudio genético.

## **Test de electrolitos en sudor**

El procedimiento válido incluye la estimulación de la sudoración, mediante iontoforesis con pilocarpina, la recogida del sudor mediante papel de filtro o gasa prepesadas (método de Gibson y Cooke) o con el sistema Macroduct, y la determinación del cloro empleando un clorhidrómetro para micromuestras. Un resultado de 60 mmol/l o superior es positivo, mientras los valores dudosos se sitúan entre 30 y 59 mmol/l. <sup>1</sup>

Estándares de diagnóstico de una prueba de sudor

- a. La cantidad de sudor debe indicar una tasa adecuada de producción de sudor (15 µL para el sistema de tubos Macroduct).
- b. La muestra de sudor debe procesarse inmediatamente después de la recolección de sudor.
- c. Un valor de cloruro en el sudor  $\geq 59$  mmol/L es consistente con un diagnóstico de FQ.
- d. Un valor de cloruro en el sudor  $< 30$  mmol/L hace que el diagnóstico de FQ sea poco probable mutaciones específicas que causan FQ puede asociarse con una

prueba de sudor por debajo de 30 mmol/L. Estos incluyen c.37182477C NT (3849 + 10kbC NT) y mutaciones asociadas con consecuencias clínicas variadas como c.617T NG (L206W), c.1040G NA (R347H) y c.3454G NC (D1152H).<sup>4</sup>

El laboratorio principal debe poder proporcionar un panel limitado de mutaciones de CFTR como punto de partida que reconozca al menos un alelo anormal en el 96 % de las personas con FQ en la población local. Cuando solo se reconoce una mutación, el análisis de ADN de exón extendido (secuenciación de genes) debe estar disponible en el laboratorio principal o en un laboratorio secundario para detectar mutaciones raras y deben buscarse duplicaciones o deleciones importantes.

La mayoría de los bebés con un diagnóstico confirmado después del tamiz neonatal deben ser vistos por un equipo de especialistas en FQ a los 35 días y no más tarde de los 58 días después del nacimiento.<sup>4</sup>

### **Diferencia de potencial nasal**

El transporte de iones en el líquido periepitelial genera una diferencia de potencial transepitelial que resulta diferente en los pacientes con FQ. En ellos la medición basal es más electronegativa (media -46 mV) que en los sujetos normales (media -19 mV).

El hallazgo de dos mutaciones claramente relacionadas con la FQ, en ambas copias del gen CFTR, confirmaría el diagnóstico de la enfermedad. Se han descrito más de 2000 mutaciones, aunque no en todos los casos se ha establecido bien su relación con la producción de enfermedad.

### **FISIOPATOLOGÍA**

Las mutaciones del regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística se clasifican en grupos según cómo disminuyen la síntesis, la función o la estabilidad de la proteína CFTR.

Las mutaciones de clase I conducen a la casi ausencia de la proteína CFTR. Son principalmente mutaciones de codón de parada y mutaciones de cambio de marco que conducen a un codón de terminación prematuro.

Las mutaciones de clase II conducen a un procesamiento y tráfico defectuosos de la proteína CFTR, que se degrada principalmente en el proteasoma. La cantidad de CFTR a proteína en la membrana apical se reduce severamente.

Las mutaciones de clase III conducen a la proteína CFTR en la membrana celular, pero la regulación defectuosa de la activación de CFTR altera gravemente la apertura del canal.

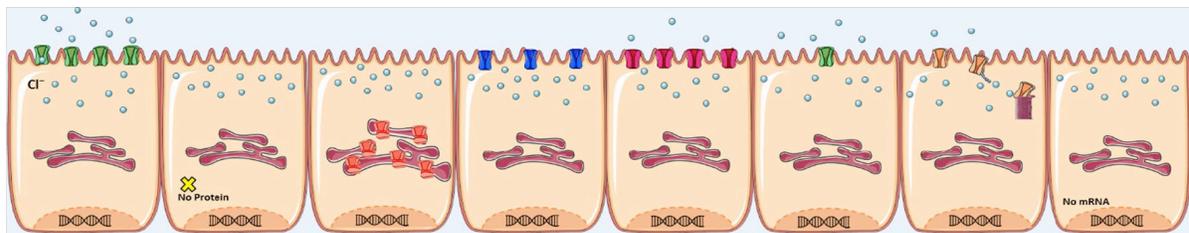
Las mutaciones de clase IV provocan una conductancia alterada del canal CFTR, con menos iones que pasan a través del poro del canal abierto.

Las mutaciones de clase V, a menudo mutaciones de corte y empalme alternativas, conducen a una cantidad reducida de proteína CFTR normal.

Las mutaciones de clase VI conducen a la proteína CFTR inestable que se recicla prematuramente de la membrana apical y se degrada en los lisosomas.

Desde la era del modulador CFTR, se ha agregado una séptima clase que agrupa grandes deleciones y mutaciones de cambio de marco que no son fácilmente tratables con farmacoterapia.<sup>5</sup>

Figura 2. Clases de mutaciones en la Fibrosis quística.



Clase de mutación CFTR	I	II	III	IV	V	VI	VII
<b>Defecto CFTR</b>	No se sintetiza proteína	Defecto de plegamiento	Defecto de apertura del canal	Conductancia alterada	Menor cantidad proteína normal	Proteína inestable	No RNAm
<b>Ejemplos</b>	W128X G542	DF508 N303K	G551D S549N	R117H D1152H	A455E 2789+5G>A	G1412X R553X	XFTRdele2, 3 1717-1G->A
<b>Tratamiento</b>	Terapia génica	Lumacaftor Ivacaftor, tezacaftor, Terapia génica	Ivacaftor, Terapia génica	Ivacaftor, Tezacaftor, Terapia génica	Tezacaftor Terapia génica	Terapia génica	Sin tratamiento actualmente

Imagen tomada y modificada de Lara-Reyna S, et al, 2020.<sup>6</sup>

La maquinaria celular está activamente regulada por múltiples vías de señalización complejas, que trabajan juntas para mantener la aptitud celular. Las células epiteliales de las vías respiratorias se adaptan con la maquinaria de células inmunitarias innatas de modo que pueden detectar moléculas de patrones moleculares asociadas a patógenos a través de una amplia gama de receptores de reconocimiento de patrones, la activación de estos (TLR, NLR, CLR y RLR) desencadena cascadas de señalización intracelular que inician la liberación de citocinas y quimiocinas proinflamatorias y respuestas antimicrobianas. Las respuestas inmunitarias innatas son intrínsecamente defectuosas, lo que da como resultado interacciones con patógenos alteradas y comunicación con las células inmunitarias.<sup>6</sup>

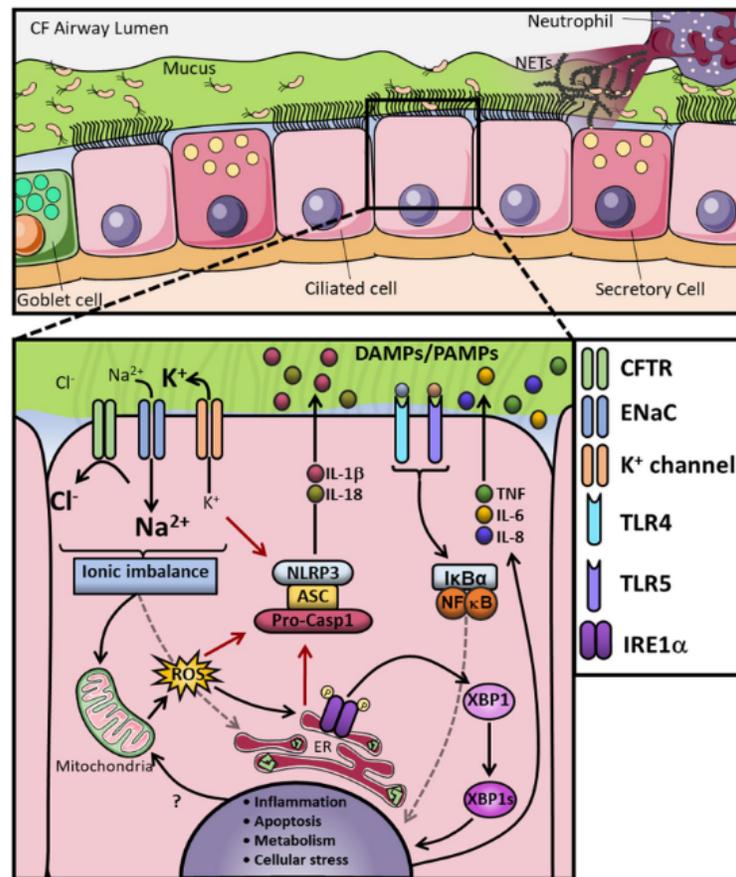
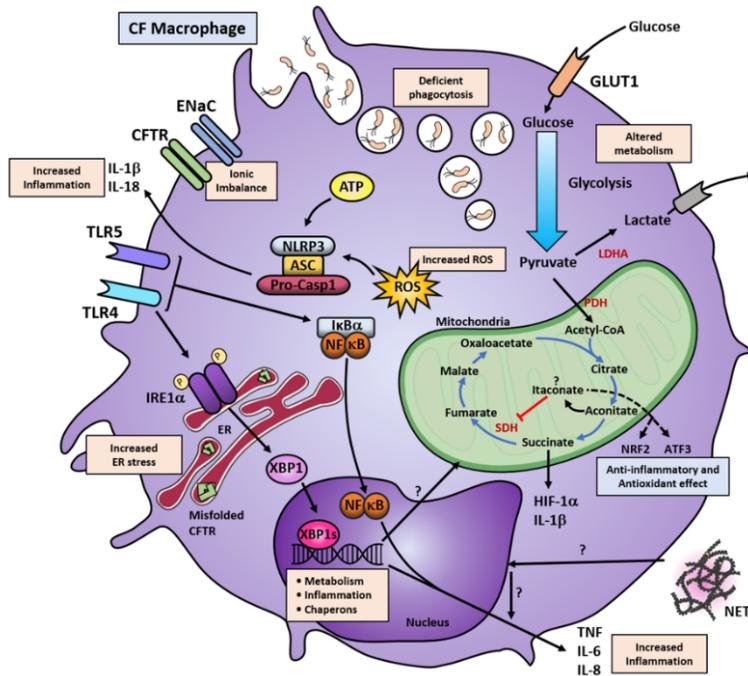


Figura 3. Vía aérea y mecanismos alterados de las células epiteliales de las vías respiratorias en FQ. *Imagen tomada de Lara-Reyna S, et al, 2020.*<sup>6</sup>

En este panel, se representa una sección transversal de las vías respiratorias en FQ, que muestra la luz de las vías respiratorias en la parte superior y diferentes células epiteliales en la parte inferior. En la FQ, la falta de función de CFTR conduce a un aumento de sodio ( $\text{Na}^+$ ), seguida de absorción de agua que conduce a la deshidratación de la capa periciliar (PCL), con acumulación de moco espeso y denso en la superficie apical y colonización persistente por patógenos oportunistas. El microambiente inflamatorio crónico en el pulmón facilita la infiltración de neutrófilos, con la posterior liberación de cantidades excesivas de trampas extracelulares de neutrófilos (NET). B. El mal funcionamiento de CFTR descompensa el equilibrio iónico intracelular, lo que lleva a una hiperactividad de transportador de sodio y un aumento de afluencia de  $\text{Na}^+$  y salida de potasio ( $\text{K}^+$ ), como consecuencia.

Esta salida exagerada de  $\text{K}^+$ , combinado con un mayor estrés en el retículo endoplásmico y la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), activa el inflammasoma NLRP3 y aumenta aún más la secreción de IL-1 $\beta$  e IL-18. El desequilibrio iónico también se asocia con un mayor estrés de especies reactivas (ER), ROS y recambio metabólico. El CFTR mal plegado, combinado con el desequilibrio iónico, provoca la activación de IRE1 $\alpha$  con la generación de la forma empalmada de XBP1 (XBP1s), que, a su vez, activa una serie de genes que inducen inflamación. La sobreestimulación de los receptores de superficie e intracelulares, a través de DMAP y PAMP, combinada con todas las demás vías de señalización disfuncionales, provoca una respuesta inflamatoria exacerbada con una mayor producción de factor de necrosis tumoral (TNF), IL-6 e IL-8. <sup>6</sup>

Figura 4. Vías de señalización alteradas en macrófagos de FQ. *Imagen tomada de Lara-Reyna S, et al, 2020.* <sup>6</sup>



Los macrófagos con mutaciones en CFTR muestran alteraciones en múltiples vías celulares. El CFTR mutado provoca un desequilibrio iónico, con acumulación de proteína mal plegada en el caso de las mutaciones  $\delta$ -F508 y prepara a estas células mieloides hacia una respuesta inmunitaria alterada o activa de forma crónica otras vías de señalización. El mal funcionamiento de CFTR prepara la sobre activación de ENaC (canal de sodio epitelial), lo que lleva a un aumento de  $\text{Na}^+$ , que luego se compensa con salida de  $\text{K}^+$ . El aumento de  $\text{K}^+$ , el flujo de salida, combinado con una mayor producción de ROS y ATP, activa el inflammasoma NLRP3 con una mayor secreción de IL-1 $\beta$  e IL-18. Los macrófagos de CF tienen niveles elevados de expresión de TLR4, y la sobre activación resultante de NF- $\kappa$ B conduce a una mayor producción de TNF e IL-6. La inducción de TNF e IL-8 también puede ocurrir a través de las trampas extracelulares de neutrófilos (NET) por un mecanismo desconocido.

De manera similar, la activación crónica de TLR4, posiblemente debido a la colonización bacteriana persistente en los pulmones, conduce a la sobre activación de IRE1 $\alpha$ ; por lo tanto, desencadenando XBP1. Esta producción de XBP1 induce la activación transcripcional de varios genes sensibles a UPR que involucran el metabolismo, la inflamación y el plegamiento de proteínas. La sobreexpresión de XBP1 induce una inducción crónica de bajo grado de IL-6 y TNF, que exacerba la respuesta

inflamatoria cuando se combina con combinado con otras vías de señalización. Los XBP1 también regulan las vías metabólicas y, en los macrófagos de FQ, el aumento del estado metabólico puede reducirse mediante la inhibición de IRE1 $\alpha$ . Los macrófagos con mutaciones en CFTR también muestran un aumento del flujo glucolítico y de la respiración mitocondrial. La acumulación de succinato conduce a la estabilización de HIF-1 $\alpha$ , que puede inducir la producción de IL-1 $\beta$  y la activación de genes glucolíticos. Es posible que en los macrófagos de la FQ este eje favorezca una respuesta proinflamatoria y una mayor función glucolítica. Los macrófagos de la FQ también muestran una destrucción bacteriana deficiente con acumulación intracelular de vesículas fagocíticas. En conjunto, estos mecanismos influyen en la respuesta innata alterada provocada por los macrófagos. LDHA lactato deshidrogenasa A, exceso transportador de glucosa, SDH succinato deshidrogenasa, PDH piruvato deshidrogenasa, Urgencias retículo endoplásmico, HIF-1 $\alpha$  subunidad alfa del factor 1 inducible por hipoxia, NRF2 factor nuclear relacionado con eritroide-2, ATF3 activando el factor de transcripción 3, ROS especies de oxígeno reactivas. <sup>6</sup>

## **MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

Las manifestaciones clínicas son heterogéneas y van de la mano con el tipo de mutación y estas irán apareciendo con el paso del tiempo, las manifestaciones respiratorias se van haciendo más llamativas, especialmente cuando se desarrollan bronquiectasias y aparece tos productiva con esputo amarillento, verdoso y viscoso y se aíslan los microorganismos característicos de esta enfermedad. Algunos pacientes presentan neumonías de repetición acompañadas en muchas ocasiones de signos de hiperinsuflación pulmonar, y otros presentan signos sugestivos de hiperreactividad bronquial. Las acropaquías pueden aparecer con la progresión de la enfermedad pulmonar y en relación muchas veces con la gravedad de esta. <sup>1</sup>

Tabla 1: Manifestaciones clínicas

Recién nacido	Menores de 2 años	Niños	Adolescentes y adultos
Íleo meconial	Fallo de crecimiento	Malabsorción	Pólipos nasales
Ictericia prolongada	Esteatorrea	Fallo de crecimiento	Sinusitis crónica
Tos y taquipnea persistente	Infección respiratoria recurrente/bronquiolitis	Tos crónica	Bronquitis crónica/bronquiectasias
Pobre ganancia de peso	Atelectasia persistente	Infección pulmonar recurrente/bronquiectasias	Hipocratismo digital
	Edema/hipoproteïnemia	Cultivo de secreción positivo para <i>Staphylococcus aureus</i> o <i>Pseudomonas</i>	Azoospermia
	Prolapso rectal	Pólipos nasales	Cirrosis biliar
	Síndrome depleción salina	Diagnóstico de Fibrosis quística en familiar	Diabetes
			Litiasis vesicular

Tabla tomada y modificada de Lezana Fernández L, et al. 2015<sup>7</sup>

## CAMBIOS EN EL APARATO RESPIRATORIO

La actividad mucociliar en el tracto respiratorio constituye una de sus principales barreras de defensa frente a microorganismos y otros elementos extraños.

De una forma mecánica, el epitelio ciliado transporta la secreción mucosa por el árbol traqueo-bronquial arrastrando a su paso cualquier partícula o microorganismo que encuentre en su camino. Para que este mecanismo sea efectivo, la secreción tiene que tener una composición equilibrada entre la parte acuosa y los mucopolisacáridos que contiene. De esta forma, el moco, que ocupa la parte central de la vía, puede deslizarse sobre la superficie que envuelve los cilios de las células del epitelio bronquial, consiguiendo una lubricación adecuada en las vías aéreas.<sup>9</sup> En los pacientes con FQ, la disfunción del CFTR provoca un aumento de la reabsorción de cloro y sodio que implica una reabsorción pasiva de agua.

Lo implica una secreción mucosa mucho más densa y viscosa y una deshidratación de la superficie del epitelio ciliado respiratorio, impidiendo el correcto deslizamiento del moco a través del árbol traqueo-bronquial. El moco no se elimina correctamente y sirve de caldo de cultivo idóneo para diversos microorganismos. Por otra parte, la secreción serosa que se forma en individuos sanos en respuesta a la presencia de agentes extraños no se produce en los pacientes con FQ. También se ha propuesto que el aumento de la osmolaridad del moco provocaría la inactivación de las  $\beta$ -defensinas, péptidos antibacterianos naturales que forman parte del sistema inmune innato. También se ha sugerido que el aumento de la permeabilidad del moco induce la inactivación de la  $\beta$ -defensina, un péptido antimicrobiano natural que forma parte del sistema inmunitario innato. <sup>10</sup>

Otro factor causal adicional es la existencia de una excesiva respuesta inflamatoria, inducida por la infección y por cambios en el epitelio bronquial, que se manifiesta principalmente como una fuerte infiltración de neutrófilos. La secreción de proteasas por los neutrófilos daña aún más el tejido bronquial y, su lisis provoca la acumulación de ADN que aumenta la densidad y viscosidad de las secreciones.

En las primeras etapas de la enfermedad, en ausencia de invasión patógena o infección que normalmente afecta a estos pacientes, la detección de neutrófilos sugiere un equilibrio inicial entre la presencia del organismo huésped y las defensas, ya que el sistema inmunológico de los pacientes con fibrosis quística está normal.

A medida que avanza la enfermedad, la predisposición del paciente con FQ a la infección desequilibrará esta condición. La presencia de microorganismos en el tracto respiratorio, especialmente *P. aeruginosa*, promueve la liberación de citocinas, incluida la IL-8, que desencadenan la aparición de neutrófilos. Sin embargo, el efecto fagocítico de estas células se ve parcialmente contrarrestado por el crecimiento microbiano en forma de biopelículas o la capacidad de liberar productos extraños (exopolisacáridos y enzimas proteolíticas). Por otro lado, la baja concentración de IL-10 en el moco, que regula la producción de IL-8, previene la estimulación de neutrófilos y la respuesta inflamatoria prolongada, contribuye al daño epitelial de las vías respiratorias. <sup>11</sup>

## Colonización pulmonar

En la fibrosis quística, los términos "colonización" e "infección" se utilizan indistintamente para referirse a la presencia de microorganismos en el revestimiento del tracto respiratorio. El efecto patogénico de la fibrosis quística es producida por una serie de microorganismos que crecen en las vías respiratorias y tiene una distribución diferente según la edad del paciente o el estadio de la enfermedad. Asimismo, con algunos de ellos, como *Pseudomonas aeruginosa* se han identificado estadios de que han sido útiles para el tratamiento del paciente y la terapia con antibióticos.

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

La afectación broncopulmonar por *Pseudomonas aeruginosa* a menudo se clasifica basándose en los cultivos de esputo de los últimos 12 meses, según los criterios de Leeds en cuatro grupos: <sup>12, 13</sup>

1. Nunca colonizado: nunca se ha aislado microorganismo en ese paciente.
2. Libre de colonización: se ha aislado microorganismo en alguna oportunidad, pero no en los 12 meses previos.
3. Colonización esporádica o intermitente: microorganismo se aísla en 50% o menos de los cultivos realizados en un periodo de 12 meses. (Número mínimo de cultivos si es exudado: 6 por año).
4. Colonización crónica: microorganismo aislado 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.

El sistema de clasificación de Leeds define el grado de colonización como el porcentaje de muestras positivas de las vías respiratorias con un umbral del 50% para la colonización crónica sin más especificaciones, dentro de la literatura se ha validado aún más para otras especies frecuentemente aisladas como lo son *P. aeruginosa*, *MRSA*, *H. influenzae*, hongos y otras bacterias atípicas analizando el efecto de la positividad continua (100%) de la muestra y el efecto de la adquisición microbiana durante el tiempo de seguimiento. Por lo que para fines de estudio las distintas guías de practica clinica toman como referencia lo mencionado con especies de *P. aeruginosa*.<sup>30</sup>

## **Exacerbaciones**

No existe una definición universalmente aceptada de exacerbación respiratoria. Los criterios se han publicado por la Cystic Fibrosis Foundation (Clinical Practice Guidelines for Cystic Fibrosis) y Dakin C y colaboradores consideran como una exacerbación cuando el paciente cumple con por lo menos tres de ellos:

- a. Incremento de la tos
- b. Incremento en la producción de esputo y/o cambios en la apariencia del mismo
- c. Fiebre (inconstante)
- d. Pérdida de peso > 5% asociada con anorexia o disminución en la 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 en la tolerancia al ejercicio
- i. Disminución en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) de 10% con respecto al valor previo
- j. Disminución en la saturación de oxígeno > 10%
- k. Nuevos hallazgos en la radiografía de tórax

## **Colonización inicial o primocolonización**

Se refiere a la presencia del cultivo positivo para un microorganismo que aparece por primera vez o reaparición de un microorganismo luego de un periodo de no documentación microbiológica. <sup>13</sup>

## **Evolución temporal de los microorganismos**

Los microorganismos que colonizaron las vías respiratorias de los pacientes con FQ presentan una secuencia temporal relativamente establecida y relacionados con la edad del paciente. Durante los primeros años de vida, las infecciones virales típicas en los niños (incluidos aquellos sin fibrosis quística) pueden causar desprendimiento del epitelio pulmonar, lo que promueve la colonización bacteriana recurrente y la inflamación crónica a nivel local.

Se ha demostrado que ciertos virus (*Adenovirus* y *Coronavirus*), así como algunas bacterias (*Mycoplasma pneumoniae* y *Chlamydothila pneumoniae*), estimulan el sistema fagocítico, promoviendo el desprendimiento epitelial y atraen a los neutrófilos, promoviendo así la respuesta inflamatoria existente en el tracto respiratorio. Tras este período inicial, la colonización más frecuente es la causada por *Staphylococcus aureus*, y *Haemophilus influenzae*. *Streptococcus pneumoniae* coloniza también la mucosa respiratoria en las primeras etapas, pero su presencia no es más frecuente que en los niños de igual edad sin FQ no obstante, presentan unos perfiles de resistencia mayores que en estos.

En las primeras etapas de la enfermedad, *S.aureus*, es considerado el primer organismo identificado como causante de infecciones pulmonares crónicas en pacientes con fibrosis quística, especialmente en niños menores de 10 años donde puede afectar hasta el 75%. Los datos del registro de pacientes de la Cystic Fibrosis Foundation of America en 2011 mostraron que, en general, el 67 % de los pacientes estaban infectados con *S. aureus*.

*Staphylococcus aureus metilino sensible* (MSSA) en el sistema respiratorio de los pacientes con FQ se explica principalmente por su capacidad para prosperar completamente en un medio altamente osmopermeable, su capacidad para adherirse al epitelio respiratorio y su capacidad para que la respuesta inmunitaria no pueda eliminarlo después de la invasión. La portación nasofaríngea es un importante factor de riesgo para el desarrollo de infección. El uso de antibióticos profilácticos para *S. aureus* no se recomienda y favorece la adquisición precoz de *P. aeruginosa* por falta de inhibición competitiva.

La presencia de *Staphylococcus aureus metilino resistente* (MRSA), es un marcador de enfermedad severa y se asocia a mayor mortalidad. En 2001, el 7,3 % de los pacientes que informaron al Registro de Pacientes de CFF tenían una cepa de MRSA recuperada en cultivo. Lo cual exige una estrecha vigilancia y un manejo agresivo para prevenir el establecimiento de una infección respiratoria crónica.<sup>10, 14, 15</sup>

*Pseudomonas aeruginosa* es el patógeno más común que causa infección crónica en personas con fibrosis quística (FQ). Se ha demostrado que la infección crónica por este organismo está asociada con un FEV1 más bajo en la infancia, una disminución más rápida del FEV1 a pesar del manejo respiratorio óptimo, una peor tasa de mortalidad y una mediana de supervivencia más corta.

Actualmente no existe una definición universalmente aceptada para la infección crónica por *P. aeruginosa*. En el Reino Unido, el Cystic Fibrosis Trust utiliza la definición propuesta por Brett et al. En 1992 como el cultivo regular de *P. aeruginosa* del esputo o secreciones respiratorias, en dos o más ocasiones, durante 6 meses o un período más corto si se acompaña de un aumento sostenido de anticuerpos anti-*Pseudomonas*.

En Copenhague, la infección crónica por *P. aeruginosa* se define como la presencia persistente de *P. aeruginosa* durante al menos 6 meses consecutivos, o menos cuando se combina con la presencia de dos o más precipitinas de *P. aeruginosa*, y la colonización intermitente se define como cultivo de *P. aeruginosa* al menos una vez y presencia de niveles normales de anticuerpos precipitantes contra *P. aeruginosa*.

En Alemania y América del Norte, la colonización crónica por *P. aeruginosa* se define como tener más del 50 % de muestras de tos o esputo positivas en un período de 12 meses o si la última muestra de esputo de un paciente de cada año desarrolla *P. aeruginosa*.<sup>16</sup>

La infección pulmonar crónica en el paciente con FQ se asocia con un número limitado de microorganismos siendo *S.aureus* y *P.aeruginosa* los más frecuentes. *P.aeruginosa* puede aislarse en cerca del 80% de los enfermos adultos, en la mayoría de los casos asociada con una colonización-infección crónica. *P.aeruginosa* acaba desplazando a los demás, colonizando de forma permanente el pulmón del paciente y asociándose a un deterioro respiratorio cada vez más pronunciado conforme se cronifica la infección.

*Haemophilus influenzae* es el tercer microorganismo más frecuentemente aislado en los pacientes con FQ después de *P.aeruginosa* y *S.aureus*. Puede colonizar a más del 30% de los pacientes y su incidencia es mayor en los niños de menor edad, principalmente entre 2 y 5 años, aunque también puede aislarse en pacientes adultos. No parece tener un papel importante en el deterioro de la función pulmonar y sus efectos patogénicos estarían relacionados con recuentos bacterianos elevados y una respuesta inflamatoria correspondiente.<sup>14,15, 17</sup>

*Streptococcus pneumoniae* se aísla con menor frecuencia en las secreciones broncopulmonares de los pacientes con FQ. En la mayoría de las series, su incidencia no supera el 20%, siendo superior en las etapas iniciales de la enfermedad en las que puede llegar hasta el 50%.<sup>14, 15</sup>

En los últimos años se ha incrementado el aislamiento de otros patógenos, algunos de ellos bacterias multirresistentes, como *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia* y *Achromobacter xylosoxidans* que afectarían aproximadamente en su conjunto a menos del 25% de los pacientes. *S.maltophilia* y *A. xylosoxidans* se encuentran más frecuentemente que *B. cepacia complex* en pacientes con FQ con enfermedad pulmonar avanzada pero generalmente son menos virulentos que las bacterias del complejo cepacia.<sup>18</sup>

*Stenotrophomonas maltophilia* es un bacilo Gram negativo no fermentador, oxidasa negativa y resistente a la mayoría de los antimicrobianos. Hay factores que predisponen a la colonización por este microorganismo como el uso crónico de antimicrobianos orales, intravenosos o en aerosol. Se aísla globalmente en menos del 15% de los pacientes con FQ. Muchos pueden presentar una colonización transitoria y solo un 10% están colonizados crónicamente.

*Burkholderia cepacia* es un bacillo Gram negativo, originalmente denominado *Pseudomonas cepacia*, que agrupa un complejo de al menos 9 variedades genómicas fenotípicamente similares. Los pacientes pueden presentar colonización intermitente o transitoria pero la infección pulmonar producida por estas bacterias es con frecuencia crónica, difícil de tratar con antimicrobianos debido a su multirresistencia, y se asocia con alta morbilidad y mortalidad. En estos pacientes. *B.cepacia* se ha asociado con el denominado síndrome cepacia que se caracteriza por fiebre alta, bacteriemia, bronconeumonía, deterioro pulmonar rápido y muerte en más del 62% de los pacientes.

*Achromobacter xylosoxidans* es también un bacilo Gram negativo que puede confundirse con *P. aeruginosa* no pigmentadas o con *B. cepacia*. No hay estudios que examinen el efecto de esta bacteria en la función pulmonar y en la mortalidad. No parece que la colonización crónica produzca un deterioro claro del estado clínico.<sup>19</sup> Otros patógenos que pueden encontrarse en las secreciones del paciente con FQ son las enterobacterias aunque raramente colonizan crónicamente el árbol bronquial. Son colonizadores transitorios que se aíslan de forma poco frecuente. Se pueden encontrar entre el 1-4% de los pacientes con FQ y en 10% de los casos de exacerbaciones agudas. Entre ellos Enterobacterias, *E.coli* es la que se aísla con mayor frecuencia seguido de *Klebsiella spp.*<sup>20</sup>

Ocasionalmente pueden aislarse micobacterias atípicas o micobacterias no tuberculosas (MNT). Los pacientes tienen un riesgo mayor de sufrir colonización-infección respiratoria por MNT con una prevalencia del 2 al 28%. Las especies que se aíslan más frecuentemente son *M. avium complex (MAC)*, *M. avium* con mayor frecuencia que *M. intracellulare*, seguida de *M. abscessus*.

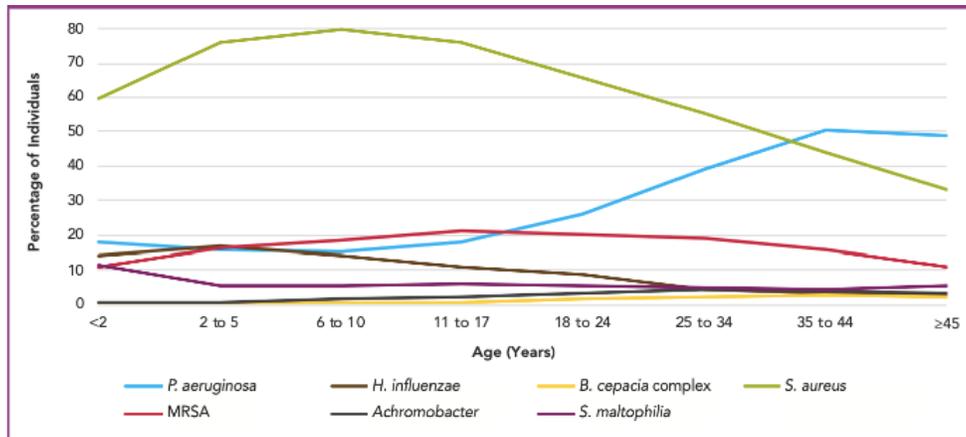
En menores 10-12 años la prevalencia sería del 4-5% y la más frecuente *M. abscessus* junto con otras MNT de crecimiento rápido miembros del antiguo grupo *M. fortuitum* *complex*, *M. chelonae* y *M. fortuitum*. La prevalencia va aumentando con la edad siendo superior al 15% en mayores de 15 años. Dentro del grupo MAC, *M. intracellulare* se asocia con cultivos repetidamente positivos más frecuentemente que *M. avium*.<sup>21, 22</sup>

*Aspergillus* está ampliamente distribuido en el medio ambiente y es muy difícil establecer medidas preventivas para evitar la exposición a sus esporas. La prevalencia de *Aspergillus* en muestras respiratorias de pacientes con FQ varía desde el 6 al 57% dependiendo de la edad, el lugar de residencia o las condiciones climáticas.

En aproximadamente el 75% persiste en cultivos sucesivos y su aislamiento normalmente representa colonización pulmonar. En el 2-10% de estos pacientes la principal complicación es la aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), una hipersensibilización a los antígenos de *Aspergillus* con estimulación de la respuesta inmune celular y producción de anticuerpos específicos.<sup>20</sup>

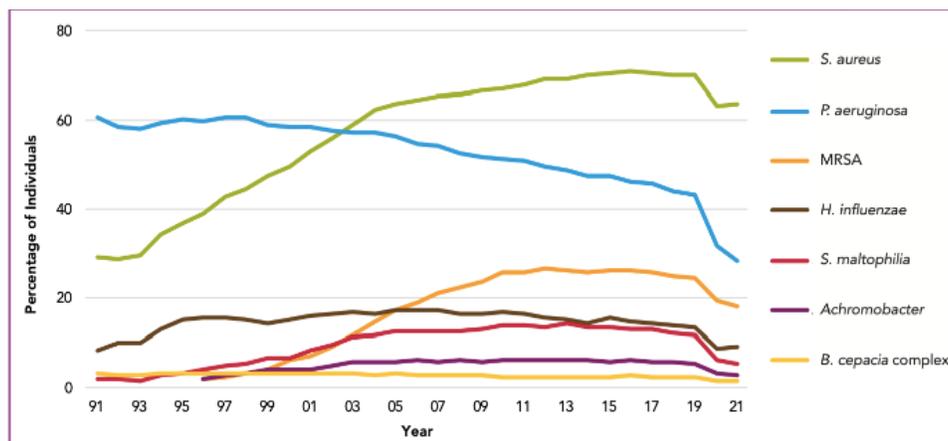
Durante la última década se ha evaluado en estos pacientes el impacto de las infecciones por *virus respiratorio sincitial*, *virus de la gripe*, *adenovirus*, *virus parainfluenza*, *rinovirus* y más recientemente *metapneumovirus* pero no por otros virus responsables de infecciones respiratorias como *coronavirus* o *bocavirus*, un miembro de la familia *Parvoviridae* recientemente descrito.<sup>20, 23</sup> Es importante señalar que el patrón de colonización bronquial no siempre es monomicrobiano y hasta en el 70% de los pacientes pueden coexistir diferentes patógenos. En más del 50% de ellos aparecen simultáneamente *S. aureus* y *P. aeruginosa*.<sup>19</sup>

El gráfico muestra la proporción de individuos en varios grupos de edad que dieron positivo para las especies bacterianas indicadas durante 2021.



Prevalencia de microorganismos respiratorios por edad, 2021. Tomada y modificada de Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2021.<sup>24</sup>

Acerca del informe del 2021 número de cultivos recolectados disminuyó considerablemente siendo probablemente un factor que contribuye a la menor prevalencia de patógenos bacterianos y micobacterianos. La vigilancia de los cultivos menos frecuente durante la pandemia de COVID-19, el mayor uso de terapia moduladora altamente eficaz y el aumento de las estrategias de prevención y control de infecciones pueden haber afectado la prevalencia de varios microorganismos.<sup>24</sup>



Prevalencia de microorganismos respiratorios, 1991-2021. Tomada y modificada de Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2021.<sup>24</sup>

Los estudios microbiológicos generalmente se realizan utilizando muestras de esputo. En ausencia de esputo, se deben obtener muestras retrofaríngeas o aspiraciones bronquiales. Sin embargo, el valor diagnóstico de estas últimas muestras es inferior al del esputo. El lavado broncoalveolar debe reservarse para evaluar nuevos tratamientos o para investigar a los pacientes que no responden al tratamiento y tienen una mala evolución.<sup>13</sup>

## **TRATAMIENTO DE SOSTEN**

**Solución salina hipertónica:** si bien estudios en niños de 4 a 60 meses no pudieron demostrar la reducción de las exacerbaciones durante su administración, datos recientes han mostrado su eficacia para mejorar parámetros de función pulmonar en la población de 36 a 72 meses de edad.

**DNasa:** otra estrategia de tratamiento es reducir la viscosidad de las secreciones purulentas. La dornasa- $\alpha$  es una enzima DNasa recombinante que degrada el ADN proveniente de los neutrófilos. Se administra inhalada una vez al día e incrementa la función pulmonar, y disminuye la gravedad y la frecuencia de la tos. La dosis habitual es de 2,5 mg una vez al día antes o después de la fisioterapia.

**Corticoides:** en un estudio con prednisolona oral administrada a la dosis de 2 mg/kg/día de forma prolongada, se demostró un incremento en los parámetros de la función pulmonar; sin embargo, se constató un retraso en el crecimiento, diabetes y cataratas, lo que hace imposible su uso a dosis elevadas y de forma crónica. Se considera su utilización en exacerbaciones pulmonares con componente de broncoespasmo y en aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA). Los corticoides inhalados tienen una utilidad controvertida y se recomiendan en pacientes con hiperreactividad bronquial.

**Ibuprofeno:** Es un antiinflamatorio no esteroideo que mejora la función pulmonar y reduce las exacerbaciones respiratorias. Tiene una actividad contra el neutrófilo y mediadores de la inflamación. Su administración exige un control estricto de niveles en sangre por sus efectos adversos de nefrotoxicidad o sangrado.

**Macrólidos:** En la actualidad hay numerosos estudios publicados que demuestran que la administración de azitromicina durante periodos prolongados produce en los pacientes una mejoría en su función pulmonar (FEV1 y FVC), en la calidad de vida, y una menor necesidad de ciclos de antibióticos endovenosos. Sus efectos se deben a su acción inmunomoduladora, produciendo una disminución en el influjo de neutrófilos, disminuyendo la producción de diferentes citoquinas como IL-8, y el factor de necrosis tumoral (TNF). <sup>1,8</sup>

## ANTECEDENTES

La primera descripción clínica de FQ se atribuye a Dorothy Andersen quien en el año 1938 publicó una detallada revisión de sus características clínicopatológicas, incluyendo su asociación con el íleo meconial. En el año 1945 Farber propuso el término de mucoviscidosis, al observar en estudios anatomopatológicos el defecto en las secreciones glandulares mucosas que ocasionan obstrucción y pérdida de la función en los distintos órganos afectados, pero fue hasta el año 1953 en que di Sant'Agnese descubrió que los niveles de sodio y cloro en sudor se encontraban elevados en individuos con esta enfermedad y, posteriormente, en el año 1959 Gibson y Cooke describieron la prueba de inducción del sudor mediante iontoforesis cuantitativa con pilocarpina y la titulación de cloro como el método estándar para diagnóstico de FQ.<sup>7</sup>

En 1994, la Fundación de Fibrosis Quística de EE. UU. patrocinó una conferencia de consenso sobre microbiología y enfermedades infecciosas en pacientes con fibrosis quística (FQ), una enfermedad homocigótica recesiva en individuos de ascendencia caucásica. La organización de esa conferencia se produjo tras el descubrimiento del gen de la FQ en 1989. El documento resultante hizo recomendaciones para la detección, aislamiento, identificación y pruebas de susceptibilidad de organismos reconocidos como significativos o potencialmente significativos en las enfermedades pulmonares de esta población de pacientes.<sup>25</sup>

Un estudio realizado en un periodo de 1995 a 2009 en la Unidad de FQ del Hospital de Sabadell, Argentina menciona la aparición de los microorganismos prevalentes los cuales fueron *S. aureus* (40,8 %), *P. aeruginosa* (19,4 %), complejo *B. cepacia* (16,7 %), *H. influenzae* (3,3 %), *S. maltophilia* (1,9 %) y *A. xylosoxidans* (0,5 %).<sup>26</sup>

Rosenfeld y cols; realizaron en el 2001 un estudio de cohorte longitudinal prospectivo que incluyó la evolución de la infección pulmonar, la inflamación y el curso clínico entre 40 bebés durante un período de 2 años por medio de cultivo y mediciones de citocinas pro y antiinflamatorias, en dicho estudio se confirmaron como hallazgos anteriores la infección de las vías respiratorias con *H. influenzae*, *S. aureus*, y *P. aeruginosa* las cuales comienza a temprana edad y es común entre los bebés con FQ.

Siendo *H. influenzae* el patógeno más común de la FQ al año de edad, mientras que *S. aureus* y *P. aeruginosa* fueron los patógenos más prevalentes a los 2 y 3 años de edad.<sup>27</sup>

Busquets y cols; realizaron un estudio retrospectivo sobre muestras de esputo, aspirados nasofaríngeos e hisopados faríngeos, en el período comprendido entre enero de 2006 y diciembre de 2011. Las muestras pertenecían a 50 pacientes (26 varones y 24 mujeres) con diagnóstico de FQ, con edades comprendidas entre 2 meses y 18 años, atendidos en el Hospital de Niños “Dr. O. Alassia” de la ciudad de Santa Fe. De los 50 pacientes estudiados, solo en 3 casos nunca se aislaron microorganismos implicados en la colonización-infección broncopulmonar crónica. En 28 pacientes colonizados-infectados por *H. influenzae*. En 8 pacientes se aisló *A. xylosoxidans*, 6 de ellos eran mayores de 5 años, y en 4 se recuperó también *S. aureus*. *S. maltophilia* se aisló de 9 pacientes, 6 de ellos fueron menores de 2 años; en 4 de estos pacientes también se aisló *S. aureus*. Ambos microorganismos fueron aislados en forma intermitente.<sup>28</sup>

En dos estudios recientes, Dasenbrook et al. analizan las infecciones pulmonares por *S. aureus resistente a meticilina (MRSA)* en pacientes con FQ y concluyen que la permanencia de *MRSA* en los pulmones por más de 2 años podría afectar la supervivencia.<sup>29</sup>

#### IV. JUSTIFICACIÓN

**Magnitud:** La Fibrosis Quística es una enfermedad hereditaria, monogénica, multisistémica, crónica, cuya incidencia es de 1 por cada 8 500 nacidos vivos, siendo la infección pulmonar una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad en el paciente con FQ presentando un alto índice de colonizaciones permanentes e infecciones recurrentes.

**Trascendencia:** Aislar los organismos asociados con enfermedad pulmonar para que se puedan realizar las intervenciones necesarias. Estos agentes son causales de infección o colonización crónica de las vías respiratorias inferiores generando así un incremento de la morbi-mortalidad en pacientes con Fibrosis quística.

**Factibilidad:** El estudio es factible ya que, al ser un hospital de referencia de alta especialidad, cuenta con el servicio de neumología pediátrica en donde se encuentra la clínica de Fibrosis quística quien cuenta con más de 60 pacientes, los cuales se da seguimiento de forma integral por semana con recolección de datos a través del expediente electrónico.

**Vulnerabilidad:** Al tratarse de un estudio retrospectivo realizado a través de la recopilación de datos obtenidos en el expediente clínico, podría ser que los datos obtenidos sean incompletos, poco claros o incomprensibles, dificultando el vaciamiento de información y sesgando los resultados.

## **V. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La enfermedad pulmonar crónica es la principal causa de morbilidad y mortalidad en el paciente con Fibrosis Quística (FQ). Tradicionalmente se ha pensado que la inflamación de la vía aérea en pacientes con FQ es resultado de una respuesta a la infección; sin embargo, los diferentes estudios han demostrado que tanto la inflamación como la infección son eventos tempranos en el curso de la enfermedad pulmonar, presentes incluso en niños sin sintomatología pulmonar clínica evidente.

La enfermedad pulmonar en FQ puede tener heterogenicidad regional, lo cual dificulta establecer una relación entre la infección respiratoria inicial y la respuesta inflamatoria crónica.

El diagnóstico clínico de la infección microbiana de forma periódica a lo largo de la vida de un paciente con FQ se considera de suma importancia. Esto se utiliza para guiar el tratamiento, proporcionar una indicación de la eficacia del tratamiento contra una infección preexistente.

En México se carece de estadísticas precisas acerca del comportamiento microbiológico en la población de fibrosis quística, existen pocos estudios estadísticos publicados a nivel nacional, actualmente no se cuenta con ningún estudio en este hospital que permita el conocimiento del estado microbiológico recientemente para permitir la erradicación oportuna y brindarle un mejor pronóstico de vida, por lo cual sería importante contribuir a la publicación de estos datos que complementen las estadísticas nacionales.

### **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son los aislamiento microbiológico en pacientes con Fibrosis quística de la UMAE Hospital de pediatría Centro Médico Nacional de Occidente?

## **VI. OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Describir el aislamiento microbiológico en pacientes con Fibrosis quística de la UMAE Hospital de pediatría Centro Médico Nacional de Occidente.

### **Objetivos específicos**

1. Especificar microorganismos aislados en primocolonización de pacientes con fibrosis quística.
2. Determinar la edad de primocolonización de pacientes con fibrosis quística.
3. Conocer los microorganismos aislados en colonización crónica de pacientes con fibrosis quística.
4. Describir la edad de colonización crónica de pacientes con fibrosis quística.
5. Conocer la edad al diagnóstico de la enfermedad de pacientes con con fibrosis quística.
6. Determinar el número de exacerbaciones en pacientes con fibrosis quística.
7. Informar el número de hospitalizaciones en pacientes con fibrosis quística.
8. Describir las características demográficas en los pacientes con fibrosis quística (edad, sexo, talla, mutación genética, estado nutricional).
9. Comparar la similitud de aislamientos con la literatura universal.

## VII. MATERIAL Y METODOS

**Tipo de estudio y diseño:** Observacional, descriptivo.

**Universo de estudio:** Expedientes de pacientes de consulta de Neumología Pediátrica en el Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional de Occidente.

**Población de estudio:** Expedientes de pacientes pediátricos que cuenten con el diagnóstico de fibrosis quística y se encuentren dentro del registro de población de la Clínica de Fibrosis quística de Centro Médico Nacional de Occidente que hayan sido atendidos en el periodo del tiempo del estudio.

**Temporalidad:** Revisión de expedientes físicos de 31 de enero 2018 a 31 de enero 2023.

**Cálculo de tamaño de muestra:** No se calculará un tamaño de muestra y se incluirán a todos los expedientes de pacientes que cuenten con los criterios de inclusión durante el tiempo del estudio.

### CRITERIOS SELECCIÓN

#### Criterios de Inclusión

- Expedientes de pacientes de ambos sexos mayores de 1 mes de vida y hasta 17 años 11 meses que se encuentren en el registro de población de la clínica de fibrosis quística.
- Expediente de pacientes que cuenten con reporte de cultivos de secreción bronquial y/o exudado faríngeo.
- Expediente clínico completo que permita el llenado de la hoja de recolección de datos.

#### Criterios de exclusión

Expedientes de pacientes incompletos, depurado o no encontrado que no permitan el llenado total de la hoja recolectora de datos.

### HIPÓTESIS

No se requiere Hipotesis ya que es un estudio descriptivo

## VARIABLES DEL ESTUDIO

### Variable dependiente

Germen aislado en primocolonización.

Germen aislado en colonización crónica.

### Variable Independiente

Edad, sexo, peso, talla, estado nutricional, mutación genética, edad al diagnóstico, edad de primocolonización, edad de colonización crónica, número de exacerbaciones, número de hospitalizaciones.

### Definición de variables

**Edad:** Tiempo transcurrido reportado al momento del cierre del estudio si aun permanece vivo o edad en años a la que falleció.

**Sexo:** Asignación fenotípica de un individuo, en relación con su genitalidad.

**Peso:** Magnitud física que expresa la cantidad de materia que contiene un cuerpo.

**Talla:** Medida de la estatura desde los pies hasta el techo de la bóveda del cráneo

**Estado nutricional:** Para este estudio se utilizará la clasificación de la OMS, que es la siguiente de acuerdo con la puntuación Z obtenida a partir de peso para la talla: Desnutrición moderada, una desviación estándar (DE) de  $< -2$  DE, desnutrición grave, desviación de  $< -3$  DE, según los patrones de crecimiento infantil. Según la OMS en niños de 5 a 19 años, el sobrepeso y la obesidad se definen de la siguiente manera: el sobrepeso es el IMC para la edad con  $> 1$  DE y obesidad  $> 2$  DE, según los patrones de crecimiento infantil. Para niños menores de 5 años, el sobrepeso se define como un peso para la talla con  $> 2$  DE y obesidad como  $> 3$  DE, según los patrones de crecimiento infantil.

**Mutación genética:** Determinación obtenida por el estudio molecular

**Edad al diagnóstico:** Tiempo que transcurre desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico.

**Edad de primocolonización:** Tiempo que transcurre desde el nacimiento hasta el momento del primer cultivo positivo obtenido a través de exudado faríngeo y/o esputo.

**Germen aislado en primocolonización:** Presencia del cultivo positivo para un microorganismo que aparece por primera vez obtenido a través de exudado faríngeo y/o esputo. (En caso de aislamiento de más de un agente microbiológico se tomará el que cuente con mayor número de unidades formadoras de colonias).

**Edad de colonización crónica:** Tiempo que transcurre desde el nacimiento hasta el momento del aislamiento de microorganismos en más de 50% de los cultivos efectuados en un periodo de 12 meses a través de exudado faríngeo y/o esputo.

**Germen aislado en colonización crónica:** Presencia de un microorganismo aislado en más del 50% de los cultivos efectuados en un periodo de 12 meses a través de exudado faríngeo y/o esputo. (Se tomarán todos los agentes microbiológicos aislados).

**Numero de exacerbaciones:** Número de episodios con incremento de síntomas respiratorios en un paciente con fibrosis quística en donde se haya dado manejo antibiótico sin haber requerido hospitalización desde el diagnóstico de la enfermedad.

**Número de Hospitalizaciones:** Número de episodios con incremento de síntomas respiratorios en un paciente con fibrosis quística que hayan requerido ingreso hospitalario para su tratamiento desde el diagnóstico de la enfermedad.

## OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad de medición	Estadística
<b>Edad</b>	Tiempo transcurrido reportado al momento del cierre del estudio si aun permanece vivo o edad en años a la que falleció.	Cuantitativa continua	Años	Media, desviación estandar o mediana y rangos
<b>Sexo</b>	Asignación fenotípica de un individuo, en relación con su genitalidad.	Cualitativa nominal dicotómica	Masculino / Femenino	Frecuencias y porcentajes
<b>Peso</b>	Magnitud física que expresa la cantidad de materia que contiene un cuerpo.	Cuantitativa continua	Kilogramos	Media, desviación estándar o mediana y rangos
<b>Talla</b>	Medida de la estatura desde los pies hasta el techo de la bóveda del cráneo	Cuantitativa continua	Centímetros	Media, desviación estándar o mediana y rangos
<b>Estado nutricional</b>	Clasificación según referencia de la OMS.	Cualitativa nominal Politómica	1. Eutrófico 2. Desnutrición 3. Sobrepeso/obesidad	Frecuencias y porcentajes
<b>Mutación genética</b>	Determinación obtenida por estudio molecular	Cualitativa Nominal politomica	1. Delta F/ homocigoto 2. Delta F/ heterocigoto 3. Mutación desconocido/ mutación desconocido	Frecuencias y porcentajes
<b>Edad al diagnóstico</b>	Tiempo que transcurre desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico.	Cualitativo Nominal dicotomica	1. Menor a 6 meses 2. Mayor a 6 meses	Frecuencias y porcentajes
<b>Edad de Primocolonización</b>	Tiempo que transcurre desde el nacimiento hasta el momento del primer cultivo positivo obtenido a través de exudado faríngeo y/o esputo.	Cualitativo Ordinal	1. Menor a 6 meses 2. De 7 a 12 meses 3. Mayor de 12 meses.	Frecuencias y porcentajes
<b>Germen aislado en primocolonización</b>	Presencia del cultivo positivo para un microorganismo que aparece por primera vez obtenido a través de exudado faríngeo y/o esputo. (En caso de aislamiento de más de un agente microbiológico se tomará el que cuente con mayor número de unidades formadoras de colonias).	Cualitativa Nominal politomica	1. <i>P. aeruginosa</i> 2. <i>S. aureus</i> 2.1 MRSA 2.2 MSSA 3. <i>H. influenzae</i> 4. <i>E. coli</i> 5. <i>Burkholderia cepacia</i> 6. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> 7. <i>Klebsiella spp.</i> 8. <i>Aspergillus spp.</i> 9. Otros	Frecuencia y porcentajes

<b>Edad de colonización crónica</b>	Tiempo que transcurre desde el nacimiento hasta el momento del aislamiento de microorganismos en más de 50% de los cultivos efectuados en un periodo de 12 meses a través de exudado faríngeo y/o esputo.	Cualitativo Ordinal	1. Menor a 6 meses 2. De 7 a 12 meses 3. Mayor de 12 meses.	Frecuencia y porcentajes
<b>Germen aislado en Colonización crónica</b>	Presencia de un microorganismo aislado en más del 50% de los cultivos efectuados en un periodo de 12 meses a través de exudado faríngeo y/o esputo. (Se tomarán todos los agentes microbiológicos aislados).	Cualitativa Nominal politómica	1. <i>P. aeruginosa</i> 2. <i>S. aureus</i> 2.1 <i>MRSA</i> 2.2 <i>MSSA</i> 3. <i>H. influenzae</i> 4. <i>E. coli</i> 5. <i>Burkholderia cepacia</i> 6. <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> 7. <i>Klebsiella spp.</i> 8. <i>Aspergillus spp.</i> 9. Otros	Frecuencia y porcentajes
<b>Número de exacerbaciones</b>	Número de episodios con incremento de síntomas respiratorios en un paciente con fibrosis quística en donde se haya dado manejo antibiótico sin haber requerido hospitalización desde el diagnóstico de la enfermedad.	Cuantitativa Discreta	Número	Media y Desviación estándar, mediana y rangos
<b>Número de Hospitalizaciones</b>	Número de episodios con incremento de síntomas respiratorios en un paciente con fibrosis quística que hayan requerido ingreso hospitalario para su tratamiento desde el diagnóstico de la enfermedad.	Cuantitativa Discreta	Número	Media y Desviación estándar, mediana y rangos

## **DESARROLLO DEL ESTUDIO Y PROCEDIMIENTOS**

1. Revisión bibliográfica extensa.
2. Realización del protocolo de investigación y hoja de recolección de datos.
3. Evaluación y autorización del protocolo por el comité local de ética y el comité local de investigación en salud del hospital de pediatría, una vez aprobado se realizará:
4. Revisión del listado de pacientes de la bitácora de pacientes con diagnóstico de Fibrosis quística que acuden a consulta externa de neumología pediátrica; se realizará la búsqueda de los expedientes de pacientes con criterios de selección.
5. Realizar la asignación de un número de folio por expediente de paciente, para mantener el anonimato.
6. Recolección de información y llenado de hojas de captación de datos a partir de la revisión de los archivos clínicos digitales y físicos.
7. Creación de hojas de cálculo para recolectar la información, en el programa: Numbers, versión 2.3, del sistema operativo Mac OS X, (software de hoja de cálculo).
8. Vaciamiento de la información en hojas de conjunto de datos en el programa estadístico IBM SPSS Statistics® versión 25.
9. Análisis estadístico e interpretación de los resultados.
10. Redacción y creación de tablas y gráficas para expresar resultados.
11. Emisión de conclusiones.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizará estadística descriptiva: Para las variables cualitativas se utilizará frecuencias y porcentajes, y para las variables numéricas promedio y desviación estandar o mediana y rangos de acuerdo a las características de la curva de distribución para lo cual utilizaremos la prueba de Kolmogorov Smirnov o Shapiro Wilk. Se graficará en una curva de sobrevivencia de Kaplan-Meier la prevalencia de aislamientos microbiológicos con la edad de los aislamientos. De acuerdo con las características de la distribución se utilizará la prueba de normalidad en el programa SPSS® versión 23.

## VIII. ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio se apega al Reglamento de la Ley General de Salud en su última revisión del 2014 en Materia de Investigación para la salud (De los aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos), que en el artículo tercero establece “La protección de los derechos de niñas, niños y adolescentes, tiene como objetivo asegurarles un desarrollo pleno e integral, lo que implica la oportunidad de formarse física, mental, emocional, social y moralmente en condiciones de igualdad”; así como de las directivas de las Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización y las Pautas Éticas Internacionales para la Investigación relacionada con la Salud con Seres Humanos elaboradas por el CIOMS en conjunto con la OMS; y al instructivo para la operación de la comisión de investigación científica y de los comités locales de investigación en Salud, así como de Ética en investigación en Salud del Instituto Mexicano del Seguro Social.

La investigación actual se llevará a cabo según el marco del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (Reforma 2014):  
ARTICULO 13.- Prevalecerá el criterio del respeto a la dignidad y la protección de derechos y bienestar de los pacientes.

ARTICULO 14.- Este estudio se ajustará a los principios científicos y éticos que la justifiquen, fundamentada en hechos científicos prevalentes, siempre prevaleciendo los beneficios sobre los riesgos presentes.

ARTÍCULO 16.- Se salvaguardará la privacidad de los individuos sujetos a esta investigación.

ARTÍCULO 17.- Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este Reglamento, esta investigación se clasifica como investigación sin riesgo, ya que es un estudio donde se emplearán técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos, con revisión de expedientes clínicos,

donde resguardaremos la confidencialidad de los datos obtenidos y no se realizará ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participarán en el estudio.

ARTÍCULO 36.- Para la realización de investigaciones en menores o incapaces, deberá, en todo caso, obtenerse el escrito de consentimiento informado de quienes ejerzan la patria potestad o la representación legal del menor o incapaz de que se trate. En este caso solicitaremos al comité de ética la dispensa del consentimiento informado

ARTÍCULO 113.- La conducción de la investigación estará a cargo de un investigador principal, quien deberá ser un profesional de la salud y tener la formación académica y experiencia adecuada para la dirección del trabajo a realizar, además de ser miembros de la institución de atención a la salud y contar con la autorización del jefe responsable de su área de adscripción. El investigador principal es el maestro en ciencias médicas Roberto Hernández Raygoza médico especialista en neumología pediátrica quien cumple dichas características.

ARTÍCULO 115.- Las investigaciones se desarrollarán de conformidad con un protocolo, el cual será elaborado de acuerdo a la norma técnica que para el efecto emita la Secretaría e incluirá los elementos que permitan valorar el estudio que se propone realizar.

La investigación se llevará a cabo cuando se obtenga la aprobación del proyecto por parte del Comité de Ética en Investigación de la institución. La patología que constituye la base de este protocolo de investigación, la fibrosis quística se maneja de acuerdo a normas internacionales y guías de práctica clínica institucional, la investigación es llevada a cabo por personal capacitado en dicha patología, certificado por el consejo mexicano de neumología. Las variables se recabarán en base a datos obtenidos del expediente clínico de cada caso en particular, se le solicitará al Comité de Ética la dispensa de Consentimiento Informado, ya que, al tratarse de un estudio retrospectivo, cabe la posibilidad de que no sea posible contactar a todos los pacientes involucrados, por distintas causas, como por ejemplo: pérdida de la seguridad social, cambio de residencia y/o domicilio, o fallecimiento del paciente y que esto origine sentimientos de tristeza en sus padres o cuidadores; todo esto basado en la pauta 10 de la CIOMS. Siguiendo las recomendaciones de la pauta 12 de las Pautas éticas Internacionales

para Investigación en Salud, correspondiente a la recolección, almacenamiento y uso de datos, los resultados conservarán la confidencialidad de los datos y en ningún momento serán revelados en los mismo tanto nombre y otras características que pudieran permitir la identificación del paciente en específico, manejándose la información mediante un código de números y letras creado específicamente para éste propósito, lo que permita omitir la información personal y manejar el completo anonimato. La base de datos utilizada para la realización del presente estudio se guardará en computadora personal, con contraseña, a la cual sólo tendrán acceso la tesista y la directora de este trabajo y será almacenada por un periodo de tres años, para posteriormente ser destruida.

## **IX. RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD**

### **Humanos**

Alumno: Dra. Sara Elena Rangel López Residente de 2do año de la especialidad de neumología pediátrica, en el Hospital de pediatría de CMNO quien será encargado de la elaboración del protocolo de estudio, búsqueda del registro de pacientes con criterios de inclusión, búsqueda de expedientes, recopilación de datos, análisis estadístico y reporte de resultados.

Director de tesis: M. en C. Roberto Hernández Raygoza, neumólogo Pediatra, adscrito al servicio de neumología del Hospital de Pediatría de CMNO, quién es el investigador responsable y es el encargado de la supervisión y elaboración del proyecto de investigación a lo largo del todo el proceso.

### **Materiales**

Computadoras, programa estadístico SPSS® versión 23, hojas tamaño carta, lápices.

### **Financiamiento o recursos financieros**

No se requiere financiamiento externo, todo el material requerido será proporcionado por los investigadores participantes y encargados de este.

### **Infraestructura**

Se cuenta en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente con un servicio de neumología quién cuenta con una población de al menos 60 pacientes diagnosticados con fibrosis quística que acuden a control y seguimiento de forma mensual.

### **Experiencia del Grupo**

El hospital de pediatría cuenta con una clínica de fibrosis quística que da seguimiento a población de al menos 60 pacientes diagnosticados con fibrosis quística desde hace

más de 10 años, brindando atención en de forma oportuna con detección temprana de la enfermedad así como inicio de tratamiento desde los primeros meses de vida.

## X. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	Abril 2023	Mayo 2023	Junio 2023	Julio 2023	Agosto 2023	Septiembre 2023	Octubre 2023	Noviembre 2023	Diciembre 2023	Enero 2024
Recopilación bibliográfica	■	■	■							
Elaboración del protocolo de investigación				■	■					
Revisión del protocolo y aprobación por comité						■	■	■		
Captura de información									■	
Análisis de datos									■	■
Redacción del documento										■
Entrega de documento final										■

## XI. RESULTADOS

En el servicio de neumología pediátrica del Centro Médico Nacional de Occidente Hospital de Pediatría se encuentra la clínica de Fibrosis quística, cuenta con 64 pacientes registrados en su base de datos. En la investigación realizada se excluyeron 7 expedientes clínicos de los cuales, 2 eran de reciente diagnóstico y no contaban con cultivos suficientes para el análisis, 4 no se había realizado estudio genético y 1 era mayor de 18 años.

Se analizaron 57 expedientes durante un periodo de 5 años, comprendido entre el 31 de enero de 2018 al 31 de enero 2023. En donde el 40% (N=23) fueron mujeres y el 60% (N=34) hombres con una mediana de edad de  $9.3 \pm 4.6$  años. El estado nutricional el 46% (N= 26) se encontraban eutróficos y el 54% (N=31) estaba por debajo de 2 DE encontrándose con desnutrición, no se reportó ningún paciente con sobrepeso. De los expedientes que se analizaron se excluyeron 4 por no tener estudio genético, los que tenían estudio genético el 25% (N= 14) fue F508del homocigoto, el 42% (N=24) F508del heterocigoto, el 26% (N=15) no se logró identificar la mutación con un panel genético de 40 mutaciones principales y el 7% (N=4) se identificaron otras mutaciones poco comunes como C.3849+10Kbc>T/ C.318-2477>T/NI, C.3718-2477C/C.3718-2477C, Otro/ S549N, g542Xc / 1624>T.

La edad del diagnóstico antes de los 6 meses fue un 37% (N=21), y aquella después de los 6 meses en 63% (N=36), por lo que la mayoría se reportó como un diagnóstico tardío. El estudio microbiológico se enfocó en el reporte de la primocolonización registrada en menores de 6 meses en un 14 % (N=8), de 7 a 12 meses en 21%(N=12) y posterior a los 12 meses en 61% (N=35) asociado mayormente al aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* en un 46% (N=26), seguida de *S. aureus* MSSA en un 25% (N=14), *Klebsiella spp* 10% (N=6), otros en 7% (N=4), *E. coli* 5% (N=3), *S. aureus* MRSA 4% (N=2) así como aquellos que aún no se ha aislado microorganismo desde su diagnóstico correspondiendo al 4% (N=2).

La colonización crónica en su mayoría corresponden a *Pseudomonas aeruginosa* en un 35% (N=20), seguida de *S. aureus* MSSA en un 23% (N=13), *S. aureus* MRSA 4% (N=2) y Otros 2% (N=1), reportándose hasta el 37% (N=21) no se encuentran colonizados por microorganismo patógenos.

El número de exacerbaciones se registró con una media de 3 (0-20) y aquellos que se hospitalizaron por exacerbación respiratoria infecciosa se registro como 0 (0-5).

<b>Tabla 1. Características generales de pacientes con fibrosis quística (N=57)</b>	
<b>SEXO</b>	
<i>Masculino</i>	34 (60%)
<i>Femenino</i>	23 (40%)
<b>EDAD</b>	
	9.3 ± 4.6
<b>PESO</b>	
	25.1 ± 12.6
<b>TALLA</b>	
	1.23 ± 0.25
<b>ESTADO DE NUTRICIÓN</b>	
<i>Sobrepeso</i>	0
<i>Eutrófico</i>	26 (46%)
<i>Desnutrido</i>	31 (54%)
<b>EDAD AL DIAGNÓSTICO</b>	
<i>Menor de 6 meses</i>	21 (37%)
<i>Mayor de 6 meses</i>	36 (63%)
<b>MUTACIÓN GENÉTICA</b>	
<i>Del F508/Homocigoto</i>	14 (25%)
<i>Del F508/Heterocigoto</i>	24 (42%)
<i>Mutación desconocida</i>	15 (26%)
<i>Otras Mutaciones</i>	4 (7%)
<b>EDAD DE PRIMOCOLONIZACIÓN</b>	
<i>Menor de 6 meses</i>	8 (14%)
<i>De 7 a 12 meses</i>	12 (21%)
<i>Mayor de 12 meses</i>	35 (61%)
<i>No colonizados</i>	2 (4%)
<b>GERMEN AISLADO</b>	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	26 (46%)
<i>S. aureus</i> MRSA	2 (4%)
<i>S. aureus</i> MSSA	14 (25%)
<i>H. influenzae</i>	0
<i>E. coli</i>	3 (5%)
<i>Burkholderia cepacia</i>	0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0
<i>Klebsiella</i> spp	6 (10%)
<i>Aspergillus</i> spp.	0
<i>Otros</i>	4 (7%)
<i>No colonizado</i>	2 (4%)

<b>Tabla 1. Características generales de pacientes con fibrosis quística (N=57)</b>	
<b>EDAD DE COLONIZACIÓN CRÓNICA</b>	
<i>Menor de 6 meses</i>	0
<i>De 7 a 12 meses</i>	0
<i>Mayor de 12 meses</i>	36 (63%)
<i>No colonizados</i>	21 (37%)
<b>GERMEN AISLADO</b>	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	20 (35%)
<i>S. aureus MRSA</i>	2 (4%)
<i>S. aureus MSSA</i>	13 (23%)
<i>H. influenzae</i>	0
<i>E. coli</i>	0
<i>Burkholderia cepacia</i>	0
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0
<i>Klebsiella spp</i>	0
<i>Aspergillus spp.</i>	0
<i>Otros</i>	1 (2%)
<i>No colonizado</i>	21 (37%)
<b>NÚMERO DE EXACERBACIONES</b>	3 (0-20)
<b>NÚMERO DE HOSPITALIZACIONES</b>	0 (0-5)

La tabla 2 muestra la distribución de las características generales para los diagnósticos realizados antes de los 6 meses de edad y los realizados después de los 6 meses de edad. Se encontraron diferencias significativas según la edad de primer aislamiento microbiológico, encontrándose mayores aislamientos positivos en aquellos que se realizó el diagnóstico de Fibrosis quística después de los 6 meses de edad ( $p=0,000$ ) en comparación con los que se hicieron antes de los 6 meses.

**Tabla 2. Características generales de pacientes con fibrosis quística y edad al diagnóstico. (N=57)**

	Edad al diagnóstico < 6 meses (N=21)	Edad al diagnóstico > 6 meses (N=36)	Valor de p*
<b>Estado de Nutrición</b>			
<i>Eutrófico</i>	10 (48%)	16 (44%)	0.8
<i>Desnutrido</i>	11 (52%)	20 (56%)	
<b>Mutación Genética</b>			
<i>Del F508/Homocigoto</i>	5 (24%)	9 (25%)	0.2
<i>Del F508 /Heterocigoto</i>	12 (57%)	12 (33%)	
<i>Mutación desconocida</i>	3 (14%)	12 (33%)	
<i>Otro</i>	1 (5%)	3 (8%)	
<b>Edad de Primocolonización</b>			
<i>Menor a 6 meses</i>	8 (38%)	0	0.000
<i>De 7 a 12 meses</i>	5 (24%)	7 (19%)	
<i>Mayor de 12 meses</i>	8 (38%)	27 (75%)	
<i>No Colonizados</i>	0	2 (6%)	
<b>Germen de Primocolonización</b>			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	7 (33%)	19 (53%)	0.4
<i>S. aureus MRSA</i>	1 (5%)	1 (3%)	
<i>S. aureus MSSA</i>	5 (24%)	9 (25%)	
<i>H. influenzae</i>	0	0	
<i>E. coli</i>	2 (10%)	1 (3%)	
<i>Burkholderia cepacia</i>	0	0	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	0	
<i>Klebsiella spp.</i>	4 (10%)	2 (6%)	
<i>Aspergillus spp.</i>	0	0	
<i>Otros</i>	2 (10%)	2 (6%)	
<i>No colonizada</i>	0	2 (6%)	
<b>Edad de colonización Crónica</b>			
<i>Mayor de 12 meses</i>	10 (48%)	26 (72%)	0.06
<i>No Colonizados</i>	11 (53%)	10 (28%)	
<b>Germen de colonización crónica</b>			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	4 (19%)	16 (44%)	0.1
<i>S. aureus MRSA</i>	0	2 (6%)	
<i>S. aureus MSSA</i>	5 (24%)	8 (22%)	
<i>H. influenzae</i>	0	0	
<i>E. coli</i>	0	0	
<i>Burkholderia cepacia</i>	0	0	
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	0	0	
<i>Klebsiella spp.</i>	0	0	
<i>Aspergillus spp.</i>	1 (5%)	0	
<i>Otros</i>	11 (52%)	10 (28%)	
<i>No colonizada</i>			

\*Prueba chi cuadrada

En la tabla 3, se realizó un análisis estadístico con la prueba *t de Student*, encontrando una diferencia significativa de la edad al diagnóstico en menores de 6 meses ( $p= 0.002$ ) y los los diagnosticados después de 6 meses de edad ( $P= 0.004$ ) con respecto al peso y talla.

Tabla 3. Edad al diagnóstico frente a la talla y peso en pacientes con fibrosis quística			
	Edad al diagnóstico < 6 meses (N=21)	Edad al diagnóstico > 6 meses (N=36)	Valor de p*
<b>Peso</b>	18.7 ± 9.9	28.8 ± 12.6	0.002
<b>Talla</b>	1.0 ± 0.28	1.3 ± 0.20	0.004

\*Prueba *t de Student*

En la Tabla 4 se muestra el aislamiento microbiológico observado por primera vez después del diagnóstico de fibrosis quística, para el análisis estadístico se utilizó la *prueba de Chi-cuadrada* ( $p = 0,000$ ), donde se observó diferencia significativa en los aislamientos, presentado antes de los 6 meses *Pseudomonas aeruginosa* que fue la más común en un 62,5%, en 7 a 12 meses mayormente *S. aureus MSSA* y en mayores de 12 meses se aisló nuevamente *Pseudomonas aeruginosa* en un 54%.

Tabla 4 . Edad de primocolonización y germen aislado (N=57)				
	Menor de 6 meses	De 7 a 12 m	>12 meses	Valor de P*
<b>P. aeruginosa</b>	5 (62.5%)	3 (17%)	19 (54%)	0.000
<b>S. aureus MRSA</b>	1 (12.5)	1 (8%)	0	
<b>S. aureus MSSA</b>	0	4 (33%)	10 (28.6%)	
<b>E. coli</b>	0	1 (8%)	2 (6%)	
<b>Klebsiella spp</b>	2 (25%)	2 (17%)	2 (6%)	
<b>Otros</b>	0	2 (17%)	2 (6%)	
<b>No colonizada</b>	0	0	0	

\*Prueba de *Chi cuadrada*

En la Tabla 5 se muestra el estado nutricional frente al número de exacerbaciones y hospitalizaciones analizadas en cada historia clínica, utilizando como prueba no paramétrica la prueba *U de Mann-Whitney*, que demostró que el estado de desnutrición se asoció significativamente con mayor número de hospitalizaciones ( $p=0.02$ )

Tabla 5. Estado de nutrición y número de hospitalizaciones y exacerbaciones en pacientes con fibrosis quística.			
	Eutrófico	Desnutrido	Valor de P *
<b>Número de Exacerbaciones</b>	3 (0-8)	3 (0-20)	0.9
<b>Número de Hospitalizaciones</b>	0 (0-4)	1 (0-5)	0.02

\*Prueba U de Mann Whitney

En la tabla 6 muestran los aislamientos microbiológicos comparados con el número de exacerbaciones y hospitalizaciones analizadas. Se observaron diferencias significativas en los patógenos aislados en esputo o exudado faríngeo, con mayor número de exacerbaciones en aislamientos de *S. aureus MRSA* ( $p=0.032$ ), y los cuales tuvieron un mayor número de hospitalizaciones en donde también el *S. aureus MRSA* fue mayormente aislado ( $p=0.046$ ).

Tabla 6. Germen aislado en colonización crónica y número de hospitalizaciones y exacerbaciones en pacientes con fibrosis quística.					
	<i>P. aeruginosa</i>	<i>S. aureus MRSA</i>	<i>S. aureus MSSA</i>	No colonizada	Valor de P*
<b>Exacerbaciones</b>	3 (0-20)	7.5 (3-12)	5 (1-10)	2 (0-8)	0.032
<b>Hospitalizaciones</b>	0 (0-3)	2.5 (1-4)	0 (0-5)	0 (0-4)	0.046
<b>Peso</b>	28.2 (11-48)	44.1 (18-69)	17 (16-55)	19 (5-49)	0.031
<b>Talla</b>	1.37 (0.97-1.68)	1.33 (1-1.59)	1.2 (1.0-1.63)	1.1 (0.70-66)	0.043

\*Prueba de kruskal wallis

En la tabla 7 se describen los microorganismos aislados en el exámen de esputo o exudado faríngeo. Se utilizó la *prueba de chi cuadrada* como estudio estadístico en donde se encontró diferencias significativas en el aislamiento microbiológico y la edad de aislamiento, observándose mayormente *Pseudomonas aeruginosa* en aquellos con diagnóstico de colonización crónica ( $p = 0,000$ ).

Tabla 7. Edad de Colonización crónica y germen aislado			
	Mayor de 12 meses	No colonizado	Valor de P*
<b>P. aeruginosa</b>	20 (56%)	0	0.000
<b>S. aureus MRSA</b>	2 (6%)	0	
<b>S. aureus MSSA</b>	13 (36%)	0	
<b>Otros</b>	1 (3%)	0	
<b>No colonizada</b>	0	21 (100%)	

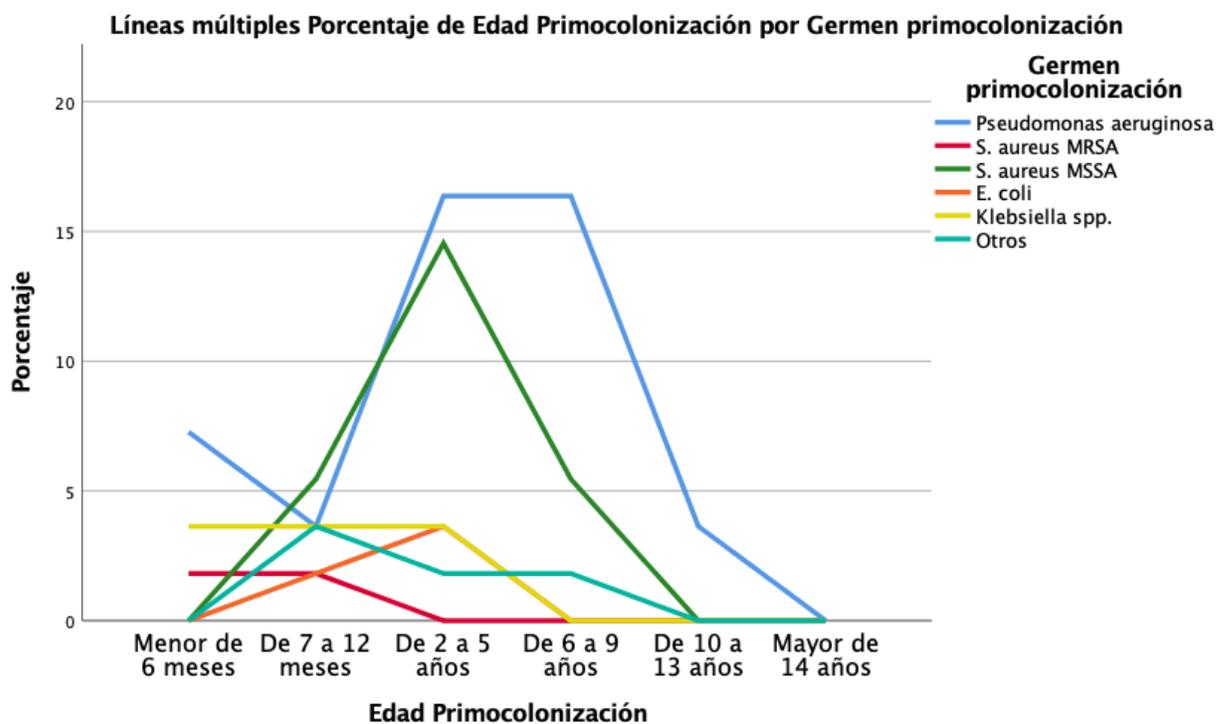
\*Prueba de Chi cuadrada

En la tabla 8 se muestra la edad de primocolonización frente a la edad de colonización crónica, en este análisis se utilizó la prueba de *chi cuadrada* como estudio estadístico encontrando diferencias significativa en aquellos que presentaron un primer aislamiento después de los 12 meses los cuales presentaban mayormente colonización crónica ( $p = 0.023$ ) que aquellos con aislamientos tempranos menor a los 6 meses de edad.

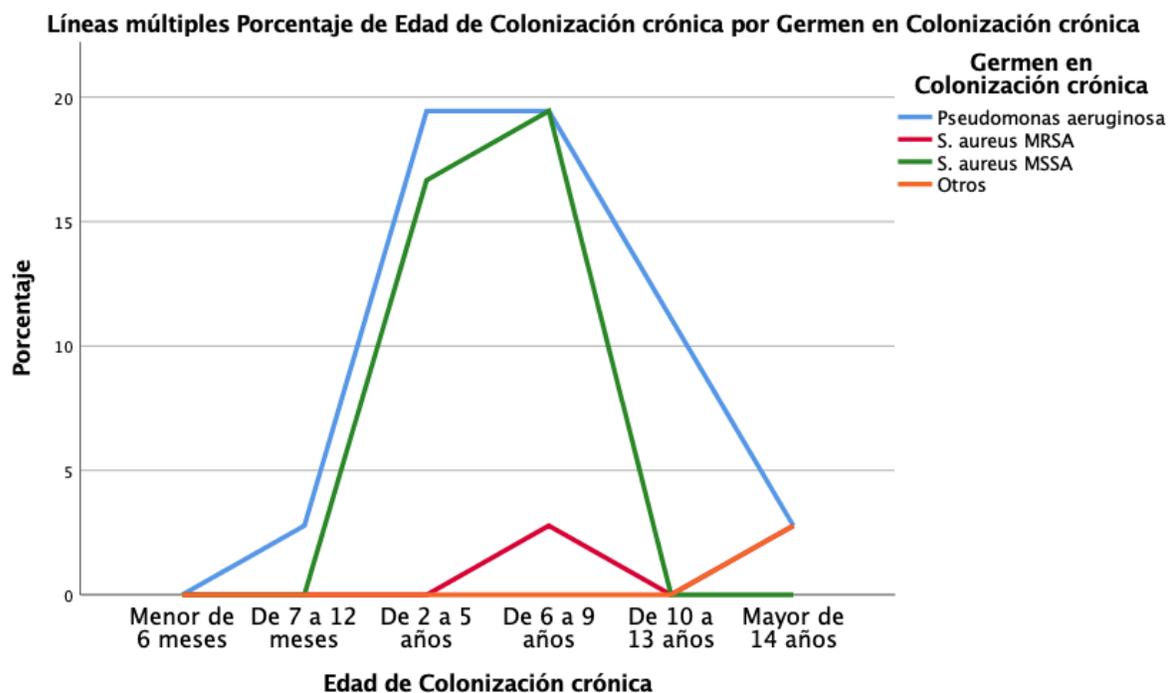
Tabla 8. Edad de primocolonización y colonización crónica					
	Menor de 6 meses	De 7 a 12 m	>12 meses	No colonizados	Valor de P*
<b>&gt;12 meses</b>	3 (38%)	6 (50%)	27 (77%)	0	0.023
<b>No colonizados</b>	5 (62%)	6 (50%)	8 (23%)	2 (100%)	

\*Prueba de Chi cuadrada

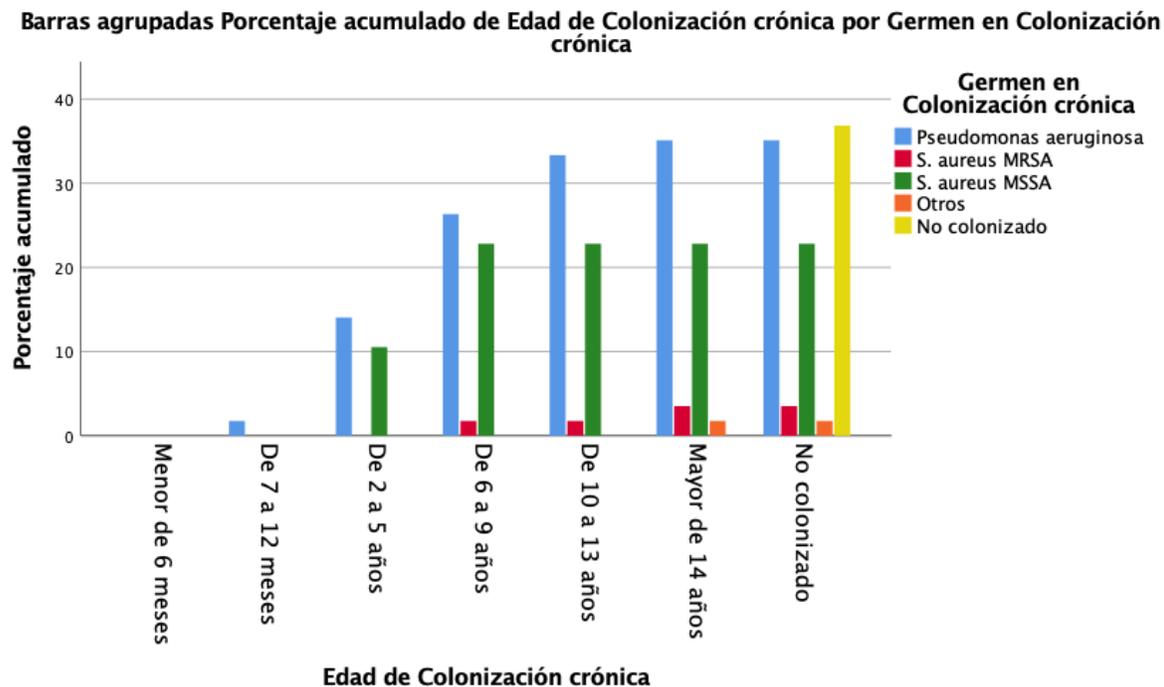
En el siguiente gráfico se muestra la distribución de microorganismos reportados en aislamiento de cultivos mediante esputo o exudado faríngeo en pacientes con fibrosis quística de acuerdo a la edad. Reportándose en los menores de 6 meses *Pseudomonas aeruginosa* en el 7.2%, de 7 a 12 meses se encontro *S. aureus* MSSA en 5.4%, en el grupo de 2 a 5 años se presenta nuevamente *Pseudomonas aeruginosa* como principal agente en el 16.3%, así como en los de 10 a 13 años en un 3.6% en el primer aislamiento bacteriológico. En el grupo de otros se observó microorganismos como *Moraxela catarralis*, *Moragnela morgagni*, *Enterobacter coloacae*, *Cándida albicans*.



El gráfico muestra el comportamiento de los distintos agentes microbiológicos y la presencia de colonización crónica de la vía aérea. Se presenta el porcentaje de cultivos positivos para los agentes mas comunes que colonizan la vía aérea en pacientes con firosis quística según el grupo de edad. Se encontró como principal agete causante de colonización crónica a *Pseudomonas aeruginosa* registrada en pacientes de 2 a 5 años, asi como en mayores de 10 años en un 11%, se reporto *S. aureus MRSA* en aislamientos de pacientes de 6 a 9 años en un 2.7%, asi como de *S. aureus MSSA* en un 19.4%, los agentes reportados como otros corresponden a *Serratia marcescens* la cual se encontro en el 2.7% de pacientes mayores de 10 años.



En el siguientes gráfico se muestra la distribución de los microorganismos por edad, encontrndo que más del 30% de los pacientes menores de 14 años se encuentra colonizado por *Pseudomonas aeruginosa*.



## XII. DISCUSIÓN

La fibrosis quística es una enfermedad crónica con una alta incidencia a nivel mundial, en México no existen datos exactos sobre la distribución epidemiológica de los niños con diagnóstico de fibrosis quística. Datos recientes publicados del registro de pacientes de EE. UU. por la *Cystic Fibrosis Foundation* con una edad promedio de diagnóstico es de 2.6 años, en nuestra población la edad del diagnóstico se establece posterior a los 6 meses de edad considerándose como un diagnóstico tardío lo cual influye en el pronóstico y evolución de la enfermedad, esto debido a varios factores como son la falta de seguimiento en el tamiz neonatal y la recolección de resultados, el desconocimiento del personal de salud sobre la enfermedad y la importancia de un diagnóstico temprano.<sup>24</sup>

Los microorganismos que colonizan las vías respiratorias de los pacientes con fibrosis quística presentan una secuencia temporal relativamente establecida y relacionados con la edad del paciente. Durante los primeros años de vida, las infecciones virales típicas en los niños (incluidos aquellos sin fibrosis quística) pueden causar desprendimiento del epitelio pulmonar, lo que promueve la colonización bacteriana recurrente y la inflamación crónica a nivel local.

Se realizó un análisis de los estudios reportados en distintas poblaciones a nivel mundial. En EE. UU el registro de pacientes de la *Cystic Fibrosis Foundation of America* en 2011 mostraron que, en general, el 67 % de los pacientes estaban infectados con *S. aureus*. En las primeras etapas de la enfermedad, *S.aureus*, es considerado el primer organismo identificado como causante de infecciones pulmonares crónicas en pacientes con fibrosis quística, especialmente en niños menores de 10 años afectando hasta el 75%.<sup>24</sup>

El Registro de pacientes de la Sociedad Europea de Fibrosis Quística (ECFSPR) en su reporte anual del 2021 con un registro de 54 043 pacientes, 47.7% mujeres y 52.3% hombres, hasta del 31 de diciembre de 2021, reportó una mediana de edad al diagnóstico de 3.6 meses (1.2-31.1), siendo la mutación *DelF508* heterocigoto la mutación más común en un 80.3% de los pacientes, con una mediana de edad de defunción reportada en 33 años (22.0-44).<sup>34</sup>

En el año 2013 reporto un estudio retrospectivo sobre muestras de esputo, aspirados nasofaríngeos (ANF) e hisopados faríngeos, en el período comprendido entre enero de 2006 y diciembre de 2011. Las muestras pertenecían a 50 pacientes (26 varones y 24 mujeres) con diagnóstico de FQ, con edades comprendidas entre 2 meses y 18 años, atendidos en el Hospital de Niños “Dr. O. Alassia” de la ciudad de Santa Fe, Argentina. En donde los microorganismos prevalentes fueron *S. aureus* (72 %), *P. aeruginosa* (58%), *H. influenzae* (56 %), *S. maltophilia* (18 %) y otras enterobacterias (22%).<sup>31</sup>

En el 2017 se realizó un estudio en población peruana a partir de muestras de esputo de pacientes pediátricos y adultos con FQ registrados en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins y el Instituto Nacional de Salud del Niño (INSN). Se evaluaron un total de 21 pacientes (42,9%) de los 49 pacientes reportados con FQ en el momento del estudio. La edad promedio fue de 7 años 7 meses con un rango de edades entre los 20 meses y los 20 años de edad. Mediante la secuenciación del ARNr 16S encontrando las bacterias patógenas *Pseudomonas aeruginosa* (31,5%), *Staphylococcus aureus* (12,6%), *Pseudomonas spp.* (11,8%), *Klebsiella oxytoca* (3,1%), como principales aislamientos.<sup>32</sup>

En nuestro estudio realizado en la población del Centro Médico Nacional de occidente el primer patógeno aislado reportado fue *Pseudomonas aeruginosa* (7.2%), seguido de *Klebsiella spp* (3.6%), *S. aureus MRSA* (1.8%), en los pacientes de 7 a 12 meses *S. aureus MSSA* fue el mayormente encontrado (5.4%,) en el grupo de 2 a 5 años y en los de 10 a 13 años se aisló *Pseudomonas aeruginosa* principalmente (16.3%).

Se puede observar que los resultados difieren con respecto a la literatura mundial en países de Europa y EE. UU. así como en población argentina. A diferencia de los pacientes peruanos en donde los resultados obtenidos fue similar a la población en nuestro estudio.<sup>24</sup>

La edad del primer cultivo positivo reportado en la literatura es en base a la edad del diagnóstico, en la población estudiada la edad promedio fue después de los 12 meses en un 67%.

*Pseudomonas aeruginosa* es el patógeno más común que causa infección crónica en personas con fibrosis quística (FQ). En el estudio realizado se encontró como principal agente causante de colonización crónica a *Pseudomonas aeruginosa* registrada en pacientes de 2 a 5 años, así como en mayores de 10 años en un 11%, se reportó *S. aureus MRSA* en aislamientos de pacientes de 6 a 9 años en un 2.7%, así como de *S. aureus MSSA* en un 19.4%, los agentes reportados como otros corresponden a *Serratia marcescens* la cual se encontró en el 2.7% de pacientes mayores de 10 años, lo que se muestra como la presencia de colonización crónica en el 2.7% a partir de los 2 años.

El número de exacerbaciones en la población estudiada se registró con una media de 3 (0-20), siendo un menor número de pacientes que se hospitalizaron por exacerbación respiratoria infecciosa se registró como 0 (0-5), mostrándose como principal microorganismo aislado durante las exacerbaciones infecciosas a *S. aureus MRSA* ( $p= 0.032$ ) así como en aquellos que se hospitalizaron ( $p = 0.046$ ). En establecimiento de *S. aureus MRSA* en la vía aérea es un marcador de enfermedad severa y se asocia a mayor mortalidad.

## **LIMITACIONES**

Al ser un estudio retrospectivo en base a notas del expediente clínico, se observó que hay un largo periodo de tiempo en donde el paciente presenta manifestaciones clínicas de sospecha de fibrosis quística y posteriormente el tiempo que lleva a confirmación del diagnóstico por medio de cloros en sudor, dejando al paciente por meses en una etapa de incertidumbre. Se encontró también la falta de uniformidad en el reporte de los aislamientos microbiológicos por lo que puede haber sesgos en la información, por pérdida de la información, disminución del cumplimiento de la toma de cultivos anuales durante su seguimiento lo que retrasa mayormente el diagnóstico de colonización crónica, manejo y erradicación.

## **PLANES A FURURO**

Este estudio es gran importancia para el establecimiento de nuevas estrategias de seguimineto de los pacientes con diagnóstico de fibrosis quística ya que se deberá hacer énfasis desde el diagnóstico prenatal, realizar un adecuado historial clínico para identificar los factores de riesgo y e identificar los que cuenten con alta sospecha de la enfermedad, así como enfatizar el seguimiento de los métodos de tamizaje los cuales son un marcador crucial para el diagnóstico temprano, informar al personal de salud y capacitar sobre las enfermedades que aborda el támara metabólico neonatal y lograr identificar los casos de alarma para el posterior envío temprano al personal especialista. Es importante capacitar a los padres y familiares sobre el seguimiento óptimo de la enfermedad pulmonar y de su colonización con son la toma de cultivos al menos 4 de forma anual. Asi como capacitar a los padres y cuidador principal sobre la identificacoin de las exacerbaciones y que cada una de ellas en caso de requerir antibioticoterapia debe de estar fundada en un cultivo de esputo ya sea inducido, espontáneo o de exudado faríngeo.

### XIII. CONCLUSIONES

1. El microorganismo aislado con más frecuencia durante la primocolonización fue *Pseudomonas aeruginosa* en el 46% incluso en menores de 6 meses.
2. El patógeno que causa mayormente colonización crónica en la población fue *Pseudomonas aeruginosa* registrada en pacientes de 2 a 5 años en el 19.4%
3. La edad del primer aislamiento fue en mayor de 12 meses en el 61% de los casos.
4. La edad al diagnóstico de la fibrosis quística fue mayor a 6 meses en el 67% de los casos, siendo este un diagnóstico tardío.
5. La mutación genética mayormente reportada fue F508del heterocigoto en el 42%. Encontrándose otras mutaciones como C.3849+10Kbc>T/ C.318-2477>T/NI, C.3718-2477C/C.3718-2477C, Otro/ S549N, g542Xc / 1624>Ten el 7%.
6. El número de exacerbaciones en la población estudiada se registró con una media de 3 (0-20) y los que se hospitalizaron por exacerbación respiratoria infecciosa se registro como 0 (0-5).
7. El estado nutricional estaba por debajo de 2 DE encontrándose con desnutrición en el 54% asociado a mayor incremento de hospitalizaciones por *S. aureus MRSA*.
8. Se observó un diagnóstico menor a los 6 meses en aquellos pacientes que tenían afectación del estado nutricional con talla y peso mas bajos que aquellos los que tenían pocas manifestaciones constitucionales los que se diagnosticaron posterior a los 12 meses de de edad.

#### XIV. BIBLIOGRAFIA

1. Gartner S, Posadas AS, Hernández GG. Enfermedad respiratoria en la fibrosis quística. *Protoc diagn ter pediatr.* 2017;1:299-319.
2. Luis J, Reyes-Hernández KL, Reyes-Gómez U, María E, Berenica Aguilar-Román A, Pineda-Gordillo A, et al. A diagnosis within the reach of preventive medicine. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son* 2022; 39 (2); 52-55.
3. Carolina M, Rivera G, Jurado DN, Montenegro Martínez J. Update on pathophysiology, diagnosis and treatment of cystic fibrosis. *NPunto Vol. VI Número 60.* Marzo 2023: 89-115.
4. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros.* 2018;17(2):153–78.
5. De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: A disease with a new face. *Acta Paediatr.* 2020;109(5):893–9.
6. Lara-Reyna S, Holbrook J, Jarosz-Griffiths HH, Peckham D, McDermott MF. Dysregulated signalling pathways in innate immune cells with cystic fibrosis mutations. *Cell Mol Life Sci.* 2020;77(22):4485–503.
7. Lezana Fernández L. Bustamante Sáenz A. Ovando Fonseca J. Boites Velarde R. Ruiz Gutiérrez H. Diagnostico. En *Fibrosis Quística. México.* 2da ed. 2015. 11-20.
8. Guía de diagnóstico y tratamiento de pacientes con fibrosis quística. Actualización Comité Nacional de Neumonología, Comité Nacional de Nutrición, Comité Nacional de Gastroenterología y Grupo de Trabajo de Kinesiología. *Arch Argent Pediatr.* 2021;119(1).
9. Voronina OL, Ryzhova NN, Kunda MS, Loseva EV, Aksenova EI, Amelina EL, et al. Characteristics of the airway microbiome of cystic fibrosis patients. *Biochemistry (Mosc).* 2020;85(1):1–10.
10. Turcios NL. Cystic fibrosis lung disease: An overview. *Respir Care.* 2020;65(2):233–51.
11. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(8):918-51.

12. La colaboración de: C. A. Salcedo Posadas S. Gartner R.M. Girón Moreno M.D. García Novo. Aeped.es. Disponible en: [https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/tratado\\_fibro\\_quistica.pdf](https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/tratado_fibro_quistica.pdf)
13. Cantón R, Cobos N, de Gracia J, Baquero F, Honorato J, Gartner S, et al. Antimicrobial therapy for pulmonary pathogenic colonisation and infection by *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11(9):690–703.
14. Carmody LA, Caverly LJ, Foster BK, Rogers MAM, Kalikin LM, Simon RH, et al. Fluctuations in airway bacterial communities associated with clinical states and disease stages in cystic fibrosis. *PLoS One.* 2018;13(3): e0194060.
15. Hatziagorou E, Orenti A, Drevinek P, Kashirskaya N, Mei-Zahav M, De Boeck K, et al. Changing epidemiology of the respiratory bacteriology of patients with cystic fibrosis—data from the European cystic fibrosis society patient registry. *J Cyst Fibros.* 2020;19(3):376–83.
16. Lee TWR, Brownlee KG, Conway SP, Denton M, Littlewood JM. Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros.* 2003;2(1):29–34
17. Román F, Cantón R, Pérez-Vázquez M, Baquero F, Campos J. Dynamics of long-term colonization of respiratory tract by *Haemophilus influenzae* in cystic fibrosis patients shows a marked increase in hypermutable strains. *J Clin Microbiol.* 2004;42(4):1450–9.
18. LiPuma JJ. The changing microbial epidemiology in cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(2):299–323.
19. Caverly LJ, Zhao J, LiPuma JJ. Cystic fibrosis lung microbiome: Opportunities to reconsider management of airway infection: Cystic Fibrosis Lung Microbiome. *Pediatr Pulmonol.* 2015;50(S40):S31–8.
20. Coenye T, Goris J, Spilker T, Vandamme P, LiPuma JJ. Characterization of Unusual Bacteria Isolated from Respiratory Secretions of Cystic Fibrosis Patients and Description of *Inquilinus limosus* gen. nov. sp.nov. *J Clin Microbiol.* 2002;40(6):2062–9.
21. Levy I, Grisaru-Soen G, Lerner-Geva L, Kerem E, Blau H, Bentur L, et al. Multicenter cross-sectional study of nontuberculous Mycobacterial infections among cystic fibrosis patients, Israel. *Emerg Infect Dis.* 2008;14(3):378–84.

22. Zemanick ET, Hoffman LR. Cystic fibrosis. *Pediatr Clin North Am*. 2016;63(4):617-36.
23. Kiedrowski MR, Bomberger JM. Viral-bacterial co-infections in the cystic fibrosis respiratory tract. *Front Immunol*. 2018;9.
24. Cff.org. Disponible en: <https://www.cff.org/sites/default/files/2021-11/Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf>
25. Razvi S, Quittell L, Sewall A, Quinton H, Marshall B, Saiman L. Respiratory microbiology of patients with cystic fibrosis in the United States, 1995 to 2005. *Chest*. 2009;136(6):1554–60.
26. Sánchez Infante C, Razón Behar R, Ramos Carpenter LT, Barreiro Paredes B, Reyes López C, Cantillo Gámez H, et al. Fibrosis quística en niños y su seguimiento durante 40 años (1977-2017). *Rev Cubana Pediatr*. 2019;91(3).
27. Rosenfeld M, Gibson RL, McNamara S, Emerson J, Burns JL, Castile R, et al. Early pulmonary infection, inflammation, and clinical outcomes in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2001;32(5):356–66.
28. Busquets NP, Baroni MR, Ochoteco MC, Zurbriggen ML, Virgolini S, Meneghetti FG. Aislamientos bacterianos de muestras respiratorias de pacientes pediátricos con fibrosis quística y su distribución por edades. *Rev Argent Microbiol*. 2013;45(1):44–9.
29. Dasenbrook EC. Association between respiratory tract methicillin-resistant staphylococcus aureus and survival in cystic fibrosis. *JAMA*. 2010;303(23):2386.
30. Hector A, Kirn T, Ralhan A, Graepler-Mainka U, Berenbrinker S, Riethmueller J, et al. Microbial colonization and lung function in adolescents with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2016;15(3):340–9.
31. Busquets, N. P., Baroni, M. R., Ochoteco, M. C., Zurbriggen, M. L., Virgolini, S., & Meneghetti, F. G. (2013). Aislamientos bacterianos de muestras respiratorias de pacientes pediátricos con fibrosis quística y su distribución por edades.
32. Aquino, R., Gonzáles, E., Samaniego, S., Rivera, J., Cedeño, V., Urbina, Y., & Diringer, B. (2017). Molecular characterization of pathogenic bacteria of the respiratory tract in Peruvian patients with cystic fibrosis. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 34(3), 423–435.
33. Cavinato, L., Luly, F. R., Pastore, V., Chiappetta, D., Sangiorgi, G., Ferrara, E., Baiocchi, P., Mandarello, G., Cimino, G., del Porto, P., & Ascenzioni, F. (2023).

Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor corrects monocyte microbicidal deficiency in cystic fibrosis. *European Respiratory Journal*, 61(4).

34. Annual Data Report. (2021). Disponible en: [www.ecfs.eu/ecfspr](http://www.ecfs.eu/ecfspr)

## XV. ANEXOS

### HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Aislamiento microbiológico en pacientes con Fibrosis quística de la UMAE  
Hospital de pediatría Centro Médico Nacional de Occidente



Número de folio del paciente: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

#### Datos sociodemográficos:

1. Edad \_\_\_\_\_
2. Sexo: a. Masculino \_\_\_\_\_ b. Femenino \_\_\_\_\_
3. Peso \_\_\_\_\_
4. Talla \_\_\_\_\_
5. Estado Nutricional: 1: Eutrófico \_\_\_\_\_ 2: Obesidad/sobrepeso \_\_\_\_\_  
Desnutrición \_\_\_\_\_
6. Edad al diagnóstico: 1. Menor a 6 meses \_\_\_\_\_ 2. Mayor a 6 meses \_\_\_\_\_
7. Mutacion Genética: 1. Delta F/ homocigoto \_\_\_\_\_ 2. Delta F/ heterocigoto \_\_\_\_\_  
3. Mutación desconocida / mutación desconocida \_\_\_\_\_

#### Condición clínica

8. Edad de Primocolonización: 1. Menor a 6 meses. \_\_\_\_\_ 2. De 7 a 12 meses. \_\_\_\_\_  
3. Mayor de 12 meses \_\_\_\_\_
9. Germen aislado en primocolonización: 1. *P. aeruginosa*. \_\_\_\_\_ 2. *S. aureus*  
2.1 MRSA \_\_\_\_\_ 2.2 MSSA \_\_\_\_\_ 3. *H. influenzae* \_\_\_\_\_ 4. *E. coli* \_\_\_\_\_ 5. *Burkholderia cepacia* \_\_\_\_\_  
6. *Stenotrophomonas maltophilia* \_\_\_\_\_ 7. *Klebsiella spp.* \_\_\_\_\_  
8. *Aspergillus spp.* \_\_\_\_\_ 9. Otros \_\_\_\_\_
10. Edad de colonización crónica: 1. Menor a 6 meses. \_\_\_\_\_ 2. De 7 a 12 meses. \_\_\_\_\_  
3. Mayor de 12 meses \_\_\_\_\_

11. Germen aislado en Colonización crónica: 1. *P. aeruginosa*. \_\_\_\_\_  
2. *S. aureus* 2.1 MRSA \_\_\_\_\_ 2.2 MSSA \_\_\_\_\_ 3. *H. influenzae* \_\_\_\_\_  
4. *E. coli* \_\_\_\_\_ 5. *Burkholderia cepacia* \_\_\_\_\_ 6. *Stenotrophomonas maltophilia* \_\_\_\_\_  
7. *Klebsiella spp* \_\_\_\_\_ 8. *Aspergillus spp.* \_\_\_\_\_ 9. Otros \_\_\_\_\_

12. Número de exacerbaciones \_\_\_\_\_

13. Número de Hospitalizaciones \_\_\_\_\_



GOBIERNO DE  
MÉXICO



Guadalajara, Jal; 31 agosto 2023

## MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCIÓN DE DATOS

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarle para imposibilitar la identificación del paciente, resguardara, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo de investigación.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo: **“Aislamiento microbiológico en pacientes con fibrosis quística de la UMAE Hospital de Pediatría CMNO”** cuyo propósito es la realización de una tesis para obtener el grado de especialista en neumología pediátrica.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

Atentamente

Mtro. en Ciencias Roberto Hernández-Raygoza  
Médico Especialista en neumología pediátrica  
Categoría: Médico No Familiar



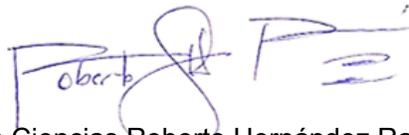
Guadalajara, Jal; 31 agosto 2023

### Solicitud de excepción de la carta de consentimiento informado

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de ética en investigación de la UMAE Hospital de Pediatría CMNO que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación **“Aislamiento microbiológico en pacientes con fibrosis quística de la UMAE Hospital de Pediatría CMNO”** es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

- a) Edad
- b) Sexo
- c) Peso
- d) Talla
- e) Estado nutricional
- f) Mutación genética
- g) Edad al diagnóstico
- h) Edad de primocolonización
- i) Germen aislado en primocolonización
- j) Edad de colonización crónica
- k) Germen aislado en colonización crónica
- l) Numero de exacerbaciones
- m) Número de Hospitalizaciones

Atentamente



Mtro. en Ciencias Roberto Hernández Raygoza  
Médico Especialista en neumología pediátrica  
Categoría: Médico No Familiar





INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud **1302**.  
HOSPITAL DE PEDIATRÍA, CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE LIC IGNACIO GARCIA TELLEZ, GUADALAJARA, JALISCO

Registro COFEPRIS **17 CI 14 039 045**  
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 14 CEI 001 2018022**

FECHA **Lunes, 30 de octubre de 2023**

**Maestro (a) Roberto Hernández Raygoza**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Aislamiento microbiológico en pacientes con Fibrosis quística de la UMAE Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional  
R-2023-1302-087

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

**Doctor (a) Ruth Alejandrina Castillo Sánchez**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 1302

Impresión

**IMSS**  
SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL