

11250



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

FRECUENCIA DE GÉRMENES AISLADOS EN
CULTIVOS EN UNA POBLACIÓN DE PACIENTES
CON FIBROSIS QUÍSTICA

TESIS

PARA OBTENER TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE

NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. DIANA ISELA TORRES SOBREVILLA

DIRECTOR DE TESIS:

DRA. RUTH SARAÍ ALDANA VERGARA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE NEUMOLOGÍA

ASESOR DE TESIS

DR. JOSÉ LUIS LEZANA FERNÁNDEZ
MÉDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE NEUMOLOGÍA



MÉXICO, D. F. AGOSTO 2005

0348131



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**FRECUENCIA DE GERMESES AISLADOS EN CULTIVOS EN UNA
POBLACION DE PACIENTES CON FIBROSIS QUISTICA**

TESIS

PARA OBTENER TITULO EN LA ESPECIALIDAD DE

NEUMOLOGÍA PEDIATRICA

P R E S E N T A :

DRA. DIANA ISELA TORRES SOBREVILLA

DIRECTOR DE TESIS:

**DRA. RUTH SARAÍ ALDANA VERGARA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE NEUMOLOGÍA**

ASESOR DE TESIS

**DR. JOSE LUIS LEZANA FERNANDEZ
MEDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE NEUMOLOGÍA**

MÉXICO, D.F.

AGOSTO DEL 2005.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**FRECUENCIA DE GERMESES AISLADOS EN CULTIVOS EN UNA
POBLACION DE PACIENTES CON FIBROSIS QUISTICA**

TESIS

PARA OBTENER TITULO EN LA ESPECIALIDAD DE

NEUMOLOGÍA PEDIATRICA

PRESENTA:

DRA. DIANA ISELA TORRES SOBREVILLA

DIRECTOR DE TESIS:



**DRA. RUTH SARAÍ ALDANA VERGARA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE NEUMOLOGÍA**

ASESOR DE TESIS

**DR. JOSE LUIS LEZANA FERNANDEZ
MEDICO ADSCRITO AL DEPARTAMENTO DE NEUMOLOGIA**

MÉXICO, D.F.

AGOSTO DEL 2005



**SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.**

INDICE

I. MARCO TEORICO	5
a) Definición del problema	5
b) Antecedentes	6
c) Justificación	16
II. MATERIAL Y METODOS	17
a) Objetivos	17
b) Criterios de inclusión	18
c) Criterios de exclusión	18
d) Fuente de datos	18
III. RESULTADOS	19
IV. GRAFICAS	23
V. DISCUSIÓN	33
VI. CONCLUSIONES	38
VII. REFERENCIAS	40

AGRADECIMIENTOS

**MI MAS SINCERO AGRADECIMIENTO A LAS MADRES DE LOS NIÑOS
QUE ACUDEN A ESTE HOSPITAL, POR DEPOSITAR EN NUESTRAS
MANOS LA SALUD DE SUS HIJOS.**

I. MARCO TEORICO

a) **DEFINICIÓN DEL PROBLEMA**

El deterioro de la función pulmonar es la principal causa de muerte en los pacientes con Fibrosis Quística y este deterioro está dado por la frecuencia de las exacerbaciones pulmonares, la colonización crónica de la vía aérea por cepas multirresistentes de *Pseudomonas aeruginosa* y por el estado nutricional del paciente. Conocer la resistencia y sensibilidad de las cepas aisladas es fundamental para iniciar el manejo empírico en tanto se tiene el cultivo y antibiograma.

b) ANTECEDENTES

Fibrosis quística (FQ) es una enfermedad hereditaria que se caracteriza por obstrucción pulmonar crónica, insuficiencia pancreática y cifras elevadas de sodio en sudor. Se describió por primera vez en 1938 por Dorothy Andersen (18), y en 1953, Di Sant Agnese encontró que los niveles de sodio y cloro en sudor en estos pacientes se encuentran elevados (19). En 1959 Gibson y Cooke (20) diseñaron el método de iontoforesis con pilocarpina para establecer de manera segura el diagnóstico y es el que se utiliza en la actualidad.

Es la enfermedad genética autosómica recesiva más frecuente. El defecto primario se basa en la disfunción de una proteína denominada reguladora transmembrana (CFTR) que existe en la membrana plasmática de células epiteliales y se sabe que actúa como un canal de cloro activado por el AMPc. El gen que codifica para CFTR se encuentra en el brazo largo del cromosoma 7. Dada la alteración genética se produce un CFTR defectuoso, incapaz de regular normalmente la apertura del canal de cloro (1). Existen descritas más de 900 mutaciones del gen CFTR con frecuencias variables entre los diferentes grupos étnicos, los cuales necesariamente deben tener una expresión fenotípica distinta. (2)

El CFTR transcribe un ARNm que después de haber sido parcialmente glucosilado en el retículo endoplásmico celular, es transportado al aparato de Golgi donde termina su procesamiento y maduración, incorporándose a su estructura cadenas de carbohidratos que sirven para su fijación en la membrana apical de la célula. (22,23)

Los heterocigotos presentan un alelo normal y otro mutado, estos individuos son asintomáticos y portadores. El hijo de dos portadores tiene una oportunidad en 4 de heredar un gen normal de cada uno de los padres y dos oportunidades en cuatro de heredar un gene normal y otro mutado, de esta manera será portador. Finalmente tendrá una oportunidad en cuatro de heredar un gene mutado de cada uno de los padres y será enfermo. (28)

La enfermedad predomina en la raza caucásica, aunque se ha descrito en todos los grupos étnicos. En Europa central y occidental la incidencia estimada es de uno por cada 2000 a 2600 nacidos vivos (31). En los Estados Unidos la frecuencia varía de uno en 1900 a 2500 nacidos. La frecuencia en la población hispana que radica en los Estados Unidos de Norteamérica es de uno por cada 9000 nacidos vivos (32). En México se desconoce su incidencia, solo se han hecho publicaciones relacionadas con las manifestaciones clínicas, hallazgos radiológicos y edad de diagnóstico en muestras reducidas de pacientes (24).

Las manifestaciones clínicas son inespecíficas y tienen una amplia gama de presentación que puede ser de inicio temprano o tardío y están determinadas por la mutación en el CFTR. En la mayoría de los casos se manifiesta con la tríada clásica de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, insuficiencia pancreática exócrina y elevación de cloro y sodio en el sudor. Sin embargo, al ser la Fibrosis Quística una enfermedad extremadamente pleomórfica, los síntomas y la edad de presentación pueden variar ampliamente de un paciente a otro. La mutación mas común es Delta F-508 y casi siempre se asocia con insuficiencia pancreática y síntomas pulmonares tempranos.(21)

En el período neonatal suele presentarse como obstrucción intestinal asociada o no con peritonitis secundaria a perforación. En todo neonato con íleo meconial, debe considerarse el diagnóstico de fibrosis quística.

Las manifestaciones en el primer año de vida consisten en síntomas respiratorios recurrentes o persistentes, retardo en el crecimiento, datos de malabsorción intestinal u otros síntomas gastrointestinales como ictericia prolongada y prolapso rectal. Puede manifestarse como postración al calor o deshidratación en climas cálidos.

Algunos pacientes son diagnosticados en la edad preescolar y predominan los síntomas respiratorios de evolución crónica: tos persistente y expectoración purulenta, disnea y taquipnea progresivas, acropaquias y en ocasiones cianosis. Los síntomas gastrointestinales en este grupo de edad son diarrea crónica, hepatomegalia o enfermedad hepática inexplicable y síndrome de pseudo obstrucción intestinal distal que son secundarios a la insuficiencia pancreática exócrina. En el 25% de los pacientes no tratados se presenta prolapso rectal y es secundario a desnutrición, tono muscular disminuido y aumento en la presión intrabdominal por el esfuerzo de toser.

En la edad escolar es menos frecuente que se establezca el diagnóstico y se trata generalmente de pacientes con mutaciones leves y suficiencia pancreática por lo que el cuadro clínico no es tan evidente. A pesar de esto, la gran mayoría tiene ya deterioro en la función respiratoria manifestada como enfermedad pulmonar obstructiva de la vía aérea pequeña y de manera secundaria y tardía se observa disminución de la capacidad pulmonar total. Cuando los síntomas respiratorios son graves se manifiestan como bronconeumonías severas causadas principalmente por *P. aeruginosa*. Los síntomas gastrointestinales en esta edad son hepatomegalia, obstrucción intestinal distal, prolapso rectal y diabetes mellitus. (29)

En adolescentes y adultos es raro el diagnóstico y los síntomas predominante son respiratorios crónicos sin una causa explicable y sin mejoría a los tratamientos recibidos. Se observa también deterioro en la función respiratoria, síndrome supurativo pulmonar, acropaquias, retardo en el crecimiento y en el desarrollo sexual, esterilidad masculina y en las mujeres fertilidad disminuida. Los síntomas gastrointestinales frecuentes son pancreatitis, cirrosis hepática e hipertensión portal, obstrucción intestinal distal. (30)

La patogénesis del daño pulmonar en FQ está basada en la infección y obstrucción crónica, endobronquial, aunque el proceso inflamatorio por sí mismo puede ser responsable en parte de la destrucción pulmonar. La ausencia o deficiencia de CFTR altera la superficie mucosa de la vía aérea, causando obstrucción bronquial, de esta manera se favorecen las infecciones por organismo que tienen predilección por la vía aérea de estos pacientes principalmente *Pseudomona aeruginosa*, atribuido también al defecto en la función de CFTR.

La respuesta inflamatoria a la infección es excesiva y persistente formando así un círculo vicioso de obstrucción de la vía aérea, infección e inflamación, terminando en destrucción pulmonar (3).

La inflamación puede ocurrir en ausencia de infección bacteriana activa o de síntomas respiratorios, debido a estímulos no específicos o a falta en el control de la respuesta inflamatoria. Incluso, la inflamación puede preceder a la infección, lo que hace pensar que el defecto en la función de CFTR puede de alguna manera contribuir a la inflamación. Estudios realizados han demostrado infección endobronquial asociada a inflamación a edades tan tempranas como a las 4 semanas de vida. (4)

La inflamación pulmonar en pacientes con FQ recaracteriza por infiltración de neutrófilos persistente y excesiva. La degradación de los neutrófilos libera gran cantidad de proteasas y oxidasas incluyendo elastasa. La elastasa destruye las paredes bronquiales produciendo bronquiectasias y genera o estimula la producción de citocinas proinflamatorias. Por otra parte, la citosina antiinflamatoria interleucina 10 (Il-10) es deficiente en pacientes con FQ, así mismo, los mecanismos protectores de los efectos de la elastasa, están suprimidos en estos pacientes, favoreciendo el daño estructural. (5)

Los patógenos bacterianos se adquieren en una secuencia edad-dependiente (8). Las infecciones en edades tempranas son causadas frecuentemente por *S. aureus* y *H. influenzae* no tipificable (9). *P. aeruginosa* es por mucho el patógeno más significativo en FQ y en base a la respuesta inmune en niños pequeños, la infección parece ocurrir más temprano que lo que se creía previamente; se han encontrado anticuerpos contra *P. aeruginosa* en exudados orofaríngeos a edades

cercanas a los 12 meses (10). Los factores de riesgo para la infección inicial por *P. aeruginosa* en la vía aérea incluyen sexo femenino, homocigotos para DF508 y el aislamiento de *S. aureus*. La adquisición de este organismo se ha asociado con deterioro clínico y funcional pulmonar. Inicialmente, las cepas adquiridas con mayor frecuencia son aisladas del medioambiente con cambios fenotípicos a la variante mucoide en promedio en 1.8 años. Esta conversión al fenotipo mucoide está asociada con el decline de la función respiratoria. (1)

Otros organismos se han identificado en el curso tardío de FQ como *B. cepacia*, *S. maltophilia*, *A. xyloxydans*, *Aspergillus* y micobacterias no tuberculosas. De estos, el más serio es *B. cepacia* debido a la asociación con fiebre alta, bacteriemia, neumonía necrozante, deterioro rápido de la función pulmonar y muerte. (12)

La infección inicial por *P. aeruginosa* es difícil de determinar debido a las limitantes de las técnicas actuales. Las secreciones del tracto respiratorio pueden ser obtenidas expectoración, esputo inducido, exudado orofaríngeo, succión endolaríngea y lavado bronquioalveolar (13). La expectoración es el método no invasivo más usado en escolares y adultos, pero los menores de 6 años raramente pueden expectorar. La inducción de esputo con solución hipertónica ha sido utilizado con seguridad en adultos y niños pero generalmente no es exitoso en menores de 8 años. El cultivo orofaríngeo se realiza en niños que no expectoran, pero tiene poca sensibilidad y valor predictivo positivo para infección por *P. aeruginosa* en el tracto respiratorio inferior, puesto que pueden ser diferentes genotipos en vía aérea superior e inferior en el mismo paciente.

El aspirado laríngeo y el lavado bronquioalveolar son métodos subóptimos puesto que son invasivos y pueden dar resultados falsos negativos debido a la heterogeneidad regional de la infección y la dilución. (14)

La respuesta inmune del huésped contra los antígenos de *P. aeruginosa* parece ser el marcador más temprano para detectar infección por *P. aeruginosa* y puede en el futuro servir como un método no invasivo para determinar en forma temprana la infección por *P. aeruginosa*. La respuesta serológica a la exotoxina A y a las proteínas de la membrana celular de *P. aeruginosa* son detectadas previo a la evidencia por cultivo de infección en edades tempranas (15, 16). Las limitantes de los marcadores serológicos incluyen la falta de disponibilidad comercial y la falta de especificidad del sitio de infección (vía respiratoria baja o alta). Además, la serología puede permanecer positiva después de la terapia de erradicación de una infección previa. (17)

El tratamiento es integral y multidisciplinario debido a que afecta a diferentes órganos y está dirigido a mejorar el estado nutricional y deficiencias vitamínicas, disminuir el deterioro de la función pulmonar y controlar la infección, y por último, permitir al paciente el desarrollo de una vida lo más cercana a lo normal, en la medida de lo posible. (24)

Es de suma importancia el control del estado nutricional en la sobrevida del paciente con Fibrosis Quística, quienes presentan insuficiencia pancreática, esteatorrea y pobre estado nutricional tienen peor pronóstico en términos de crecimiento, infección pulmonar y sobrevida, comparados con los que son suficientes pancreáticos. (25)

La base del tratamiento para mantener la función pulmonar son los antibióticos; el uso de tobramicina inhalada mejora la función pulmonar y disminuye el número de exacerbaciones; DNAasa recombinante mejora el aclaramiento del esputo (6).

La meta principal es minimizar y prevenir la destrucción progresiva del tejido pulmonar, así como el adecuado control del proceso infeccioso bronquial, mediante evaluaciones periódicas y terapéuticas individualizadas. (26, 27)

Las cepas mucoides de *P. aeruginosa* producen una pared de exopolisacárido alginato que funciona como una barrera protectora contra las defensas del huésped, estas cepas están asociadas a un deterioro progresivo de la función pulmonar y con mayor mortalidad (7).

El tratamiento antibiótico apropiado dirigido contra las bacterias patógenas aisladas del tracto respiratorio es un componente esencial en el manejo de la FQ. Dos principios básicos deben considerarse para elección de los antibióticos. Primero, la selección debe ser en base al aislamiento e identificación periódica de patógenos de la vía respiratoria y revisión de la susceptibilidad antimicrobiana para dichos gérmenes. Segundo, debe evitarse el uso indiscriminado de antibióticos sin una consideración racional y clínica. (8).

C) JUSTIFICACIÓN

Conocer la sensibilidad y resistencia de los gérmenes que colonizan la vía aérea de los pacientes con fibrosis quística nos ayudará a iniciar un esquema de antibióticos de manera oportuna en base a la prevalencia de gérmenes resistentes en esta población.

II. MATERIAL Y METODOS

a) OBJETIVOS

GENERALES:

- Determinar el estado nutricional al momento del diagnóstico.
- Conocer el promedio de edad al diagnóstico y el sexo predominante.
- Establecer la sobrevida en esta población.

ESPECIFICOS:

- Conocer la resistencia y sensibilidad de *P. aeruginosa* y *S. aureus* por ser los gérmenes que están asociados a mayor morbimortalidad.
- Determinar otros microorganismos que colonicen la vía aérea.

b)

CRITERIOS DE INCLUSION

- Pacientes con diagnóstico de Fibrosis Quística establecido por dos determinaciones de cloro en sudor
- Cultivos de secreción bronquial obtenido por esputo, lavado bronquioalveolar o exudado faríngeo

c)

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Cultivos negativos
- Cultivos positivos sin reporte de antibiograma

d)

FUENTE DE DATOS

- Expedientes de pacientes atendidos en la Clínica de Fibrosis Quística del Hospital Infantil de México Federico Gómez de 2000 a 2005.

III. RESULTADOS

Se revisaron 45 expedientes de los cuales se eliminaron 16 por tener cultivos negativos o sin reporte de antibiograma. De los 29 pacientes 12 (41.4%) fueron del sexo masculino y 17 (58.6%) del sexo femenino (Gráfica 1). 4 pacientes (13.8%) presentaron desnutrición de primer grado, 9 (31%) de segundo grado, 15 (51.8%) de tercer grado y 1 paciente (3.4%) se encontró sin desnutrición (Gráfica 2). 26 pacientes (89.7%) padecían insuficiencia pancreática y 3 (10.3%) fueron suficientes pancreáticos (gráfica 3). La edad promedio al momento del diagnóstico fue de 4.8 años, con una edad mínima de 0.16 años y la máxima de 15 años. (gráfica 4) . Solo se reportaron cuatro defunciones con una edad promedio de 9.9 años (mínima: 0.66 años, máxima: 13.41 años). En 10 pacientes se realizaron pruebas de función pulmonar siendo el promedio del Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo (VEF1) de 51% del valor predictivo con un valor mínimo de 22% y máximo de 80% (Gráfica 5).

Solo 10 pacientes (25.6%) tienen estudio molecular de los cuales 1 es homocigoto para DeltaF508, 1 homocigoto para N1303K, 1 paciente es X/X es decir, no se encontró ninguna de las 5 mutaciones que se estudian, 5 son heterocigotos para DF508 en uno de los alelos (DF508/X 3 pacientes, DF508/1057 1 paciente, DF508/L558S 1 paciente). 1 paciente es portador de la mutación 4160G/X y 1 paciente de 2055del9/X. (Gráfica 6)

Las muestras de secreción bronquioalveolar se obtuvieron por expectoración en 20 pacientes (69%), por lavado bronquioalveolar (LBA) en 7 pacientes (24%) y en 2 pacientes se obtuvo por exudado faringeo (7%). (Gráfica 7).

De los 29 pacientes se obtuvieron un total de 39 cultivos, y de éstos 18 (46.2%) correspondieron a *Pseudomonas aeruginosa*, en 11 (28.4%) se reportó *Staphylococcus aureus*, 2 cultivos (5.4%) con *Klebsiella oxytoca* y un cultivo (2.5%) de cada uno de los siguientes: *Burkholderia cepacia*, *Haemophilus spp.*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas fluorescens*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae* y *Klebsiella spp.* (Gráfica 8)

Pseudomonas aeruginosa fue sensible en un 80% y 77% a ceftazidima y amikacina respectivamente, en el 100% de los casos fue sensible a tobramicina y Cefepime y en más del 70% fue sensible Imipenem, piperacilina, ciprofloxacina, aztreonam y Meropenem. (Gráfica 9)

S. aureus fue sensible a oxacilina en el 83.3% de los cultivos y en el 100% sensible a Trimetropim-Sulfametoxazol (TMP-SMX), cefalotina, rifampicina, clidamicina y cefuroxima.(Gáfica 10)

Burkholderia cepacia fue sensible a amikacina, gentamicina, TMP-SMX, imipenem, cefepime, ceftazidima, ciprofloxacina y aztreonam.

Klebsiella oxytoca se aisló en 2 cultivos, solamente una de ellas fue resistente a TMP-SMX, y ambas sensibles a ampicilina, gentamicina, imipenem, cefepime, cefotaxima, ceftazidima, ciprofloxacina y aztreonam.

Haemophilus spp. se reportó en un cultivo y fue sensible a cefotaxima, ceftriaxona, amoxicilina-clavulanato y cefuroxime.

Enterobacter aerogenes fue sensible a amikacina, gentamicina, TMP-SMX, imipenem, cefepime, cefotaxima, ceftazidima, ciprofloxacina.

Enterobacter cloacae fue sensible a amikacina, gentamicina, TMP-SMX, imipenem, cefepime, ceftazidima, cefotaxima y ciprofloxacina.

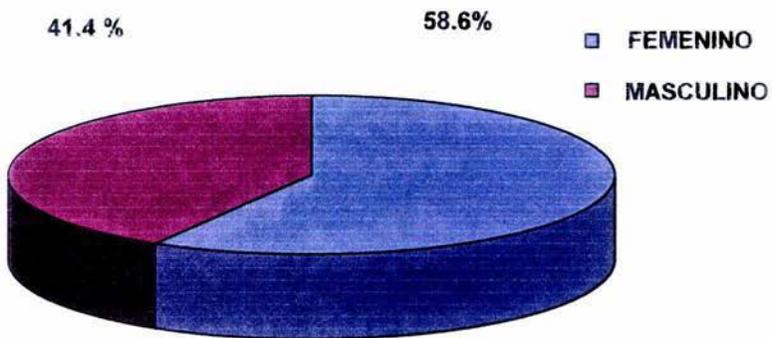
Pseudomonas fluorescens se reportó sensible a amikacina, imipenem, cefepime, ceftazidima, ciprofloxacina y aztreonam.

Streptococcus pneumoniae se encontró resistente a dicloxacilina y TMP-SMX y sensible a ampicilina, cefalotina, cefotaxima, tetraciclina y cefuroxima.

Klebsiella pneumoniae se reportó sensible a a TMP-SMX, imipenem y piperacilina y resistente a cefepime. Por último, *Klebsiella spp.* fue sensible a ampicilina, cefalotina, cefotaxima, ceftazidima, tetraciclina, eritromicina, amoxicililina-clavulanato, dicloxacilina, cefuroxima y penicilina G.

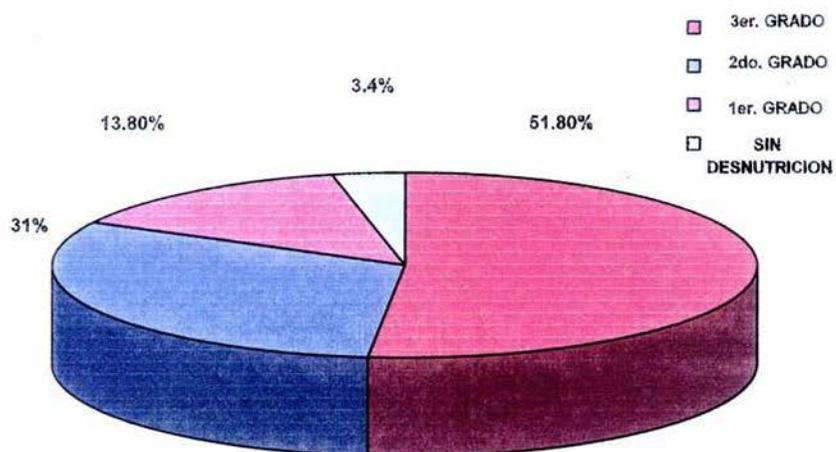
IV. GRAFICAS

DISTRIBUCION POR SEXO



GRAFICA 1: Distribución por sexo. Mayor prevalencia del sexo femenino sobre el masculino (n=29)

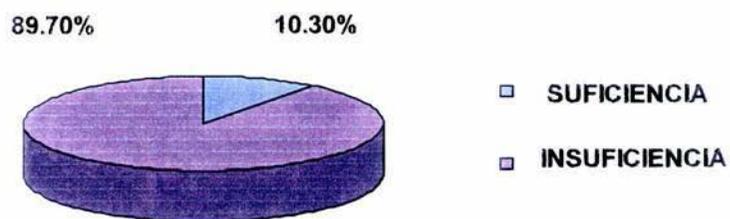
ESTADO NUTRICIONAL



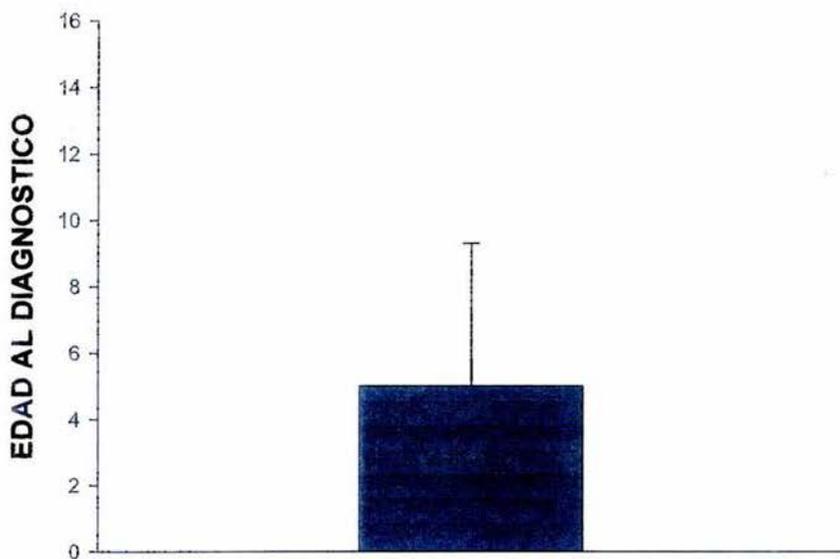
GRAFICA 2: Estado nutricional al momento del diagnóstico.

(n=29)

INSUFICIENCIA PANCREATICA

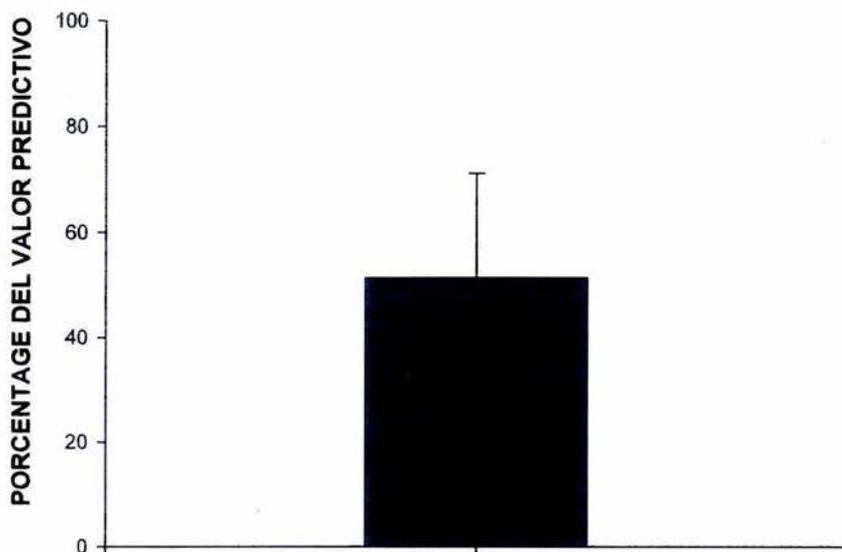


GrAFICA 3. Función pancreática (n=29)

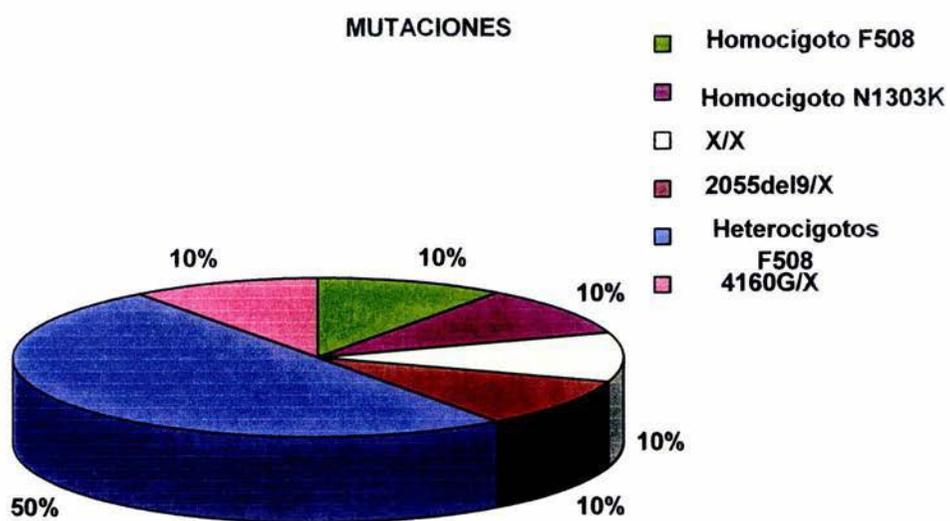


GRAFICA 4 . Edad al momento del diagnóstico. Promedio de 4.8 años con un rango de 0.16 a 15 años. (n=10)

FUNCIÓN PULMONAR FEV 1

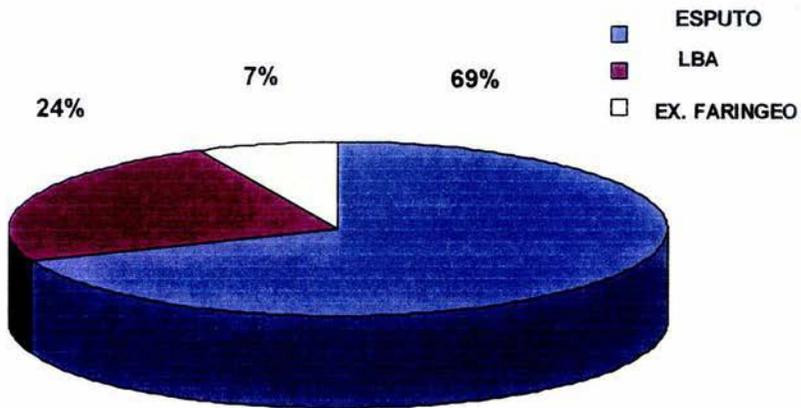


GRAFICA 5. Evaluación de la función pulmonar. Valor promedio de 51% del predictivo para edad, talla, peso y sexo, con un mínimo reportado de 22% y máximo de 80%. (n=10). FEV1= Volumen espiratorio forzado en 1 segundo.

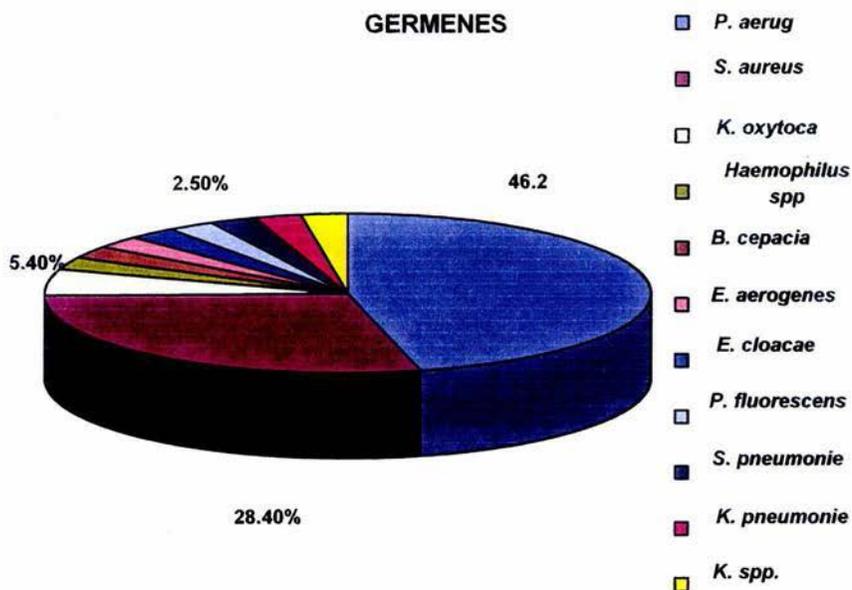


GRAFICA 6. Mutaciones encontradas en 10 pacientes.

ORIGEN DE LA MUESTRA



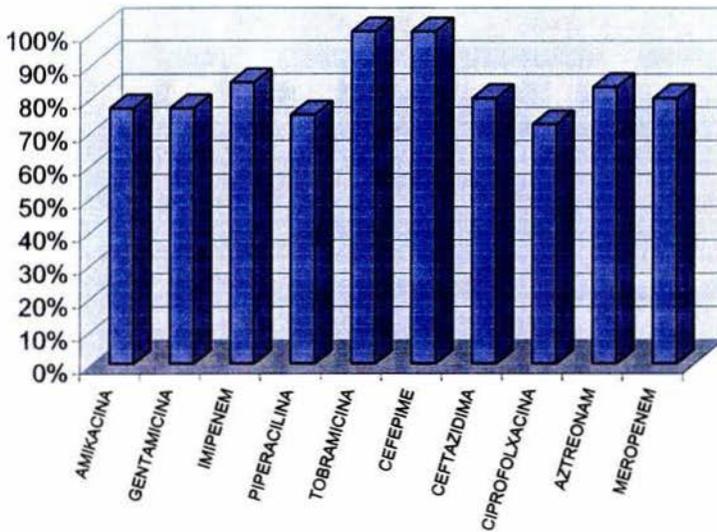
GRAFICA 7. Origen de las muestras obtenidas para cultivo y antibiograma. (n=39)



GRAFICA 8: Gérmenes aislados en los cultivos de secreción bronquial
(n=11)

P. aeruginosa

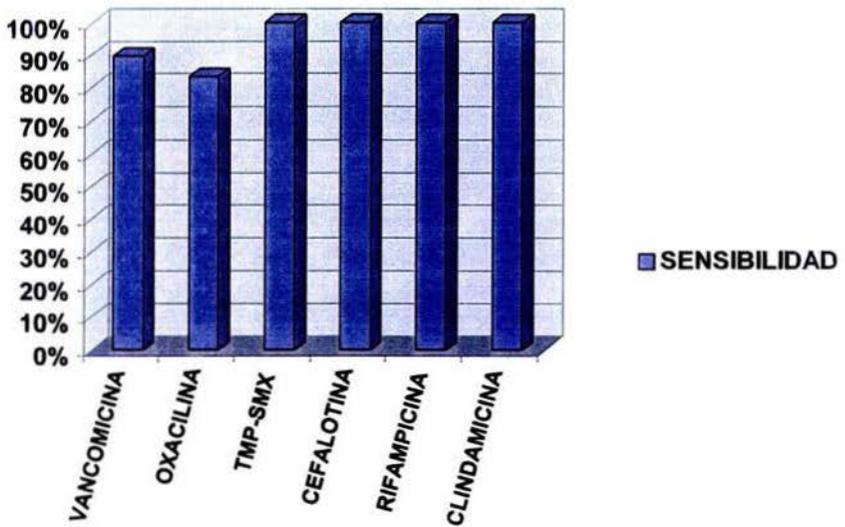
■ SENSIBILIDAD



GRAFICA 9. Sensibilidad reportada para *Pseudomonas aeruginosa*.

(n=18)

S. aureus



GRAFICA 10. Sensibilidad reportada para *S. aureus*.

(n=11)

V. DISCUSIÓN

Fibrosis quística es una enfermedad con una amplia variedad de presentación clínica que está dada por la mutación en el gen que codifica para el CFTR. Como observamos en esta población, la mutación encontrada con mayor frecuencia fue DeltaF508, lo que concuerda con los reportes a nivel mundial, aunque distintos genotipos varían en cada población.

La edad al momento del diagnóstico fue de 4.8 años, con rango de 0.16 a 15 años. La edad promedio es tardía si se compara con lo reportado en países de primer mundo en donde el diagnóstico se establece en el primer año de vida. En esta serie de pacientes se reportaron 4 defunciones con una edad promedio de 9.9 años y con un rango de 0.66 a 13.41 años, estos resultados no son representativos debido a que el tamaño de la muestra es reducida. Es importante mencionar que en países sajones la sobrevida es de 30 años.

El sexo predominante fue el femenino (n=17) con un 58.6% de los casos y el sexo masculino 41.4% (n=12) lo cual también coincide con los reportes mundiales sin poder establecerse la causa, puesto que Fibrosis Quística es una enfermedad autosómica recesiva. El control del estado nutricional es de suma importancia para evitar exacerbaciones pulmonares, que contribuyen al círculo de desnutrición-infección; la desnutrición se

incrementa en estos pacientes por tener un gasto calórico incrementado por el esfuerzo respiratorio, pero el factor fundamental que contribuye a la desnutrición es la función pancreática, que está determinada por el tipo de mutación. En el análisis encontramos que el 96% de los pacientes presentaron algún grado de desnutrición al momento del diagnóstico, y de éstos, el 51.8% presentaba desnutrición de tercer grado, que puede estar dado, en parte, por el diagnóstico tardío, ya que el aporte de enzimas pancreáticas corrige en un gran porcentaje el déficit ponderal secundaria a malabsorción intestinal.

Solo un paciente se encontraba eutrófico al establecerse el diagnóstico y era además suficiente pancreático, lo cual coincide con lo previamente expuesto. El resto de los pacientes presentaba desnutrición de segundo grado (31%) y de primer grado (13.8%). En la evaluación de la función pancreática se encontraron 26 pacientes (89.7%) con insuficiencia pancreática y 3 pacientes (10.3%) con función conservada.

El deterioro en la función respiratoria está relacionado con la frecuencia de las exacerbaciones pulmonares, colonización temprana de la vía aérea y el estado nutricional. 10 pacientes (34.5%) tenían pruebas de función pulmonar con un VEF1 inicial en promedio de 51% del valor predictivo, con un amplio rango, del 22 al 80%. El bajo porcentaje de pacientes con evaluación de la función respiratoria se debe a que es necesaria la colaboración del paciente para realizar la prueba, así como de esfuerzos constantes y curvas reproducibles lo cual es difícil de obtener por el compromiso respiratorio de base.

Por otro lado, los resultados obtenidos no se correlacionan con la colonización de la vía aérea, ya que la muestra es pequeña.

Se obtuvieron un total de 39 cultivos de secreción bronquial obtenidos en su mayoría (69%) por esputo, que es un método con el que se ha demostrado que se obtienen muestras mas homogéneas en comparación con el lavado bronquioalveolar (LBA), cuyas muestras pueden ser obtenidas de segmentos pulmonares mas localizados y por lo tanto no ser representativas. Tanto el LBA como el exudado faringeo pueden ser de utilidad en quienes no se puede obtener cultivo por esputo y siempre debe especificarse el origen de la muestra.

El germen aislado con mayor frecuencia fue *P. aeruginosa* (46.2%) y fue sensible en mas del 70% de los casos a los antibióticos utilizados considerados de primera línea (ceftazidima, amikacina, gentamicina y ciprofloxacina) y se elevó entre 80 y 100% en los de segunda línea (cefepime, meropenem, aztreonam). La colonización por *P. aeruginosa* se ha reportado en el 60 al 80% de los pacientes, la edad promedio de colonización es entre 1 y 2 años, y es la causa primaria del deterioro de la función pulmonar. La sensibilidad y resistencia de *P. aeruginosa* está determinada por la formación de una capa de alginato que le confiere resistencia a los antibióticos y a la acción del aparato mucociliar, y esto hace que la erradicación de la vía aérea sea difícil. En un cultivo se aisló *P. fluorescens* que fue sensible a todos los antibióticos.

La colonización por *P. aeruginosa* se ha relacionado con las hospitalizaciones frecuentes, ya que es un germen predominantemente nosocomial, otros factores son la convivencia con pacientes colonizados (hermanos, centros de convivencia, clínicas, consultorios) y la colonización previa por *S. aureus*.

Considerando estos factores aunados al diagnóstico tardío se comprenderá porqué es el germen más frecuente en este grupo de pacientes.

En segundo lugar de frecuencia se aisló *S. aureus* en un 28.4% de los cultivos y la sensibilidad a oxacilina fue del 83.3%, 90% a vancomicina y el 100% a TMP-SMX, cefalotina, rifampicina, clindamicina y cefuroxima. Este germen se aísla predominantemente en edades tempranas aunque puede encontrarse a edades mayores y también contribuye de manera importante al deterioro respiratorio.

Otros microorganismos aislados con menor frecuencia en esta población estudiada, pero que de igual forma provocan deterioro de la función respiratoria, fueron sensibles a quinolonas, aminoglucósidos y cefalosporinas de tercera y cuarta generación.

El uso adecuado de antibióticos es fundamental para mejorar las expectativas de vida en pacientes con Fibrosis Quística, pueden administrarse por vía oral, intravenosa o inhalada de acuerdo a las condiciones clínicas. La indicación de cada antibiótico debe ser en base a cultivos previos del mismo paciente y de no contarse con ellos, el uso empírico debe ser hecho en base a la prevalencia de resistencia y sensibilidad en una población dada.

VI. CONCLUSIONES

- *Pseudomonas aeruginosa* es el germen aislado con mayor frecuencia en la población mundial en pacientes con Fibrosis Quística, encontramos en esta revisión de cultivos y antibiogramas la similitud en la incidencia del mismo germen donde se ha establecido el uso empírico de doble antimicrobiano en las exacerbaciones de este padecimiento, permitiéndonos utilizar de manera empírica y eficaz la combinación de ceftazidima- amikacina como primera elección respaldado por los hallazgos obtenidos en ambas poblaciones. La utilización de manera empírica de antibióticos en pacientes con exacerbación debe implementarse, ya que de no ser así, las infecciones manejadas con tratamiento inadecuado, contribuyen al deterioro respiratorio del paciente que es lo que finalmente los lleva a la muerte.
- La sensibilidad de *P. aeruginosa* es mayor del 70% a los antibióticos de primera línea, por lo que el inicio empírico de ceftazidima más un aminoglucósido es una opción eficaz en pacientes que no cuentan con reportes previos.

- Si las condiciones permiten la administración oral, puede iniciarse ciprofloxacina con la que se observa una sensibilidad del 72.2%
- Ante la sospecha de exacerbación pulmonar por *S. aureus* asociada a *P. aeruginosa* puede iniciarse dicloxacilina más ceftazidima, ya que la sensibilidad para oxacilina es mayor al 80%, encontrándose de igual manera similitud con lo reportado a nivel mundial.
- Otras alternativas para cubrir *S. aureus* por vía oral son: TMP-SMX, rifampicina, clindamicina; por vía intravenosa puede usarse de segunda intención cefuroxima o vancomicina, todas ellas con sensibilidad mayores del 90%.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

VII. REFERENCIAS

1. Lewis P.A. Epidemiology of cystic fibrosis. En Cystic Fibrosis, Champan & Hall Medical First edition 1995
2. CF Genetic Analysis Consortium, 1999;
<http://www.genetic.sickkids.on.ca/cftr/M.>
3. Constan M., Berger. Current understanding of the inflamatory process in cystic fibrosis: Onset and etiology. *Pediatric pulmonology* 24:137-142 (1997)
4. Wegener J.S., Kahn T. Z., Copenhaver, Acaruso. Early inflammation and the development of pulmonary disease in cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology*, supl. 16: 267-268 (1998)
5. Kennedy, M.J. Inflammation and cystic fibrosis pulmonary disease. *Pharmacotherapy* 2001; 21 (5): 593-603.
6. Nguyen, T., Louie, S., Beringer, P., Gill M. Potential role of antibiotics in the management of cystic fibrosis lung disease. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2002, 8:521-528
7. Weller, P. Implication of early inflammation and infection in cystic fibrosis: a review of new and potential interventions. *Pediatric Pulmonology* 24: 143-146 (1997)
8. Gibson R., burns J., Ramsey W. Pathophysiology and managenet of pulmonary infection in Cystic Fibrosis. *AJRCCM* 168 (918-951) 2003

9. Armstrong DS., GRIMWOOD k., carlin JB, carizo R., Gutiérrez JP. Lower inflammation in infants and young children with cystic fibrosis. *AJRCCM* 1997; 156:1197-1204
10. West S. E., Zeng L., Lee B., Kosorok MR. Respiratory infections with *Pseudomonas aeruginosa* in young children with cystic fibrosis. *J. Infect Dis* 2001; 183: 444-452
11. Maselli J.H., Sontag M.K., Norris J.M., MacKenzie T. Risk Factor for initial acquisition of *Pseudomonas aeruginosa* in children with cystic fibrosis identified by newborn screening. *Pediatr pulmonol* 2003; 35:257-262
12. Thomassen M.J., Demko C.A., Klinger J.D. *Pseudomonas cepacia* colonization among patients with cystic fibrosis: a new opportunist. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 791-796
13. Scott D. S., Kapsner R., Osberg I., Sontag M. Airway inflammation in children with Cystic Fibrosis and healthy children assessed by sputum induction. *AJRCCM* 2001, 164; 1425-1431
14. Rosenfeld M., Ramsey B. W., Gibson R.L. *Pseudomonas* acquisition in young patients with cystic fibrosis: pathophysiology, diagnosis and management. *Curr Opin Pulm Med* 9:492-497 2003 Lippicott & Wilkins
15. West SE, Zeng L., Lee BL, et. al. Respiratory infection with *Pseudomonas aeruginosa* in children with cystic fibrosis. *JAMA* 2002, 287:2958-2967
16. Burns JL, Gibson RL, McNamara et al. Longitudinal assessment for *Pseudomonas aeruginosa* in young children with cystic fibrosis. *J infect Dis* 2001, 183:444-452

17. Weller P.H. Implications of early inflammation and infection in cystic fibrosis: A review of new and potential interventions. *Pediatr Pulmonogy* 24:143-146 (1997)
18. Andersen DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease. A clinical and pathological study ; *Dis Child* 1938; 56:44-399.
19. Di Sant Agnese P., Darling R., Perera G et al. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic of the pancreas. *Pediatrics* 1953;12:549-563.
20. Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolyte in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatrics* 1959; 23:545-549.
21. The Cystic Fibrosis Genotype-Phenotype Consortium. Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis. *N. Eng. J. Med* 1993;329: 1308-1313.
22. Frizzel RA. Function of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151: S54-S58.
23. Tsui LC: The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 151- S47
24. Lezana FJL. Fibrosis Quística en Enfermedades Respiratorias pediátricas. E. Hernández, E. Furuya. *Manual Moderno* 2002.
25. Corey M, McLaughlin FJ, Williams M. A comparison of survival, growth and pulmonary function in patient with cystic fibrosis in Boston and Toronto.
26. Preventive and maintenance care for the patient with cystic fibrosis. *Clinical practice guidelines for cystic fibrosis.* Cystic fibrosis fundation, Bethesda, MD, 1997.

27. Ramsey BW, Ranell PM, Pencharz P. Nutritional assessment and management in cystic fibrosis: a consensus report. *Am J Clin Nutr* 1992;55: 108-116.
28. Gallati S. Genetic of Cystic Fibrosis. *Seminars in Resp and Crit Care Med*. 2003;24: 629-638.
29. Ramsey B, Marshall S. Respiratory system, en Cystic Fibrosis. Chapman & Hall Medical. 1995.
30. Bargon J, Stein J, et al. Gastrointestinal complications of adults patients with Cystic Fibrosis. *J Gastroenterol* 1999;37:739-49
31. Morral N, Bertranpetit J, Estivill X et al. The origin of the major cystic fibrosis mutation (F508) in European populations. *Nat Genet* 1994; 7:169.
32. Merrit AD, Hanna BL, Tood CW et al. Incidence and mode of inherance of cystic fibrosis. *J Lab Clin Med* 1962; 60:998-999.