

11250

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

SERVICIO DE NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

GÉRMENES MÁS FRECUENTES AISLADOS EN
PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LA SUBESPECIALIDAD DE NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. BLANCA PATRICIA CID PATIÑO

ASESORA TITULAR: DRA. MARIA SILVIA LULE MORALES

INER

MÉXICO, D. F. SEPTIEMBRE DE 2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
SERVICIO DE NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**GÉRMENES MÁS FRECUENTEMENTE AISLADOS EN
PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

LA SUBESPECIALIDAD DE NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. BLANCA PATRICIA CID PATIÑO

ASESORA TITULAR: DRA. MARIA SILVIA LULE MORALES

MÉXICO D.F. SEPTIEMBRE DE 2004

Lule Morales et al.

Dra. María Silvia Lule Morales

Médico Jefe del Servicio de Neumología Pediátrica
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

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

Dra. Blanca Patricia Cid Patiño

Médico Residente del segundo año de la subespecialidad de Neumología
Pediátrica
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

INER

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES
RESPIRATORIAS
DIRECCION DE ENSEÑANZA



TÍTULO

Gérmenes más frecuentemente aislados en pacientes con fibrosis quística en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

CONTENIDO

1. MARCO TEORICO.....	3
Introducción	
Antecedentes	
Justificación	
2. OBJETIVOS.....	10
Objetivo principal	
Objetivos secundarios	
3. MATERIAL, METODOS Y SUJETOS.....	11
Diseño del estudio	
Universo de trabajo	
Criterios de inclusión	
Criterios de eliminación	
Variables	
4. DESCRIPCIÓN OPERATIVA DEL ESTUDIO.....	11
5. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	13
6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	13
7. INFRAESTRUCTURA Y RECURSOS.....	14
8. CALENDARIO Y ACTIVIDADES DEL ALUMNO.....	14
9. RESULTADOS.....	15
10.DISCUSIÓN.....	28
11.CONCLUSIONES.....	30
12.BIBLIOGRAFÍA.....	31

MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva de carácter letal más frecuente en la raza caucásica , multisistémica.

Es causada por un gen que se encuentra en el brazo largo del cromosoma 7, afectando a la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR), que altera los canales de cloro y determina cambios en la visco-elasticidad de las secreciones de las glándulas exocrinas; afectando primordialmente al sistema respiratorio, gastrointestinal, reproductor y glándulas sudoríparas¹.

Se calcula una incidencia de entre 1 de cada 3500 nacidos vivos en países mediterráneos hasta 1 de cada 350 000 en Japón, se calcula una incidencia en la raza blanca estadounidense de 1 de cada 3419 nacidos vivos, mientras que en la raza negra del mismo país se calcula en 1 de cada 12163 nacidos vivos^{2,3,4,5}. De 6500 enfermos de fibrosis quística conocidos en Inglaterra en 1992, el 65% eran menores de 16 años de edad⁶.

En cuanto a las mutaciones más frecuente tenemos que varían de acuerdo a la situación geográfica; por ejemplo en países europeos, como en España, Estados Unidos y Australia es el Delta F508 en el 68% de los casos, seguida de la mutación G542X en el 2.5% de los casos y por el N1303K en el 2% de los casos . La frecuencia de los portadores de estas mutaciones es variable, en España se ha estimado uno de cada 30 nacidos vivos, en Holanda de 1 de cada 32 nacidos vivos; en Italia de 1 de cada 31 nacidos vivos y en países de Europa del este se calcula de 1 de cada 84 nacidos vivos .

La esperanza de vida de estos enfermos se ha incrementado de 15 años en 1979 a 30 años en la actualidad, aunque existe variabilidad de acuerdo al sexo del individuo enfermo, ya que para 1990 la esperanza de vida de una mujer norteamericana con fibrosis quística era de 25 años mientras que para un varón norteamericano con fibrosis quística era de 28 años, sin lograr explicar estas diferencias por estado nutricional, función pulmonar, microbiología de la vía aérea, grado de afección pancreática, edad al diagnóstico, forma de presentación o raza⁷.

En la fibrosis quística, por su patrón de herencia, los individuos afectados tienen dos copias del gen defectuoso con idéntica o diferente mutación. Los portadores tienen un alelo normal y otro anormal y no manifiestan la enfermedad. El riesgo de recurrencia de una pareja con un hijo afectado es del 25%, mientras que el 50% de la descendencia serán portadores sanos y un 25% serán no portadores.

El gen de la fibrosis quística (CFTR) se encuentra en el cromosoma 7, consta de una región genómica de 250 mil pares de bases y está organizado en 27 exones que codifican para la proteína; la unión de estos exones determina un RNA mensajero de 6.5 kb que se traduce en una proteína de 1480 aminoácidos con peso molecular de 168 kDa; la proteína CFTR es un canal de iones cloruro regulado por AMP cíclico y actúa a su vez como reguladora de otros canales iónicos⁸.

Se han descrito 5 clases de mutaciones que explican los mecanismos que producen la disfunción del canal CFTR:

Clase I abarcan más del 50% de las mutaciones y afectan a la producción de proteína, causando su disminución o su ausencia.

Clase II consisten en cambios que impiden la maduración de la proteína impidiendo que ésta llegue a la membrana celular.

Clase III alteran la regulación del canal CFTR.

Clase IV causan una conducción anómala del flujo del cloruro. mutaciones

Clase V causan una disminución de la síntesis de CFTR.

Se ha observado que las mutaciones clases I y II se asocian a fibrosis quística clásica y grave con insuficiencia pancreática exócrina, enfermedad pulmonar crónica, elevación de electrolitos en sudor; y las de clases III y IV se asocian a una amplia variabilidad clínica con o sin insuficiencia pancreática ⁹.

En cuanto a los mecanismo productores de enfermedad en fibrosis quística, se sabe que la principal anomalía es una alteración en el transporte de cloro a través del epitelio de las glándulas sudoríparas, vías aéreas, páncreas y glándulas intestinales, de tal forma que existe relativa impermeabilidad de la membrana apical de las células epiteliales para secretar cloro debido a la falta

de apertura del canal de cloro y a un aumento de la reabsorción de sodio desde la luz del tracto respiratorio y un aumento del potencial eléctrico transepitelial y de la absorción de agua.

En el conducto de las glándulas sudoríparas hay falta de reabsorción de cloro y sodio dando como resultado una elevada concentración de ellos en el sudor, así como alteración en la secreción de cloro con un menor contenido de agua en las secreciones en páncreas, tracto gastrointestinal y aparato reproductor¹⁰.

La propiedad de visco-elasticidad de las secreciones de los pacientes con fibrosis quística está afectada por el ácido desoxirribonucleico (ADN) y la glucoproteína del moco, la concentración de electrolitos, hidrogeniones, calcio y albúmina; la fuente principal de ADN proviene de la degradación de los neutrofilos que se acumulan en respuesta al proceso inflamatorio crónico endobronquial.

Por otra parte las glucoproteínas tienen un alto contenido de carbohidratos sulfatados que promueven la unión con otras moléculas glucoprotéicas similares dando como resultado mayor viscosidad de las secreciones¹¹.

Se ha demostrado que la falta de apertura del canal del cloro lleva a un defecto en la acidificación celular lo que produce descenso del pH en el aparato de Golgi, de esta forma, las enzimas que intervienen en la sialización de las proteínas y lípidos alteran su función, causando déficit de ácido siálico en los glucolípidos.

La enfermedad de la vía aérea en la fibrosis quística está dada por un proceso inflamatorio crónico caracterizado por aumento en el número de neutrofilos e incremento de elastasas libres e interleucina 8^{12,13}.

El proceso generador de enfermedad en la fibrosis quística es la infección.

A partir del primer año de vida ya se observa colonización del tracto respiratorio, inicialmente por *Haemophilus influenzae* y *Staphylococcus aureus* y más tardíamente *P. Aeruginosa*¹⁴. Siendo la principal causa de morbilidad-mortalidad en los pacientes con fibrosis quística la enfermedad pulmonar progresiva crónica asociada a la infección crónica endobronquial por *pseudomonas aeruginosa* junto con la intensa respuesta neutrofilica inflamatoria.

Además se ha identificado un receptor de membrana para *Pseudomonas Aeruginosa* y *S. aureus* en el epitelio respiratorio de pacientes con Fibrosis quística lo que explica las altas incidencias de éstos gérmenes en el tracto respiratorio de éstos pacientes.

Se ha demostrado que *P. aeruginosa* lleva a la destrucción pulmonar al secretar endotoxinas, elastasas, proteasas y neuraminidasas. Por otra parte, cuando dicho microorganismo se adhiere a su receptor específico se estimula la producción de citosina proinflamatorias¹⁵.

La fibrosis quística se puede manifestar a diversas edades, de acuerdo a la edad de presentación serán las manifestaciones clínicas predominantes.

En el neonato las manifestaciones que predominan son el íleo meconial con o sin peritonitis secundaria a perforación intestinal y por otra parte la ictericia prolongada¹⁶.

Durante el primer año de vida las manifestaciones que predominan son tos seca o productiva persistente con esteatorrea abundante, retardo en el crecimiento y desnutrición, hipovitaminosis A y E, prolapso rectal e hiponatremia con hipocloremia, radiológicamente hay hiperinsuflación pulmonar, engrosamiento peribronquial, imágenes reticulonodulares, atelectasias segmentarias o lobares, áreas de consolidación.

En la edad preescolar las manifestaciones que predominan son tos persistente, aislamiento de *P. aeruginosa* y/o *S. aureus* en esputo u orofaringe, disnea crónica, pobre ganancia de peso, retardo en el crecimiento, intususcepción, diarrea crónica, acropaquia, formación de cristales de sal en la piel, deshidratación hipotónica, alcalosis metabólica con hiponatremia e hipocloremia, hepatomegalia inexplicable¹⁷.

En el sujeto en edad escolar las manifestaciones predominantes son tos y disnea crónicas, aislamiento de *P. aeruginosa* en esputo, sinusitis crónica, poliposis nasal, bronquiectasias, acropaquia, oclusión intestinal, pancreatitis, prolapso rectal, diabetes mellitus tipo 3 y hepatomegalia inexplicable .

En el adolescente y el adulto joven las manifestaciones más frecuentes son enfermedad pulmonar supurativa crónica, aislamiento de *P. aeruginosa*, acropaquia, pancreatitis, oclusión intestinal, diabetes mellitus tipo 3, insuficiencia hepática crónica con o sin hipertensión portal, retardo en el crecimiento y en el desarrollo sexual, azoospermia, infertilidad¹⁸.

El diagnóstico de la fibrosis quística se establece al demostrar un fenotipo indicativo y evidenciar disfunción en el CFTR mediante dos pruebas de sudor en días alternos realizadas por iontoforesis con pilocarpina por el método de

Gibson y Cooke donde se demuestren niveles elevados de cloro, mediante identificación de la mutación en ambos alelos o mediante identificación de diferencia en el potencial transepitelial de la membrana nasal; además de ello se requiere idealmente para la adecuada estadificación de la enfermedad la realización de microbiología del tracto respiratorio, pruebas de función respiratoria, TAC de tórax y senos paranasales, valoración cuantitativa de la función pancreática exócrina, estudios de citogenética, espermatoescopía, ultrasonido pélvico, testicular y pruebas de funcionamiento hepático¹⁹.

El tratamiento de la fibrosis quística debe encaminarse a mejorar el estado nutricional del enfermo, minimizar la progresión de la enfermedad pulmonar, controlar la infección y permitir la mejor calidad de vida posible, para lo cual se requiere de un equipo multidisciplinario.

En cuanto a los trastornos digestivos el tratamiento debe consistir en administración de enzimas pancreáticas, vitaminas liposolubles, nutrición hipercalórica e hiperprotéica, adecuado aporte de sal, uso de bloqueadores H2, anticipar complicaciones hepáticas y de vías biliares mediante estudios de screening²⁰.

En cuanto a los trastornos respiratorios el tratamiento debe consistir en broncodilatadores y mucolíticos y dornasa alfa recombinante mediante terapia respiratoria; fisioterapia pulmonar con drenaje postural, ejercicio, anti-inflamatorios, antibioticoterapia, oxígeno suplementario por las noches ó en caso necesario, espirometría en cada visita, pruebas de función pulmonar completas anuales, estudios bacteriológicos según sea necesario, estudios de laboratorio general anuales ó según sea necesario, radiografía de tórax anual ó cuando sea necesario, valoración cardiológica y otorrinolaringológica anuales²¹.

Las principales complicaciones de la enfermedad a nivel respiratorio son: Aspergilosis broncopulmonar, neumotórax, hemoptisis, sinusitis, atelectasias, bulas enfisematosas, bronquiectasias, cor pulmonale crónico e infección por mycobacterias atípicas, a nivel digestivo son: Reflujo gastroesofágico, íleo meconial, oclusión intestinal distal, prolapso rectal, litiasis vesicular, cirrosis biliar focal, pancreatitis y diabetes mellitus tipo 3²².

ANTECEDENTES

El proceso generador de enfermedad de la fibrosis quística es la infección, donde se ha observado que a partir del primer año de vida ya existe colonización del tracto respiratorio inicialmente por : *Hemophilus influenzae* y *S. aureus* y mas tardíamente *Pseudomonas. aeruginosa*.

Se reporta en la literatura el mayor porcentaje de aislamiento para *P. aeruginosa* , seguido del *Staphylococcus. aureus* ,*Haemophilus. influenzae*, *Cándida albicans*, *Aspergillus* ,*Stenotrophomona maltophylia* y con mucho menor frecuencia : *Burkholderia cepacia* , el grupo de *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae* y *Klebsiella pneumoniae* en menos del 1%²³ .

El aislamiento bacteriológico se realiza mediante cultivo de esputo , de líquido de lavado bronquioalveolar (BAL), de secreción orofaríngea, el cual puede tener especificidad hasta del 90% aunque con sensibilidad solo del 46% según Ramsey del centro de FQ en el Children´s Hospital Medical Center de Seattle, Washington²⁴.

Al mismo respecto se han realizado trabajos como el de Rosenfeld y Emerson donde concluyen que en los niños menores de 5 años de edad con fibrosis quística la especificidad y el valor predictivo negativo de los cultivos orofaríngeos para *P. aeruginosa* es alto, mientras que la sensibilidad y el valor predictivo positivo es muy bajo, por lo que un cultivo faríngeo negativo es útil para descartar una infección respiratoria baja por *P. aeruginosa*, sin embargo un cultivo faríngeo positivo no hace el diagnóstico de una infección respiratoria baja por *P. Aeruginosa*²⁵.

Por otra parte, dada la alta especificidad de los cultivos de esputo y que no siempre se pueden obtener adecuadas muestras en los pacientes pediátricos, se ha estudiado la seguridad y uso de la inducción de la expectoración en niños con fibrosis quística.

Un estudio realizado de Suri y colaboradores comparan las muestras de esputo espontáneo con las de esputo inducido donde los investigadores concluyen que la inducción del esputo es segura, no tiene efecto proinflamatorio en las vías aéreas así mismo concluyen que no modifican los resultados bacteriológicos²⁶.

Se sabe también que éstos gérmenes colonizadores son capaces de crear resistencias, como lo demuestra el trabajo de Demko y cols, donde observaron que el 70% de las cepas de *Stenotrophomonas. Maltophilia* es resistente al tratamiento antimicrobiano (susceptible solo a un fármaco), y al repetir la observación 10 años después observaron que el 84% de las cepas son resistentes, por tal motivo concluyen que la prevalencia en aumento de Gram negativos multiresistentes en pacientes con fibrosis quística sugiere la necesidad de tomar precauciones continuas con cualquier patógeno panresistente²⁷.

Una de estas precauciones podría ser el uso de examen directo de sensibilidad en el esputo (DSST), como en el trabajo de Serisier y cols en donde concluyeron que el DSST es una forma de análisis de la sensibilidad del esputo que provee información acerca de la sinergia de antibióticos y puede reflejar con más exactitud los patrones in vivo de sensibilidad de los antibióticos en pacientes con fibrosis quística²⁸.

JUSTIFICACIÓN

La realización de éste trabajo de investigación se justifica dado que no conocemos con exactitud la microbiología de los pacientes con fibrosis quística del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

El conocer nuestra propia bacteriología y patrones de susceptibilidad a los antimicrobianos podría contribuir a un tratamiento inicial empírico más apropiado ; con lo que se podría mejorar la calidad de vida.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son los gérmenes más frecuentemente aislados en las vías aéreas de los pacientes con fibrosis quística del Instituto Nacional de Enfermedades respiratorias y cuáles son sus patrones bacteriológicos

OBJETIVOS

PRINCIPAL

Conocer los microorganismos que más frecuentemente colonizan las vías aéreas de los pacientes con Fibrosis quística del Instituto Nacional de Enfermedades respiratorias (INER).

SECUNDARIOS

Conocer los patrones de sensibilidad y resistencia de los gérmenes aislados en las vías aéreas de los pacientes con FQ en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

Comparar la epidemiología de los gérmenes que más frecuentemente colonizan las vías aéreas de los pacientes con fibrosis quística del Instituto Nacional de Enfermedades respiratorias con la epidemiología reportada en la bibliografía mundial.

Observar la importancia pronóstica de un esquema antimicrobiano empírico adecuado.

MATERIALES Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Tipo de investigación: Observacional.

Método de observación: Transversal.

Tipo de análisis: Descriptivo.

Temporabilidad: Retrospectivo.

UNIVERSO DE ESTUDIO

Todos los pacientes portadores conocidos o casos nuevos de fibrosis quística que hayan sido atendidos en hospitalización o en la clínica de fibrosis quística del Instituto Nacional de Enfermedades respiratorias durante el periodo comprendido del 1° de Enero de 1999 al 1° de enero de 2004.

Los pacientes se fueron integrando al grupo de estudio conforme se revisaron los expedientes clínicos.

Criterios de Inclusión.

Todo paciente con diagnóstico confirmado de fibrosis quística con expediente fechado del 1° de enero de 1999 al 1° de enero de 2004.

Criterios de eliminación.

Todo paciente que cumpla con los criterios de inclusión arriba mencionados y que sin embargo, su expediente clínico no cuente con resultados de cultivos con antibiograma.

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

El estudio se llevó a cabo en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, donde se solicitó al personal del Archivo Clínico del INER que revisará su propia base de datos en busca de todos los pacientes con diagnóstico de FQ durante el periodo del 1° de enero de 1999 al 1° de enero de

2004 para obtener los números de expediente de cada uno de ellos y con dicho número se realizó la búsqueda de cada expediente .

Se revisó cada uno de los expedientes , registrándose la información en una base de datos previamente diseñada con datos como: edad, sexo, edad al diagnóstico, estado del paciente (vivo-muerto), gérmenes aislados por cultivo ya sea mediante expectoración , lavado bronquioalveolar (LBA) o aspirado bronquial , así mismo se registró el resultado del antibiograma para cada microorganismo aislado en cada uno de los pacientes.

VARIABLES

Se estudiaron las siguientes variables:

Edad: Duración de la existencia de un individuo a partir de su nacimiento, medida en unidades de tiempo. Variable cuantitativa continua.

Sexo: masculino o femenino: variable cualitativa nominal.

Fibrosis quística: padecimiento congénito, autosómico recesivo que se caracteriza por disfunción de glándulas exocrinas caracterizándose por insuficiencia pancreática y afección respiratoria. Requiere de determinación de electrolitos en sudor para su diagnóstico.

Sitio de toma de muestra de cultivos:

Esputo: muestra de secreción respiratoria obtenida mediante expectoración.

Aspirado bronquial: muestra de líquido de lavado bronquial obtenido mediante aspiración traqueo bronquial con sonda.

Lavado bronquio alveolar (LBA): muestra de líquido de lavado bronquial obtenido mediante fibrobroncoscopia.

Cultivo positivo: cultivo con desarrollo bacteriano de flora patógena.

Cultivo negativo: cultivo sin desarrollo de flora bacteriana patógena o únicamente con desarrollo de flora normal.

Resistencia bacteriana: fármaco o fármacos que no tienen capacidad bactericida y/o bacteriostática a concentraciones inhibitorias mínimas habituales contra determinado germen.

Sensibilidad bacteriana: fármaco o fármacos que tienen capacidad bactericida y/o bacteriostática a concentraciones inhibitorias mínimas habituales contra determinado germen.

Tratamiento empírico adecuado: aquel tratamiento iniciado antes de conocer el germen aislado y su antibiograma y que posteriormente resultó acertado para el patógeno aislado y su antibiograma.

Tratamiento empírico inadecuado: aquel tratamiento iniciado antes de conocer el germen aislado y su antibiograma y que posteriormente resultó no ser acertado para el patógeno aislado y su antibiograma.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

"Todos los procedimientos se realizaron de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, investigación sin riesgo, no requiere consentimiento informado.

MANEJO DE DATOS Y ANÁLISIS

Se utilizó estadística descriptiva: medidas de tendencia central y dispersión: rango, media, mediana, moda, desviación estándar, proporciones o porcentajes.

Los resultados obtenidos fueron comparados con los reportes de la bibliografía nacional e internacional.

FACTIBILIDAD, INFRAESTRUCTURA Y RECURSOS

RECURSOS MATERIALES.

Los recursos que se usaron fueron:

Material de escritura, tinta, papel, computadora personal, software con procesador de palabras y manejo de bases de datos.

RECURSOS FINANCIEROS.

Se contó con lo necesario para realizar el proyecto por lo que no requirió presupuesto adicional.

CALENDARIO Y ACTIVIDADES

- 1.- Revisión bibliográfica: del 1° de Enero al 28 de Febrero de 2004
- 2.- Elaboración del protocolo: Del 1° al 31 de Marzo de 2004.
- 3.- Obtención de la información: Del 1° de Abril al 31 de Mayo de 2004.
- 4.- Procesamiento y análisis de los datos: Del 1° al 30 de Junio de 2004.
- 5.- Elaboración del informe técnico final: Del 1° al 31 de Julio de 2004.
- 6.- Divulgación de los resultados: Del 1° al 30 de Agosto de 2004.

Fecha de inicio: 1° enero 2004.

Fecha de terminación: 30 de agosto 2004.

RESULTADOS

Durante el estudio se revisaron los expedientes clínicos de todos los pacientes con diagnóstico de Fibrosis quística del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias en el periodo comprendido entre el 1° de Enero de 1999 y el 1° de Enero de 2004.

Se localizaron 25 pacientes con diagnóstico de FQ, de los cuales se excluyó a 2 por carecer de cultivos, formando parte del estudio 23 pacientes, 14 correspondieron al sexo masculino (60.9%) y 9 al sexo femenino (39.1%) [Gráfico 1].

18 pacientes se encuentran vivos (78.2%) y 5 ya han fallecido (21.8%) [Gráfico 2].

La edad al diagnóstico osciló entre los 8 meses y los 32 años de edad con una media de 10 años, una mediana de 9 años y una moda de 4 años.

La edad al último contacto con el INER osciló entre los 14 meses y los 32 años con una media de 17 años, una mediana de 9 años y una moda de 18 años [Gráfico 3].

La edad al momento de la defunción osciló entre los 4 y los 27 años, con una media de 15 años y una mediana de 17 años.

Se revisaron un total de 136 cultivos, correspondientes a los 23 pacientes, de los cuales 120(88.2%) fueron de esputo, 11(8%) de lavado bronquioalveolar (LBA) y 5 (3.8%) de aspirado bronquial [Gráfico 4].

El germen aislado con mayor frecuencia fue *Pseudomonas aeruginosa* en 73 cultivos (53.7%), seguido de *Staphylococcus aureus* en 59 cultivos (43.4%). En menor porcentaje *Aspergillus* y *Candida sp* en 8 cultivos (5.9%) respectivamente para cada uno de ellos, seguidos de *Haemophilus influenzae* en 7 cultivos (5.1%), *Burkholderia cepacia*, *Comamon testosteroni*, *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes sp*, *Acinetobacter baumannii complex* y *Streptococcus sp* con un 1.15 % respectivamente [Gráfico 5].

Las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* resultaron sensibles a amikacina en el 76.7% de los casos (n=56), a ceftazidima en el 57.5% de los casos (n=42); a ciprofloxacino en el 38.3% de los casos (n=28); a imipenem en el 30.1% de los casos (n=22); a cefepime en el 24.6% de los casos (n=18) [Gráfico 6].

Por otra parte estas mismas cepas resultaron mas frecuentemente resistentes a ciprofloxacino en el 16.4% (n=12), a amikacina en el 15% (n=11), a gentamicina 12.3% (n=9); a ceftazidima e imipenem el 6.8% de los casos respectivamente (n=5 respectivamente). Se documentó la presencia de *Pseudomonas* multirresistentes en el 1.5% de los cultivos (n=2).[Gráfico 7]

Las cepas de *Staphylococcus aureus* resultaron sensibles vancomicina en el 71.1% de los casos (n=42), a oxacilina en el 50.8% de los casos (n=30), Trimetoprima con sulfametoxazol (TMP-SMX) en el 40.6% de los casos (n=24); eritromicina en el 37.2% de los casos (n=22) y a clindamicina en el 22% de los casos (n=13) [Gráfico 8].

Por otra parte estas mismas cepas resultaron resistentes a oxacilina en el 20.3% (n=12), penicilina G en el 16.9 de los casos (10), TMP-SMX en el 13.5% de los casos (n=8) y a vancomicina en el 1.6% de los casos (n=1) [Gráfico 9].

En cuanto a las cepas de *Candida sp* y *Aspergillus sp*, no contamos con registros de microbiología así como esquema de tratamiento.

Las cepas de *Haemophylus influenzae* resultaron sensibles a ofloxacino en el 54.1% de los cultivos (n=4), a ciprofloxacino en el 54.1% de los cultivos (n=4), a TMP-SMX en el 42.8% de los cultivos (n=3) y a ampicilina en el 42.8% de los casos (n=3).

Por otra parte estas cepas resultaron resistentes a ampicilina en el 54.1% de los casos (n=4), a TMP-SMX en el 42.8% de los casos (n=3) y a clindamicina en el 28.5% de los casos (n=2).

Las cepas de *Burkholderia cepacia* resultaron sensibles a TMP-SMX y ampicilina en el 50% de los casos respectivamente y resistentes a aztreonam y ofloxacino en el 50% de los casos.

Las cepas de *Comamon testosteroni*. Fueron multirresistentes en el 100% de los casos.Las cepas de *Enterobacter aerogenes sp* y *Acinetobacter baumannii complex* resultaron ser sensibles a amikacina y ofloxacino en el 100% de los casos.

En cuanto al tratamiento solo en el 77.2% de los cultivos (n=105) se empleó esquema antimicrobiano y en el 22.79% de los cultivos restante (n=31) se ignoró la clase de antibióticos que fue utilizado ya que no se encontró consignado en el expediente clínico.

Así mismo; de los 105 esquemas antimicrobianos empíricos que se conocieron, el 38.23% resultó ser adecuado de acuerdo a la sensibilidad reportada posteriormente por el antibiograma (n=52) mientras que el 39.97% restante resultó ser inadecuado de acuerdo a dicha sensibilidad (n=53) [Gráfico 10].

Hablando del pronóstico de los enfermos de acuerdo a la efectividad del tratamiento empírico antimicrobiano, tenemos que de los 105 cultivos con esquema antimicrobiano, en 38 cultivos el tratamiento fue adecuado y los pacientes se encuentran vivos (36.1%), mientras que en 40 cultivos el tratamiento fue inadecuado de acuerdo a su antibiograma y estos se encuentran dentro del grupo de los ya fallecidos (38%), aunque en 14 cultivos (13.3%), a pesar de haber recibido tratamiento adecuado los pacientes se encuentran en el grupo de los fallecidos y por último en 13 cultivos el tratamiento fue inadecuado según el antibiograma y los pacientes se encuentran vivos (12.3%) [Gráfico 11]; y en (OR = 0.120 para IC 95%, Chi cuadrada 22.86, p = 0.0001).

GRÁFICO 1: DISTRIBUCIÓN POR SEXO



GRÁFICO 2: DISTRIBUCIÓN POR CONDICIÓN ACTUAL



GRÁFICO 3: EDAD AL ÚLTIMO CONTACTO CON EL INER

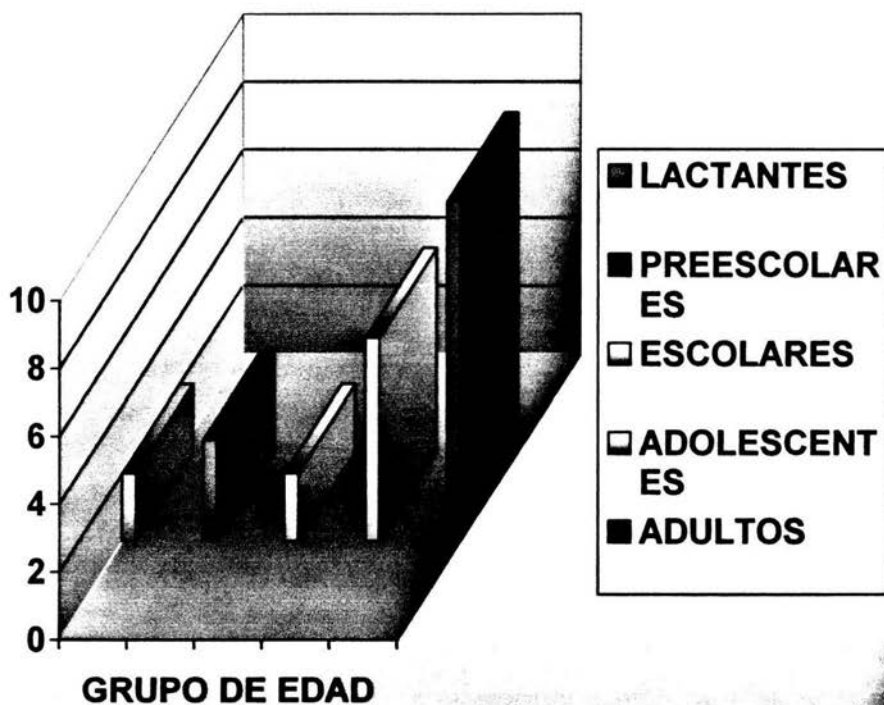


GRÁFICO 4: SITIO DE TOMA DE CULTIVOS

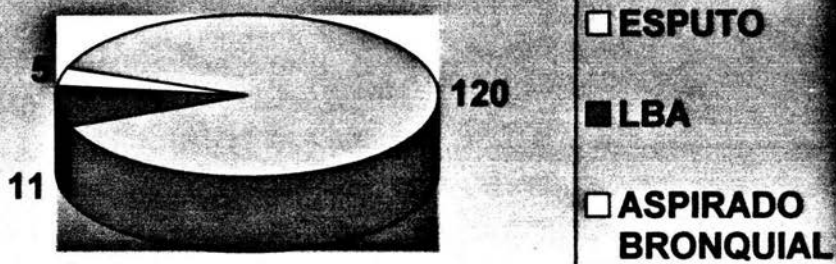


GRÁFICO 5: GÉRMENES AISLADOS

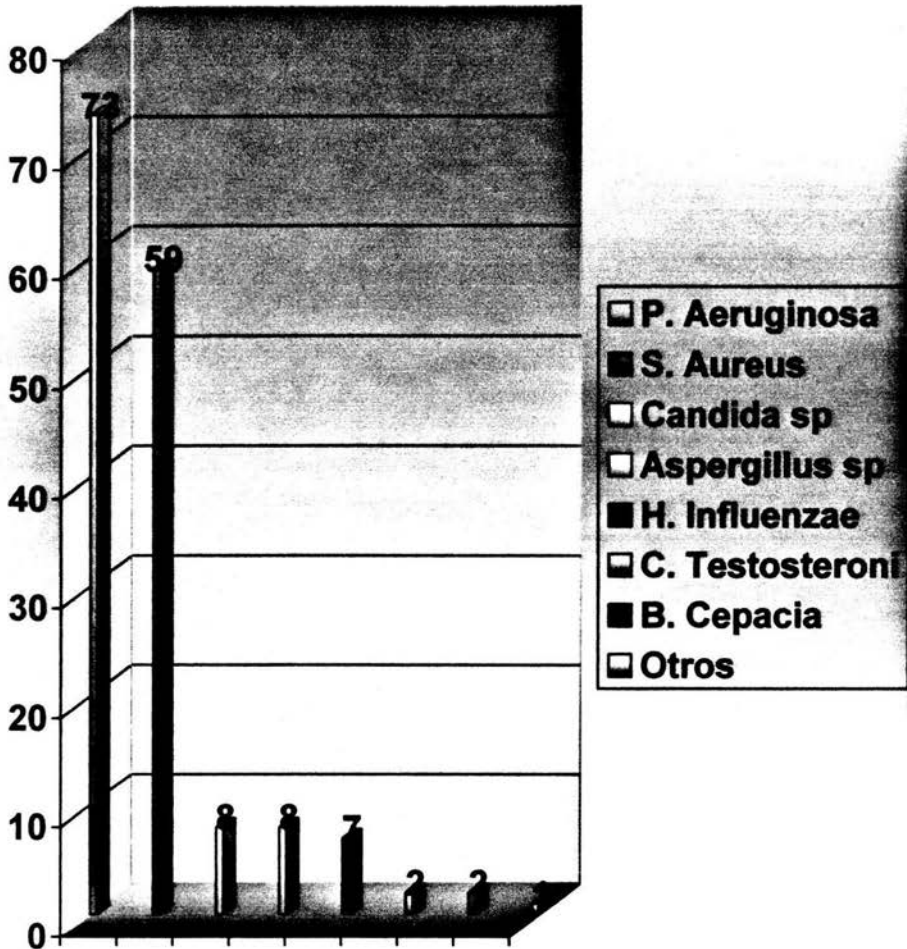


GRÁFICO 6: SENSIBILIDAD DE P. AERUGINOSA

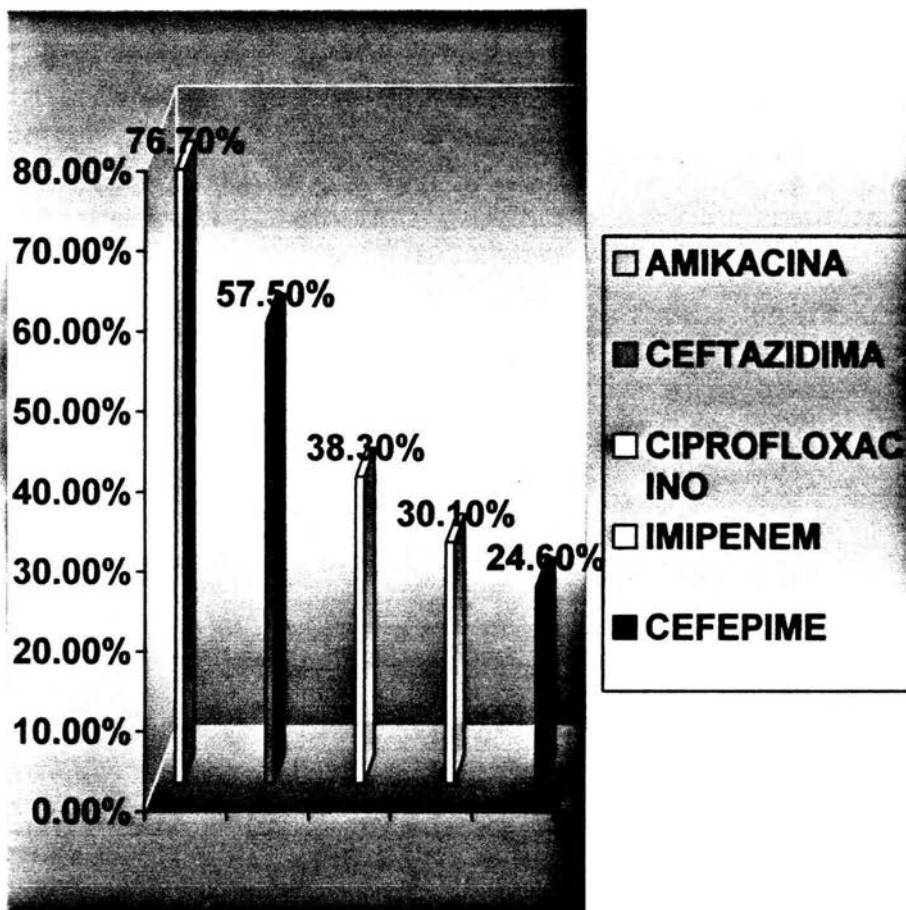


GRÁFICO 7: RESISTENCIA DE PSEUDOMONAS AERUGINOSA

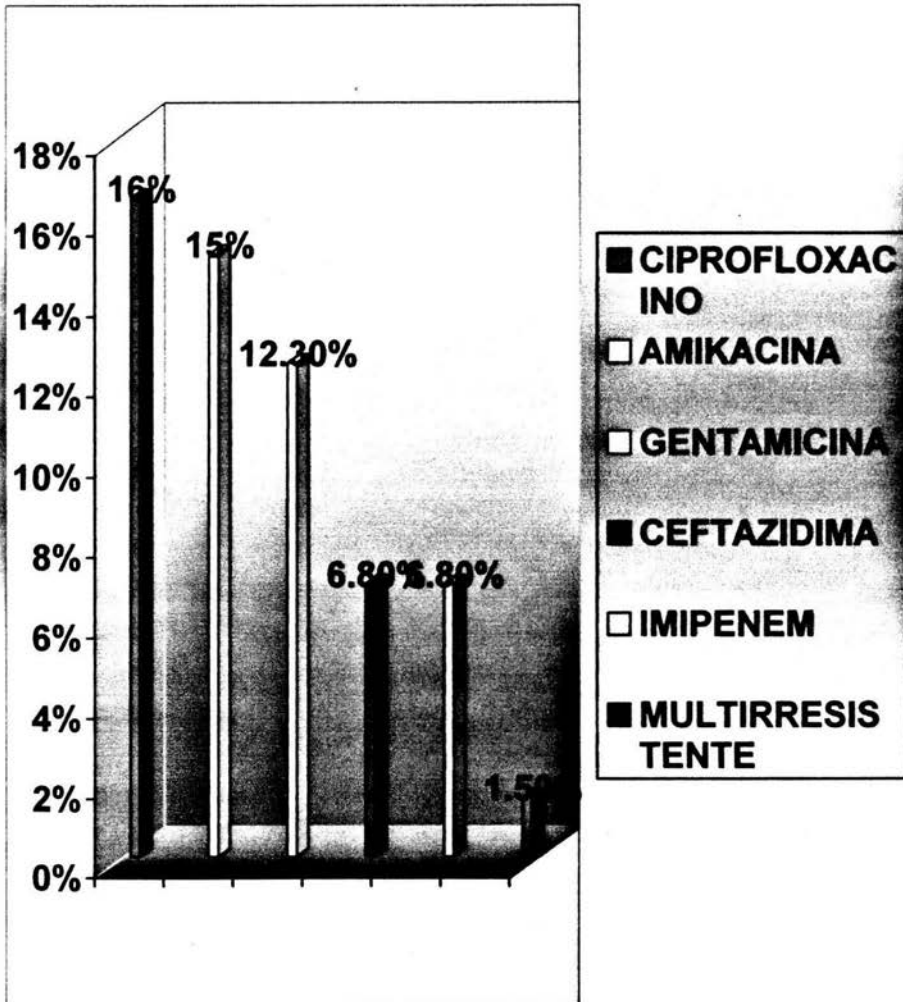
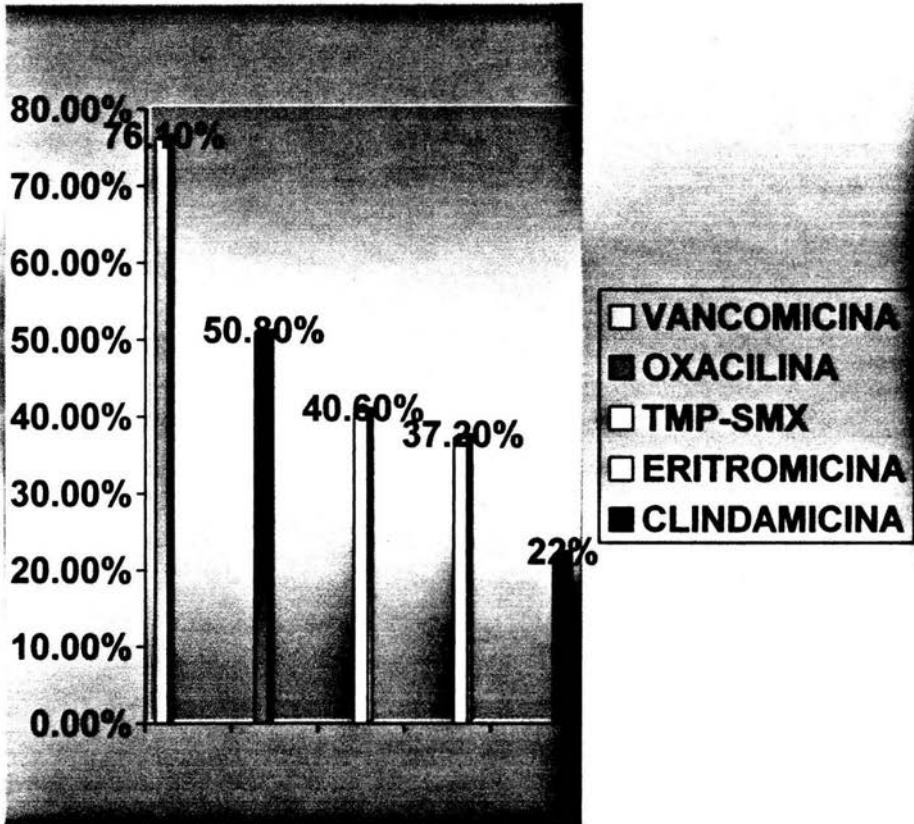


GRÁFICO 8: SENSIBILIDAD DE S. AUREUS



**GRÁFICO 9: RESISTENCIAS S.
AUREUS**

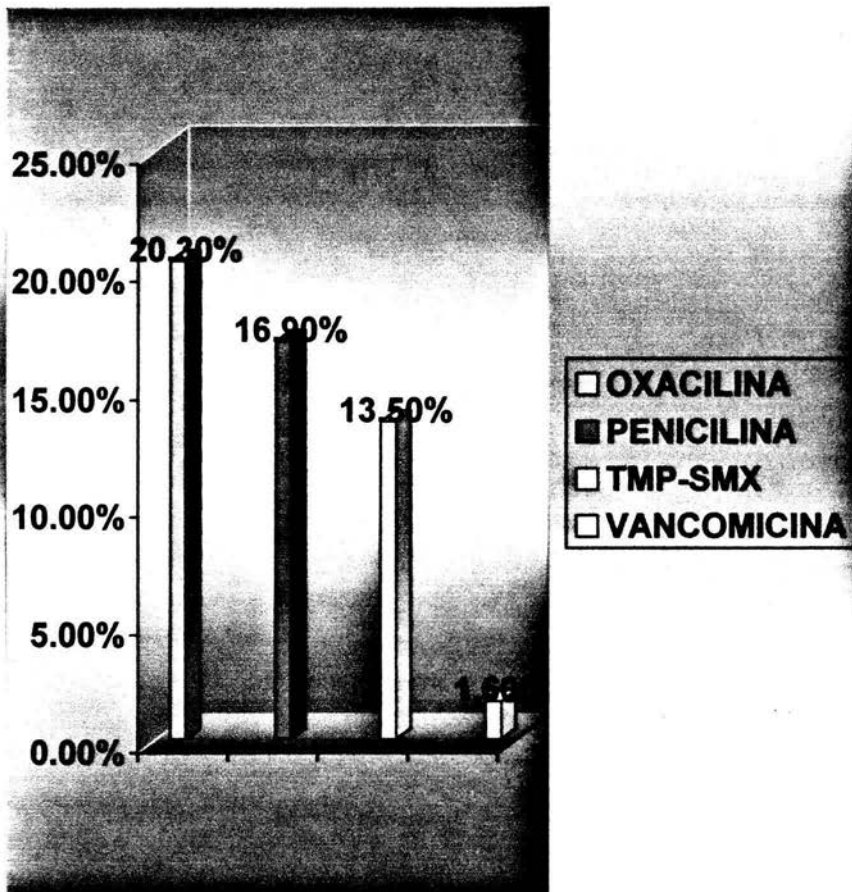
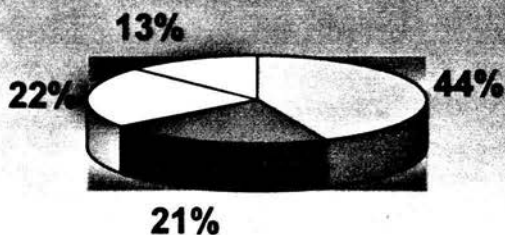
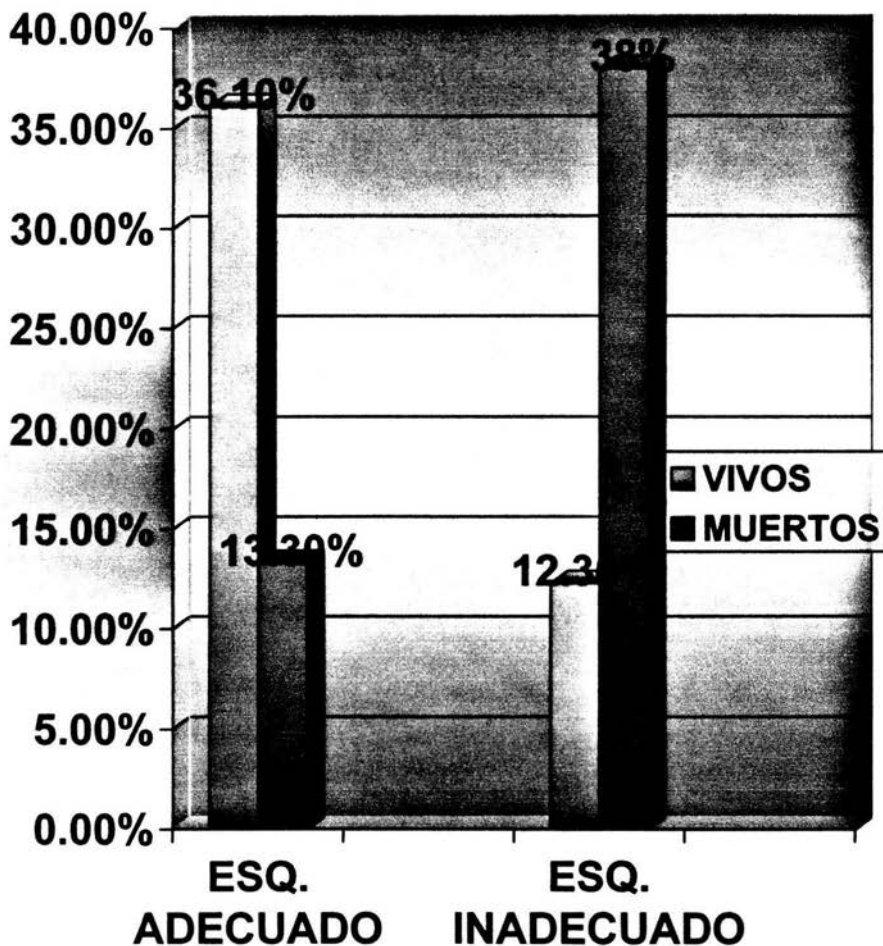


GRÁFICO 10: ESQUEMAS ANTIMICROBIANOS



- ESQ. CONOCIDOS
- ESQ. ADECUADOS
- ESQ. INADECUADOS
- ESQ. DESCONOCIDOS

GRÁFICO 11: ESQUEMA Y PRONÓSTICO



DISCUSIÓN

La microbiología de los pacientes con fibrosis quística tiene relevancia por su estrecha relación con el pronóstico y calidad de vida ; ya que el deterioro de la función respiratoria y el daño pulmonar se relacionan con el tiempo de evolución del padecimiento, con la colonización de la vía aérea principalmente por *Pseudomonas aeruginosa* y con el retardo en establecer el diagnóstico e inicio de un manejo adecuado²⁹.

El microorganismo más frecuente y más importante desde el punto de vista patogénico en la enfermedad de fibrosis quística es *P. aeruginosa*. Esta afirmación se ha hecho en diferentes estudios publicados en los que los porcentajes de aislamiento para este germen van de un 42% y 60.7% (30-31) ; en nuestro estudio se encontró en el 53.7%.

Los factores que podrían explicar la relevante prevalencia de *P.aeruginosa* sobre los demás microorganismos es que produce un número de toxinas (exotoxina A, exoenzimas, elastasa, hemolisinas etc) y otros factores de virulencia que contribuyen a la inicial patogénesis de la infección pulmonar en los pacientes con fibrosis quística.

La adaptabilidad de *P.aeruginosa* se refleja en la alta frecuencia del desarrollo de resistencia a una gran variedad de antibióticos durante los cursos de tratamiento (32). En nuestro estudio se presentó una resistencia de un 16.4% para ciprofloxacino, un 15% para amikacina, un 12.3% para gentamicina³⁰ porcentajes muy inferiores a los reportados en otros estudios, donde se menciona resistencia del 50.6%, 40.4% y 50.6% respectivamente .

Se ha sugerido que la formación de la capa de alginato en las variantes mucoides en los pulmones de estos pacientes puede ser una importante causa de infección persistente, debido a que la baja permeabilidad de la membrana externa de la bacteria juega un importante rol en la resistencia adquirida a los antibióticos

Otros microorganismos más frecuentemente aislados en los pacientes con fibrosis quística seguidos de *P.aeruginosa* de acuerdo a la literatura internacional son el *Staphylococcus aureus* en un 40% y *Haemophilus influenzae* en un 3.4%²³⁻³¹(porcentajes de aislamiento muy similares a lo encontrado en nuestro estudio con un 43.3% y 5.1% de aislamiento respectivamente).

Y por último se han aislado raros patógenos como *Burkholderia cepacia*, *Xanthomonas maltophilia*, *Acinetobacter baumannii*, *Aspergillus fumigatus*, *Cándida* en menor porcentaje³³, pero que ameritan importancia, como es el caso al hallazgo de *B.cepacia* que se ha relacionado con un curso más grave de la enfermedad, que puede llegar a ser particularmente contagioso y resistente a muchos antibióticos. Se ha reportado una incidencia de aislamiento que varía de 4 al 10% con un promedio de edad de aislamiento de 23 años (rango de 11-45 años)³⁴. En nuestro estudio se aisló en solo 2 paciente (1.15%)de 1^o2 meses y 14 años ; actualmente vivos.

En cuanto al pronóstico de los pacientes de acuerdo a la efectividad teórica del tratamiento antimicrobiano observamos que en el 77.2% de los cultivos (n=105) se inició esquema empírico antimicrobiano, de los cuales solo el 36.1% (n=38) resultó ser adecuado de acuerdo a la sensibilidad reportada por el antibiograma y los pacientes se encuentran vivos mientras que en 40 cultivos (38%) el esquema empleado fue inadecuado y estos se encuentran en los pacientes ya fallecidos.

Por lo que la temprana identificación de los gérmenes que afectan la vía respiratoria de los pacientes portadores de fibrosis quística y la temprana intervención terapéutica podrían incrementar, mejorar y prolongar la supervivencia en estos pacientes.

CONCLUSIONES

La vía respiratoria de nuestros pacientes con fibrosis quística se ve afectada principalmente por *Pseudomonas aeruginosa* (53.7%) seguido de *Staphylococcus aureus* (43.4%) *Aspergillus* y *Cándida albicans* en un 5.9% respectivamente; *Haemophilus influenzae* (5.1%) y menos frecuente *Burkholderia cepacia*, *Acinetobacter baumannii*, *Streptococcus beta hemolitico*, *Enterohaerogenes* en 1.1% respectivamente.

La cepa de *P.aeruginosa* reportó un porcentaje alto de sensibilidad a amikacina en un 76.7%, seguido de un 57.7% a ceftazidime, 38.8% a ciprofloxacino, 30.1% a imipenem y un 24.6% a cefepime y la mayor resistencia se encontró a ciprofloxacino en un 16.4%.

En cuanto ala cepa de *S.aureus* se encontró mayor sensibilidad a vancomicina en un 71.1% y con alta resistencia a oxacilina en un 20.3%.

En vista de lo anterior se considera importante en el manejo de la afección respiratoria en el paciente con fibrosis quística :

El empleo empírico de antibióticos en base a su sensibilidades y resistencias conocidas en el INER, modificando posteriormente los esquemas antimicrobianos al tener resultados de bacteriología.

El empleo de antibióticos profilácticos (continuos ó intermitentes) de acuerdo al estado clínico del paciente, función respiratoria , sí esta o no colonizado y en base al germen habitualmente aislado en sus cultivos.

El empleo de los antibióticos a dosis máximas permitidas ya que a dosis habituales no se alcanzan adecuados niveles en el esputo ya que los pacientes con FQ tienen distinta farmacocinética y mayor aclaramiento de antibióticos comparado con los individuos sanos.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

- 1.- Koch Ch. Early infection and progression of cystic fibrosis lung disease. *Pediatr Pulmonol.* 2002;34:232 – 236.
- 2.- Brock DJ, Gilfillan A, Holloway P. The incidence of cystic fibrosis in Scotland calculated from heterozygote frequencies. *Clin Genet* 1998;53:47 – 49.
- 3.- Petrova NV, Ginter E, Determination of the frequency of the delta F508 mutation among newborns in the city of Moscow and the evaluation of the frequency of cystic fibrosis in the European part of Russia. *Genetika* 1997;33:1326 – 1328.
- 4.- Yamashiro Y, Shimizu T, Oguchi S, Shioya T, nagata S, Ohtsuka Y. The estimated incidence of cystic fibrosis in Japan. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;24:544-547
- 5.- Kosorok MR, Wei WH, Farell P. The incidencie of cystic fibrosis. *Stat Med* 1996;15:449 – 462.
- 6.- Dodge JA, Morrison S, Lewis PA, Coles EC, Geddes D, Russell G y cols. Incidence, population and survival of cystic fibrosis in the United Kingdom 1968 – 1995. UK cystic fibrosis survey management committee. *Arch Dis Child* 1997;77:493 – 496.
- 7.- Rosenfeld M, Davis R, Fitz Simmons S, Pepe M, Ramsey P. Gender gap in cystic fibrosis mortality. *Am J Epidemiol* 1996;143:1007 – 1017.
- 8.- Rommens JM, Lannuzzi MC, Kerem BS, Drumm ML, Melmer G, Dean M y cols. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science* 1989;245:1059 – 1065.
- 9.- Wilschanski M, Zietenski J, Markiewicz D, Tsui LC, Corey M, Levison H y cols. Correlation of sweat chloride concentration with classes of the cystic fibrosis transmembrane conductance regukatir gene mutations. *J Pediatr* 1995;127:705 – 710.
- 10.- Tizzano E, Buchwald M. Cystic fibrosis: beyond the gene to therapy. *J Pediatr* 1992;120:337 – 349.

- 11.- Welsh MJ, Ramsey BW, Accurso F, Cutting GR. Cystic fibrosis. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editores. *The molecular and metabolic bases of inherited disease*. 8a ed. New York: Mc Graw Hill, 2001. PP: 5121 – 5188.
- 12.- Konstan MW, Hiliard KA, Norvell TM, Berger M. Brochoalveolar Ig findings in cystic fibrosis patients with stable, clinically mild disease suggest ongoing infection and inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:448 – 454.
- 13.- Khan TZ, Wagener JS, Bost T, martínez J, Accurso FJ. Early pulmonary inflammation in infants with cystic fibrosis. *Am J respir crit Care Med* 1995;1075 – 1082.
- 14.- Conese M, Assael BM. Bacterial infections and inflammation in the lungs of cystic fibrosis patients. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:207 – 213.
- 15.- Zar H, Sarman L, Quitell L, Prince AS. The binding of *Pseudomonas aeruginosa* to respiratory epithelial cells from cystic fibrosis patients with various mutations in CFTR. *J Pediatr* 1995;126:230 – 233.
- 16.- Durie PR. The pathophysiology of the pancreatic defects in cystif fibrosis. *Acta Paediatr Scand* 1989;363:41 – 49.
- 17.- Davis PM, Drumm M, Konstan MW. Cystic fibrosis: state of the art. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1229 – 1256.
- 18.- Davidson AGF. Gastrointestinal and pancreatic disease in cystic fibrosis. En: Hodson ME y Geddes DM. *Cystic fibrosis*. Chapman and hall, 1995. pp:259 – 280.
- 19.- Kraemer R, Rudeberg A, Hadorn B. Relative underweight in cystic fibrosis and its prognostic value. *Acta Paediatr Scand* 1978;67:33 – 37.
- 20.- Durie PR. Cystic fibrosis:gastrointestinal and hepatic complications and their management. *Sem Ped Gastroenterol and Nutr*. 1993;4:3 – 9.
- 21.- Ramsey BW. Management of pulmonary disease in patients with cystic fibrosis. *Drug Therapy* 1996;335:179 – 188.

- 22.- Littlewood JM. Gastrointestinal complications of cystic fibrosis. *J R Soc Med* 1992;85:13 – 69.
- 23.- Burns JL, Emerson J, Stapp JR, Yim DL, Krzewinski J, Loudon L y cols. Microbiology of sputum from patients at cystic fibrosis centers in the United States. *Clin Infect Dis* 1998;27:158 – 163.
- 24.- Ramsey BW. What is the role of upper airway bacterial cultures in patients with cystic fibrosis?. *Pediatr Pulmonol* 1996;21:265 – 266.
- 25.- Rosenfeld M, Emerson J, Accurso F, Armstrong D, Castile R, Grimwood D y cols. Diagnostic accuracy of oropharyngeal cultures in infants and young children with cystic fibrosis. *Pediatr pulmonol* 1999;28:321 – 328.
- 26.- Suri R, Marshall LJ, Wallis C, Metclafe C, Shute JK, Bush A. Safety and use of sputum induction in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2003;35:309 – 313.
- 27.- Demko CA, Stern RC, Doershuk CF. Stenotrophomonas maltophilia in cystic fibrosis: incidence and prevalence. *Pediatr Pulmonol* 2003;25:304 – 308.
- 28.- Serisier DJ, Graeme J, Tuck A, Connett G, Carroll MP. Clinical application of direct sputum sensitivity testing in a severe infective exacerbation of cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2003;35:463 - 466.
- 29.- Hillman BC, Levistan NJ. Clinical manifestations of cystic fibrosis. *Paediatric Respiratory Disease* 1993: 661-673.
- 30.- Martínez RI, Urra E. Microbiología de muestras respiratorias en pacientes con fibrosis quística. *XI Congreso Madrid* 2004.
- 31.- FitzSimmons SC. The changing epidemiology of cystic fibrosis. *The Journal of pediatrics* 1993;122:1-9.
- 32.- Kerrebijn.M.D, Michael MD. Pulmonary Infection and antibiotic treatment in cystic fibrosis. *CHEST* 88;94: 2sp 97s-125s.

33.- Koch MD. Early infection and progression of cystic fibrosis lung disease.*Pediatr Pulmonol* 2002;34:232-236.

34.-Hodson MD.Bacterial infection in cystic fibrosis:Special referencia to mycobacteria and burkholderia cepacea.*Pediatric Pulmonol* 1995;11:66-67.

Gérmes más frecuentemente aislados en el paciente con fibrosis quística en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

NOMBRE _____ SEXO _____ EDAD _____

EDAD AL DX DE FQ _____ NÚM EXP. _____

NUM. SITIO MICROORGANISMO SENSIBILIDAD RESISTENCIA

NUM.	SITIO	MICROORGANISMO	SENSIBILIDAD	RESISTENCIA
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____	_____

CONDICIONES DEL PACIENTE AL ÚLTIMO CONTACTO CON EL INER: (V o M)

TRATAMIENTOS ANTIMICROBIANOS UTILIZADOS (UNO POR CULTIVO)

_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____

INVESTIGADOR: _____