



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**ETIOLOGÍA BACTERIANA Y PERFIL DE SUSCEPTIBILIDAD
EN INFECCIONES RESPIRATORIAS DE PACIENTES CON
FIBROSIS QUÍSTICA EN EL HOSPITAL INFANTIL DE
MÉXICO FEDERICO GÓMEZ.**

TESIS

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:**

PEDIATRÍA

PRESENTA:

DRA. MICHELLE JAZMÍN SEGUNDO ZAVALA.

ASESORES DE TESIS:

**DR. JOSÉ LUIS LEZANA FERNÁNDEZ.
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEUMOLOGÍA DEL
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ.**

**DRA. NORMA VELÁZQUEZ GUADARRAMA.
INVESTIGADOR EN CIENCIAS MÉDICAS
BACTERIOLOGÍA INTESTINAL**



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud

MÉXICO, D. F

Febrero 2011



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 ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**ETIOLOGÍA BACTERIANA Y PERFIL DE SUSCEPTIBILIDAD EN INFECCIONES
RESPIRATORIAS DE PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA EN EL HOSPITAL
INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ.**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

PRESENTA:

DRA. MICHELLE JAZMÍN SEGUNDO ZAVALA.

ASESORES DE TESIS:

**DR. JOSÉ LUIS LEZANA FERNÁNDEZ.
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEUMOLOGÍA DEL
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ.**

**DRA. NORMA VELÁZQUEZ GUADARRAMA.
INVESTIGADOR EN CIENCIAS MÉDICAS
BACTERIOLOGÍA INTESTINAL
INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, Eva y Roberto que me dieron la vida, manifestando su apoyo y amor al guiar mis pasos en la vida.....

A mis hermanos, Giselle y Carlos por su cariño y comprensión a lo largo de este camino.....

A todos aquellos maravillosos pacientes que han tocado mi vida, dejando huella con su sonrisa y su fuerza para enfrentar la enfermedad.....

A todas y cada una de las personas que han contribuido a mi desarrollo profesional.....

A Dios por las cosas que permite vivir día con día.....

ÍNDICE

CONTENIDO	PÁGINA
Introducción	5
Marco Teórico	6
Planteamiento del Problema	17
Hipótesis	17
Justificación	17
Objetivos	18
Material y Métodos	18
Criterios de Inclusión	18
Criterios de Exclusión	19
Criterios de Eliminación	19
Análisis Estadístico	19
Definición de Variables	20
Resultados	22
Discusión	23
Límites de estudio	26
Conclusiones	26
Referencias bibliográficas	28
Anexos	30

INTRODUCCIÓN:

La mucoviscidosis o fibrosis quística es una enfermedad compleja, multiorgánica, hereditaria, con carácter autosómico recesivo. Se han descrito más de mil mutaciones diferentes, que afectan un gen localizado en el brazo largo del cromosoma 7 (región q31), lo que altera la proteína de conductancia transmembranal, que actúa en la regulación de los canales de cloro de las células epiteliales. Lo anterior, en conjunto con la acción de otros canales epiteliales (de sodio y dependientes de calcio), generan diversos eventos fisiológicos. Esto da como resultado la obstrucción en dichas células, así como infección y daño estructural.

La primera descripción de esta patología ocurrió en 1938 cuando Dorothy Andersen hizo una descripción de las características clínico-patológicas de la enfermedad(1).

El término de mucoviscidosis fue propuesto por Farber en 1945, al demostrar la patología pulmonar crónica e insuficiencia pancreática.

En 1953 se reportaron las alteraciones de sodio y cloro en el sudor, originando posteriormente, en 1959, la necesidad de detectarlo en una prueba diagnóstica: la iontoforesis cuantitativa con pilocarpina y titulación de cloro (2).

Sin duda, uno de los avances más radicales en el conocimiento de la fibrosis quística ha sido el descubrimiento de la alteración genética, realizada en 1989 (1). Con lo que fue posible determinar que la enfermedad se produce por alteración en el transporte de los canales de cloro en las células epiteliales del sistema digestivo, respiratorio, reproductivo y en glándulas sudoríparas; destacando la insuficiencia pancreática exócrina y la afección pulmonar. En esta última, adquieren gran relevancia las infecciones por microorganismos como *Staphylococcus aureus* (predominantemente en los primeros años de vida), *Pseudomonas aeruginosa* (de los 6 a los 10 años de vida y en la colonización crónica) y *Haemophilus influenzae* (en los primeros años, con mucha menor frecuencia que los anteriores). En relación a ello, se ha documentado que *Pseudomonas aeruginosa* es la principal determinante del pronóstico y en gran parte, la responsable de la muerte de estos pacientes (1).

Una vez establecida la colonización crónica por cepas mucoides de *Pseudomonas aeruginosa* es difícil erradicarla. Sin embargo, puede ser controlada; así lo demuestra la utilización de aerosoles antimicrobianos (tobramicina y colimicina), descritos en la literatura (6).

El objetivo de este estudio fue analizar la etiología bacteriana de las infecciones respiratorias en pacientes con fibrosis quística en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, durante los años 2008 al 2010.

MARCO TEÓRICO

La incidencia a nivel mundial de fibrosis quística varía entre 1/2000 y 1/5500 casos en recién nacidos vivos, dependiendo de la población. La supervivencia de estos pacientes, en la época de 1960, tenía una media de 6 años. Actualmente supera los 30 años de vida. Sin embargo, en México y Latinoamérica la supervivencia a inicios de 1990 sólo alcanzaba los 9 años de vida, en promedio. Actualmente y con el advenimiento de nuevas estrategias de tratamiento, las expectativas han mejorado, alcanzando los 17 años de vida.(2).

Fibrosis quística: genética y biología molecular

La fibrosis quística es una enfermedad autosómica recesiva, causada por mutaciones en el gen CFTR en el brazo largo del cromosoma 7. Así, los heterocigotos portan un alelo CFTR normal y uno mutado, siendo portadores asintomáticos (3).

La clonación y secuenciación del gen de la fibrosis quística ha permitido identificar una proteína de 250 kb de ADN genómico, constituido por 27 exones y 27 intrones. Este hallazgo ha permitido también la identificación de la ausencia de un triplete de bases que codifican para una fenilalanina en la posición 508 de la proteína de CFTR. Dicha mutación se observa en el 70% de la población caucásica con fibrosis quística(9). Sin embargo, se han descrito más de 1500 mutaciones en el CFTR asociadas a diversas presentaciones fenotípicas. En México y en la población de Latinoamérica, la heterogenicidad es enorme e incluye más de 89 mutaciones en más de 4354 alelos (2).

El principal y común denominador de la morbi-mortalidad en las alteraciones genéticas descritas de estos pacientes, es la enfermedad pulmonar. Sin embargo y gracias al desarrollo de nuevos avances en el tratamiento, ha mejorado la expectativa de vida.

La proteína CFTR:

Es una glucoproteína de 1480 aminoácidos, perteneciente a las proteínas transmembrana más importantes, que funciona como un canal de cloro dependiente de AMP cíclico en la membrana apical de las células epiteliales. También actúa como

regulador de los canales de sodio, estableciendo un balance entre absorción de sodio y bicarbonato, para mantener hidratada la vía aérea. La expresión de esta proteína se encuentra a nivel de las células epiteliales del pulmón, páncreas, intestino, conductos biliares, riñón, glándulas salivales y sudoríparas, así como en testículo y útero. Las mutaciones en el CFTR involucran concentración anormal de iones en las secreciones de las glándulas serosas, que se traducen en aumento en la concentración de cloro y sodio en el sudor. De igual manera, se genera incremento en la viscosidad de las secreciones de las glándulas secretoras de moco, asociada con obstrucción y alteración en la función glandular. Así mismo, aumenta la susceptibilidad a la colonización endobronquial crónica por *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Haemophilus Influenzae*. (2).

En pacientes con fibrosis quística que cursan con afección pulmonar, se ha demostrado disminución del aclaramiento mucociliar, que contribuye a infecciones recurrentes y deterioro progresivo de la función respiratoria.

Es importante mencionar que el desencadenante es una disminución de la secreción de cloro hacia el fluido periciliar con incremento de la absorción de sodio desde dicho fluido; acompañado de secreción anormal de bicarbonato. Por lo cual aumenta la osmolaridad del líquido periciliar y por ende la viscosidad en las secreciones de las glándulas mucosas(3).

La alteración en el contenido de cloro y sodio en el líquido periciliar a nivel pulmonar genera la inactivación de péptidos antimicrobianos sensibles a los niveles de dichos electrolitos, los cuales se conocen como beta defensinas HBD1 y HBD2. Además de generar alteración en la glucosilación de la mucina, que se ha asociado con colonización por *Pseudomonas aeruginosa*.(2)

Por otro lado, el defecto en la composición de la membrana plasmática de los polimorfonucleares que alcanzan la vía aérea, afectan el contenido lipídico del moco y por consiguiente el aclaramiento de secreciones, que da como resultado un estado de infección recurrente e inflamación crónica. Durante este proceso se eleva la producción interleucina 8, factor de necrosis tumoral alfa e interleucina 1, que atraen a neutrófilos en la vía aérea que liberan grandes cantidades de elastasa, alfa 1 antitripsina, inhibidor de proteasa secretora del neutrófilo y DNA que proviene de la destrucción de células inflamatorias, contribuyendo a la obstrucción, infección e inflamación.

Diagnóstico:

La fibrosis quística generalmente se manifiesta en los primeros años de vida. La mayoría de los casos se presentan con enfermedad pulmonar obstructiva progresiva y crónica, insuficiencia pancreática exócrina y elevación en los niveles de cloro y sodio en el sudor.

Se han considerado para el diagnóstico los siguientes criterios clínicos:

A. Elevación de los niveles de cloro en el sudor.

B. Enfermedad obstructiva crónica.

C. Insuficiencia pancreática crónica.

D. Antecedentes heredo-familiares positivos.

Lo anterior debe corroborarse al demostrar la alteración en el CFTR con cualquiera de las siguientes pruebas:

A) 2 pruebas de iontoforesis con pilocarpina por el método de Gibson y Cooke, en sudor, para determinar elevación en los niveles de sodio y cloro; durante días alternos (2).

1. Niveles de cloro menores a 40mmol/L: descartan el diagnóstico.

2. Niveles de cloro entre 40 a 60mmol/L: se consideran no concluyentes.

3. Niveles mayores a 60mmol/L (en 2 o más determinaciones): corrobora el diagnóstico.

B) Identificación de la función del CFTR en ambos alelos.

C) Incremento en la diferencia del potencial transepitelial de la membrana de glándulas mucosas a nivel nasal.

Para realizar el diagnóstico clínico se requiere determinación en sudor positiva además de uno de los criterios mencionados.

En cuanto al diagnóstico microbiológico, éste debe ser considerado desde el diagnóstico de la enfermedad, con determinaciones seriadas.

El estudio bacteriológico de esputo-cultivo bacteriológico debe tomarse cada mes. Y se recomienda efectuar tanto en pacientes estables como en eventos de exacerbación pulmonar. Se recomienda la realización de cultivos de control semanales durante el tratamiento de la exacerbación pulmonar. (10)

En niños pequeños, la toma de muestras se realiza con asistencia kinésica y en los mayores mediante tos autoinducida. Se puede inducir esputo mediante nebulización de 10 minutos con solución hipertónica (5-6%). Si fracasa la obtención del esputo, es posible tomar la muestra con hisopado faríngeo. Una muestra adecuada debe contener menos de 10 células epiteliales y más de 25 polimorfonucleares por campo. (4,5,10)

Por otro lado, es importante considerar que el curso crónico de la enfermedad pulmonar permite condiciones propicias para que bacterias como *S. aureus* y *Ps. aeruginosa* cambien fenotípica y microbiológicamente, lo cual es en ocasiones difícil de identificar en el caso de algunas determinaciones. (11)

Enfermedad pulmonar:

Los pulmones, incluyendo las glándulas mucosas, son histológicamente normales al nacimiento. Algunos pacientes pueden cursar con incremento del diámetro acinar en las glándulas mucosas traqueales, sugiriendo la presencia de tapones mucosos en etapas tempranas de la vida. Al inicio del compromiso pulmonar en fibrosis quística, se afecta la vía aérea pequeña, respetando el intersticio y los espacios alveolares, mismos que se ven involucrados en etapas tardías de la enfermedad.

Es poco frecuente la aparición de síntomas en recién nacidos; aumentando la incidencia hacia los 6 meses de edad. Dichos pacientes cursan con la presencia de taquipnea, sibilancias, dificultad respiratoria, sobredistensión del tórax, atelectasias y tos intermitente.

Cuando los pacientes se acercan a los 2 años de vida, incrementa la posibilidad de desarrollar una infección bacteriana, debido a la gran respuesta neutrofílica en los espacios peri y endobronquiales. La infección e inflamación tempranas pueden tener una distribución regional. En la medida en que aumenta el daño pulmonar, la tos se hace progresiva, productiva con remisiones y exacerbaciones, taquipnea y tiraje intercostal. Los pacientes con enfermedad leve, pueden cursar únicamente con tos

intermitente durante las excrebaciones o mientras la enfermedad progresa. De igual manera, puede haber incremento en la producción de esputo, en la disnea, así como disminución en la tolerancia al ejercicio y respiración superficial.

Durante la etapa escolar, el 95% de los pacientes cursa con signos y síntomas respiratorios, continuos y persistentes, estableciéndose colonización crónica por *Pseudomonas aeruginosa*. Los cambios en las radiografías de tórax demuestran la presencia de sobredistensión, bronquiectasias (al inicio apicales y posteriormente generalizadas), atelectasias, imágenes nodulares y/o quísticas, broncograma asociado a procesos neumónicos, fibrosis e incluso enfisema y bulas (2).

A nivel funcional hay cortocircuitos con alteraciones en la relación ventilación/perfusión. Lo anterior hace evidentes patrones obstructivos de vías aéreas con incremento de la capacidad funcional residual del volumen pulmonar; sobre todo en lactantes.

En niños mayores se encuentra un patrón obstructivo, con disminución del volumen espiratorio forzado en el primer segundo del flujo espiratorio medio, así como en la relación volumen espiratorio forzado en el primer segundo/capacidad vital forzada. Los volúmenes estáticos muestran en fases iniciales patrón obstructivo con aumento de la relación volumen residual/capacidad pulmonar total. Y conforme avanza la enfermedad, se convierte en un patrón mixto (obstructivo/restrictivo) con caída en la capacidad vital y en la capacidad pulmonar total.

La afección pulmonar puede cursar con un amplio espectro de variantes, tal es el caso de aquellos pacientes con relativa estabilidad y hallazgos tomográficos correspondientes a bronquiectasias e inflamación. Así es posible identificar que las alteraciones reológicas del moco, ocasionan incapacidad para remover patógenos de la vía aérea, lo cual genera aumento en la producción de mucinas por mecanismos de inflamación.

Una vez que el patógeno ha invadido el sistema mucociliar, se establece la infección crónica con invasión masiva de polimorfonucleares a la vía aérea desde el lecho vascular a nivel pulmonar. Posteriormente hay destrucción de la matriz del tejido conectivo y células epiteliales, debido a la liberación de elastasas.

Por tanto, las características asociadas a anormalidades secretoras comprenden aumento en la viscosidad del moco, reducción del aclaramiento mucociliar y por consiguiente, congestión de la vía aérea, tos y disnea.

Es importante mencionar los signos que hablan de deterioro de la función pulmonar, los cuales incluyen incremento en la tos, disnea y cambios en las características del esputo.

En resumen, algunos pacientes experimentan independientemente de un diagnóstico temprano, una rápida progresión de la enfermedad. Mientras que otros tendrán una evolución mucho más favorable alcanzando la vida adulta. Por otro lado, factores tanto genéticos como ambientales tienen un papel decisivo en el pronóstico de la enfermedad.

En base a lo anterior, los pacientes con fibrosis quística y compromiso pulmonar, tienen una amplia gama de manifestaciones. Cuyas principales complicaciones incluyen:

1. Aspergilosis broncopulmonar alérgica.
2. Neumotórax: presente en el 16-20% de los pacientes con fibrosis quística mayores a 18 años.
3. Hemoptisis: presente en 16-20% de los pacientes mayores a 18 años.
4. Sinusitis: presente en más del 90% de los casos.
5. Atelectasias, bulas, bronquiectasias y cor pulmonale.
6. Infección por micobacterias atípicas.

Exacerbación pulmonar:

El término de colonización describe un portador asintomático, en tanto que el término de infección se refiere a un paciente con periodos de exacerbación o deterioro clínico. La infección crónica se manifiesta por la presencia de *Ps. aeruginosa* en esputo en 2 o más ocasiones durante los últimos 6 meses o un periodo mucho más corto, si se demuestra elevación de los niveles de anticuerpos antipseudomonas en sangre (3).

La infección temprana se define como detección intermitente de *Pseudomonas aeruginosa* no mucóide en cultivos respiratorios en ausencia de anticuerpos séricos.

En tanto que la infección crónica cursa con *Ps. aeruginosa* productora de alginato en cultivos respiratorios en los últimos 6 meses con una rápida elevación anticuerpos. Aunque clínicamente es casi imposible diferenciar entre la colonización e infección.

Los criterios publicados por la Fundación de Fibrosis Quística (cuyas siglas en inglés son CFF: Cystic Fibrosis Foundation) (1), en el Clinical Practice Guidelines for Cystic Fibrosis para considerar exacerbación pulmonar en un paciente con fibrosis quística, se considera cuando cumple al menos 3 de los siguientes:

1. Incremento en los eventos de tos.
2. Aumento en la producción de esputo y/o cambios en la aparición del mismo.
3. Fiebre.
4. Pérdida de peso mayor al 5% asociada a anorexia, disminución de la ingesta calórica o falla nutricional.
5. Polipnea o incremento en el trabajo respiratorio.
6. Postración.
7. Hallazgos nuevos encontrados a la exploración o radiografía de tórax.
8. Disminución en la tolerancia al ejercicio.
9. Descenso del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) igual o mayor de 5% con respecto al valor previo.
10. Disminución de la saturación de oxígeno mayor del 10%.

Se clasifican así mismo en leve, moderada o severa en base a:

- Leve: con 3 criterios y disminución de 5% en el VEF1.
- Moderada: 4 criterios o más con disminución de 5 a 10% en el VEF1.
- Grave: 4 criterios o más con disminución mayor de 10% en el VEF1.

Es importante mencionar que con la finalidad de controlar las exacerbaciones pulmonares y la colonización crónica, se ha propuesto la combinación de 2 o más antibióticos. Ya que esto reduce las tasas de resistencia bacteriana, a la que se ha asociado la monoterapia(2).En la literatura se ha recomendado como combinación efectiva la utilización de ceftazidima o piperacilina/tazobactam con tobramicina o amikacina(2).Mismas que se comentarán en el apartado de tratamiento en enfermedad pulmonar.

Principales agentes infecciosos relacionados con exacerbación pulmonar:

Burkholderia cepacia pertenece a un grupo de especies estructuralmente relacionadas conocidas como genomovar. De los cuales se han descrito al menos 10 tipos. De ellos, los más relacionados con exacerbaciones pulmonares son el tipo II (B. multivorans), III (B. cenocepacia) y V (B. vietnamensis) (2).

El aislamiento de *Burkholderia cepacia* incrementó su incidencia en 1970 y actualmente se reporta alrededor del 4-12% en las exacerbaciones pulmonares.

Este patógeno se ha asociado con un síndrome que consiste en fiebre alta, bacteremia, neumonía necrotizante y muerte.

En la mayoría de los pacientes, con infección pulmonar por *B. cepacia*, el curso es crónico con degeneración de la función respiratoria. Y a pesar de que es sensible *in vitro* a clorafenicol, trimetoprim sulfametoxazol, tetraciclinas y meropenem, en la práctica médica se recomienda la combinación de dos o tres antibióticos, para el tratamiento de exacerbaciones. Tales combinaciones incluyen quinolonas con carbapenémicos o bien, meropenem/mirociclina o cloramfenicol y ceftazidima (8).

La incidencia de *Stenotrophomonas maltophilia* y *Acinetobacter xylosoxidans* es de aproximadamente el 1%. Y se han relacionado con enfermedad pulmonar avanzada.

En el caso de *S. maltophilia*, la utilización de doxiciclina y trimetoprim sulfametoxazol han demostrado ser más efectivos, disminuyendo la tasa de infección en un 78%. Otras combinaciones que han demostrado ser útiles incluyen ticarcilina y doxiciclina o bien trimetoprim y ticarcilina.

En cuanto a *A. xylosoxidans*, cursa con buena respuesta al tratamiento con imipenem, que puede usarse en combinación con ticarcilina, piperacilina o amikacina.

Es común encontrar pacientes con aislamientos intermitentes de *Ps. aeruginosa* antes de ser crónicamente infectados. Así, en un principio, los aislamientos son generalmente de fenotipo no mucoide y altamente sensibles a antibióticos (5). Lo cual sugiere una oportunidad valiosa para el tratamiento temprano y prevención de la infección crónica. Sin embargo, en algunas ocasiones ocurre una selección clonal de genotipos específicos de *Ps. aeruginosa* que generan adaptación del agente patógeno a las condiciones de vías aéreas generadas en fibrosis quística. Un ejemplo de esto es la conversión de una cepa no mucoide a mucoide y la modificación en la estructura de los lipopolisacáridos, lo cual contribuye a su vez en modificaciones de tipo microbiológico y respuesta a antimicrobianos(6,9,12).

La colonización y la infección tardía con *Candida albicans* están relacionadas a exposición frecuente a antibióticos de amplio espectro. Así, se registra hasta en el 50-75% de los pacientes con fibrosis quística(2). En otras ocasiones es considerado como comensal sin generar datos de infección, por lo cual no amerita tratamiento.

Por otro lado, la presencia de tejido necrótico en pacientes con afección pulmonar y fibrosis quística genera colonización por *Aspergillus*. Registrándose hasta en el 5-25% de los pacientes. La aspergilosis broncopulmonar alérgica es el hallazgo más común (2-8%) en pacientes con fibrosis quística. En el tratamiento se incluye la utilización de esteroides y se ha sugerido el uso de itraconazol.

En los últimos años hubo un aumento en el aislamiento de micobacterias no tuberculosas (MNT) en muestras de tracto respiratorio de pacientes adultos con fibrosis quística (FQ) siendo la prevalencia en los distintos centros de EE.UU., Inglaterra, Suecia e Irlanda entre 12.5 y 19.5%. En un estudio realizado en Chile, en el 2006, se estudiaron 92 muestras de esputo y contenido gástrico provenientes de 40 pacientes con FQ, de edades comprendidas entre 4 meses y 25 años, obtenidas durante una exacerbación aguda o en los controles de seguimiento. En 6 pacientes con afectación clínica moderada o severa se aisló complejo *Mycobacterium avium-intracellulare*, 5 de ellos se interpretaron como casos de colonización. Con lo que se demostró que la presencia de MNT es relativamente frecuente en pacientes con FQ, aún en los niños con afectación moderada o severa, por lo que debería investigarse sistemáticamente ante la posibilidad de que desarrollen enfermedad activa (13,14,15).

En la bibliografía internacional se ha informado un aumento de la presencia de micobacterias no tuberculosas en las vías aéreas inferiores de pacientes adultos con fibrosis quística, siendo la prevalencia en los distintos centros de Estados Unidos de

América, Inglaterra, Suecia e Irlanda entre 12.5% y 19.5%. Wood y col. (USA) en 1976, refieren un porcentaje del 0.7%; Boxerbaun (USA) en 1980 1.8%, Smith y col. (Londres) en 1984 2.4%; Mulherin y col. (Dublin) 2.3% y Hjelte (Estocolmo) 11.0% en 1990; Kilby y col. (USA) en 1992 19.5%; Aitken y col. en 1993 12.5% (14,16).

Tratamiento de la afección pulmonar:

El tratamiento es multidisciplinario e individualizado. Se recomienda la utilización de broncodilatadores, mucolíticos, vasoconstrictores, antibióticos, fisioterapia, oxígeno suplementario y ejercicio.

Tratamiento con antibióticos:

El principal objetivo en estos pacientes es prevenir, erradicar o controlar la infección a nivel pulmonar principalmente por *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Burkholderia cepacia* para disminuir el deterioro progresivo de la función respiratoria. Se ha demostrado que un tratamiento agresivo temprano puede resultar exitoso. La erradicación puede lograrse más fácilmente en estadios tempranos, cuando se cuenta con el primer aislamiento del germen y puede realizarse con antibióticos orales, nebulizados, intravenosos o con una mezcla de ellos.

En relación a lo anterior, es importante mencionar que el metabolismo de los antibióticos se encuentra alterado en los pacientes con fibrosis quística (2). En tanto que, la exposición repetida a antimicrobianos puede generar reacciones de hipersensibilidad y mayor riesgo de resistencia bacteriana.

Se ha observado que la infección en esta patología, tiene una secuencia dependiente de la edad; así *S. aureus* predomina en la infancia temprana, seguido de *H. Influenzae* y *Ps. Aeruginosa*. Cabe mencionar que *B. cepacia*, se ha convertido en un patógeno importante cursando con multirresistencia en la mayoría de los casos. Mientras que el inicio de infección crónica y deterioro pulmonar no han sido asociados a *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans* y micobacterias atípicas(2).

Estudios clínicos han demostrado que la infección crónica por *Ps. aeruginosa* mucóide puede ser retrasada por la utilización temprana de antibióticos inhalados como tobramicina, colomicina y ciprofloxacino(12). Incluso cuando el tratamiento falla en erradicar la infección, disminuye la carga de marcadores antiinflamatorios, la carga bacteriana y biosíntesis de factores de virulencia (alginate), con mejoría de la función

pulmonar, disminución de la producción de elastasa del neutrófilo y mejoría clínica (13).

Antibióticos nebulizados:

Uno de los objetivos principales del tratamiento de los pacientes con fibrosis quística es la infección bronquial, tanto las exacerbaciones como la infección bronquial crónica. Los antibióticos nebulizados se utilizan en pacientes con fibrosis quística para conseguir concentraciones mayores del antibiótico en el lugar de la infección, a fin de evitar la necesidad de administrar dosis elevadas de éstos por vía oral o parenteral, y de reducir los riesgos de toxicidad sistémica (2).

Sin embargo, existen algunas discrepancias o falta de evidencia científica en la bibliografía con relación a las indicaciones, el tipo de antibióticos, las dosis, la duración del tratamiento, los métodos de nebulización y la eficacia.

Un meta-análisis reciente realizado por la Cochrane Review, en el que se valoraron diferentes estudios clínicos con períodos de duración de entre 1 y 32 meses que incluían a un total de 758 pacientes mayores de 6 años. con infección bronquial crónica por *Ps. aeruginosa*, concluye que el tratamiento antibiótico inhalado *anti-Pseudomonas* mejora la función pulmonar y reduce la frecuencia de exacerbaciones(17).

Aunque con el meta-análisis no fue posible evaluar de manera específica los efectos en la calidad de vida y la supervivencia, la mejoría de la función pulmonar y la disminución del número de exacerbaciones y de ingresos hospitalarios permite presuponer la utilidad de esta vía de administración. Los estudios realizados frente a otros gérmenes son escasos, por lo que no se puede recomendar su utilización sistemática. El antibiótico más empleado fue la tobramicina y, en menos ocasiones, la gentamicina, la colistina y la ceftazidima (15).

En ocasiones se han usado con éxito combinaciones de antibióticos como gentamicina y carbenicilina (16), aunque los resultados han sido similares a los obtenidos sólo con la administración de ceftazidima inhalada. En pacientes con *Ps. aeruginosa* multirresistente y con colonización bronquial crónica, así como en infecciones por *S. aureus*, se han empleado ocasionalmente otras combinaciones como colistina y aminoglucósidos, pero no se dispone de estudios con resultados concluyentes (17).

Los aminoglucósidos alcanzan altas concentraciones en las secreciones bronquiales, con mínima toxicidad sistémica. Se ha demostrado que dosis de 600mg de tobramicina superan 10 veces la concentración mínima inhibitoria (CMI) para cepas de *Ps. aeruginosa* susceptibles a tobramicina. Generando también mejoría en las pruebas de función respiratoria (VEF1), disminución de la densidad bacteriana en el esputo y la necesidad de utilizar otros fármacos antipseudomonas (2).

Las polimixinas se absorben poco en las mucosas y alcanzan altos niveles en secreciones bronquiales y bajo riesgo de desarrollo de resistencia en cepas de *P. aeruginosa*.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La infección crónica pulmonar en pacientes con fibrosis quística favorece el número de exacerbaciones y por consiguiente, deteriora el pronóstico y aumenta la morbi-mortalidad. Por lo cual es necesario identificar los agentes patógenos más relacionados con el inicio de la infección, cronicidad, y exacerbación de la afección pulmonar, así como la sensibilidad de dichos agentes en aislamientos bacterianos en nuestro medio, con lo cual se podría establecer pautas de tratamiento mucho más tempranas.

HIPÓTESIS:

En los últimos años se ha reportado que los aislamientos bacterianos más frecuentes en pacientes con fibrosis quística y afección pulmonar, corresponden a *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae*, por lo que en pacientes con fibrosis quística del Hospital Infantil de México Federico Gómez, tendremos la misma frecuencia de aislamientos con las bacterias descritas.

JUSTIFICACIÓN:

Los pacientes con fibrosis quística colonizados por *Ps. aeruginosa* o *S. aureus* durante los primeros 5 años de vida tienen un riesgo mayor de mortalidad (2.6 veces) que aquellos no colonizados por estos microorganismos. De igual manera, se ha observado resistencia in vivo propicia para el desarrollo y la selección de cepas multirresistentes, como consecuencia del uso prolongado de antibióticos. En nuestro hospital, siendo un centro de atención de tercer nivel, no contamos hasta el momento con un estudio microbiológico que nos permita determinar la incidencia tanto de *Ps. aeruginosa*, como de los agentes patógenos comúnmente asociados; así como el

Los aminoglucósidos alcanzan altas concentraciones en las secreciones bronquiales, con mínima toxicidad sistémica. Se ha demostrado que dosis de 600mg de tobramicina superan 10 veces la concentración mínima inhibitoria (CMI) para cepas de *Ps. aeruginosa* susceptibles a tobramicina. Generando también mejoría en las pruebas de función respiratoria (VEF1), disminución de la densidad bacteriana en el esputo y la necesidad de utilizar otros fármacos antipseudomonas (2).

Las polimixinas se absorben poco en las mucosas y alcanzan altos niveles en secreciones bronquiales y bajo riesgo de desarrollo de resistencia en cepas de *P. aeruginosa*.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

La infección crónica pulmonar en pacientes con fibrosis quística favorece el número de exacerbaciones y por consiguiente, deteriora el pronóstico y aumenta la morbi-mortalidad. Por lo cual es necesario identificar los agentes patógenos más relacionados con el inicio de la infección, cronicidad, y exacerbación de la afección pulmonar, así como la sensibilidad de dichos agentes en aislamientos bacterianos en nuestro medio, con lo cual se podría establecer pautas de tratamiento mucho más tempranas.

HIPÓTESIS:

En los últimos años se ha reportado que los aislamientos bacterianos más frecuentes en pacientes con fibrosis quística y afección pulmonar, corresponden a *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae*, por lo que en pacientes con fibrosis quística del Hospital Infantil de México Federico Gómez, tendremos la misma frecuencia de aislamientos con las bacterias descritas.

JUSTIFICACIÓN:

Los pacientes con fibrosis quística colonizados por *Ps. aeruginosa* o *S. aureus* durante los primeros 5 años de vida tienen un riesgo mayor de mortalidad (2.6 veces) que aquellos no colonizados por estos microorganismos. De igual manera, se ha observado resistencia in vivo propicia para el desarrollo y la selección de cepas multirresistentes, como consecuencia del uso prolongado de antibióticos. En nuestro hospital, siendo un centro de atención de tercer nivel, no contamos hasta el momento con un estudio microbiológico que nos permita determinar la incidencia tanto de *Ps. aeruginosa*, como de los agentes patógenos comúnmente asociados; así como el

perfil de susceptibilidad. Mismo que apoyaría en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con fibrosis quística y exacerbación pulmonar, mejorando la efectividad en las pautas de tratamiento y elevando el nivel en la calidad de vida de los pacientes.

OBJETIVO:

Describir la etiología bacteriana más frecuente y su perfil de susceptibilidad en cultivos de expectoración y broncoaspirado, en pacientes con fibrosis quística del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Diseño del estudio:

El presente estudio es de tipo descriptivo transversal, de una serie de casos. En el cual se ha revisado de manera retrospectiva un total de 358 esputos procesados entre el 2008 y el 2010, correspondientes a 87 pacientes (37 hombres y 50 mujeres), con fibrosis quística, con una edad media de 9 años (rango de edad:1 a 18 años). Las muestras se obtuvieron en citas de control, eventos con exacerbación pulmonar y hospitalizaciones.

Para la recolección de muestras se aplicaron procedimientos y criterios de valoración internos del hospital. Se realizó examen microscópico de todos los esputos previa tinción de gram, con control de calidad de la muestra según los criterios de Murray y Washington (4). Las muestras válidas fueron sembradas en medios Mc Conkey, agar sangre-CNA, agar chocolate, agar Sabouraud y se incubaron durante 48-72hrs a 37°C en atmósfera con 5% de CO₂. Para el estudio e identificación de sensibilidades y resistencias se emplearon paneles WIDER.

Criterios de inclusión:

Pacientes de ambos géneros masculino y femenino, menores de 18 años con diagnóstico de fibrosis quística y/o exacerbación pulmonar en seguimiento en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo 2008 al 2010, en consulta externa, unidades de cuidados intensivos y hospitalización.

perfil de susceptibilidad. Mismo que apoyaría en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de pacientes con fibrosis quística y exacerbación pulmonar, mejorando la efectividad en las pautas de tratamiento y elevando el nivel en la calidad de vida de los pacientes.

OBJETIVO:

Describir la etiología bacteriana más frecuente y su perfil de susceptibilidad en cultivos de expectoración y broncoaspirado, en pacientes con fibrosis quística del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Diseño del estudio:

El presente estudio es de tipo descriptivo transversal, de una serie de casos. En el cual se ha revisado de manera retrospectiva un total de 358 esputos procesados entre el 2008 y el 2010, correspondientes a 87 pacientes (37 hombres y 50 mujeres), con fibrosis quística, con una edad media de 9 años (rango de edad:1 a 18 años). Las muestras se obtuvieron en citas de control, eventos con exacerbación pulmonar y hospitalizaciones.

Para la recolección de muestras se aplicaron procedimientos y criterios de valoración internos del hospital. Se realizó examen microscópico de todos los esputos previa tinción de gram, con control de calidad de la muestra según los criterios de Murray y Washington (4). Las muestras válidas fueron sembradas en medios Mc Conkey, agar sangre-CNA, agar chocolate, agar Sabouraud y se incubaron durante 48-72hrs a 37°C en atmósfera con 5% de CO₂. Para el estudio e identificación de sensibilidades y resistencias se emplearon paneles WIDER.

Criterios de inclusión:

Pacientes de ambos géneros masculino y femenino, menores de 18 años con diagnóstico de fibrosis quística y/o exacerbación pulmonar en seguimiento en el Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo 2008 al 2010, en consulta externa, unidades de cuidados intensivos y hospitalización.

Criterios de exclusión:

Pacientes con sospecha de fibrosis quística, cuyo diagnóstico no haya sido corroborado.

Criterios de eliminación:

Pacientes con otras enfermedades pulmonares (displasia broncopulmonar, asma, tuberculosis pulmonar, neoplasias pulmonares).

Metodología:

Fase clínica: Se realizó revisión de expedientes clínicos del 2008 al 2010, de pacientes con diagnóstico de fibrosis quística y afección pulmonar.

Fase microbiológica: Para la recolección de muestras se aplicaron procedimientos y criterios de valoración internos del hospital. Se realizó examen microscópico de todos los esputos para conteo de células epiteliales y en caso de aislamiento se realizó conteo de UFC (Unidades Formadoras de Colonias), previa tinción de gram, con control de calidad de la muestra según los criterios de Murray y Washington (4). Las muestras válidas fueron sembradas en medios Mc Conkey, agar sangre-CNA, agar chocolate, agar Sabouraud y se incubaron durante 48-72hrs a 37°C en atmósfera con 5% de CO₂. Para el estudio e identificación de sensibilidades y resistencias se emplearon paneles WIDER.

La identificación final y patrones de susceptibilidad a antibióticos se realizó mediante métodos automatizados de acuerdo con la NCCLS (*Nacional Committee for Clinical Laboratory Standard*). Los antibióticos considerados fueron: amikacina, ampicilina, ampicilina-sulbactam, aztreonam, cefazolina, cefepime, cefotetan, ceftazidima, ceftriaxona, cefuroxima, ciprofloxacino, gentamicina, imipenem, meropenem, piperacilina, piperacilina-tazobactam, tobramicina, trimetoprim sulfametoxazol, levofloxacino y nitrofurantoína.

PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Una vez obtenida la información se procesó y se tabuló; posteriormente se analizó bajo medidas estadísticas de tendencia central (media, mediana y moda) así como proporciones. Se utilizaron estadígrafos descriptivos de los datos. Se utilizó el cálculo estadístico del paquete SPSS versión 15.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES:

Independientes:

1. Género masculino o femenino (cualitativa nominal).
2. Edad de 0 a 18 años (cuantitativa discreta).
3. Diagnóstico de fibrosis quística (ordinal cualitativa).
4. Diagnóstico de exacerbación pulmonar (ordinal cualitativa).

Dependientes:

1. Aislamientos en cultivos de una o varios agentes patógenos (ordinal cuantitativa).
2. Patrones de susceptibilidad a antibióticos (ordinal cualitativa).

Descripción de variables:

Definición conceptual de fibrosis quística: La mucoviscidosis o fibrosis quística es una enfermedad compleja multiorgánica, hereditaria, con carácter autosómico recesivo. Se han descrito más de mil mutaciones diferentes, que afectan a un gen localizado en el brazo corto del cromosoma 7 (región q31), alterando la proteína de conductancia transmembranal, que actúa en la regulación de los canales de cloro de las células epiteliales.

Definición conceptual de exacerbación pulmonar: Condición clínica en la que el paciente con diagnóstico de fibrosis quística y afección pulmonar cursa con uno o más de los siguientes criterios: Incremento en los eventos de tos, aumento en la producción de esputo y/o cambios en la aparición del mismo, fiebre, pérdida de peso mayor al 5% asociada a anorexia, disminución de la ingesta calórica o falla nutricional, polipnea o incremento en el trabajo respiratorio, postración, hallazgos nuevos encontrados a la exploración o radiografía de tórax, disminución en la tolerancia al ejercicio, descenso del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) igual o mayor de 5% con respecto al valor previo, disminución de la saturación de oxígeno mayor del 10%.

Definición operativa:

- a) Leve: con 3 criterios y disminución de 5% en el VEF1.
- b) Moderada: 4 criterios o más con disminución de 5 a 10% en el VEF1.
- c) Grave: 4 criterios o más con disminución mayor de 10% en el VEF1.

Definición conceptual de aislamiento bacteriano: Comprende el cultivo de microorganismos donde se proporciona las condiciones físicas, químicas y nutricionales, adecuadas para que puedan multiplicarse de forma controlada.

Definición conceptual de susceptibilidad a antibióticos: Los métodos de susceptibilidad antimicrobiana o antibiogramas son métodos in vitro que determinan la cantidad de fármacos antimicrobianos capaces de eliminar o detener el crecimiento de los microorganismos, bajo condiciones de laboratorio específicas y estandarizadas. La meta principal del estudio de susceptibilidad es proveer al clínico algunas recomendaciones sobre la terapia que puede ser más apropiada en pacientes con una infección específica. No obstante, la correlación exacta entre los resultados in vitro y la respuesta clínica es muchas veces difícil de predecir, ya que existen numerosos factores que influyen la interacción de agentes antimicrobianos y microorganismos en un determinado paciente. (7)

Definición operativa:

Susceptible. Significa que la infección causada por ese microorganismo puede ser tratada con las dosis habituales del antibiótico estudiado.

Intermedio. Esta categoría incluye microorganismos que son inhibidos por concentraciones del antibiótico que están muy cercanas a las alcanzadas en el plasma, por lo que pueden responder pobremente a la terapia.

Resistente. Significa que el microorganismo no sería inhibido por el antibiótico en las dosis habituales o bien, que tiene mecanismos de resistencia contra un determinado antibiótico.

RESULTADOS:

Dentro de los resultados, se consideró biota habitual al crecimiento de 3 o más microorganismos pertenecientes a especies normalmente saprófitas de las vías respiratorias, sin predominio de ninguna de ellas y como agentes patógenos el crecimiento de más de 10 colonias como en el caso de *Ps.aeruginosa*, *S. aureus*, *M. catarrhalis*, *S. pneumoniae* y *H. Influenzae*. De igual manera, se consideró contaminación al crecimiento de 3 o más microorganismos no saprófitos de vías respiratorias.

Es importante mencionar que a lo largo de estos 2 años, la mayor parte de los pacientes aportaron varias muestras al estudio, con lo cual mejoró el valor estadístico de la muestra. Sin embargo, se observó que existieron variantes en el antibiograma de los microorganismos aislados de varios pacientes.

De las 358 muestras, 27 se obtuvieron por broncoaspirado y 331 por expectoración. Fueron negativas (sin aislamiento de agente patógeno) 39 (10.89%). Encontrándose positivas 309 (86.3%), de las cuales los microorganismos más frecuentes fueron: *S. aureus*, *Ps. aeruginosa* y *E. coli*.

Se registró con un solo agente 165 aislamientos, de los cuales *Ps. aeruginosa* fue la más frecuente con 82 cultivos (49.7%), seguida de *S. aureus* con 49 (29.7%) y *E. coli* con 12 (7.27%).

Se registraron 119 aislamientos con dos agentes patógenos, siendo las asociaciones más frecuentes: *Ps. aeruginosa* (2 morfotipos): en 36 casos (30.2%), en segundo lugar de frecuencia: *Ps. aeruginosa* y *S. aureus* con 37 cultivos (31.09%) y en tercer sitio: *E. coli* y *S. aureus* 10 cultivos (8.4%).

Los aislamientos, se presentaron en 37 hombres y 50 mujeres. De los cuales se encontró aumento en la incidencia de *Ps. aeruginosa* en niños mayores de 5 años. En tanto, que en niñas de 1 a 4 años, no se encontró predominio de algún agente infeccioso. En niños de 1 a 4 años, se observó un discreto incremento (1%) de *S. aureus* con respecto a *Pseudomonas aeruginosa* (ver tabla 8 en anexo). En niños de 10 a 14 años se encontró: *Ps. aeruginosa*: 30 (8.37%), *S. aureus*: 28 (7.8%), *E. coli*: 0.

En niñas mayores de 15 años: *Ps. aeruginosa*: 15(4.18%), *S.aureus*: 6 (1.67%) y *E. coli*: 10 (2.79%). En niños mayores de 15 años: *Ps aeruginosa*: 22 (16.14%), *E. coli*: 6(1.67%) y *S. aureus*: 13 (3.63%).

En relación a la susceptibilidad de los agentes más frecuentes se encontró que *Ps. aeruginosa*: es mucho más sensible a carbapenémicos (imipenem y meropenem): 154 (93%), seguidos de ceftazidima: 76 (46%) y ciprofloxacino: 70 (42.2%). Para *S.aureus*: se obtuvo sensibilidad a cefazolina en 44 cultivos (26.6%), ceftazidima en 45 cultivos (27%) y carbapenémicos (meropenem e imipenem) en 85 (51%). Para *E. coli* sensible a carbapenémicos: 21 (12.7%) y piperacilina tazobactam 22 (13.3%). En cuanto a *S.aureus* se encontró resistente a oxacilina en 77 cultivos (46.6%). En el caso de *Ps. aeruginosa*, se encontró resistente a ampicilina en 44 cultivos (26.6%) y cefuroxima en 22 (12%).

DISCUSIÓN:

La afección pulmonar es la principal causa de morbi-mortalidad en pacientes con fibrosis quística, constituyendo cerca del 90% de las defunciones, debido a infección crónica. Por lo que es de vital importancia la identificación de los agentes más comunes, así como las sensibilidades de éstos a los antimicrobianos.

En esta revisión, realizada en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, *Ps. aeruginosa* ocupa el primer lugar como causa de colonización crónica, seguida por *S. aureus*.

Sin embargo, a diferencia de lo encontrado en la literatura, donde se describe que en los primeros años de vida, el principal agente relacionado con afección pulmonar es *S. aureus*, y que en el caso de *Ps. aeruginosa* incrementa su incidencia con la edad, afectando 20-30% de los menores de 2 años, 30-40% a niños de 2 a 10 años y aproximadamente al 60% de los adolescentes y 80% en los adultos (8). En nuestra casuística no existe predominio de etiología bacteriana en los pacientes con edades entre 1-4 años, ya que se encontró la misma frecuencia de microorganismos en los aislamientos bacterianos.

En nuestros aislamientos, existe una mayor incidencia de *Pseudomonas* en edades tempranas, lo cual empeora el pronóstico de los pacientes que cursan con fibrosis quística. Así lo demuestran los estudios realizados por Lezana y cols (2), en el 2006, en un estudio con 490 pacientes, aquellos que cursaron con cultivo positivo para *Ps. aeruginosa* al ingreso, tuvieron una tasa de supervivencia menor que aquellos con cultivo negativo; así como un riesgo incrementado de muerte.

Por otro lado, es importante considerar que la toma de cultivos tiene limitaciones importantes, que pudieran sesgar los resultados obtenidos. Ya que la mayor parte de ellos, fueron obtenidos por esputo inducido y en menor proporción por broncoaspirado. En relación a esto, existe un estudio publicado por Ramsey y cols; donde se estudiaron 43 pacientes, con fibrosis quística, donde se demostró una especificidad del 93% para *Ps. aeruginosa* en cultivos orofaríngeos, con especificidad del 46% y valor predictivo positivo del 83% (10).

Ps. aeruginosa en pacientes con enfermedades crónicas puede mostrar una variante fenotípica mucóide, dada por la síntesis de alginato, el cual está determinado genéticamente y solo se presenta cuando existen daños o deterioro de la estructura orgánica donde se manifieste. En pacientes FQ, el deterioro de la función y estructura del pulmón dada por la infección crónica con este microorganismo, hace que se manifieste la variedad mucóide. Por encima de 80 a 90 % de estos pacientes desarrollan infecciones crónicas por *Ps. aeruginosa*.⁽¹⁷⁾

El método reconocido por la OMS (Organización Mundial de la Salud) de Bauer-Kirby, ha permitido conocer el nivel de resistencia y susceptibilidad a los antimicrobianos por difusión en placas de agar. Este método combinado con la serotipificación ha sido recomendado para estudiar los serotipos que aparezcan con mayor frecuencia en *Ps. aeruginosa* (13).

El incremento de la resistencia de las cepas de *Ps. aeruginosa*, puede deberse a la amplia utilización de antibióticos (6,8). En la actualidad se describe la emergencia de la resistencia de este tipo de infecciones frente a los agentes antimicrobianos. En el caso de *Pseudomonas aeruginosa*, ocurre con todos los antibióticos, es decir, aislamientos que son inicialmente sensibles podrían transformarse en resistentes dentro de los 3 o 4 días posteriores a la iniciación de la terapia antimicrobiana(14). Sin embargo, este tipo de determinaciones no fue posible observarlas en nuestra casuística, debido a que no contamos con medios específicos para el crecimiento de *Pseudomonas* productoras de biopelículas.

Entre los métodos de estudio de la susceptibilidad antimicrobiana *in vitro* de *Ps. aeruginosa* están la dilución en agar, la difusión con tiras (E-test) y la difusión con discos. Los 2 primeros ofrecen resultados cuantitativos, o sea, permiten conocer la concentración mínima inhibitoria necesaria para impedir el crecimiento del microorganismo, pero resultan muy costosos, requieren de un personal entrenado para su ejecución y no están al alcance de todos los laboratorios; sin embargo, el

método de difusión con discos es sencillo, de costo permisible, no requiere de personal calificado para su uso y aunque es un método cualitativo, brinda resultados confiables, lo cual hace de este método útil, no solo para los laboratorios de microbiología de instituciones altamente especializadas, sino también para laboratorios menos especializados (5).

Por otro lado, los fallos terapéuticos frente a *Ps. aeruginosa* indican la necesidad de establecer diferenciación entre la persistencia de cepas con el mismo patrón de resistencia o con un patrón diferente, así como reinfección debido a una nueva cepa; ya que diferentes cepas pueden desarrollar patrones de resistencia similares y aislamientos clínicos consecutivos de estas, pueden exhibir diferentes patrones de susceptibilidad antimicrobiana (13,16)

Es necesario en el tratamiento de las infecciones por *Ps. aeruginosa*, utilizar fármacos de forma combinada, pues pueden desarrollar resistencia cuando se usan de forma única. Deben emplearse penicilinas activas contra este microorganismo como: ticarcilina, mezlocilina, piperacilina, combinadas con un aminoglucósido: gentamicina, tobramicina, amikacina. Otros medicamentos eficaces contra *Ps. aeruginosa* son: aztreonam, imipenem, quinolonas (ciprofloxacina) y cefalosporinas (ceftazidima y cefoperazona) (18).

Acorde a los resultados obtenidos en el presente trabajo, se observa la factibilidad de la aplicación del método de difusión con discos de antimicrobianos con las 20 fármacos empleados. Teniendo en cuenta las ventajas del método, ya planteadas anteriormente.

Los resultados obtenidos se asemejan a los que informan otros autores. Macri encontró para la población fibrosis quística de América Latina un 46,1% de *P. aeruginosa* y un 32,4% de *S. aureus* (12). Según datos de la Cystic Fibrosis Foundation (Estados Unidos) para el año 2001, los cultivos de secreciones respiratorias fueron positivos para *P. aeruginosa* en el 58,8% de los casos y para *S. aureus* en el 48,0% (4).

En dicho estudios, del total de los aislamientos de *P. aeruginosa*, sólose encontró en el 33,7% con fenotipo mucoso, lo cual podría indicar que la mayoría de estas cepas aún no estarían causando infección crónica en estos pacientes, por tratarse de niños en edades donde muy posiblemente se hayan colonizado recientemente. Sin embargo, en nuestro estudio, no fue posible determinar las características fenotípicas

de las cepas de *Ps aeruginosa*.

En un estudio realizado en México se aislaron cepas mucosas de *Ps. aeruginosa* en sólo el 36,0% de las muestras respiratorias de pacientes fibroquísticos de edades entre 2 meses y 22 años de edad. Estos hallazgos podrían señalar que efectivamente pueden presentarse variaciones en el fenotipo bacteriano según el sitio del tracto respiratorio de donde se obtienen las muestras clínicas, de tal forma que las cepas no mucosas estarían mejor adaptadas a regiones más profundas del árbol respiratorio, mientras que las cepas mucosas colonizarían mejor las regiones superiores (18).

Con respecto a *S. aureus*, la meticilina-resistencia encontrada fue del 46%. Estudios realizados en diferentes países de América Latina muestran una resistencia a oxacilina variable: 29,2% según Sader y Jones (19); 15,0% según el estudio Artemis y Resist Net (13); 32,0% según Nercelles (17). Si bien el promedio de resistencia a este antimicrobiano en Argentina supera el 45,0%, es importante destacar que estos pacientes se colonizan con cepas de *S. aureus* de la comunidad, y generalmente no se les trata con antibióticos, salvo que la función pulmonar esté deteriorada o se los aísla junto a otros patógenos, como *Ps. aeruginosa*.

LIMITES DEL ESTUDIO:

1. Incapacidad para determinar características fenotípicas de *Pseudomonas aeruginosa* relacionados a patrones de resistencia.
2. Incapacidad para determinar asociación de agentes patógenos y producción de biopelículas responsables de patrones de resistencia.

CONCLUSIONES:

El número de pacientes con fibrosis quística se ha incrementado en los últimos años, debido al diagnóstico temprano. De igual manera, la supervivencia de estos pacientes ha mejorado con el advenimiento de nuevas estrategias en el tratamiento.

En la actualidad uno de los campos más investigado es la terapia génica y el empleo de vacunas anti-*pseudomonas*. Mientras tanto, es de vital importancia realizar diagnóstico microbiológico temprano, para iniciar a la brevedad el tratamiento correspondiente.

Los estudios microbiológicos de las secreciones respiratorias se deben realizar en todo niño con diagnóstico de fibrosis quística, aún sin manifestaciones pulmonares, ya que resulta imprescindible evitar la colonización con microorganismos patógenos que alteren la estructura y funcionalidad pulmonar.

Por otro lado, los fallos terapéuticos frente a *Ps. aeruginosa* indican la necesidad de establecer diferenciación entre la persistencia de cepas con el mismo patrón de resistencia o con un patrón diferente, así como reinfección debido a una nueva cepa.

En nuestro hospital el incremento en la incidencia de *Ps aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística, aún en edades tempranas, debe hacernos reflexionar sobre las pautas de tratamiento establecidas, con la finalidad de ofrecer nuevas alternativas para evitar las complicaciones pulmonares y por ende aumento en la morbi-mortalidad.

Pseudomonas aeruginosa puede desarrollar en aislamientos microbiológicos consecutivos diferentes patrones de susceptibilidad antimicrobiana. Generando incremento en la colonización crónica y aumento en el riesgo de exacerbación pulmonar. Por tal motivo, debemos enfatizar la detección temprana a través de cultivos, así como el tratamiento oportuno, para mejorar la calidad de vida y pronóstico de estos pacientes.

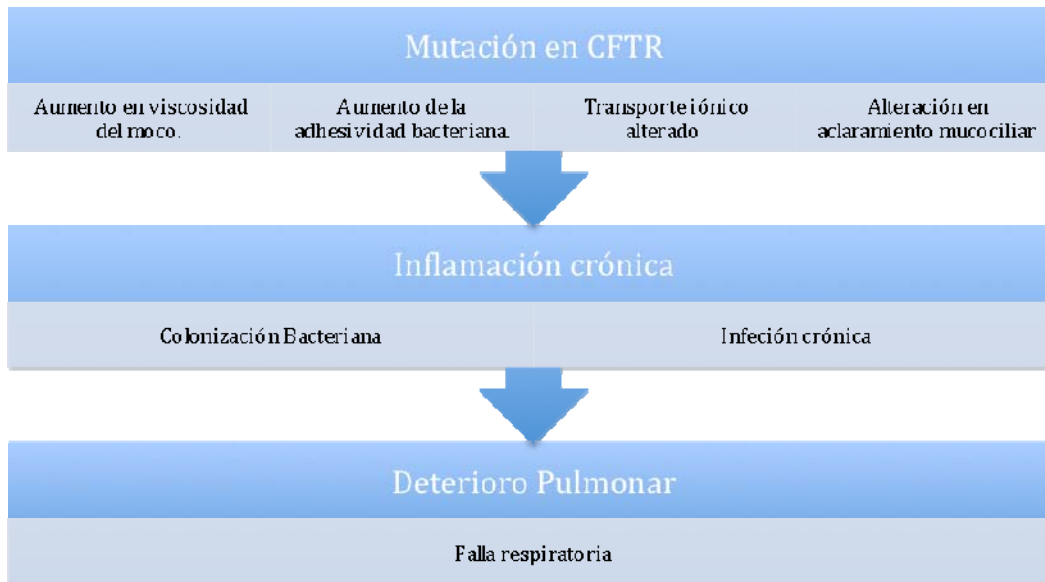
BIBLIOGRAFÍA:

1. García AD, Ibarra A, Rodríguez FC, Casal, M. Sensibilidad a antimicrobianos de los aislamientos bacterianos de pacientes con fibrosis quística. Rev. Esp. Quimioterap.2004;17(4):332-335.
2. Lezana JL. Fibrosis quística: Guías clínicas para el diagnóstico y tratamiento.México; 2008. p.9-30.
3. Murphy TD, Smith AL. Standards for the clinical management of children and adults with Cystic Fibrosis. Cystic Fibrosis Trust, 2001;7(1): 271-275.
4. Murray PR, Washington JA. Microscopic and bacteriologic análisis of expectorated sputum. Mayo Clin Proc. 1975; 50: 339-344.
5. Ronsenfeld, M. Pseudomonas acquisition in young patients with cystic fibrosis: pathophysiology, diagnosis and management, Curr Opin Pulm Med 2003; 9: 492-497.
6. Fasola EL, Fasching C, Peterson, L. Molecular correlation between in vitro and in vivo activity of Beta-lactam and Beta-lactamase inhibitor combinations against methicillinresistant Staphylococcus aureus. J.Lab.Clin. Med.1995;125: 200-211.
7. Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolyte in sweat in Cystic Fibrosis of the páncreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. Pediatrics. 1959;23:545-9.
8. Isenberg HD, Antimicrobial susceptibility testing: a critical evaluation. J.Antimicrob,Chemother. 1988; 22:73-76.
9. Sanchez DI, Perez H, Boza C, et al. Consenso nacional de fibrosis quística. Rev. Chil. Pediatr. 2001; 72: 356-380.
10. Collins, FS. Cystic fibrosis. Molecular biology and therapeutic implications. Science 1992; 256:774.
11. Baumer JH, Evidence based guidelines for the performance of the sweat test for the investigation of cystic fibrosis in the UK. Arch Dis Child. 2003; 88:1126-7.
12. Puebla, SM, Vallejos, CV, Lorca, P, Guía Clínica de Fibrosis Quística; Series Guías clínicas, 2007; 51,18-31.
13. Segali E, Diez G, Prokopio E, Aguirre A. Micobacterias no tuberculosas en pacientes con fibrosis quística. Medicina (Buenos Aires) 1998; 58(3):257-26
14. Stead RJ, Hodson ME, Batten JC. Inhaled ceftazidime compared with gentamicin and carbenicillin in older patients with cystic fibrosis infected with Pseudomonas aeruginosa. Br J Dis Chest 1987; 81: 272-279.

15. Hodson ME, Penketh ARL AR, Batten JC. Aerosol carbenicillin and gentamicin treatment of Pseudomonas aeruginosa infection in patients with cystic fibrosis. Lancet 1981; 8256: 1137-1139.
16. Gracia J, Máizb L, Pradosc C, Vendrellid M, Barandae L, et al. Antibióticos nebulizados en pacientes con fibrosis quística. Medicina clínica. 2001;117(6):118-120.
17. Fina M, Verdera J, Llop, A. Susceptibilidad antimicrobiana en cepas de Pseudomonas aeruginosa procedentes de pacientes con fibrosis quística. Revista Argentina de Microbiología (2005) 37: 129-134.
18. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, et al; Diagnóstico microbiológico. Buenos Aires, Argentina, 2002; 278-9.

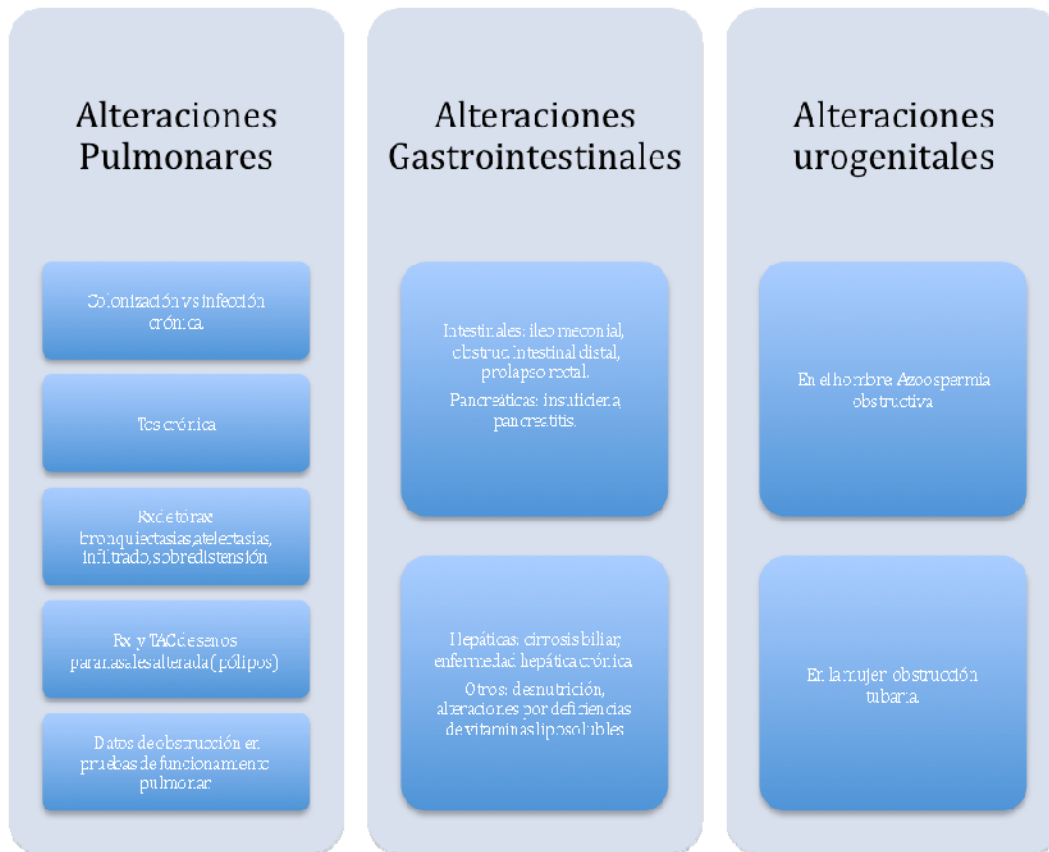
ANEXOS:

Tabla 1: Alteraciones relacionadas a las mutaciones del CFTR.



* Abreviaciones: CFTR: Glucoproteína transmembrana que funciona como canal de cloro. Sanchez DI, Perez H, Boza C, et al. Consenso nacional de fibrosis quística. Rev. Chil. Pediatr. 2001; 72: 356-380.

Tabla 2: Características clínicas más frecuentes en fibrosis quística.



*Lezana JL. Fibrosis quística: Guías clínicas para el diagnóstico y tratamiento. México; 2008. p.9-30.

Tabla 3: Defectos de la vía aérea asociados a alteración en los niveles de cloro y sodio.

Alteración en el contenido de Cl y Na en las secreciones de vías aéreas
Inactivación de beta defensinas.
Alteración en la glucosilación de la mucina.
Alteración en el aclaramiento de las secreciones.
Incremento en la osmolaridad del líquido periciliar.
Hiperpolarización de las células con inhibición del movimiento ciliar.

*Abreviaciones: Cl: cloro, Na: sodio. Sanchez DI, Perez H, Boza C, et al. Consenso nacional de fibrosis quística. Rev. Chil. Pediatr. 2001; 72: 356-380.

Tabla 4:

FACTORES QUE INFLUENCIAN LA CORRELACION DE LOS RESULTADOS DEL ANTIBIOGRAMA Y LA RESPUESTA CLINICA
Factores del agente antimicrobiano
Farmacocinética
Unión a proteínas del plasma
Vías de administración
Acción bacteriostática o bactericida
Concentración en sitio de infección
Factores del huésped
Enfermedad de base
Estado inmunológico
Formación de absceso
Presencia de cuerpo extraño
Función renal y hepática
Cumplimiento del tratamiento
Factores del microorganismo
Virulencia
Alta concentración de organismos
Infección mixta
Desarrollo de resistencia durante el tratamiento

Puebla, SM, Vallejos, CV, Lorca, P, Guía Clínica de Fibrosis Quística; Series Guías clínicas, 2007; 51,18-31.

Tabla 5:

MÉTODOS PARA EL ESTUDIO DE SUSCEPTIBILIDAD ANTIMICROBIANA		
Método	Categorías	CIM ug/ml
Difusión en agar (discos)	S, I, R	No
Dilución en agar	S, I, R	Sí
Dilución en caldo	S, I, R	Sí
Métodos automatizados	S, I, R	Sí
E-test	S, I, R	Sí
<p>*Abreviaciones: S, susceptible; I, Intermedio; R, resistente; CIM, concentración inhibitoria mínima. Puebla, SM, Vallejos, CV, Lorca, P, Guía Clínica de Fibrosis Quística; Series Guías clínicas, 2007; 51,18-31.</p>		

Tabla 6: Medios de Cultivos Específicos en Fibrosis Quística.

AGENTE	MEDIOS DE CULTIVO
<i>S. aureus</i>	Agar manitol salado
<i>H. influenzae</i>	Agar chocolate + Bacitracina
<i>P. aeruginosa</i>	Agar Mac Conkey
<i>B. cepacia</i>	PC agar : <i>pseudomonas cepacia</i> agar BCSA : agar selectivo <i>B. cepacia</i> OFPBL agar: oxidativo/fermentativo, polimixina B, bacitracina, lactosa
<i>S. Maltophilia</i>	Agar Mac Conkey Agar VIA: agar manitol + vancomicina + imipenem + anfotericina B
<i>A. xylosoxidans</i>	Agar Mac Conkey
Mycobacterias no TBC	Medios cultivo especiales (Agar Lowenstein-Jensen o Agar Middelbrook) Crecimiento lento Descontaminación con NaOH 1% y ácido oxálico 5%

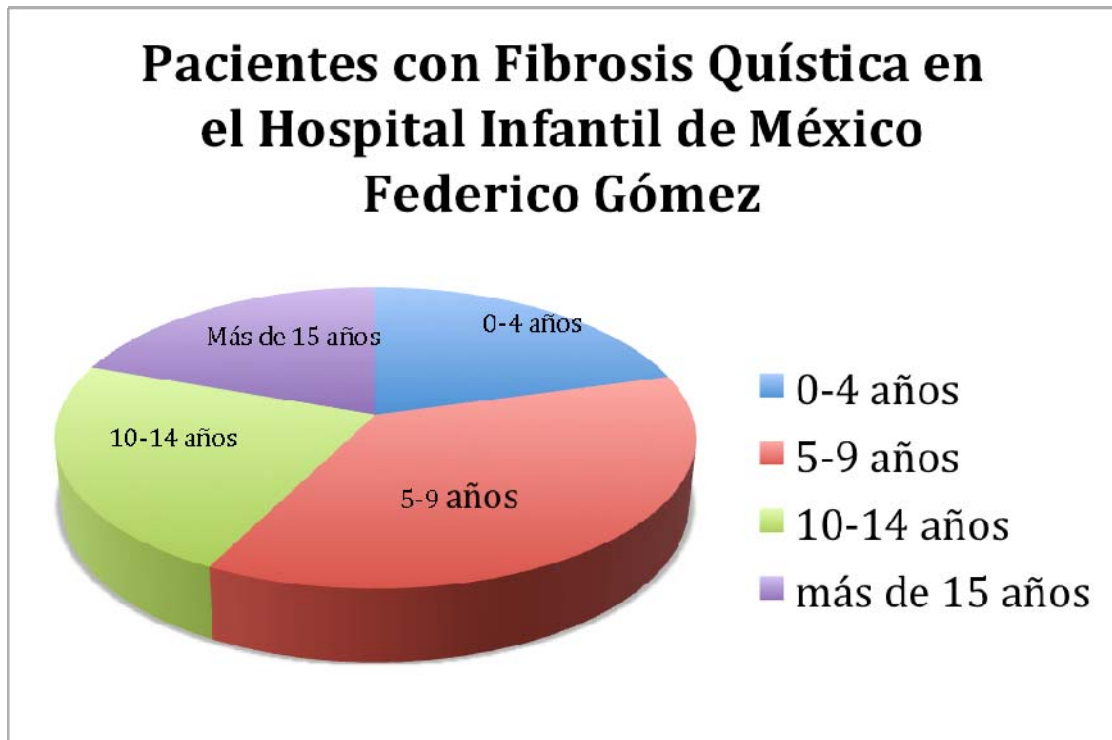
* Puebla, SM, Vallejos, CV, Lorca, P, Guía Clínica de Fibrosis Quística; Series Guías clínicas, 2007; 51,18-31.

Tabla 7: División por grupo etáreo de pacientes con fibrosis quística en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

EDAD	NIÑAS	NIÑOS
0-4 años	11 (12.6%)	7 (8%)
5-9 años	19 (21.8%)	13 (14.9%)
10-14 años	11 (12.6%)	9 (10.3%)
Más de 15 años	9 (10.3%)	8 (9.2%)

*Total de pacientes: 87, de los cuales 51 corresponden a mujeres (58%) y 37 (42%) a hombres.

GRÁFICA:



*Datos obtenidos del archivo clínico Hospital Infantil de México Federico Gómez (2008-2010).

Tabla 8: Frecuencia de microorganismos aislados en cultivos de expectoración y broncoaspirados, en pacientes con fibrosis quística en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Género	Edad	Microorganismo
Niñas	0-4 años	<i>Ps.aeruginosa</i> : 4(1%) <i>S. aureus</i> :4 (1%), <i>E coli</i> : 4 (1%).
	5-9 años	<i>Ps.aeruginosa</i> :50 (14%) <i>S.aureus</i> : 30 (8%) <i>E. coli</i> : 2 (0.55%)
	10-14 años	<i>Ps.aeruginosa</i> :34(9.5%) <i>S.aureus</i> : 28(7.82%) <i>E. coli</i> : 13 (3.6%)
	Mayores de 15 años	<i>Ps.aeruginosa</i> :15 (4.1%) <i>S.aureus</i> :6(1.6%) <i>E. coli</i> : 10 (2.79%)

*Abreviaciones: *Ps aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*, *S. aureus*: *Staphylococcus aureus*, *E. coli*: *Escherichia coli*.

Género	Edad	Microorganismo
Niños	0-4 años	<i>Ps.aeruginosa</i> : 13(3.6%) <i>S. aureus</i> :15 (4%), <i>E coli</i> : 2 (0.5%).
	5-9 años	<i>Ps.aeruginosa</i> :27 (7.5%) <i>S.aureus</i> : 7 (2%) <i>E. coli</i> : 1 (0.27%)
	10-14 años	<i>Ps.aeruginosa</i> :30(8.37%) <i>S.aureus</i> : 28(7.82%) <i>E. coli</i> : 0
	Mayores de 15 años	<i>Ps.aeruginosa</i> :22(6.14%) <i>S.aureus</i> :6(1.6%) <i>E. coli</i> : 13 (3.6%)

*Abreviaciones: *Ps aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*, *S. aureus*: *Staphylococcus aureus*, *E. coli*: *Escherichia coli*.

Tabla 9: Agentes comúnmente asociados a infección pulmonar y colonización crónica.

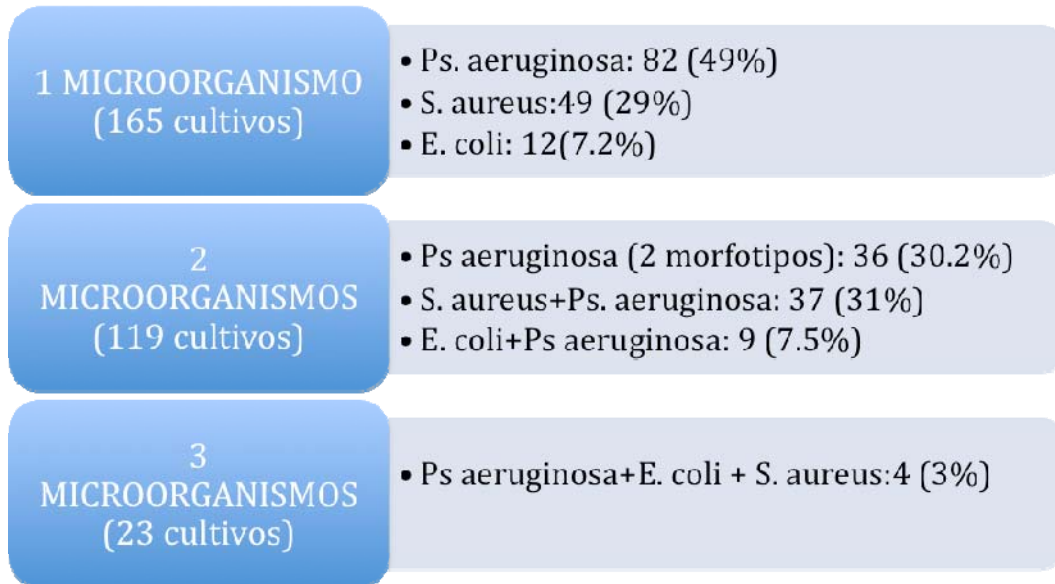


Tabla 10: Susceptibilidad a antimicrobianos de en aislamientos bacterianos frecuentes de pacientes con fibrosis quística, en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Agente antimicrobiano	<i>Ps. aeruginosa</i>	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>
Amikacina	S:68 R:15	S:40 I: 1 R:8	S:9 R:3
Ampicilina	S:31 R:52	S:4 I:1 R:44	R:12
Ampicilina-sulbactam	S:38 R:45	S:16 R:33	S:1 R:11
Aztreonam	S:65 I:6 R:13	S:40 R:9	S:5 R:7
Cefazolina	S:47 R:35	S:44 R:5	S:3 R:9
Cefepime	S:66 I:4 R:13	S:42 I:1 R:6	S:3 R:9
Cefotetan	S:51 R:32	S:43 I:1 R:5	S:9 R:3
Ceftazidima	S:76 I:1 R:6	S:45 R:4	S:6 R:6
Ceftriaxona	S:54 I:2 R:27	S:44 R:5	S:4 R:8
Cefuroxima	S:47 R:34	S:33 I:6 R:10	S:2 R:10
Ciprofloxacino	S:70 I: 7 R:9	S:39 R:10	S:1 R:10
Gentamicina	S:55 I:5 R: 24	S:34 I:1 R:9	S:4 R:8
Imipenem	S:75 I:1 R:2	S:42 R:7	S:10 R:2
Meropenem	S:79 I:1 R:1	S:43 R:6	S:11 R:1
Piperacilina	S:79 R:3	S:42 R:7	S:7 R:5
Piperacilina-Tazobactam	S:76 R:5	S:42 R:7	S:11 R:1
Tobramicina	S:65 I:5 R:9	S:40 R:8	S:6 R:6

Agente antimicrobiano	Ps. aeruginosa	S. aureus	E. coli
Trimetoprim Sulfametoxazol	S:19 I:1 R:61	S:42 R:8	S:1 R:11
Levofloxacino	S:55 I:4 R:23	S:41 R:8	S:4 R:8
Nitrofurantoina	S:46 R:37	S:39 R:10	S:10 R:2

*Abreviaciones: *Ps aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*, *S. aureus*: *Staphylococcus aureus*, *E. coli*: *Escherichia coli*. S:susceptible, I: Intermedio, R: resistente. En esta tabla se muestran las determinaciones en la susceptibilidad de los agentes patógenos más asociados a colonización e infección en pacientes con fibrosis quística. Los números representan el total de cultivos en los que se aislaron dichos microorganismos.

Tabla 11: Antibióticos recomendados por la Fundación de Fibrosis Quística en el tratamiento de exacerbaciones pulmonares en pacientes con fibrosis quística.

ANTIBIÓTICO	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	DOSIS (mg/kgd)
<i>Piperacilina</i>	<i>IV</i>	<i>400</i>
<i>Ceftazidima</i>	<i>IV</i>	<i>400</i>
<i>Meropenem</i>	<i>IV</i>	<i>100-150</i>
<i>Imipenem</i>	<i>IV</i>	<i>50-100</i>
<i>Cefepime</i>	<i>IV</i>	<i>100</i>
<i>Ciprofloxacino</i>	<i>IV/VO</i>	<i>20-40</i>
<i>Gentamicina</i>	<i>IV</i>	<i>10</i>
<i>Amikacina</i>	<i>IV</i>	<i>25</i>
<i>Tobramicina</i>	<i>IV</i>	<i>10</i>

Puebla, SM, Vallejos, CV, Lorca, P, Guía Clínica de Fibrosis Quística; Series Guías clínicas, 2007; 51,18-31.