

BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA



FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL PARA EL NIÑO POBLANO



TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN:

PEDIATRÍA

TÍTULO:

“ASOCIACIÓN DE LA COLONIZACIÓN DE LA VIA AÉREA Y LA SOBREVIVENCIA DE
LOS PACIENTES PEDIÁTRICOS CON FIBROSIS QUÍSTICA DEL HOSPITAL
EN EL HNP DURANTE UN PERIODO DE 5 AÑOS”

PRESENTA:

TANIA SUBIAUR MAGAÑA

CVU: 2028727

ASESOR EXPERTO:

DRA. YOLANDA ROXANA RODRÍGUEZ ZAVALA

ASESOR METODOLÓGICO:

DRA. MARICRUZ GUTIÉRREZ BRITO

PUEBLA, PUE. FEBRERO 2024

ÍNDICE

RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN	5
ANTECEDENTES.....	6
ANTECEDENTES GENERALES	6
EPIDEMIOLOGÍA.....	6
FISIOPATOLOGÍA	6
DIAGNÓSTICO.....	11
VARIETADES CLÍNICAS.....	14
SUPERVIVENCIA	14
ANTECEDENTES ESPECÍFICOS	16
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
OBJETIVOS.....	24
GENERAL.....	24
ESPECÍFICOS.....	24
MATERIAL Y MÉTODOS.....	25
CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	25
<i>DE INCLUSIÓN.....</i>	<i>25</i>
<i>DE EXCLUSIÓN.....</i>	<i>25</i>
<i>DE ELIMINACIÓN.....</i>	<i>25</i>
RESULTADOS.....	26
DISCUSIÓN	41
CONCLUSIONES	47
REFERENCIAS.....	48

RESUMEN

Introducción

La fibrosis quística es una enfermedad autosómica recesiva, causada por la mutación en el cromosoma 7; el cual codifica al regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR). Este regulador interviene en el balance de fluidos a través de las células epiteliales. El mal funcionamiento provoca alteraciones en el transporte de los iones. La afectación pulmonar es la más relevante debido a su alta incidencia y mortalidad asociada.

Objetivo

Identificar los patógenos aislados en cultivos de secreción bronquial, su sensibilidad a los antibióticos y la relación con el pronóstico y la sobrevida de los pacientes.

Material y métodos

Se realizó un estudio de cohorte. Se analizaron 30 pacientes del hospital para el niño Poblano con diagnóstico de fibrosis quística en el periodo de 2016-2021.

Resultados

Se observó que *Pseudomonas aeruginosa* fue el patógeno más común en los grupos de edad de 0 a 4 años y 9 a 12 años; *Staphylococcus aureus* fue más frecuente en el grupo 5 a 8 años y mayores de 12 años; *Candida albicans* fue el agente micológico más aislado. En cuanto al tipo de patógeno y la supervivencia, se encontró que *Pseudomonas aeruginosa* se asoció con una tasa de mortalidad del 38.8%, seguido de *Staphylococcus aureus* con un 18.7%. Los pacientes con patógenos multiresistentes a antibióticos presentaron una tasa de mortalidad del 57.1%, lo que se observó que la resistencia a los antibióticos está relacionada con un mayor riesgo de muerte.

Conclusiones

Se resaltó la relevancia de identificar los patógenos aislados en estos pacientes, concidiendo con la literatura médica en cuanto a los agentes más frecuentes y con

mayor asociación a mortalidad. Se considera también la importancia del diagnóstico temprano, el seguimiento adecuado y las medidas de soporte en el manejo de la fibrosis quística para mejorar la calidad de vida de los pacientes.

INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística es una enfermedad autosómica recesiva, causada por la mutación en un gen que codifica una proteína reguladora de la conductancia transmembrana (CFTR). El mal funcionamiento, ya sea por insuficiencia o ausencia de la proteína CFTR provoca alteraciones en el transporte de los iones, generando que las secreciones del moco habitual que cubre los epitelios sean más espesas.² Esta enfermedad es más común entre las poblaciones de ascendencia del norte de Europa, con una frecuencia de 1 en 2000 a 3000 nacidos vivos³. En México su incidencia es de 1 por cada 8 500 nacidos vivos de acuerdo con el boletín de la OMS.

En el aparato respiratorio, la alteración del CFTR da lugar a un aumento de la reabsorción de cloro y sodio que se acompaña de una reabsorción pasiva de agua y produce deshidratación de la superficie del epitelio ciliado respiratorio, lo que impide el correcto deslizamiento del moco a través del árbol traqueobronquial. Esto conlleva a un estancamiento del moco, el cual servirá de caldo de cultivo idóneo para diversos microorganismos. Es por esto que la infección pulmonar es una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad en el paciente con fibrosis quística. La fibrosis quística también se asocia con varios tipos diferentes de enfermedad pancreática. El diagnóstico de fibrosis quística se basa en el hallazgo de anomalías genéticas o funcionales del gen CFTR. La forma clásica o típica de fibrosis quística se diagnostica si un paciente muestra una enfermedad clínica afectando uno o más órganos y tiene niveles elevados de cloruro en el sudor.

La esperanza de vida para las personas que sufren de fibrosis quística varía dependiendo de la región y de los recursos destinados a su tratamiento⁷. La importante morbimortalidad de esta enfermedad está relacionada con la afectación pulmonar y sus complicaciones, que son responsables del 95% de los fallecimientos de los pacientes.

ANTECEDENTES

ANTECEDENTES GENERALES

La fibrosis quística es una enfermedad autosómica recesiva, causada por la mutación en un gen que codifica una proteína reguladora de la conductancia transmembrana, situada en el cromosoma 7; a su vez, dicho gen codifica al regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR)¹. Este regulador interviene en el balance de fluidos a través de las células epiteliales. El mal funcionamiento, ya sea por insuficiencia o ausencia de la proteína CFTR provoca alteraciones en el transporte de los iones, a nivel de todas las células donde se expresa esta proteína, ocasionando manifestaciones clínicas relevantes en el aparato respiratorio, el aparato digestivo (páncreas, hígado), los conductos deferentes y las glándulas sudoríparas, generando que las secreciones del moco habitual que cubre los epitelios sean más espesas.²

Epidemiología

Esta enfermedad es más común entre las poblaciones de ascendencia del norte de Europa, con una frecuencia de 1 en 2000 a 3000 nacidos vivos³. La fibrosis quística se reconoce cada vez más en una variedad de poblaciones, como en el sur y este de Asia, África y América Latina, aunque la prevalencia general en estas regiones es baja.³ En Europa central y occidental la incidencia es de 1 por cada 2000 a 2600 nacidos vivos. En Estados Unidos se ha descrito de 1 de cada 1900 a 2500 nacidos vivos y en México su incidencia es de 1 por cada 8 500 nacidos vivos de acuerdo con el boletín de la OMS; The Molecular Genetic Epidemiology of DF. WHO/HGN/WG/04.02.2002.¹¹

Fisiopatología

El paciente con fibrosis quística desarrolla una enfermedad multisistémica que afecta a varios o a todos los órganos. Los síntomas y signos de presentación frecuentes incluyen infección pulmonar persistente, insuficiencia pancreática y niveles elevados de cloro en el sudor. Aunque, en ocasiones muchos pacientes

muestran síntomas leves o atípicos, por lo que el personal médico debe considerar como posibilidad diagnóstica a la fibrosis quística incluso cuando solo están presentes algunas de las características más comunes.⁴

En el aparato respiratorio, la actividad mucociliar es una de las principales barreras del tracto respiratorio frente a los microorganismos y otros agentes extraños. Para que este mecanismo sea efectivo, el moco debe deslizarse sobre la superficie serosa que envuelve los cilios de las células del epitelio bronquial. La alteración del CFTR da lugar a un aumento de la reabsorción de cloro y sodio que se acompaña de una reabsorción pasiva de agua y produce deshidratación de la superficie del epitelio ciliado respiratorio, que impide el correcto deslizamiento del moco a través del árbol traqueobronquial. Esto conlleva a un estancamiento del moco, el cual servirá de caldo de cultivo idóneo para diversos microorganismos. Es por esto que la infección pulmonar es una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad en el paciente con fibrosis quística. El espectro clínico de la enfermedad pulmonar es extremadamente amplio y abarca desde lactantes asintomáticos, diagnosticados mediante cribado neonatal o por síntomas clínicos extrapulmonares (gastrointestinales, deshidratación), a niños mayores e incluso adultos con síntomas respiratorios crónicos de larga evolución y enfermedad pulmonar avanzada. Algunos pacientes pueden debutar en los primeros meses de vida con síntomas respiratorios precoces, a menudo, en forma de bronquiolitis repetitivas o de mala evolución.⁵

En la medida que aumenta el daño pulmonar, se genera una tos productiva, progresiva, en ocasiones acompañado de taquipnea y tiraje, con remisiones y exacerbaciones; estos pacientes presentan incremento progresivo de disnea y disminución de la tolerancia al ejercicio. Con el paso del tiempo, en la adolescencia o tercera década, las manifestaciones respiratorias se van haciendo más importantes, sobre todo cuando se desarrollan bronquiectasias, condicionando exacerbaciones infecciosas respiratorias frecuentes, en las que puede aparecer tos productiva con esputo de color amarillento, verdoso y/o espeso, y se pueden aislar

los microorganismos característicos de esta enfermedad. Algunos pacientes presentan neumonías de repetición acompañadas en muchas ocasiones de signos de hiperinsuflación pulmonar, y otros son etiquetados de asmáticos de mala evolución.⁶

En los pulmones en el paciente con fibrosis quística las bacterias colonizan e infectan las vías aéreas de estos pacientes y este hecho se asocia a una intensa, respuesta inflamatoria con predominio de neutrófilos que se localiza en los tejidos endo y peribronquiales. Al final debido a la proteólisis de los tejidos que sostienen las vías aéreas, se favorece la dilatación de éstas y la aparición de bronquiectasias, con lo que hay predisposición a la infección bacteriana crónica. Los mediadores de la afluencia de neutrófilos al pulmón del paciente con fibrosis quística incluyen IL-8, IL-1, TNF, leucotrieno B4 y factores derivados del complemento. IL-8 es producida por la estimulación de las células epiteliales, macrófagos y neutrófilos, y constituye el principal factor quimiotáctico en la vía aérea. Los neutrófilos activados son las células que juegan el papel más importante en la patogénesis de la enfermedad pulmonar, estas células liberan elastasa y otras proteasas que bloquean las defensas locales del huésped.²²

Debido que las infecciones respiratorias determinan el funcionalismo respiratorio, la calidad de vida y el pronóstico en la fibrosis quística, se han estudiado los patógenos implicados. Los patógenos bacterianos que colonizan la vía aérea en los pacientes con fibrosis quística lo hacen frecuentemente siguiendo una secuencia dependiente de la edad, *Staphylococcus aureus* se considera el primer microorganismo que se aísla en los niños pequeños con fibrosis quística, aunque su significado en la patogénesis de la infección pulmonar sigue siendo motivo de debate. Mientras que la colonización por *Staphylococcus aureus* decrece con la edad de los pacientes, *Pseudomonas aeruginosa* se incrementa de forma gradual hasta convertirse en el patógeno más frecuente.²³ *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae* poseen factores de adherencia resistentes a las proteasas con mayor avidez por la capa de moco para su crecimiento exponencial, y facilita la entrada y posterior

colonización de la *Pseudomona aeruginosa*. Una vez establecida la infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa*, esta desarrolla preferencialmente un fenotipo mucoso, y forma microcolonias cubiertas de exopolisacárido que interfiere con la opsonización y fagocitosis del organismo, lo que dificulta la erradicación de este microorganismo.²³

Debido a la mayor expectativa de vida de estos pacientes y al hecho de que se utilicen ciclos repetidos de antibióticos para controlar las exacerbaciones, se ha favorecido la colonización por otros patógenos oportunistas multirresistentes como *Burkholderia cepacia*, *Achromobacter xylosoxidans* o *Stenotrophomonas maltophilia*. Hay una tendencia general a incrementar su incidencia a partir de los 10 años y se alcanzan valores máximos a partir de los 18 años para *Stenotrophomonas maltophilia* y *Burkholderia cepacia* y de los 24 años para *Achromobacter spp.*²³

Se ha descrito que hasta en el 70% de los pacientes pueden coexistir diferentes patógenos. En el 50% de ellos se aísla simultáneamente *Staphylococcus aureus* y *Pseudomona aeruginosa*. Estos últimos se consideran los microorganismos más relevantes en la progresión de la enfermedad pulmonar y en algunos estudios se ha demostrado la relación entre el aislamiento de estos patógenos al momento del diagnóstico con enfermedad pulmonar grave.²¹ La colonización por *Pseudomonas aeruginosa* tiene implicaciones en el empeoramiento de la enfermedad pulmonar y el pronóstico de vida.²²

En los Estados Unidos, la prevalencia de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina en las vías aéreas es de alrededor de 25%; los pacientes que están infectados en forma crónica experimentan un deterioro más rápido de la función pulmonar y tasas de supervivencia más bajas que aquellos que no lo están. Se ha observado colonización por el complejo *Burkholderia cepacia* en alrededor del 2.6% de los pacientes, que puede asociarse con deterioro pulmonar más rápido.²²

Aunque, en estos pacientes es común la infecciones causadas por bacterias; se ha sugerido que las infecciones virales pueden predisponer a la colonización y sobreinfección bacteriana y están directamente implicadas en las exacerbaciones pulmonares. En menor proporción, se han aislado también formas fúngicas en la vía aérea de estos pacientes como *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*, así como micobacterias no tuberculosas, siendo estos microorganismos generalmente resistentes a múltiples antimicrobianos.¹¹

La infección fúngica de las vías respiratorias de los pacientes con fibrosis quística no es rara al tratarse de una población expuesta frecuentemente al tratamiento antimicrobiano. Aunque es frecuente su aislamiento en las secreciones respiratorias, se desconoce su papel en la patogénesis de la enfermedad pulmonar. Los hongos que con más frecuencia se aíslan en el paciente con fibrosis quística son *Candida albicans* y *Aspergillus fumigatus*. La colonización de la vía aérea por estos hongos estará favorecida por la existencia de bronquiectasias. *Aspergillus spp* y, sobre todo *Aspergillus fumigatus*, aparece en más del 25%, la infección invasiva causada por este hongo es rara en pacientes con FQ inmunocompetentes.²³ Las micobacterias no tuberculosas, incluido el complejo *Mycobacterium avium* y *Mycobacterium abscessus*, son patógenos respiratorios potenciales. La prevalencia es de alrededor del 14% y varía con la edad y la ubicación geográfica.²²

La fibrosis quística se asocia con varios tipos diferentes de enfermedad pancreática. La insuficiencia del páncreas exocrino está presente desde el nacimiento en aproximadamente dos tercios de los pacientes con fibrosis quística. Un 20 a 25 % desarrolla insuficiencia pancreática durante los primeros años de vida, de modo que la mayoría de los pacientes presentan malabsorción de grasas al año de edad. La enfermedad pancreática tiende a ser progresiva; muchos de los pacientes con función pancreática aparentemente normal al nacer desarrollarán insuficiencia pancreática en la niñez o la edad adulta⁷. La insuficiencia pancreática clínicamente significativa eventualmente se desarrolla en aproximadamente el 85% de las personas con fibrosis quística. El 10 al 15 % restante de los pacientes tienen riesgo de pancreatitis. Los síntomas y signos comunes de insuficiencia pancreática

incluyen esteatorrea, heces frecuentes, voluminosas y malolientes que pueden ser aceitosas, y retraso en el crecimiento o poco aumento de peso debido a la mala absorción de grasas y proteínas, lo que condicionaría a mayor desnutrición⁸. En un paciente con diagnóstico de fibrosis quística, el diagnóstico de insuficiencia pancreática generalmente se puede establecer con base en estos síntomas clínicos, una respuesta clínica a la terapia de reemplazo de enzimas pancreáticas y/o pruebas de laboratorio, como por ejemplo, la elastasa fecal. Los lactantes con insuficiencia pancreática grave no tratada pueden generar edema, con hipoproteinemia, pérdida de electrolitos y anemia, debido a la malabsorción de macro y micronutrientes. Estos pacientes también pueden presentar síntomas causados por deficiencias de las vitaminas liposolubles A, D, E y K. La deficiencia de vitamina K puede presentarse como coagulopatía y deficiencia de vitamina D con raquitismo. Se sabe que la desnutrición presente en estos pacientes es secundaria a la mala absorción generada por la insuficiencia pancreática, y se ha visto que el estado nutricional se encuentra directamente asociado a la sobrevida de los pacientes, por lo tanto, la nutrición es un componente primordial en el manejo de la fibrosis quística.⁹

Diagnóstico

El diagnóstico de fibrosis quística se basa en el hallazgo de anomalías genéticas o funcionales del gen CFTR. La forma clásica o típica de fibrosis quística se diagnostica si un paciente muestra una enfermedad clínica afectando uno o más órganos y tiene niveles elevados de cloruro en el sudor (≥ 60 mmol / L). La mayoría de estos pacientes tienen manifestaciones de la enfermedad en múltiples sistemas orgánicos (páncreas, tracto respiratorio superior e inferior y tracto reproductivo masculino). Algunos pueden desarrollar una prueba de sudor positiva y características clínicas de la fibrosis quística de manera leve, otros pueden desarrollar síntomas de enfermedad relacionada con CFTR, incluida la infertilidad masculina aislada, y otros pueden permanecer completamente asintomáticos.⁹

La prueba de cloruro en el sudor es el pilar de la confirmación de laboratorio, aunque las pruebas para mutaciones específicas, diferencia de potencial nasal (NPD), tripsinógeno inmunorreactivo (IRT), grasa fecal en heces o secreción de enzimas pancreáticas también pueden ser útiles en algunos casos.

Criterios diagnósticos:

Deben cumplirse los siguientes criterios para diagnosticar la fibrosis quística:

- Síntomas clínicos compatibles con fibrosis quística en al menos un sistema de órganos, o cribado positivo del recién nacido o tener un hermano con fibrosis quística.
- Evidencia de disfunción del regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR) (cualquiera de los siguientes):
 - Cloruro de sudor elevado ≥ 60 mmol / L.
 - Presencia de dos mutaciones patógenas en el CFTR gen, uno de cada alelo parental.
 - NPD anormal.

En la mayoría de los casos, la prueba de cloruro en el sudor es la primera y más importante. La prueba de sudor se realiza mediante la recolección de sudor con pilocarpina iontoforesis y por determinación química de la concentración de cloruro¹⁰. Los pacientes con las siguientes características, se podrían considerar sospechosos y deben someterse a pruebas de sudor para aclarar un diagnóstico de fibrosis quística:

- Lactantes con resultados positivos en las pruebas de detección de recién nacidos con fibrosis quística (realizar después de las dos semanas de edad y > 2 kg)
- Lactantes con síntomas sugestivos de fibrosis quística (por ejemplo: íleo meconial)
- Niños mayores y adultos con síntomas que sugieran fibrosis quística (por ejemplo: Infertilidad masculina, infecciones respiratorias crónicas o sinusitis crónica)

- Hermanos de un paciente con fibrosis quística confirmada, si el diagnóstico no se puede establecer.

La prueba del sudor debe realizarse cuando el bebé tenga al menos dos semanas de edad y peso > 2 kg. En los recién nacidos sintomáticos (por ejemplo: los que presentan íleo meconial), la prueba del sudor se puede intentar desde el segundo día de vida si se pueden recolectar cantidades adecuadas de sudor, pero es más probable que los resultados no sean concluyentes a esta edad. ¹⁰

La interpretación de los resultados de cloruro en el sudor es la siguiente:

- Normal: Cloruro de sudor ≤ 29 mmol/L. Este resultado es suficiente para descartar la fibrosis quística en la mayoría de los individuos. No obstante, en pacientes con síntomas que sugieran fuertemente fibrosis quística, se puede justificar la repetición de las pruebas de cloruro en el sudor y / o ADN. Esto se debe a que se observa una concentración normal de cloruro en el sudor en aproximadamente el 1 por ciento de los pacientes con fibrosis quística que tienen genotipos inusuales.
- Intermedio: El cloruro del sudor de 30 a 59 mmol / L. Este resultado sugiere una posible fibrosis quística y requiere una evaluación adicional repitiendo las pruebas de cloruro en el sudor y también CFTR. Aproximadamente el 20 por ciento de los niños con resultados intermedios de cloruro en el sudor tendrán evidencia de ADN de fibrosis quística en el análisis ampliado. Para los lactantes asintomáticos con resultados intermedios, la prueba de cloruro en el sudor debe repetirse entre uno y dos meses de edad y luego a intervalos de 6 a 12 meses hasta que el diagnóstico es claro. En bebés o niños sintomáticos, o en bebés que tenían menos de dos semanas de edad cuando se realizó la prueba por primera vez, puede ser apropiado repetir la prueba de cloruro en el sudor. ¹¹
- Anormal: Cloruro de sudor ≥ 60 mmol / L. Si se confirma en una segunda ocasión, esto es suficiente para confirmar el diagnóstico de fibrosis quística

en pacientes con síntomas clínico típicos de fibrosis quística. No se requieren síntomas clínicos para los bebés que fueron identificados mediante pruebas de detección de recién nacidos. A pesar de las ligeras variaciones en las concentraciones de cloruro en el sudor con la edad, el límite de ≥ 60 mmol / L es muy específico para diagnosticar la fibrosis quística en todos los grupos de edad.¹¹

La prueba de ADN se utiliza para la confirmación o para la investigación adicional de pacientes con resultados intermedios de cloruro en el sudor y con fines pronósticos y epidemiológicos en individuos con resultados positivos de la prueba de cloruro en el sudor, aunque no siempre se encuentra disponible para realizar.¹⁰

Variedades clínicas

Los pacientes que presentan síntomas de fibrosis quística a edades mayores tienen más probabilidades de presentar síntomas atípicos. Un gran estudio de cohorte retrospectivo de más de 1000 pacientes con fibrosis quística encontró que el 7 % fueron diagnosticados a la edad ≥ 18 años. Los pacientes diagnosticados en la edad adulta tenían más probabilidades que los niños de presentar síntomas en otros órganos, como gastrointestinales, diabetes mellitus e infertilidad. Además, los adultos que presentaban fibrosis quística tenían más probabilidades que los niños de tener mutaciones genéticas inusuales, función pancreática normal y resultados no determinantes en las pruebas de cloruro en el sudor.

Supervivencia

Las expectativas de supervivencia a inicios de la década de los años noventa en México y Latinoamérica alcanzaban los 9 años en promedio, relacionándose a esto el diagnóstico tardío.²⁰ En el año 2006, en México, se determinó que la sobrevida promedio de 521 pacientes fue de 17.6 años (intervalo de confianza al 95%,²¹ la cual se vuelve significativa respecto a la sobrevida previamente reportada. La mediana de supervivencia prevista para los pacientes con fibrosis quística en los

Estados Unidos fue de 47.4 años, según el informe de registro de la Cystic Fibrosis Foundation 2018. ¹²

ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

El curso clínico de la mayoría de los pacientes con fibrosis quística está marcado por episodios agudos de empeoramiento del estado pulmonar que se denominan "exacerbaciones pulmonares". El tratamiento de las exacerbaciones pulmonares agudas en la fibrosis quística es multifacético e incluye antibióticos, fisioterapia pulmonar, medicamentos inhalados para promover la eliminación de secreciones y agentes antiinflamatorios.¹⁴

Los síntomas que se presentan comúnmente durante las exacerbaciones pulmonares incluyen:

- Tos nueva o aumentada
- Producción de esputo nueva o aumentada o congestión en el pecho
- Disminución de la tolerancia al ejercicio o disnea nueva o aumentada con el esfuerzo
- Mayor fatiga
- Disminución del apetito
- Aumento de la frecuencia respiratoria o disnea en reposo.
- Cambio en la apariencia del esputo
- Fiebre
- Aumento de la congestión o secreción nasal¹⁵

Aunque no existen protocolos publicados para clasificar la gravedad de las exacerbaciones pulmonares, los médicos tratantes se guían en las manifestaciones clínicas y las condiciones del paciente para distinguir las exacerbaciones leves de las graves cuando planifican el tratamiento. La mayoría de los pacientes con fibrosis quística tienen una infección bacteriana crónica de las vías respiratorias, como lo demuestran los cultivos de esputo, la prevalencia de cada tipo de bacteria varía con la edad del paciente.³

En general, se acepta que las bacterias están involucradas en la fisiopatología de las exacerbaciones pulmonares en la fibrosis quística, pero no se sabe cómo lo

hacen. La mayoría de las exacerbaciones no se asocian con la aparición de cepas nuevas para el paciente.⁶ Las bacterias anaeróbicas se identifican con frecuencia, pero su papel en las exacerbaciones pulmonares es incierto. Los ensayos no basados en cultivos para identificar bacterias han demostrado que el número de especies presentes en las secreciones respiratorias de los pacientes con fibrosis quística a menudo es considerablemente más alto que lo que se revela con los métodos basados en cultivos, con una variación sustancial entre los pacientes.¹²

Los patógenos importantes incluyen:

- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Staphylococcus aureus* (especies sensibles a la meticilina o resistentes a la meticilina)
- *Burkholderia cepacia complejo*
- *Haemophilus influenzae no tipificable*
- *Estenotrofomona maltofila*
- *Achromobacter especies*
- *Micobacterias no tuberculosas.*

Los tratamientos no antimicrobianos son un componente importante del manejo de una exacerbación pulmonar aguda, en combinación con antibióticos y agentes antivirales.¹³ Los componentes clave del tratamiento no antimicrobiano, incluyen:

- Medicamentos para eliminar las secreciones respiratorias (por ejemplo: alfa dornasa inhalada, hipertónica salina, y manitol)
- Fisioterapia pulmonar
- Moduladores del regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR)
- Medicamentos antiinflamatorios (por ejemplo: azitromicina, glucocorticoides)
- Mantener el estado nutricional
- Asegurar el control de la glucosa para las personas con diabetes relacionada con la fibrosis quística.
- Ejercicio, según se tolere.

Para el manejo de las exacerbaciones pulmonares leves, se administra un curso corto de antibióticos orales sobre la base del cultivo y las pruebas de sensibilidad. Los fármacos de elección para los *estafilococos* sensibles a meticilina son una penicilina resistente a penicilinas, una cefalosporina o trimetoprima/sulfametoxazol. Para los pacientes colonizados con *Pseudomonas aeruginosa*, un curso corto de tobramicina inhalada, o una fluoroquinolona oral puede ser eficaz. Las fluoroquinolonas se han utilizado en forma segura en niños pequeños.¹⁷

En las exacerbaciones pulmonares moderadas a graves, sobre todo en pacientes colonizados con *Pseudomonas aeruginosa*, se recomienda tratamiento antibiótico intravenoso. A menudo, los pacientes requieren hospitalización. Las combinaciones de un aminoglucósido más una cefalosporina, una penicilina de espectro ampliado, una fluoroquinolona o monobactam con actividad antipseudomónica se administran por vía intravenosa. En pacientes con colonización crónica con *Pseudomonas aeruginosa*, los antibióticos administrados por vía inhalatoria mejoran los parámetros clínicos y, quizá reducen la carga bacteriana de las vías respiratorias.

17

En general, no es posible la erradicación de la colonización crónica con *Pseudomonas aeruginosa*. Sin embargo, se ha demostrado que el tratamiento antibiótico temprano aproximadamente puede ser eficaz para erradicar el microorganismo durante algún tiempo.²² Los pacientes que tienen una infección por micobacterias no tuberculosas clínicamente significativas pueden requerir tratamiento a largo plazo con una combinación de antibióticos orales, inhalatorios e intravenosos. Los pacientes con aspergilosis broncopulmonar alérgica o infección por *Aspergillus* de las vías aéreas inferiores pueden requerir terapia oral o intravenosa prolongada con un antimicótico azol y/o corticosteroides sistémicos.²⁵

Se sugiere realizar cultivos de esputo expectorado o frotis de garganta cada tres meses durante las visitas clínicas de rutina, de acuerdo con las pautas de la

fundación de fibrosis quística.¹⁵ Dado que los pacientes con fibrosis quística a menudo portan las mismas bacterias durante largos períodos de tiempo, estos cultivos son relativamente predictivos de lo que se encontrará en las muestras obtenidas al comienzo de una exacerbación pulmonar. Prácticamente todas las pautas recomiendan seleccionar antibióticos que tengan actividad contra las bacterias patógenas identificadas en los cultivos recientes de secreciones respiratorias del paciente.¹⁶

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El árbol bronquial del paciente con fibrosis quística constituye un nicho ecológico favorable al sobrecrecimiento de los microorganismos. El proceso de inflamación inicial, mediado en parte como consecuencia de las mutaciones en el gen CFTR, tiende a exacerbarse por la presencia de los microorganismos que terminan por colonizar de forma crónica la superficie mucosa, ejerciendo un claro deterioro de la función pulmonar. Los organismos bacterianos más frecuentemente aislados son *Pseudomona aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae*. A diferencia de otras enfermedades, la fibrosis quística exhibe una clara distribución de gérmenes adquiridos en función de la edad.¹

Las manifestaciones respiratorias típicas de la fibrosis quística incluyen tos productiva persistente, hiperinsuflación de los campos pulmonares en la radiografía de tórax y pruebas de función pulmonar compatibles con enfermedad obstructiva de las vías respiratorias. El inicio de los síntomas clínicos varía ampliamente debido a las diferencias en CFTR genotipo y otros factores individuales, pero las anomalías de la función pulmonar a menudo son detectables incluso en ausencia de síntomas. A medida que avanza la enfermedad, los pacientes desarrollan bronquitis crónica con organismos típicos. Las infecciones repetidas, con agregación de células inflamatorias y liberación de su contenido, provocan daños en las paredes bronquiales, con pérdida de soporte cartilaginoso y tono muscular, lo que eventualmente conduce a bronquiectasias. La progresión de la enfermedad incluye exacerbaciones agudas con tos, taquipnea, disnea, aumento de la producción de esputo, malestar general, anorexia y pérdida de peso. Estos eventos agudos están asociados con una pérdida aguda y transitoria de la función pulmonar que mejora con el tratamiento, pero que conduce a una pérdida permanente de la función pulmonar con el tiempo. Los dedos en palillo de tambor se observan a menudo en pacientes con enfermedad de moderada a avanzada.³

En fibrosis quística, se suelen utilizar indistintamente los términos “colonización” e “infección”, cuando se hace referencia a la presencia de los microorganismos en la

mucosa respiratoria. Un estado de “infección” suele indicar un efecto patogénico derivado de la invasión de un tejido. Por el contrario, la “colonización” se produce por el sobrecrecimiento de microorganismos sobre una superficie mucosa y la patogénesis se desencadena de manera pasiva por el efecto inflamatorio local. Por ello, en fibrosis quística se ha acuñado el término de “colonización patogénica”, que define un estado de colonización con efectos patogénicos. También, se asocian a determinadas características de su crecimiento y adaptación al medio, como la formación de biopelículas (biofilms) y el carácter hipermutador.²

Los microorganismos que colonizan la vía aérea de los pacientes con fibrosis quística presentan una secuencia temporal relativamente establecida y asociada a la edad del paciente. El tratamiento de estos pacientes, se basa en tres pilares fundamentales: antibioticoterapia, fisioterapia respiratoria y nutrición adecuada. Siempre que sea posible, los antibióticos deben ser elegidos en función de los microorganismos aislados en el esputo y de su sensibilidad antibiótica.⁴

La infección transitoria de las vías respiratorias con bacterias patógenas a menudo ocurre en etapas tempranas de la vida. Con el tiempo, a lo largo de los años y variando ampliamente entre los individuos, la infección crónica de las vías respiratorias con *Staphylococcus aureus* o bacterias gramnegativas, a menudo se presenta con evidencia radiográfica de bronquiectasia. *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae* no tipificable son patógenos comunes durante la primera infancia, pero *Pseudomonas aeruginosa* sigue causando una morbilidad significativa en niños mayores y adultos con fibrosis quística. Otros microorganismos a los que los pacientes con fibrosis quística parecen susceptibles a la colonización e infección incluyen *Estenotrofomona maltofila*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Burkholderia cepacia*, micobacterias complejas no tuberculosas (especialmente *Mycobacterium avium complejo* y *Mycobacterium abscessus*), y el hongo filamentoso *Aspergillus fumigatus*.⁷

El estudio de los microorganismos relacionados a estos pacientes, se puede realizar mediante la toma de cultivo de secreciones bronquiales y el estudio de antibiograma, buscando con esto el mejor tratamiento antibiótico específico e individualizado para cada paciente.

A nivel mundial se estima entre 70 y 100 mil personas afectadas por esta enfermedad. En México cada año nacen aproximadamente 400 niños afectados, esto equivale a 1 de cada 8,500 nacimientos, sin embargo, se desconoce la incidencia de esta enfermedad por estados de la república, incluyendo el estado de Puebla. La tasa de diagnóstico en México es muy baja, y se estima que la esperanza de vida promedio es de alrededor de 18 años. A su vez, la enfermedad broncopulmonar es la causa de muerte en el 95 % de los pacientes con fibrosis quística.⁵

A razón de esto, este protocolo intenta demostrar la relación que existe entre los microorganismo que colonizan la vía aérea y la sobrevida de los niños con diagnóstico de fibrosis quística.

La esperanza de vida para las personas que sufren de fibrosis quística varía dependiendo de la región y de los recursos destinados a su tratamiento⁷. La importante morbimortalidad de esta enfermedad está relacionada con la afectación pulmonar y sus complicaciones, que son responsables del 95% de los fallecimientos de los pacientes. En la década de los 50, los pacientes fallecían antes de los 2 años, en la década de los 70, la mediana de supervivencia se incrementó hasta los 15 años. En el año 2013, la Cystic Fibrosis Foundation (CFF) publicó en su registro anual una mediana de supervivencia de 40.7 años. El aumento tan importante de la supervivencia de estos pacientes, en los últimos años, es debido a una serie de factores, entre los que ha contribuido de forma determinante la implementación de los programas de cribado neonatal. El tamiz neonatal para la detección de fibrosis quística identifica valores altos de tripsinógeno inmunoreactivo en sangre del recién nacido, no es una prueba diagnóstica por lo que un resultado positivo requiere

confirmación. ²⁹ En los países o comunidades donde se realiza tamizaje, la norma de actuación va dirigida al diagnóstico precoz de la enfermedad, que puede llevarse a cabo mediante un seguimiento clínico estricto, estudios de imagen y funcionales seriados, evaluación de marcadores serológicos e inflamatorios y detección rápida de la adquisición de microorganismos, con el fin de permitir la aplicación de una terapia precoz y agresiva.⁵

La esperanza de vida para las personas que sufren de fibrosis quística varía dependiendo de la región y de los recursos destinados a su tratamiento⁷. La importante morbimortalidad de esta enfermedad está relacionada con la afectación pulmonar y sus complicaciones, que son responsables del 95% de los fallecimientos de los pacientes.

¿Existe asociación con la colonización de la vía aérea y la sobrevida de los pacientes con fibrosis quística?

OBJETIVOS

GENERAL

Identificar los agentes infecciosos que se encuentran en la vía aérea de los pacientes con fibrosis quística del Hospital para el niño Poblano durante el período 2016-2021.

ESPECÍFICOS

- Conocer los patógenos implicados en la colonización de los pacientes con fibrosis quística, en los diferentes grupos de edades a través de cultivo de secreciones.
- Analizar la relación de los patógenos presente en la vía aérea de los pacientes y la sobrevida de estos, mediante el seguimiento de los pacientes.
- Identificar la sensibilidad a antibióticos de los patógenos implicados en la colonización de la vía aérea y el pronóstico de los pacientes, a través, del análisis del antibiograma.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este es un estudio de cohorte, cuantitativo, observacional, analítico, longitudinal y retrospectivo. Se analizaron los expedientes de pacientes en el Hospital para el niño Poblano de entre 0 meses y 18 años, con diagnóstico de fibrosis quística en un período entre 2015-2021, los cuales contaban con registro de cultivo de aspirado bronquial con aislamiento de patógenos y la sensibilidad de estos. Una vez obtenida la información se ordenó, y clasificó en función de los criterios pertinentes al objeto de investigación, se realizó una base de datos en el programa de cómputo Excel y se procedió a realizar el análisis correspondiente.

CRITERIOS DE SELECCIÓN DE INCLUSIÓN

1. Expedientes de pacientes con diagnóstico de fibrosis quística confirmado, en el Hospital para el Niño Poblano.
2. Expedientes de pacientes en seguimiento, en el período de tiempo comprendido entre 2015-2021.
3. Expedientes de pacientes que cuenten con cultivos de aspirado bronquial con aislamiento de patógenos y la sensibilidad de estos.
4. Expedientes de pacientes quienes tengan buen apego a seguimiento y asistencia a la consulta externa de neumología posterior al diagnóstico, de acuerdo a criterios del médico tratante.

DE EXCLUSIÓN

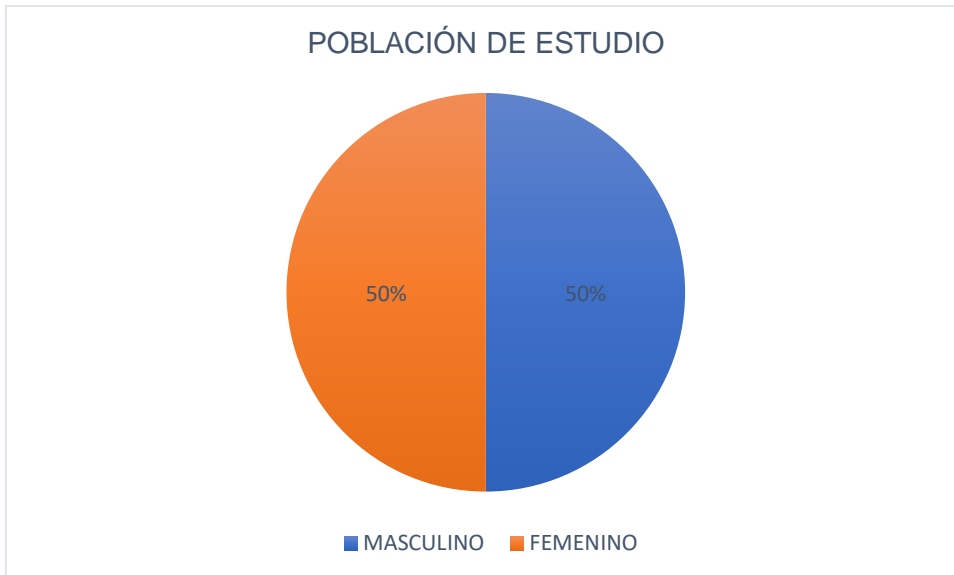
1. Pacientes quienes presenten inmunodepresión de cualquier etiología.

DE ELIMINACIÓN

1. Pacientes quienes sean trasladados a otra unidad hospitalaria.

RESULTADOS

Se obtuvo una muestra total de 30 pacientes, 15 hombres y 15 mujeres. (Gráfica 1)



Gráfica 1. Muestra final de estudio por género

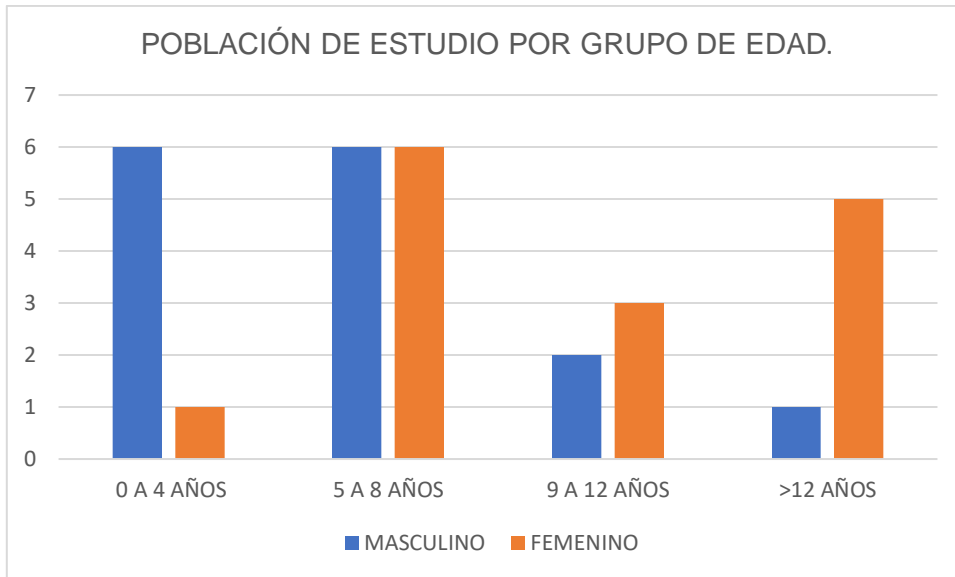
La edad mínima de presentación fue de 8 meses y la edad máxima de 18 años. Se dividió a los pacientes en 4 grupos de edad:

De 0 meses a 4 años con un total de 7 pacientes (1=femenino, 6=masculino), del grupo de 5 a 8 años con un total de 12 pacientes (6=femenino, 6=masculino), del grupo de 9 a 12 años con un total de 5 pacientes (3=femenino, 2=masculino), del grupo de 12 a 18 años con un total de 6 pacientes (5=femenino, 1=masculino). (Tabla 1).

Grupo de edad	Femenino	Masculinos	Total de pacientes
0 – 4 años	1	6	7
5 – 8 años	6	6	12
9 – 12 años	3	2	5
> 12 años	5	1	6
Total	15	15	30

Tabla 1. Población de estudio por grupo de edad y género.

Se observó que el grupo de edad más afectado fue el de los 5 a 8 años de edad, con un total de 12 pacientes.(Gráfica 2).



Gráfica 2. Población de estudio por grupo de edad.

De la muestra de estudio todos los pacientes fueron abordados en al menos una ocasión con cultivo de expectoración, obteniendo como resultados como patógenos aislados (Gráfica 3):

- *Pseudomona aeruginosa* (31%)
- *Staphylococcus aureus* (25%)
- *Candida albicans* (9%)
- *Streptococcus agalactiae* (5%)
- *Haemophilus influenzae* (5%)
- *Escherichia coli* (3%)
- *Stenotrophomona maltophilia* (3%)
- *Aspergillus fumigatus* (3%)
- *Streptococcus pyogenes* (2%)
- *Enterobacter cloacae* (2%)
- *Moraxella catarrhalis* (2%)
- *Staphylococcus epidermidis* (2%)

- *Pseudomona putida* (2%)
- *Klebsiella oxytoca* (2%)
- *Streptococcus sanguinis* (2%)
- *Escherichia coli BLEE* (2%)
- En un 3% se reportó con cultivos negativos (sin aislamiento).



Gráfica 3. Patógenos aislados en cultivo de expectoración en la población total de estudio.

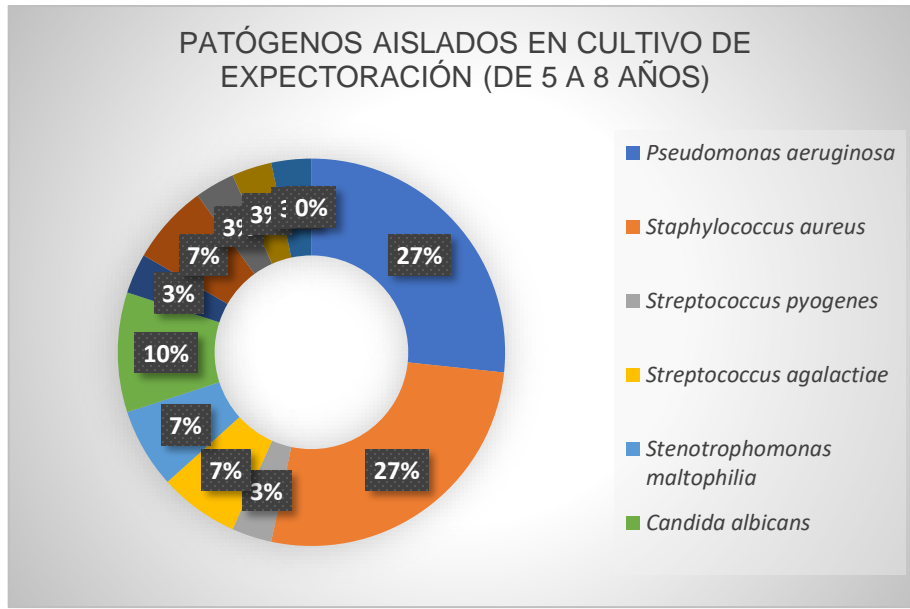
****cambiar a grafica de barra****

Por grupo de edad se encontró que de 0 meses a 4 años los patógenos más frecuentemente aislados fueron *Pseudomona aeruginosa* en 4 pacientes, *Staphylococcus aureus* en 2 pacientes, también se presentó aislamiento de *Candida albicans*, *Haemophilus influenzae* y *Staphylococcus epidermidis* en 1 paciente respectivamente. Además en 2 de estos pacientes no se encontró ningún aislamiento en sus cultivos. (Gráfica 4).



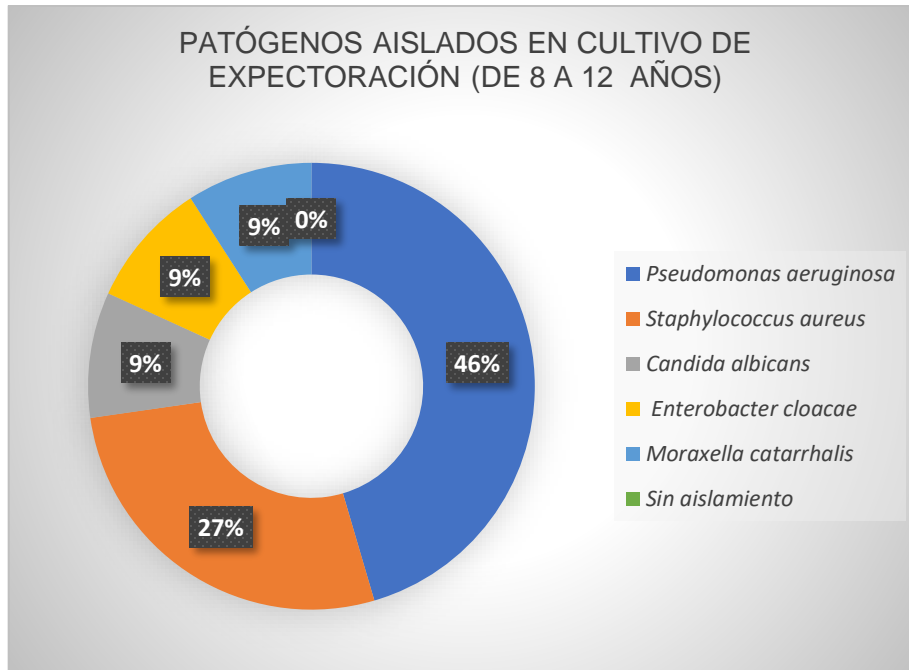
Gráfica 4. Patógenos aislados en el grupo de edad de 0 a 4 años.

En el grupo de 5 a 8 años de edad, se encontró aislamiento de *Pseudomona aeruginosa* en 8 pacientes, *Staphylococcus aureus* en 8 pacientes, *Candida albicans* en 3 pacientes, *Streptococcus agalactiae* en 2 pacientes, *Stenotrophomona maltophilia* en 2 pacientes, *Haemophilus influenzae* en 2 paciente, *Streptococcus pyogenes* en 1 paciente, *Aspergillus fumigatus* en 1 paciente, *Pseudomona putida* en 1 paciente, *Streptococcus sanguinis* en 1 paciente, y *Escherichia coli* en 1 paciente. (Gráfica 5).



Gráfica 5. Patógenos aislado en el grupo de edad de 5 a 8 años.

En el grupo de pacientes de 9 a 12 años se encontró aislamiento de *Pseudomona aeruginosa* en 5 pacientes, *Staphylococcus aureus* en 3 pacientes, *Haemophilus influenzae* en 2 pacientes, *Enterobacter cloacae* en 1 paciente, *Moraxella catarrhalis* en 1 paciente. (Gráfica 6).



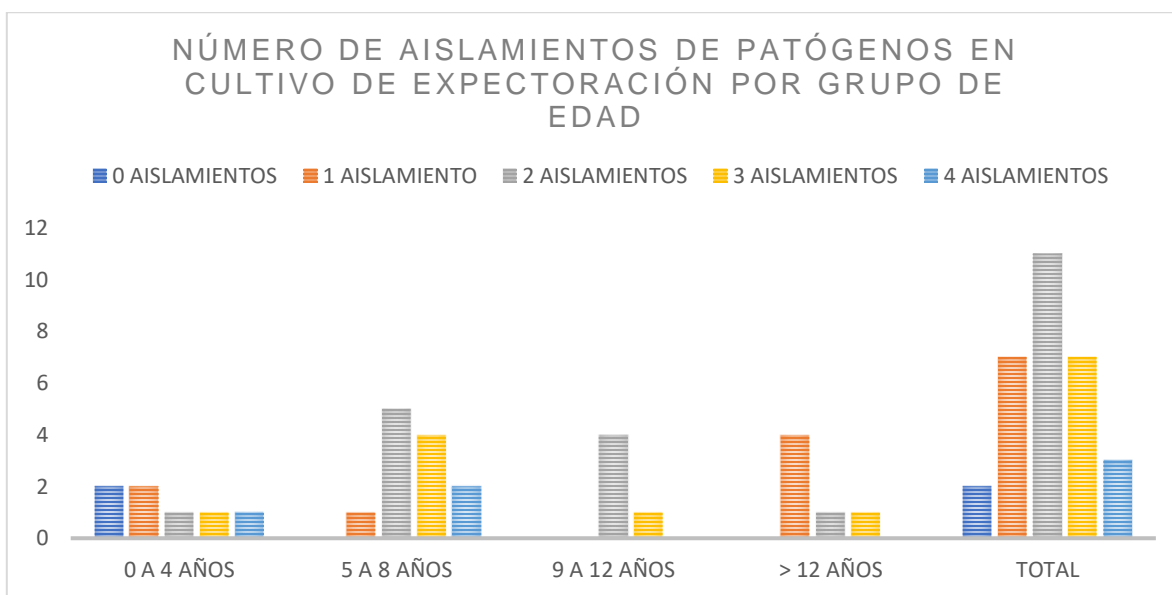
Gráfica 6. Patógenos aislados en el grupo de edad de 9 a 12 años.

En el grupo de pacientes de 12 a 18 años se encontró aislamiento de *Pseudomona aeruginosa* en 3 pacientes, *Staphylococcus aureus* en 3 pacientes, *Streptococcus agalactiae* en 1 paciente, *Candida albicans* en 1 paciente, *Aspergillus fumigatus* en 1 paciente, *Klebsiella oxytoca* en 1 paciente. (Gráfica 7).



Gráfica 7. Patógenos aislados en el grupo de edad de 12 a 18 años.

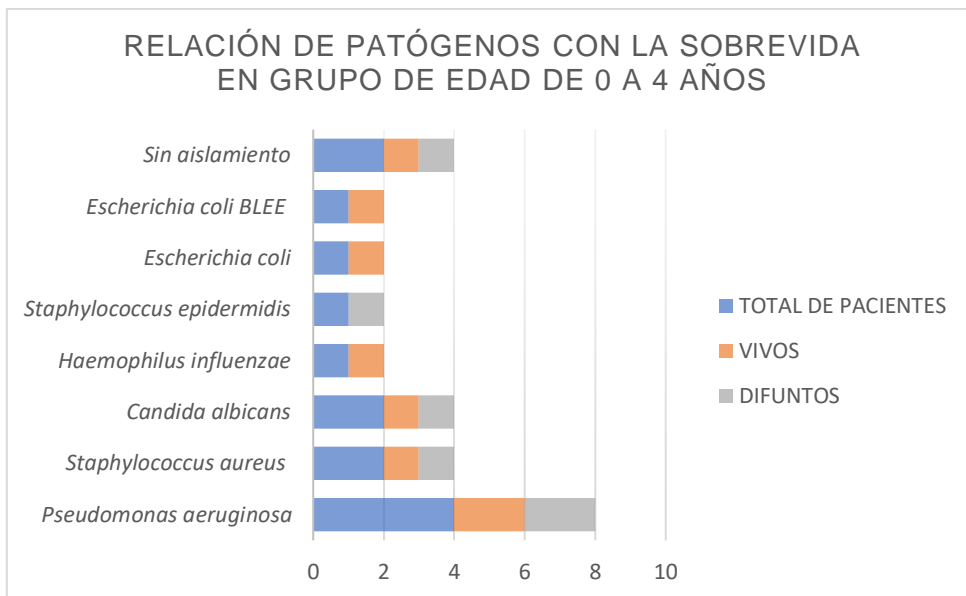
Se buscó además, el número de aislamientos positivos en diferentes cultivos por cada paciente. En el grupo de edad de 0 a 4 años 2 pacientes tuvieron aislamiento de 1 patógeno, 1 paciente con aislamiento de 2 patógenos, 1 paciente con aislamiento de 3 patógenos y 1 paciente con aislamiento de 4 patógenos. En el grupo de edad de 5 a 8 años no se encontró a ningún paciente libre de aislamiento de patógenos, 1 paciente presentó únicamente 1 patógeno aislado, 5 pacientes presentaron aislamiento de 2 patógenos, 4 pacientes presentaron aislamiento de 3 patógenos y 2 pacientes presentaron aislamiento de 4 patógenos. En el grupo de 9 a 12 años, tampoco se encontró pacientes sin aislamientos de patógenos, 4 pacientes presentaron 2 patógenos aislados, 1 paciente presentó 3 patógenos aislados y 2 pacientes presentaron 4 patógenos aislados. En el grupo de mayores de 12 años no hubo pacientes sin aislamiento de patógenos, 4 pacientes presentaron únicamente 1 patógeno aislado, 1 paciente presentó 2 patógenos aislados y 1 paciente presentó 3 patógenos aislados. (Gráfica 8).



Gráfica 8. Número de aislamientos de patógenos en cultivo de expectoración por grupo de edad.

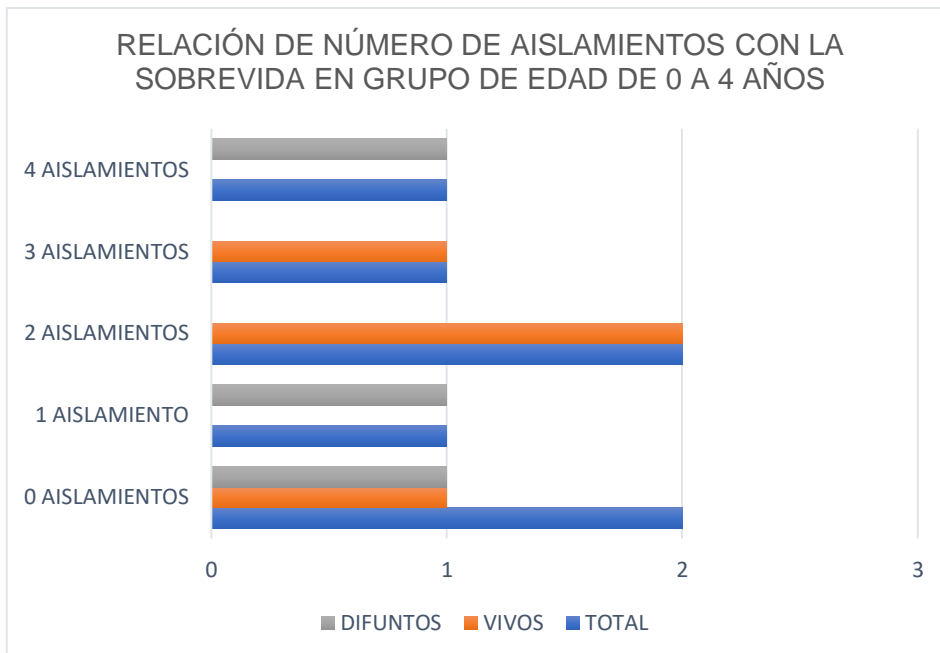
Se analizó la sobrevivencia de los pacientes en relación con el patógeno aislado y el número de aislamientos de los pacientes por grupo de edad. En el grupo de 0 meses

a 4 años se encontró un total de 4 pacientes con aislamiento de *Pseudomona aeruginosa* de los cuales 2 de ellos continúan vivos y 2 decesos, de un total de 2 pacientes con aislamiento de *Staphylococcus aureus* se encontró 1 paciente vivo y 1 deceso, de un total de 2 pacientes con aislamientos de *Candida albicans* se encontró 1 paciente vivo y 1 deceso, el único paciente con aislamiento de *Haemophilus influenzae* continúa vivo, el único paciente con aislamiento de *Staphylococcus epidermidis* se reportó como deceso, el único paciente con aislamiento de *Escherichia coli* continúa vivo, así como el único paciente con aislamiento de *Escherichia coli BLEE*. (Gráfica 9).



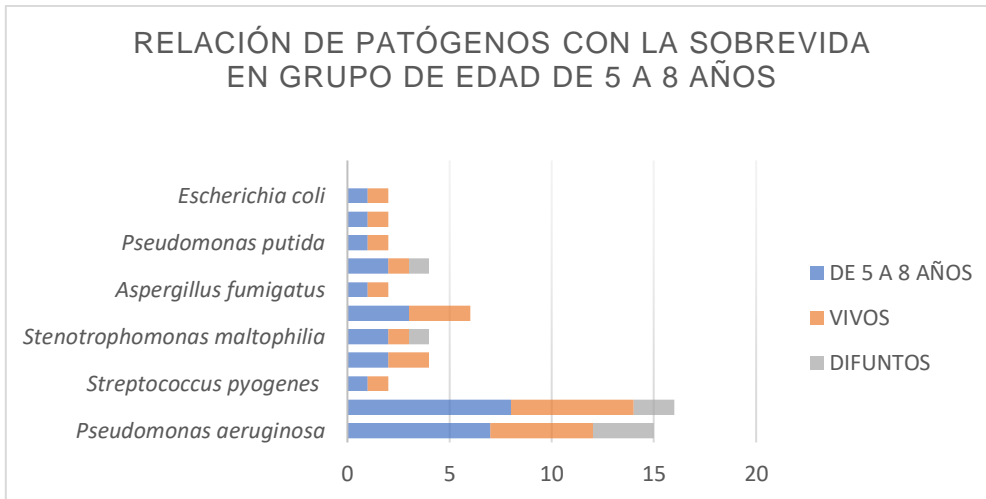
Gráfica 9. Relación de patógenos con la sobrevida en el grupo de edad de 0 a 4 años.

Continuando en el grupo de edad de 0 a 4 años, en cuanto al número de aislamientos en cada paciente se encontró que de los 2 pacientes sin aislamiento en este grupo de edad, 1 de ellos se reportó vivo y 1 como deceso, el único paciente con 1 solo aislamiento se reportó como deceso, los 2 pacientes con 2 aislamientos continúan ambos vivos, el único paciente con 3 aislamientos continúa vivo y el único paciente con 4 aislamiento se reportó como deceso. (Gráfica 10).



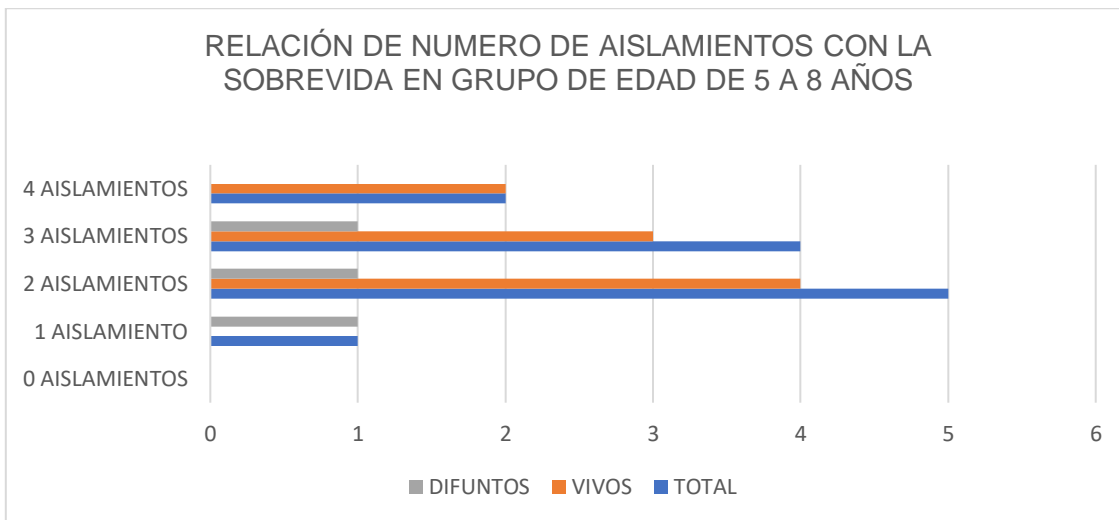
Gráfica 10. Relación de número de aislamientos con la sobrevida en grupo de edad de 0 a 4 años.

Del grupo de 5 a 8 años, de los 7 pacientes con aislamiento de *Pseudomona aeruginosa* se encontraron 5 vivos y 3 decesos; de los 8 pacientes con aislamiento de *Staphylococcus aureus* se encontraron 6 vivos y 2 decesos; el único paciente con aislamiento de *Streptococcus pyogenes* se reportó vivo; de los 2 pacientes con aislamiento de *Streptococcus agalactiae* ambos se reportaron vivos, de los 2 pacientes con aislamiento de *Stenotrophomona maltophilia* 1 se reportó vivo y 1 como deceso; de los 3 pacientes con aislamiento de *Candida albicans* se reportarán todos vivos; el único paciente con aislamiento de *Aspergillus fumigatus* se reportó vivo; de los 2 pacientes con aislamiento de *Haemophilus influenzae* se reportó 1 vivo y un deceso; el único paciente con aislamiento de *Pseudomona putida* se reportó vivo, así mismo el único paciente con aislamiento de *Streptococcus sanguinis* y *Escherichia coli*. (Gráfica 11).



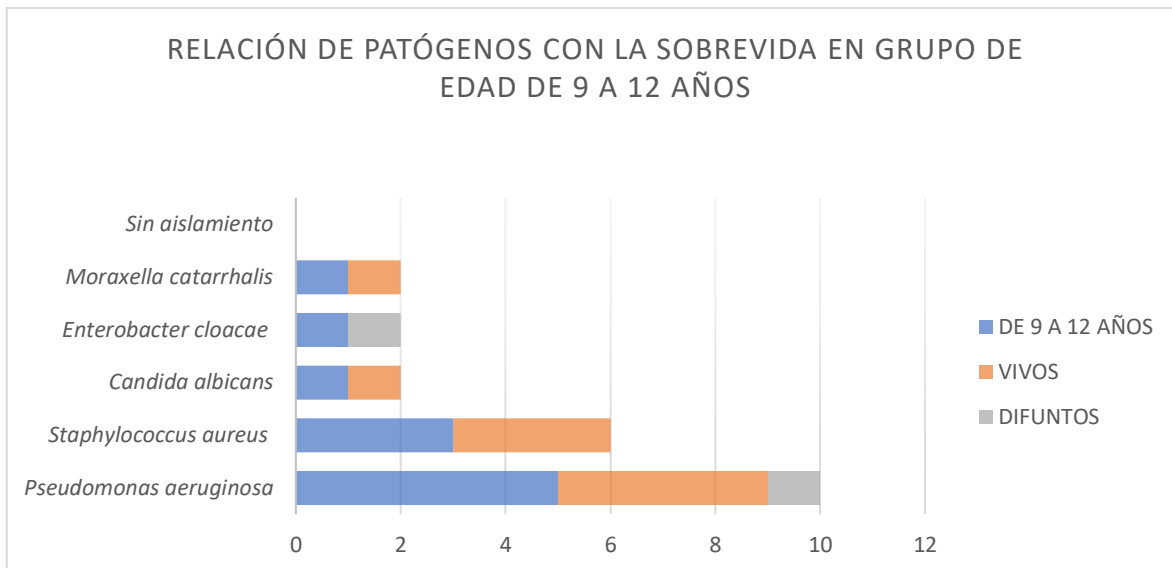
Gráfica 11. Relación de patógenos con la sobrevida en grupo de edad de 5 a 8 años.

Continuando en el grupo de edad de 5 a 8 años, en cuanto al número de aislamientos; el único paciente con reporte de 1 aislamiento se reportó como deceso; de los 5 pacientes con 2 aislamientos 4 se reportaron vivos y 1 como deceso; de los 4 pacientes con reporte de 3 aislamientos, 3 se reportaron como vivos y 1 como deceso; de los 4 pacientes con reporte de 3 aislamientos, 3 se reportaron como vivos y 1 como deceso; de los 2 pacientes con 4 aislamientos ambos se reportaron como vivos, no hubo pacientes sin aislamientos. (Gráfica 12).



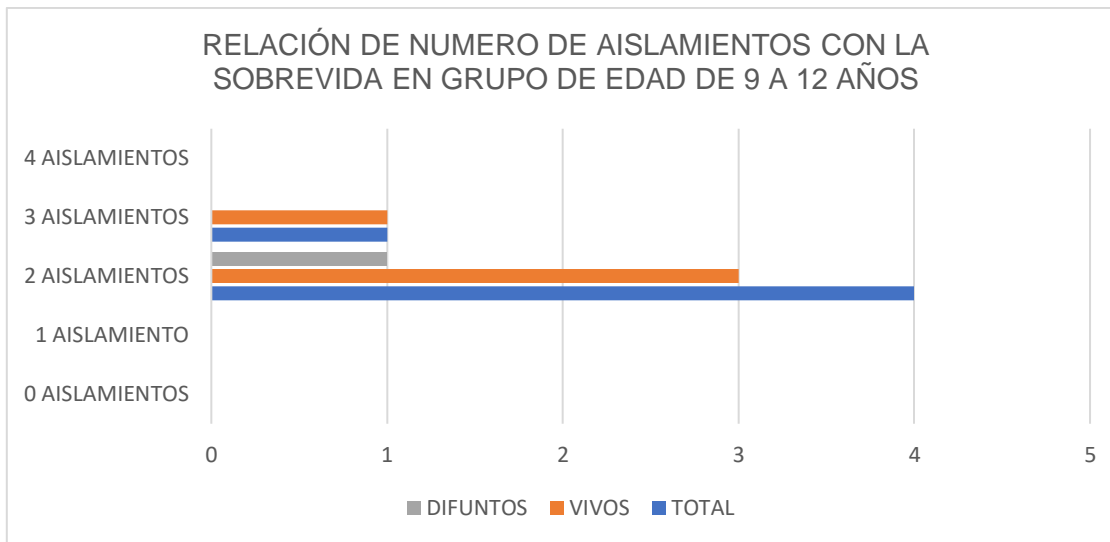
Gráfica 12. Relación de número de aislamientos con la sobrevida en grupo de edad de 5 a 8 años.

Del grupo de edad de 9 a 12 años se encontró que de los 5 pacientes con aislamiento de *Pseudomona aeruginosa* se reportaron 4 vivos y un deceso; de los 3 pacientes con aislamiento de *Staphylococcus aureus* todos se reportaron vivos; el único paciente con aislamiento de *Candida albicans* se reportó vivo, así mismo para el único paciente con aislamiento de *Moraxella catarrhalis*, el único paciente con aislamiento de *Enterobacter cloacae* se reportó como deceso. (Gráfica 13).



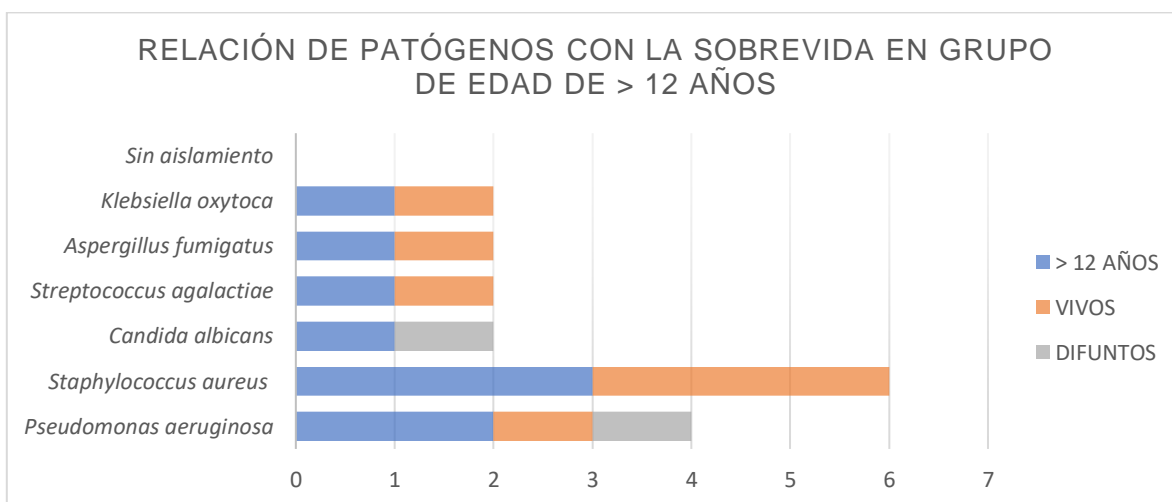
Gráfica 13. Relación de patógenos con la sobrevida en grupo de edad de 9 a 12 años.

En este grupo de edad no hubo pacientes sin aislamientos de patógenos, con 1 único patógeno y tampoco con 4 patógenos. De los 4 pacientes con reporte de 2 aislamientos se encontraron 3 vivos y 1 deceso. El único paciente con 3 aislamientos se reportó vivo. (Gráfica 14).



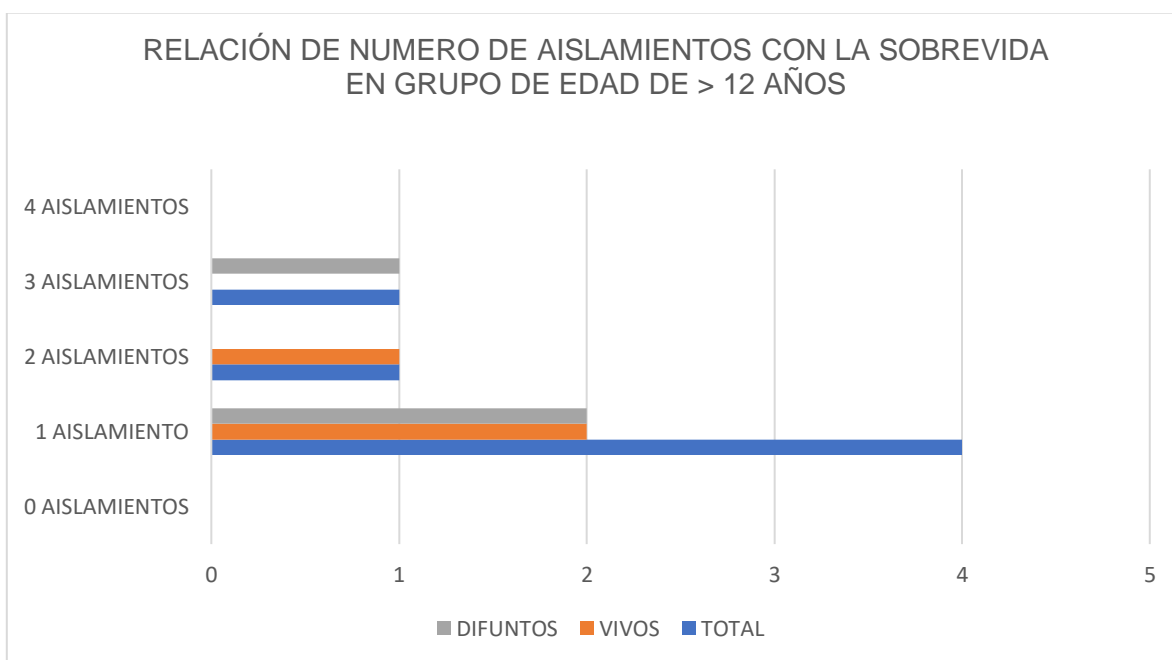
Gráfica 14. Relación de número de aislamientos con la sobrevida en grupo de edad de 9 a 12 años.

En el grupo de edad de 13 a 18 años, se encontró en 2 pacientes aislamiento de *Pseudomona aeruginosa* de los cuales 1 se encontró vivo y 1 como deceso; 3 pacientes se reportaron con aislamiento de *Staphylococcus aureus* de los cuales todos se reportan vivos; 1 paciente se encontró con aislamiento de *Candida albicans* el cual se reporta como deceso; 1 paciente se reportó con aislamiento de *Streptococcus agalactiae*, así mismo para *Aspergillus fumigatus*, *Klebsiella oxytoca*, en los 3 casos se reportaron los pacientes vivos. (Gráfica 15)



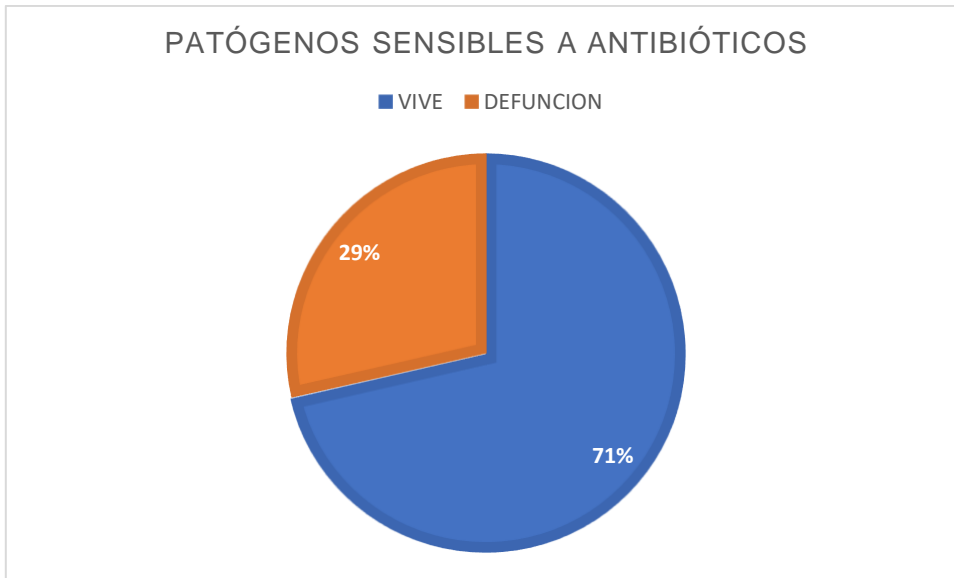
Gráfica 15. Relación de patógenos con la sobrevida en grupo de edad de > 12 años.

En este grupo se encontraron 4 pacientes con 1 único aislamiento, de los cuales 2 se encontraron vivos y 2 decesos; el único paciente con 2 aislamientos de patógenos se reportó vivo, y el único paciente con reporte de 3 aislamientos se reportó como deceso. (Gráfica 16)



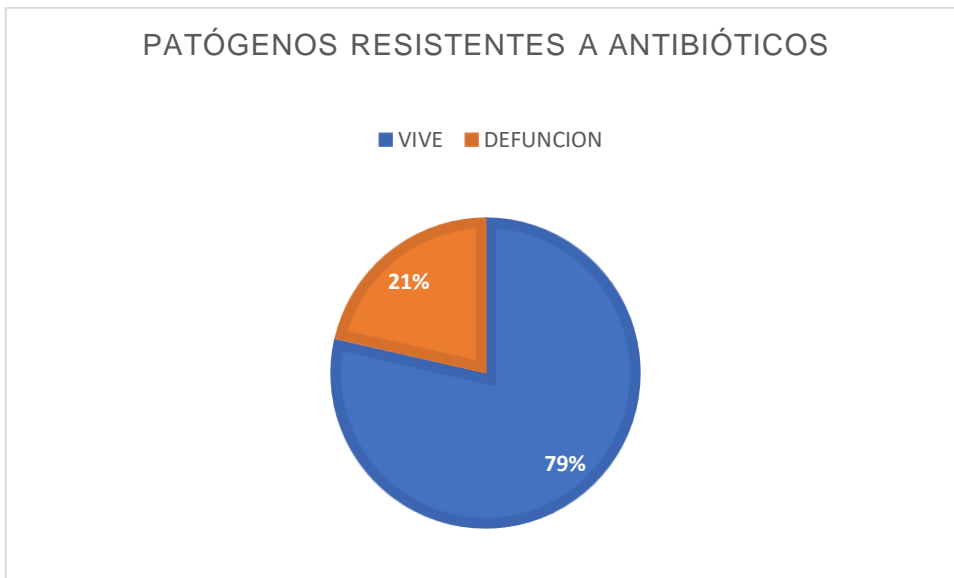
Gráfica 16. Relación de número de aislamientos con la sobrevida en grupo de edad de > 12 años.

Se buscó de igual manera la relación de sensibilidad o resistencia de los patógenos aislados a los antibióticos con la sobrevida de los pacientes. Se encontró que los pacientes con patógenos sensibles a todos los antibioticos con un total de 7 pacientes, 5 de ellos se reportarán vivos y 2 como decesos. (Gráfica 17)



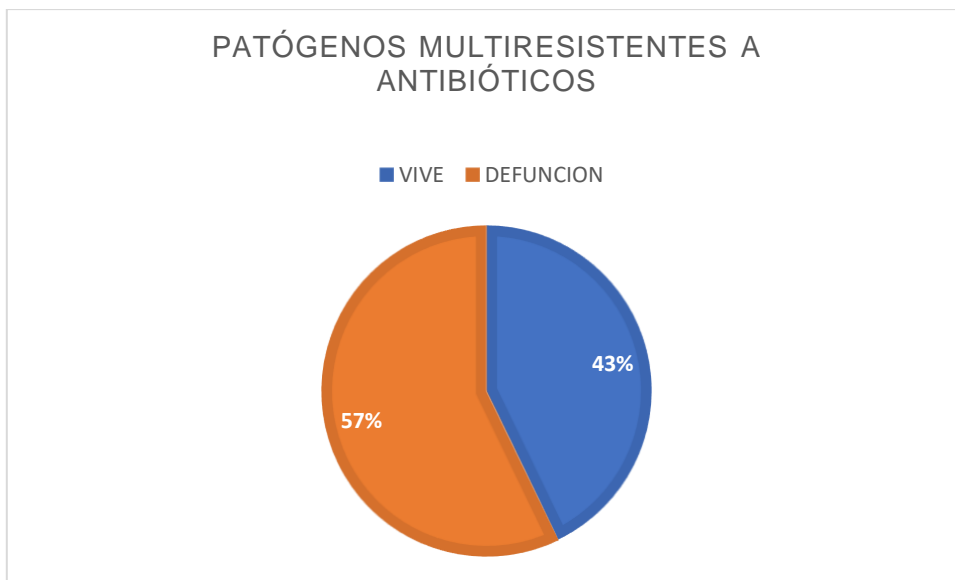
Gráfica 17. Relación de la supervivencia de los pacientes con aislamiento de patógenos sensibles a antibióticos.

De los pacientes con patógenos resistentes de 1 a 3 antibióticos, se encontró un total de 14 pacientes, de los cuales 11 se reportaron vivos y 3 decesos. (Gráfica 18)



Gráfica 18. Relación de la supervivencia de los pacientes con aislamiento de patógenos resistentes a antibióticos.

De los pacientes con patógenos resistentes a 4 o más antibióticos, considerando a estos como patógenos multiresistentes; se encontró un total de 7 pacientes de los cuales 3 se reportaron vivos y 4 decesos. (Gráfica 19)



Gráfica 18. Relación de la sobrevivencia de los pacientes con aislamiento de patógenos multiresistentes a antibióticos.

DISCUSIÓN

La fibrosis quística es una enfermedad hereditaria que hace que ciertas glándulas produzcan secreciones anormales, el resultado es una serie de síntomas, entre los cuales el más importante es la afectación pulmonar. Por su condición mendeliana tipo autosómica recesiva, la enfermedad es adquirida por un gen portador localizado en el brazo largo del cromosoma 7, no relacionado con el sexo; por lo que puede afectar por igual a ambos sexos. La edad al diagnóstico, en la mayoría de los casos supera los 2 años de edad.²⁴ En el estudio realizado hubo un total de 30 pacientes, encontrando la misma proporción entre género masculino y femenino, siendo el grupo de edad con mayor número de pacientes el de los 5 a 8 años, coincidiendo en parte con el estudio realizado por Arredondo y colaboradores, los cuales encontraron que el grupo de edad más prevalente en su estudio fue el de 2 a 6 años.

Las manifestaciones clínicas son muy variadas comprometiendo a múltiples órganos y sistemas, sin embargo, casi todos los pacientes tienen enfermedad respiratoria responsable de la mayor proporción de morbimortalidad.²² La severidad de la fibrosis quística varía mucho de un paciente a otro, independientemente de la edad, y está condicionada de forma muy significativa por la malnutrición y la extensión del daño pulmonar; y a su vez, está relacionada con la mutación presente en el gen causante de la patología. A medida que progresa la enfermedad, se producen alteraciones en la capacidad de respuesta del sistema inmune del individuo con repercusión en el funcionalismo respiratorio; favoreciendo la viscosidad de las secreciones pulmonares, obstrucción de las vías aéreas y colonización bacteriana, generando impacto en la sobrevida de los pacientes.²⁴ Es por lo anterior, que se ha observado que a menor edad de presentación y mayor número de exacerbaciones se produce más daño pulmonar impactando directamente el pronóstico y calidad de vida, siendo estos pacientes los que en su mayoría se convierten progresivamente en dependientes de oxígeno domiciliario y no solo en las agudizaciones de la enfermedad.

Las infecciones respiratorias recurrentes son producidas por multiplicación bacteriana siendo los gérmenes más frecuentes: *Pseudomona aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia*, *Haemophilus influenzae*, *Aspergillus fumigatus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, entre otros; además de virus y hongos.²³ En este estudio se buscó a los patógenos aislados en cultivo de secreción bronquial en los pacientes con diagnóstico de fibrosis quística, se clasificó por grupo de edad encontrando a *Pseudomona aeruginosa* como el patógeno más frecuente en el grupo de edad de 0 a 4 años y de 9 a 12 años, a diferencia de el grupo de edad de 5 a 8 años y en el de mayores de 12 años, en los que el patógeno más prevalente fue *Staphylococcus aureus*. Esto coincidiendo parcialmente con los estudios realizados previamente por Arrendo y colaboradores y Calero M, donde se menciona que la prevalencia de infección respiratoria por *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae* se presenta en pacientes de menor edad, para después dar paso a *Pseudomona aeruginosa* como agente patógeno más frecuente en niños mayores; aunque no se menciona el rango exacto de edad. De igual manera en este estudio se encontró la misma progresión respecto a la edad, a excepción del grupo de 0 a 4 años en la que se encontró como patógeno más frecuente a *Pseudomona aeruginosa*; se desconoce la razón de este último resultado, para lo cual se necesitará otra línea de investigación. Se encontraron otros agentes bacterianos como: *Streptococcus agalactiae*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Stenotrophomona maltophilia*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomona putida*, *Klebsiella oxytoca*, *Streptococcus sanguinis*, los cuales coinciden con lo reportado por Cantón y colaboradores, Arrendo y colaboradores y Calero M. en estudios previos con respecto a la colonización de la vía aérea en pacientes con fibrosis quística. En un estudio previo realizado por Oliver y colaboradores se observó que como consecuencia del tratamiento antimicrobiano repetido y del deterioro de la función pulmonar, se favorece el desplazamiento de los patógenos bacterianos habituales y se aíslan con mayor frecuencia bacilos gramnegativos no fermentadores entre los que destacan *Stenotrophomona maltophilia*, *Achromobacter spp.* y *Burkholderia*

cepacia. Comparando con este estudio se encontró en un total de 2 pacientes aislamiento de *Stenotrophomona maltophilia*, al igual que lo mencionado por Oliver y colaboradores podría asociarse con esquemas antibióticos de repetición.

Como agente micológico más aislado en nuestra población se reportó a *Candida albicans*, y en un 3% se encontró aislamiento de *Aspergillus fumigatus*. Lo anterior coincidiendo con lo reportado en estudios previos por Cantón y colaboradores como agentes fúngicos más frecuente en cultivos de pacientes con fibrosis quística. Se ha observado, además, que los pulmones son un órgano que presentan una mayor afinidad a la infección por *Aspergillus fumigatus*, afectando más a pacientes del medio rural, generalmente durante la adolescencia; en este estudio no se corroboró la adolescencia como el grupo de edad más prevalente para aislamiento de hongos, sin embargo, si se puede considerar un nivel socioeconómico bajo como factor de riesgo.

La principal complicación de la colonización por *Aspergillus fumigatus* es la aspergilosis broncopulmonar alérgica, la cual es una reacción de hipersensibilidad que afecta al 10% de las personas con fibrosis quística, y está relacionada con un mayor deterioro de la función y la exacerbación de síntomas pulmonares.²⁵ Además, la persistencia de hongos en los cultivos se ha asociado con un incremento de las exacerbaciones pulmonares.²³ En este estudio no se estudiaron las complicaciones secundarias a *Aspergillus fumigatus* por lo que se requerirá de otra línea de estudio para corroborar estos datos.

En un estudio realizado por Oliver y colaboradores se reportó que hasta en el 70% de los pacientes con fibrosis quística pueden coexistir diferentes patógenos y en más del 50% de ellos aparecen simultáneamente *Staphylococcus aureus* y *Pseudomona aeruginosa*. En este estudio, se analizó el número de cultivos positivos o con aislamiento de patógenos de cada paciente en las diferentes muestras de cultivos de expectoración y su relación con la sobrevida; encontrando que de un total de 2 pacientes sin ningún aislamiento de patógenos en cultivos se encontraban

ambos vivos; de un total de 6 pacientes con un único agente aislado, 4 de ellos se encontraron difuntos (66.6%); de 11 pacientes con 2 patógenos aislados, 2 de ellos se reportaron difuntos (18%); de 7 pacientes con 3 patógenos aislados, 2 de ellos se reportaron difuntos (42%), y por último de 3 pacientes con 4 patógenos aislados, solo 1 se encuentra difunto (33%). Con lo anterior, no se logra constatar que el número de agentes aislados tenga relación con la sobrevida de los pacientes, pudiendo esto depender de diversos factores como la nutrición, la edad del paciente, el nivel socioeconómico, entre otros, los cuales salen de los objetivos de este estudio.

En relación con el agente aislado y la sobrevida de los pacientes se encontró que de un total de 18 pacientes con aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* 7 de ellos se encontraron difuntos (38.8%); de un total 16 pacientes con aislamiento de *Staphylococcus aureus*, 3 de ellos se encontraron difuntos (18.7%). Estos patógenos (*Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*) se consideran los más relevantes en la progresión de la enfermedad pulmonar, por su relación con la enfermedad pulmonar grave, mayor mortalidad y peor pronóstico²². Castro M, menciona que *Pseudomonas aeruginosa* se relaciona con una mayor morbilidad y mortalidad, con un progresivo deterioro de la función pulmonar, una disminución de la supervivencia y, además, que su adquisición en edades tempranas influye negativamente en el pronóstico de la enfermedad. Según Baena J. y colaboradores, hasta el 30% de los pacientes desarrollan colonización por *Pseudomonas aeruginosa* durante los primeros años de vida (entre los 2 y los 5 años). En este sentido, los pacientes colonizados por *Pseudomonas aeruginosa* durante los primeros 5 años de vida tienen un riesgo mayor de mortalidad que la que presentan los pacientes no colonizados por este microorganismo.²⁸ Todos estos factores pueden explicar las defunciones encontradas en este estudio, en especial las referidas a *Pseudomonas aeruginosa*.

De un total de 7 pacientes con aislamiento de *Candida albicans*, se reportaron como difuntos 2 de ellos (28.5 %); pudiendo relacionarse la mortalidad con la resistencia

a múltiples antibióticos como se dice en los estudios previamente reportados por Oliver y colaboradores.²⁴ Del resto de los patógenos aislados en la población de estudio, *Stenotrophomona maltophilia* se encontró relacionado a defunción en 1 de 2 pacientes (50%), al igual que *Haemophilus influenzae*; comparando con lo reportado con Oliver y colaboradores, estos microorganismos se asocian a mortalidad por la resistencia a antimicrobianos. *Enterobacter cloacae* se aisló únicamente en un paciente de nuestra población, con mortalidad del 100% al igual que *Staphylococcus epidermidis*. Con lo anterior, se observa que aunque la mayor mortalidad se reporta en agentes como *Stenotrophomona maltophilia*, *Haemophilus influenzae*, *Enterobacter cloacae* y *Staphylococcus epidermidis* estos se encontraron aislados en un pequeño porcentaje de nuestra población de estudio, lo que no hace valorable la relación de estos con la sobrevida de los pacientes, además, se sigue considerando a *Pseudomona aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* como los agentes más asociados a mortalidad.²³ Al considerar lo anterior, concluimos también que la mayor mortalidad se relaciona con el aislamiento de *Pseudomona aeruginosa* y en un segundo lugar *Candida albicans*.

Se estudió la relación de la resistencia de los microorganismos a los antibióticos con la sobrevida de los pacientes. Encontrando que en los pacientes con patógenos sensibles a todos los antibióticos el 28.5% se reportó difunto; de los pacientes con patógenos resistentes a antibióticos se encontró que 21.4% se reportó difunto; y de los pacientes con patógenos multiresistentes a antibióticos se encontró que 57.1 % se reportó difunto. Con lo anterior, se demostró que los microorganismos multiresistentes están relacionados con aumento en la mortalidad en estos pacientes, coincidiendo con la literatura que menciona la asociación de la resistencia a antibióticos con las tasas de supervivencia más bajas.^{21,23}

Las expectativas de supervivencia a inicios de la década de los años noventa en México y Latinoamérica alcanzaban los 9 años en promedio, relacionándose a esto el diagnóstico tardío.²⁰ En el año 2006, en México, se determinó que la sobrevida promedio de 521 pacientes fue de 17.6 años. Actualmente, se estima que la

esperanza de vida promedio es de alrededor de 18 años,⁵ en comparación con la mediana de supervivencia de 40.7 años publicada en el año 2013 por la Cystic Fibrosis Foundation. En este estudio se encontró que de la población total de estudio, el mayor deceso se presentó en el grupo de edad de 0 a 4 años, representando el 57%; y se encontró que en el grupo de edad de mayores de 12 años un 50 % de estos pacientes se encontraron con vida. Los determinantes de mortalidad en el grupo de pacientes de 0 a 4 años se desconocen con claridad, pudiendo relacionarse con factores como la nutrición, la edad de presentación de la enfermedad, la virulencia de los microorganismos, entre otros. En cuanto a la supervivencia de los pacientes mayores de 12 años de edad, esto se puede relacionar con el aumento de la esperanza de vida que se ha visto a nivel mundial en los pacientes con fibrosis quística que presentan un adecuado manejo y seguimiento.

CONCLUSIONES

Como conclusión se demostró que los patógenos más frecuentemente aislados en nuestra población de estudios son similares a los reportados en estudios en otros países,^{20, 23, 24} no se logró demostrar la relación de la sobrevida con el número de microorganismos aislados en nuestra población, pero sí se observó aumento de la mortalidad en relación con la resistencia de los microorganismos a los antibióticos.

Por tanto, al demostrar que es una patología presente en nuestro hospital, de características progresivas y con sobrevida corta en algunos de ellos, es importante considerar oportunamente esta enfermedad como opción diagnóstica de acuerdo a las características clínicas de cada paciente, con la finalidad de tener un diagnóstico oportuno con seguimiento adecuado, incluyendo toma de cultivos de expectoración periódicos y medidas de soporte que disminuyan el riesgo de infección o complicación de esta, ofreciendo una mejor calidad de vida para estos pacientes.

Se consideran de relevancia las siguientes consideraciones:

- Los pacientes del HNP se colonizan más tempranamente que en otros centros.
- El seguimiento microbiológico continuo en este tipo de enfermos constituye una práctica clínica adecuada e imprescindible para el control de la colonización y su progresión. Este incluye el estudio de la sensibilidad a los antimicrobianos de los patógenos aislados.
- Conocer los patrones de colonización y el control de la infección mediante el tratamiento antimicrobiano favorece la calidad y pronóstico vida en estos pacientes.

REFERENCIAS

- 1-Simon R, Mallory G, Hopping A. (2021) Cystic fibrosis: Treatment of acute pulmonary exacerbations
- 2-Katkin J, Mallory G, hopping A. (2021). Cystic fibrosis: Clinical manifestations and diagnosis
- 3- Busquets P, Baroni M, Ochoteco M, Zurbrigen M, Virgolini S, Meneghetti F. Aislamiento bacteriano de muestras respiratorias de pacientes pediátricos con fibrosis quística y su distribución por edades. (2013) (Revista Argentina de Microbiología. 45: 44-49
- 4-Cobos N. (2002) Fibrosis quística. Anales de Pediatría. Vol 56. Num S7, 61-70
Ruiz M(2016)Fibrosis quística y sus manifestaciones respiratorias. Podiatry Integral 2016; XX (2): 119-127
- 5-O'Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. Lancet 2009; 373:1891.
- 6-Simon R, Mallory G, Hoppin A. (2021) Cystic fibrosis: Overview of the treatment of lung disease.
- 7-Cystic Fibrosis Foundation. 2018 Patient Registry: Annual Data Report. Available at: Annual-Data-Report.pdf (Accessed on August 14, 2020)
- 8-Katkin J, Mallory G, Hoppin A. Cystic fibrosis: Genetics and pathogenesis.
- 9-Escobar H, Sojo A. Fibrosis quística. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría
- 10-Ortigosa L. (2007) Fibrosis quística. Aspectos diagnósticos. Colombia medica Vol. 38
- 11-Lezana J, Bustamante A, Ovando J, Boites R, Hernan H. Fibrosis quística, guías clínicas para el diagnóstico y tratamiento. Intersistemas. México:2015
- 12-Ruiz M. (2016) Fibrosis quística y sus manifestaciones respiratorias. Pediatría Integral; 2016 (2): 119–127
- 13- Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168:918.
- 14-Simon R, Mallory G, Hoppin A, Cystic fibrosis: Antibiotic therapy for chronic pulmonary infection

- 15-Douglas H, Vivyanne S, Gregório F. (2009) Agentes bacterianos pulmonares y terapia antibiótica en pacientes con fibrosis quística: guía para el personal sanitario. Archivos de medicina | 2009 | Vol. 5 | No. 2:4
- 16-Fielbaum O. (2017). Manejo actual de la fibrosis quística. Manejo actual de la fibrosis quística. 60-71
- 17-Rosenfeld M, Gibson RL, McNamara S, et al. Early pulmonary infection, inflammation, and clinical outcomes in infants with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2001; 32:356.
- 18-Zemanick ET, Hoffman LR. Cystic Fibrosis: Microbiology and Host Response. *Pediatr Clin North Am* 2016; 63:617.
- 19-Salsgiver EL, Fink AK, Knapp EA, et al. Changing Epidemiology of the Respiratory Bacteriology of Patients with Cystic Fibrosis. *Chest* 2016; 149:390.
- 20- Lezana FJL, Maza GD, Lezana FMA. Fibrosis quística en México: análisis de sus principales aspectos epidemiológicos. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1994;51 (5):305-310
- 21-Lezana-Fernández JL. Determinantes de mortalidad y supervivencia para fibrosis quística en México [Tesis]. Ciudad de México: Universidad Autónoma Nacional de México (UNAM);2006
- 22- Valdesorio L, Gonzalo C. Colonización de la vía respiratoria de los niños diagnosticados de fibrosis quística por cribado neonatal: diferencias cuantitativas y cualitativas con la población de niños sanos [Tesis]. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; 2013.
- 23- Cantón R, Molina A, Maíz L. Fibrosis: Microbiología. Sociedad madrileña de neumología y cirugía torácica.
- 24- Arredondo C, Rodríguez M, Cáceres Z, González C, Morales A. Fibrosis quística y colonización bacteriana del tracto respiratorio. 2206. *Gen* vol.60 no.3
- 25 – Oliver A, Alarcón T, Caballero E, Cantón R. Diagnóstico microbiológico de la colonización-infección broncopulmonar en el paciente con fibrosis quística. *National library of Medicine*. 2009; 27(2): 89–104.
- 26- Calero M. Colonización fúngica en pacientes con fibrosis quística sometidos a trasplante pulmonar. [Tesis] Sevilla: universidad de Sevilla; 2017.

27- Rosenstein B. (2021). Fibrosis quística. Johns Hopkins University School of medicine.

28- Baena J, Gómez C, Gómez D. Susceptibilidad antimicrobiana y genotipificación de *Pseudomona aeruginosa* de pacientes con fibrosis quística y otras patologías en Cartagena (Colombia). Revista de Salud Uninorte. 2014. vol.30 no.2