

# FIBROSIS QUÍSTICA Y COLONIZACIÓN BACTERIANA DEL TRACTO RESPIRATORIO

Dres. Arredondo C\*, Rodríguez M\*\*, Cáceres Z\*, González C\*, Morales A\*.  
Servicio De Gastroenterología. Hospital De Niños J. M. De Los Ríos  
Caracas. Venezuela

\* Residente de Postgrado de Gastroenterología Pediátrica.

\*\* Adjunto del Servicio de Gastroenterología Pediátrica.

## RESUMEN

La Fibrosis Quística es un trastorno genético debido a una mutación en el cromosoma 7, el cual codifica a la proteína (CFTR) que interviene en el transporte de iones en las células epiteliales. Las infecciones pulmonares son causadas por una gran variedad de gérmenes no habituales; que complican y cronifican su evolución. El objetivo del presente estudio fue conocer la presencia de gérmenes en el tracto respiratorio de los pacientes con FQ con manifestaciones de insuficiencia pancreática y diferentes estados nutricionales. Se revisaron 68 historias de pacientes con diagnóstico de FQ controlados en el Servicio de Gastroenterología del Hospital J.M. de los Ríos, 45/68 (66,2%) eran sexo masculino y 23/68 (33,8%) femenino. Se excluyeron 28/68 pacientes en quienes desconocemos reportes del estudio bacteriológico. En 30/40 pacientes se encontró crecimiento microbiano en vías aéreas; principalmente *Pseudomonas aeruginosa* 15/30 (50%) y *Staphylococcus aureus* 15/30 (50%). Actualmente desde el punto de vista nutricional 9/30(30%) se encuentran en zona crítica, 7/30 (23,2%) normal y 6/30(20%) desnutrición grave. La correlación entre germen aislado y estado nutricional no fue estadísticamente significativa ( $p>0.5$ ). En conclusión, las infecciones respiratorias en pacientes con FQ de afectación mixta son causadas por colonización de gérmenes oportunistas ocasionando daño pulmonar progresivo, independientemente del estado nutricional, ameritando manejo respiratorio agresivo y nutricional oportuno.

**Palabras clave:** Fibrosis quística, gérmenes aislados, infecciones respiratorias.

## SUMMARY

Cystic fibrosis is a genetic disorder due to a mutation in chromosome 7, which codifies the protein (CFTR) that takes part in the ion transport in the epithelial cells. The pulmonary infections are caused by a great variety of unusual germs; that complicate and prolong its development. The objective of the present study was to acknowledge the presence of germs in respiratory tract of the patients with CF with manifestations of pancreatic insufficiency and different nutritional states. 68 histories of patients with diagnosis of CF controlled at the Service of Gastroenterology of the J.M. de los Ríos Hospital were reviewed., 45/68 (66.2%) were male and 23/68 (33.8%) female. 28/68 patients were excluded in which we did not know the reports of the bacteriological study. In 30/40 patients had microbial growth in airways; mainly *Pseudomonas aeruginosa* 15/30 (50%) and *Staphylococcus aureus* 15/30 (50%). At the moment from a nutritional point of view 9/30 (30%) are at the critical zone, 7/30 (23.2%) normal and 6/30 (20%) show serious undernourishment. The correlation between isolated germ and nutritional state was not statistically significant ( $p>0.5$ ). In conclusion, respiratory infections in patients with CF of mixed affection are caused by colonization of opportunistic germs causing progressive pulmonary damage, independently of the nutritional state, requiring opportune aggressive respiratory and nutritional handling.

**Key words:** cystic fibrosis, isolated germs, respiratory infections.

## INTRODUCCIÓN

A pesar de que desde la primera descripción de la Fibrosis Quística (FQ) realizada por Fanconi y confirmada por Dorothy Andersen en 1.937, recién a finales de los 80 se descubrió que el defecto genético es la mutación en un gen del brazo largo del cromosoma 7 que causa una variación fundamental como es la alteración del canal de cloro regulado por AMPc denominado factor regulador de la conductancia transmembrana de la Fibrosis Quística (CFTR), el cual interviene en el balance de fluidos a través de las células epiteliales, actuando como un canal para el paso del cloro e inhibiendo la absorción del sodio (1).

Esta es una enfermedad de herencia mendeliana autosómica recesiva con afectación multisistémica, de evolución crónica, progresiva y letal más frecuente en la población caucásica, alcanzado incidencias entre 1 en 2.500-4.000 nacidos vivos (2,3).

La alteración del CFTR se asocia al transporte hidroelectrolítico disminuido a través de las células, por lo que da lugar a manifestaciones en varios aparatos y sistemas produciendo secreciones mucosas deshidratadas, extremadamente viscosas en las vías aéreas llevando a obstrucción y secundariamente, induce a la infección bacteriana crónica con respuesta inflamatoria excesiva (3). Las bacterias quedan atrapadas en la superficie de las células epiteliales, donde encuentran un ambiente propicio para su crecimiento. En los primeros años de la vida, los pacientes se infectan predominantemente por *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae*; y al avanzar en edad, un grupo de ellos son colonizados por *Pseudomonas aeruginosa* complicando aún más la evolución de esta patología (3,4).

La afectación del tracto respiratorio se presentan en el 95% de los pacientes, ocasionando la mayor proporción de morbimortalidad en la FQ, que unida a la malabsorción de nutrientes constituye la forma más frecuente de presentación (4).

El compromiso pancreático puede comenzar en la vida prenatal y su progresión producto de la insuficiencia pancreática exocrina, ya que las secreciones del páncreas se tornan espesas, provocando la obstrucción de los conductos pancreáticos; que aunado a la composición anormal del moco intestinal es la causa más común e importante de malabsorción intestinal de grasas, vitaminas liposolubles y en menor grado de proteínas.

El retraso pondoestatural, la desnutrición y algunas carencias específicas son manifestaciones clínicas en pacientes con FQ, e incluso pueden constituir la manera de presentación en los lactantes menores. La desnutrición tiene un efecto deletéreo en los mecanismos de defensa y en la función pulmonar, de aquí la imperiosa necesidad de un manejo nutricional adecuado y vigilancia periódica; aunado al tratamiento específico que prevenga y controle la progresión de la enfermedad pulmonar; logrando evitar o disminuir el daño pulmonar irreversible, marcador principal del pronóstico del paciente (5).

Debido que las infecciones respiratorias determinan el funcionalismo respiratorio, la calidad de vida y el pronóstico en la FQ; decidimos conocer la presencia de gérmenes en el tracto respiratorio de los pacientes con FQ con manifestaciones de insuficiencia pancreática y diferentes estados nutricionales, que acuden a la consulta de FQ del Servicio de Gastroenterología del Hospital de Niños "J. M. de los Ríos". Caracas Venezuela.

## PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS

Desde enero de 1.985 a febrero del 2.005 fueron evaluados en forma transversal, descriptiva y retrospectiva, 68 pacientes que acudieron a la consulta externa del Servicio de Gastroenterología del Hospital de Niños "JM de los Ríos" con diagnóstico de Fibrosis Quística establecido por manifestaciones clínicas, determinación cuantitativa de electrolitos en sudor por el método de Gibson y Cooke (cloro y sodio > 60 meq/lts) por iontoforesis con pilocarpina, SUDAN III y esteatocrito positivos, y algunos confirmados por estudio genético.

Se revisaron las historias clínicas, estudiándose las variables: edad, sexo, peso, talla, síntomas al momento de la primera consulta y estudio bacteriológico de esputo realizados en sucesivas consultas. Se determinó el estado nutricional de cada paciente al momento del diagnóstico y en la última visita médica, según evaluación antropométrica utilizando las gráficas propuestas por FUNDACREDESA.

Sólo se incluyeron los pacientes a quien se les realizó cultivo de esputo para determinar gérmenes presentes en el tracto respiratorio mediante la siembra en los medios de cultivos convencionales agar-sangre y agar-chocolate; además de Tinción de Gram, siendo positivo la presencia de más de 100.000UFC para el germen aislado.

Los datos fueron tabulados en protocolo de trabajo, y procesados en una base de datos elaborada previamente en el programa Windows SPSS versión 13.0. El análisis estadístico fue realizado mediante distribución de frecuencias absolutas y relativas, y porcentajes; además del empleadolas pruebas de regresión para variables cualitativas y coeficiente de Pearson. Se estableció un intervalo de confianza de 95% con 0.05 de significancia.

## RESULTADOS

Se estudiaron 68 pacientes con FQ, 45/68 (66,2%) eran sexo masculino y 23/68 (33,8%) femenino (Fig.1). Con respecto a la edad al diagnóstico predominó el grupo de 2 a 6 años 37/68 (54,4%), mayores de 12 años 16/68 (23,5%) y 6 a 12 años 15/68 (22,1%). Actualmente la mayoría de pacientes están en edades de 6 a 12 años 31/68 (45,6%), mayores de 12 años 27/68 (39,7%); y 2 a 6 años 10/68 (14,7%) (Figura 2).

Se revisaron los cultivos bacteriológicos de esputo a 40/68 pacientes, reportándose 30/40 (75%) con crecimiento microbiano (Fig.3). Los gérmenes encontrados fueron: *Pseudomonas aeruginosa* 16/30 (50%), *Staphylococcus aureus* coagulasa (+) 16/30 (50%), *Streptococcus pneumoniae* 8/30 (26,7%) y *Neisseria* sp 2/30 (6,7%); y menos frecuentes: *Haemophilus influenzae*, *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans* y *Enterobacter aerogenes*; 1/30 (3,3%) (Fig 4). La asociación de gérmenes más observada fue: *Pseudomonas aeruginosa* + *Staphylococcus aureus* 6/12 (50%), *Pseudomonas aeruginosa* + *Streptococcus pneumoniae* 3/12 (25%) y *Staphylococcus aureus* + *Streptococcus pneumoniae* 3/12 (25%) (Fig.5).

El estado nutricional actual de los pacientes con cultivos bacteriológicos positivos fue 9/30(30%) se encuentran en zona crítica, 7/30 (23,3%) normal, 6/30(20%) desnutrición grave, 5/30 (16,7%) desnutrición leve, 2/30 (6,7%) desnutrición moderada y 1/30 (3,3%) sobrepeso para su edad cronológica (Figura 6).

La correlación entre los gérmenes aislados y los diferentes estados nutricionales de los pacientes infectados no fue estadísticamente significativa ( $p>0.5$ ).

## DISCUSIÓN

Hoy en día se reconoce que la fibrosis quística es una enfermedad hereditaria que hace que ciertas glándulas produzcan secreciones anormales, cuyo resultado es una serie de síntomas, entre los cuales el más importante es afecta al tracto digestivo y a los pulmones (1). Su incidencia varía de 1 entre 2.500 a 4.000 nacidos vivos dependiendo del origen étnico y la zona de procedencia geográfica (2-3).

Por su condición mendeliana tipo "autonómica recesiva", la enfermedad es adquirida por un gen portador de una de las 1200 mutaciones al menos descritas, la cual se localiza en el brazo largo del cromosoma 7, no relacionado con el sexo; por lo que puede afectar por igual a ambos sexos (4). La edad al diagnóstico, en la mayoría de los casos supera los 2 años de edad (5-7). En el grupo investigado, hubo un predominio del sexo masculino con una relación de 2:1 y con edades entre 2 a 6 años (54,4%) con una edad media de 2,92 años; hallazgos que se corresponden con el registro Latinoamericano de pacientes con FQ (8).

Las manifestaciones clínicas en la FQ son muy variadas comprometiendo a múltiples órganos y sistemas, estrechamente relacionadas con el grupo etáreo (3,9). Casi todos los pacientes tienen enfermedad respiratoria responsable de la mayor proporción de morbimortalidad, y el 85-95% tienen insuficiencia pancreática exocrina causante de maldigestión, e indirectamente de malabsorción; ocasionando afectación gradual del estado nutricional (4,6, 9-16). Según los indicadores antropométricos establecidos en nuestro país (17), el estado nutricional actual de los pacientes con cultivos bacteriológicos positivos fue 9/30(30%) se encuentran en zona crítica, 7/30 (23,3%) normal y 6/30(20%) desnutrición grave; lo cual puede estar favorecido por el uso de enzimas pancreáticas.

La probabilidad de supervivencia a largo plazo es un poco más alta en los varones, que no padecen de afectación pancreática y que los síntomas iniciales se centren en el aparato digestivo (12,18). Al detectarse infección pulmonar, se recogen muestras de esputo, de modo que se puedan identificar el o los microorganismos involucrados y así poder elegir los antibióticos más idónea que permita su erradicación (17,18).

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 (4,6). 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 (3,12,19). Las infecciones respiratorias recurrentes son producidas por multiplicación bacteriana siendo los gérmenes más frecuentes: *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Burkholderia cepacia*, *Haemophilus influenzae*, *Aspergillus fumigatus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Klebsiella pneumoniae*, entre otros; además de virus y hongos (6,9,13,20-25). Se reportaron un total de 30/40 cultivos de esputo positivos, y los gérmenes más frecuentes aislados fueron: *Pseudomonas aeruginosa* (50%) y *Staphylococcus aureus* (50%), y

menos frecuentes *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria sp*, *Haemophilus influenzae*, *Aspergillus fumigatus*, entre otros..

Una vez establecida la infección crónica bacteriana, la *Pseudomonas aeruginosa* 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 germen. Por otro lado, el *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae* también poseen factores de adherencia (adhesinas) 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 *Pseudomonas aeruginosa* (11,26,27).

La prevalencia de infección respiratoria por *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae* en pacientes con FQ disminuye con la edad, mientras que la *Pseudomonas aeruginosa* aumenta: 30% en lactantes, 30-40% en preescolares y escolares y 60-80% en adolescentes y adultos; e independientemente del sexo (13,19-22). La asociación de gérmenes más frecuentes observadas fue la colonización de *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* (50%), seguida de *Pseudomonas aeruginosa* y *Streptococcus pneumoniae* (25%), y *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae* (25%).

Desde el mismo momento del diagnóstico debe prevenirse la malnutrición no sólo clínica sino subclínica, iniciando con énfasis la educación nutricional (28-31); y la terapéutica oportuna para lograr reestablecer los depósitos energéticos, mejorando la capacidad para ejercicio, la fuerza de los músculos respiratorios y la respuesta frente a las infecciones respiratorias (6,9-11). La malnutrición y las infecciones respiratorias recurrentes en pacientes con FQ constituyen las complicaciones más frecuentes; las cuales pueden o no relacionarse, formando un círculo vicioso. En nuestro estudio, la correlación entre los gérmenes aislados en los cultivos bacteriológicos de esputos con el estado nutricional de los pacientes infectados no fue estadísticamente significativa ( $p > 0,5$ ).

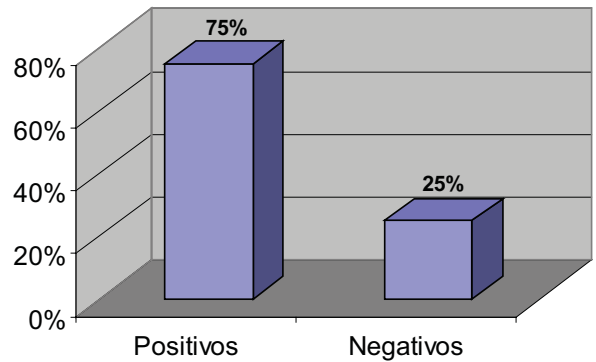
En conclusión, las infecciones respiratorias en pacientes con FQ de afectación mixta son causadas por colonización de una gran variedad de gérmenes oportunistas, tales como *Pseudomonas aeruginosa*, el *Staphylococcus aureus* y el *Streptococcus pneumoniae*; que independientemente del estado nutricional, conducen al daño pulmonar progresivo, lo cual ameritando del manejo respiratorio y nutricional oportuno.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bush R. The history of cystic fibrosis. *El Fi Qui* 1995;5:2677-81.
2. Cohn J, Strong T, Picciotto M, et al. Localization of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in human bile duct epithelial cells. *Gast-Enterology* 1993; 105:1857-59.
3. Meza JE. Aspectos pulmonares de la fibrosis quística del páncreas.
4. Walters S. Clinical epidemiology of cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2000; 2:2-12.
5. Saffley S, Ziegler H. Respiratory disorders and cystic fibrosis. *Univer Utah Health Scien Cent* 2003; 34: 116-20.
6. Grenoville M, Macri C, Fernández A, et al. Consenso de Fibrosis Quística. *Arch Argent Pediatr* 1999; 97(3):188-225.
7. Ahuja A, Kabra S. Cystic Fibrosis: Indian experience. *Indian J Pediatr* 2002; 39:813-18.
8. Macri C, Gentile S, Manterota A. Clinical and epidemiological study of cystic fibrosis in Latin America. *Arch Argent Pediatr* 1998;90(2):111-18.
9. Sánchez I, Pérez A, Boza L, et al. Consenso nacional de Fibrosis Quística. *Rev Chil Pediatr* 2001; 72(4):1-32.
10. Correa J, Gómez J, Posada R. Enfermedades del páncreas. Editorial CIB (Colombia). 2da edición. 2002:1443-49.
11. Hart C, Beeching N, Duerden B. Respiratory infections. *J Med Microbiol* 2002;51:903-14.
12. Giraldo H. Fibrosis Quística. *Rev Soc Colomb Pediatr* 2005; 33(3): 206-12.

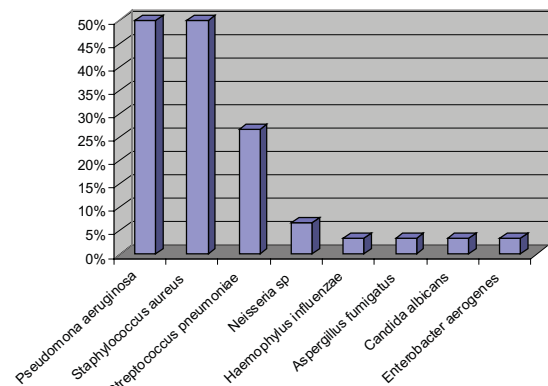
13. Turcios N. Cystic Fibrosis: AN Overview. J Clin Gastroenterol 2005; 39(4):307-17.  
 14. Clements H, Stephenson T, Gabriel V, et al. Rationalised prescribing for community acquired pneumonia : a closed loop audit. Arch Dis Child 2000; 83:320-24.  
 15. McCallum S, Gallagher M, Corkill, et al. Spread of an epidemic Pseudomonas aeruginosa strain from a patient with cystic fibrosis (CF) to non-CF. Thorax 2002; 57:559-60.  
 16. Lyczak J, Cannon C, Pier G. Lung infection associated with cystic fibrosis. Clin Microbiol Rev 2000; 15:194-222.  
 17. Espinoza I. Guía práctica para la evaluación antropométrica del crecimiento, maduración y estado nutricional del niño y adolescente. Arch Ven Puer Pediatr 1998;61(1):3-52.  
 18. Davis P. Cystic fibrosis. Pediatr Rev 2001;8:257-63.  
 19. Solomon M, Wilson D, Corey M, et al. Cystic Fibrosis: Physiopathology, diagnosis and treatment. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167:810-40.  
 20. León P, Rodríguez M, Ruggeri G, et al. Presencia de bacterias en el área faríngea y su relación con la clínica en pacientes con Fibrosis Quística. GEN 2000; 54(4):245-49.  
 21. Wyllie R, Hyams J, Frederick A, et al. Cystic fibrosis and anomaly congenital of pancreas exocrine. 2da edición (México)2001:739-55.  
 22. Slesinger M, Feldman M, Scharschmidt B, et al. Trastornos pancreáticos hereditarios y de la niñez. Enfermedades gastrointestinales y hepáticas. Editorial Médica panamericana. 6ta edición (Argentina) 1998: 836-52.  
 23. Romero N, Saucedo M, Wojtownik. Fibrosis Quística Pulmonar: Manejo de las exacerbaciones. Arch Bronconeumol 2003; 39:469-75.  
 24. Oliver A, Canton R, Campo P, et al. High frequency of hypermutable Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis lung infection. Science 2000;288:1251-54.  
 25. González J, Abreu G. Infecciones respiratorias en la Fibrosis Quística. Acta Médica 2000;9(2):39-43.  
 26. Groman J, Meyer M, Wilmott R, et al. Variant cystic fibrosis phenotypes in the absence of CFTR mutations. N Engl J Med 2002; 347(6):401-07.  
 27. Riggs A, Seaquist E, Moran A. Guidelines for the diagnosis and therapy of diabetes mellitus in cystic fibrosis. Curr Opin Pulm Med 1999; 5(6):378-87.  
 28. Ruggeri G, Taboada M, Khoury A, et al. Asociación de fibrosis quística y reflujo gastroesofágico. GEN 1997; 51(1):1-4.  
 29. Aris R, Lester G, Ontjes D. Treatment of bone disease in cystic fibrosis. Curr Opin Pulm Med 2004; 10:524-30.  
 30. Cardozo H, Crispino B, Mimbacas A, et al. A low prevalence of cystic fibrosis in Uruguayans of mainly European descent. Genet Mol Res 2004; 3(2):258-63.  
 31. Muñoz A, Bartle S, Foster R. Edema, anemia, hypoproteinemia and acrodermatitis enteropathica: An uncommon initial presentation of cystic fibrosis. Pediatric Emergency care 2004; 20(4):112-14.

Fig. 3. Cultivos Bacteriológicos de Espudo



Fuente: Archivos de historias clínicas del Hospital de niños "José Manuel de los Ríos". Caracas.

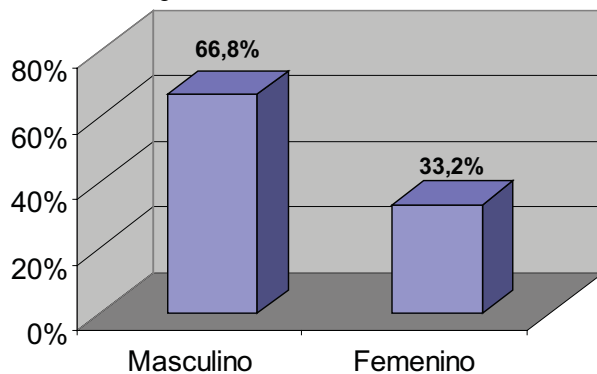
Fig. 4. Gérmenes Aislados.



Fuente: Archivos de historias clínicas del Hospital de niños "José Manuel de los Ríos". Caracas.

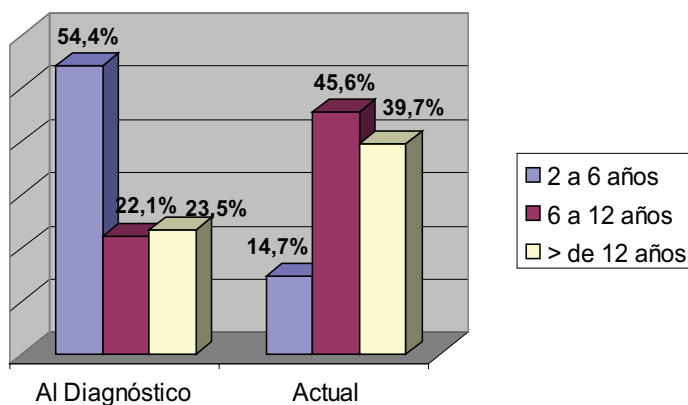
GRÁFICOS

Fig 1. Sexo de los Pacientes.



Fuente: Archivos de historias clínicas del Hospital de niños "José Manuel de los Ríos". Caracas.

Fig 2. Edad al Diagnóstico y Actual



Fuente: Archivos de historias clínicas del Hospital de niños "José Manuel de los Ríos". Caracas.

Fig. 5. Asociación de Gérmenes Aislados

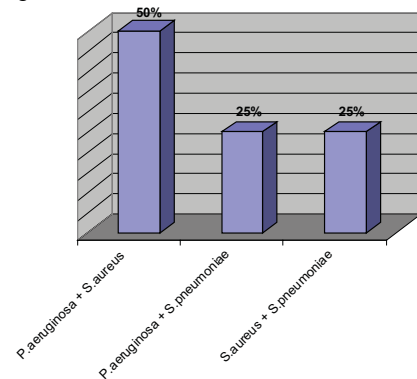
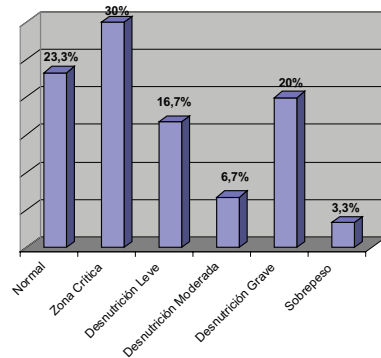


Fig. 6. Asociación de Gérmenes Aislados



Fuente: Archivos de historias clínicas del Hospital de niños "José Manuel de los Ríos". Caracas.