



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**  
FACULTAD DE MEDICINA

# TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN NEUMOLOGÍA

**Patrón de resistencia en cultivo de secreciones en pacientes con exacerbación grave de Bronquiectasias no fibrosis quística en el Hospital Cayetano Heredia. Periodo Junio 2018 – Junio 2019.**

Nombre del Autor: Gustavo Enrique Odar Ordoñez

Nombre del Asesor: Enrique Sergio Valdivia Nuñez

LIMA – PERÚ

2019

## 2. RESUMEN

El presente estudio de tipo observacional descriptivo retrospectivo, busca identificar el germen presente en el cultivo de secreciones de pacientes con exacerbaciones graves de bronquiectasias no fibrosis quística, así como el patrón de resistencia en relación al número de exacerbaciones anuales y días de hospitalización. Se incluirá a todos los pacientes admitidos en el Hospital Cayetano Heredia en el Periodo de Junio 2018 – Junio 2019 con diagnóstico de Bronquiectasias no fibrosis quística que obtengan un puntaje en el Sistema de puntuación de la escala multidimensional E-FACED de 7 a 9 puntos, posteriormente se procederá a estudiar el cultivo de secreciones (especificando esputo o aspirado traqueal, así como antibioticoterapia previa si fuese el caso), para así identificar el crecimiento de gérmenes en dichas secreciones y el patrón de resistencia. Se utilizará una ficha de recolección de datos elaborada para este estudio que nos permitirá conocer datos generales del paciente así como de los cultivos. Para el procesamiento y análisis estadístico de los datos se utilizará el programa estadístico STATA (software en econometría y estadística), y se empleará un análisis univariado, en el cual se busca estimar puntualmente los parámetros poblacionales a estudiar.

**Palabras clave: bronquiectasia, exacerbación, farmacorresistencia**

## 3. INTRODUCCIÓN

Uno de los primeros estudios a gran escala para determinar la incidencia de bronquiectasias se llevó a cabo en 1953. Los autores examinaron la población de Bedford, una ciudad del Reino Unido, e identificaron una incidencia de bronquiectasias de 1,3 por cada 1.000 personas. (1) A pesar de que la prevalencia real de las bronquiectasias es desconocida, se estima que se sitúa entre 42-566 casos por cada 100.000 habitantes, siendo mayor en mujeres y en ancianos, si bien se admite un importante infradiagnóstico. Actualmente, asistimos a un aumento importante en el número de casos diagnosticados de bronquiectasias, posiblemente debido a la creciente longevidad de la población, a la cronicidad de las enfermedades generadoras, a su recientemente estudiada asociación con otras entidades muy prevalentes (como el asma o la EPOC) y, sobre todo, al uso generalizado de las técnicas de imagen que confirman su diagnóstico. (2) En estudios realizados en nuestro país, se demostró a las bronquiectasias como segunda causa de hemoptisis masiva (29.88%) por detrás de la tuberculosis activa, y ocasionando en su mayoría cuadros moderados de hemoptisis (27.09%). A su vez, se demostró que la tendencia de las bronquiectasias en relación a la hemoptisis ha incrementado en frecuencia durante la última década en un 10,46%. (3)

Las bronquiectasias no debidas a fibrosis quística son, en frecuencia, la tercera enfermedad inflamatoria crónica de la vía aérea, después del asma y de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), y están en estrecha relación con ambas. Se definen las BQ como una enfermedad bronquial inflamatoria crónica con dilatación irreversible de la luz bronquial que puede producirse por diferentes causas. Clínicamente suelen presentarse con tos y expectoración crónica, así como con agudizaciones recurrentes de perfil infeccioso. (4) Una de las primeras hipótesis publicadas para explicar el proceso de inflamación en las bronquiectasias fue propuesta por Cole y cols. en 1986, el cual plantea

la existencia de un círculo vicioso tras la aparición de un evento inicial, como puede ser la infección o afectación genética primaria, que compromete el mecanismo de aclaramiento mucociliar. (5) Los primeros estudios demostraron que la inflamación de la vía aérea en pacientes con bronquiectasias se encuentra dominada por los neutrófilos y por altas concentraciones de moléculas quimio-atractivas por ellos sintetizadas, como la IL-8 (CXCL-8) y leucotrienos B4 (LTB4). (6)

Las bronquiectasias pueden estar producidas por un gran número de causas diferentes, tanto pulmonares como sistémicas. La frecuencia relativa de estas etiologías depende de la zona geográfica en la que se estudie, de las características propias del paciente y del lugar de control. En la mayoría de las series las formas postinfecciosas son las más frecuentes. Se considera que un porcentaje importante podría ser debido a déficits inmunológicos selectivos, reflujo gastroesofágico, infecciones no referidas por el paciente u otras enfermedades de la vía aérea como la EPOC o el asma. (7)

Los microorganismos más frecuentemente aislados en pacientes con bronquiectasias no debidas a fibrosis quística son *Haemophilus influenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*. Diferentes autores han demostrado la relación entre los aislamientos bacterianos en el LBA o en esputo y el aumento de concentración de diversos marcadores inflamatorios como la IL-8, SLPI (proteasa inhibidora de la secreción de leucocitos). (8) Los microorganismos para colonizar la vía aérea realizan diversas adaptaciones que les permiten evadir los mecanismos inmunológicos del huésped tales como aumentar la adhesión y lesión del epitelio de las vías aéreas, alteración de la capacidad de aclaramiento ciliar o evasión de la fagocitosis, lo que en conjunto perpetúa la inflamación local y el daño tisular. Algunas bacterias pueden desarrollar este mecanismo, entre ellas la *Pseudomonas aeruginosa* es el microorganismo más estudiado. (9)

Debido a la mejora de los métodos microbiológicos, últimamente ha aumentado el aislamiento de enterobacterias, bacilos gram-negativos no fermentadores como *Achromobacter*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Nocardia* spp., hongos (esencialmente *Candida albicans* y *Aspergillus fumigatus*) entre otros; alguno de los cuales puede tener consecuencias clínicas y pronósticas negativas para el paciente (*Mycobacterium abscessus*). (10) El estudio BLESS acerca de las medidas clínicas de la enfermedad en adultos con bronquiectasias no fibrosis quística y su relación con la microbiota de las vías respiratorias composición, identificó mediante técnicas basadas en cultivos microbiológicos y moleculares diversos microorganismos como *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae* (grupo núcleo) y en menor proporción a microorganismos del género *Veillonella*, *Prevotella* y *Neisseria* (grupo satélite). Además se demostró que los microorganismos del grupo núcleo se relacionaban directamente con la disminución del VEF1 y aumento del número de neutrófilos en esputo. Por lo cual se demostró que la microbiota de pacientes adultos con bronquiectasias sin FQ se correlaciona significativamente con los marcadores clínicos de la enfermedad gravedad. (11)

En series descritas por Min Kwang Byun, Joon Chang, Hyung Jung Kim, Seok Hoon Jeong dadas en el Gangnam Severance Hospital en Seoul, Korea en el 2016, se han

demostrado que usando cultivos cuantitativos y secuenciación de rRNA 16S, tanto de esputo como de lavado bronquioalveolar, se identificaron los siguientes microorganismos: Haemophilus influenzae, Pseudomonas aeruginosa, Moraxella catarrhalis, y Prevotella en grupo de pacientes con bronquiectasias no fibrosis quística exacerbadas; a su vez se demostró que las técnicas basadas en cultivos microbiológicos y moleculares no revelaron diferencias significativas en el microbioma pulmonar de pacientes que fueron clínicamente estables y aquellos que experimentaron exacerbación de bronquiectasias. (12)

El propósito de la siguiente investigación es identificar cuáles son los microorganismos presentes más frecuentes en una exacerbación grave de bronquiectasias no fibrosis quística, así como también determinar su patrón de resistencia. Es de suma importancia identificar dichos gérmenes para brindar un correcto tratamiento antibiótico acorde la sensibilidad, evitando así su uso incorrecto, y poder a su vez identificar alguna implicancia respecto al número de exacerbaciones anuales y de días de hospitalización.

#### **4. OBJETIVOS**

##### **OBJETIVO GENERAL:**

- Determinar el patrón de resistencia en cultivo de secreciones en pacientes con exacerbación grave de Bronquiectasias no fibrosis quística en el Hospital Cayetano Heredia. Periodo Junio 2018 – Junio 2019.

##### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- Identificar al germen más frecuente en el cultivo de secreciones en pacientes con exacerbación grave de Bronquiectasias no fibrosis quística en el Hospital Cayetano Heredia. Periodo Junio 2018 – Junio 2019.
- Determinar el número de exacerbaciones anuales según el patrón de resistencia en cultivo de secreciones en pacientes con exacerbación grave de Bronquiectasias no fibrosis quística en el Hospital Cayetano Heredia. Periodo Junio 2018 – Junio 2019.
- Determinar el número de días de hospitalización según el patrón de resistencia en cultivo de secreciones en pacientes con exacerbación grave de Bronquiectasias no fibrosis quística en el Hospital Cayetano Heredia. Periodo Junio 2018 – Junio 2019.

#### **5. MATERIAL Y MÉTODO**

##### **• DISEÑO DEL ESTUDIO:**

Tipo de estudio: Observacional – Descriptivo - Retrospectivo

Metodología: Mediante asignación aleatoria del factor de estudio y/o variables, se pretende describir el agente etiológico más frecuente en las exacerbaciones graves de bronquiectasias no fibrosis quística, así como determinar su patrón de resistencia.

- **POBLACIÓN**

La población son todos los pacientes admitidos al Hospital Cayetano Heredia por exacerbación grave de bronquiectasias no Fibrosis Quística entre Junio 2018 y Junio 2019.

Criterios de Inclusión:

Pacientes con exacerbación grave de Bronquiectasias no Fibrosis Quística.

Pacientes sometidos a cultivo de secreciones (esputo o aspirado traqueal) durante episodio de exacerbación.

Criterios de Exclusión:

Pacientes con exacerbación leve o moderada de Bronquiectasias no Fibrosis Quística.

Pacientes que no acepten formar parte del estudio.

- **MUESTRA**

Toda la población que cumpla con los criterios de inclusión y exclusión.

- **DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES**

Variable	Dimensión	Definición operacional	Indicadores	Categoría de medición	Escala de medición
Paciente	Edad	Número de años vividos por una persona	Años	Años	Nominal
	Género	Conjunto de características propias del hombre y mujer	Masculino	Masculino	
			Femenino	Femenino	
	Bronquiectasias no fibrosis quística	Enfermedad bronquial inflamatoria crónica con dilatación irreversible de la luz bronquial que puede producirse por diversas causas, no asociadas a fibrosis quística	Exacerbación	Leve	Ordinal
				Moderada	
				Severa	
			Etiología	Post Infecciosas	Nominal
				Enfermedad respiratoria crónica	
				Enfermedad sistémicas	
	Causa desconocida				
Otras					

	Exacerbación grave de Bronquiectasias	Incremento sostenido de la gravedad de las características clínicas de la enfermedad	Exacerbación	Exacerbación grave	Nominal
	Hospitalización	Período de tiempo que una persona enferma pasa en un hospital hasta obtener el alta médica	Hospitalización	Días de hospitalización	Nominal
Cultivo de secreción	Microbiología	Proceso microbiológico para la identificación de germen en una secreción o tejido.	Germen aislado	Germen aislado	Nominal
			Patrón de resistencia	Sensible Indeterminado Resistente	Ordinal

- **PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS**

Inicialmente se identificará en el registro de atenciones a los pacientes admitidos durante Junio 2018 – Junio 2019 con el diagnóstico de Bronquiectasias no Fibrosis Quística para valorar el tipo de exacerbación, y así poder incluir a aquellos con exacerbación grave. Posteriormente se revisará historia clínica y exámenes solicitados durante su hospitalización para identificar los parámetros necesarios incluidos en el Sistema de puntuación de la escala multidimensional E-FACED, la cual incluye los siguientes parámetros: exacerbación con ingreso hospitalario (el año previo), FEV1 (% predicho), edad, infección (colonización bronquial por *Pseudomonas Aeruginosa*), extensión radiológica (número de lóbulos) y disnea (escala MRC modificada), cuyo puntaje de 7 a 9 puntos cataloga la exacerbación como grave. Además, se revisará la historia clínica antigua para identificar datos sobre exacerbaciones previas (sobre todo en el último año), así como colonización por *Pseudomonas Aeruginosa* y demás datos generales.

Una vez identificada la población de estudio, se procederá a explicar el motivo e impacto de la investigación, haciendo hincapié en la no revelación de datos personales;

posteriormente se empleará el consentimiento informado, para así incluir al paciente en la presente investigación.

Se buscará identificar mediante la muestra de secreción, especificando si es una muestra de esputo o aspirado traqueal, tomada ya sea al ingreso previo al inicio del tratamiento antibiótico, o posterior al inicio de este, para lo cual se dejará constancia del antibiótico iniciado. Posteriormente, se procederá a verificar el correcto llenado de la hoja de cultivos por parte del Laboratorio de Microbiología, así como el seguimiento respectivo hasta el resultado final.

Con el resultado del patrón de resistencia, se procederá a evaluar la correcta administración de antibiótico brindado, y a su vez identificar si tiene alguna implicancia respecto al número de exacerbaciones o días de hospitalización

- **ASPECTOS ÉTICOS DEL ESTUDIO**

Se solicitará la aprobación por el Comité Institucional de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y del Hospital Cayetano Heredia. En dicho estudio, por ser de tipo retrospectivo y por ende no realizar las espirometrías a los pacientes, no se hará uso del consentimiento informado.

- **PLAN DE ANÁLISIS**

Para el procesamiento y análisis estadístico de los datos se utilizará el programa estadístico STATA (software en econometría y estadística), Se empleará un análisis univariado, en el cual se busca estimar puntualmente los parámetros poblacionales a estudiar, mediante las medidas de tendencia central, las cuales son: media, mediana y moda. Posteriormente se construirá una tabla estadística de una entrada para la identificación del agente etiológico aislado así como su patrón de resistencia; también se utilizarán tablas estadísticas de doble entrada cruzando el patrón de resistencia con el mayor número de exacerbaciones y días de hospitalización debido a exacerbaciones graves de bronquiectasias no fibrosis quística; finalmente se estimará puntualmente y mediante un intervalo de confianza, la proporción poblacional en quienes se aisló algún germen así como su relación respecto al patrón de resistencia.

## **6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Pasteur MC, Bilton D, Hill AT; British Thoracic Society Bronchiectasis non-CF Guideline Group. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. Thorax. 2010; 65(Sup11): i1-58.

2. Seitz AE, Olivier KN, Adjemian J, Holland SM, Prevots R. Trends in bronchiectasis among medicare beneficiaries in the United States, 2000 to 2007. *Chest*. 2012;142:432–9
3. Causas de hemoptisis en pacientes hospitalizados. Carlos Contreras<sup>1</sup> Raquel Castro, 2 Martín Pascacio<sup>2</sup> Oswaldo Jave<sup>3</sup> y Félix Llanos. *Rev Soc Peru Med Interna* 2013; vol 26 (3)
4. De la Rosa D, Martínez-García MA, Oliveira C, Girón R, Máiz L, Prados C. Annual direct medical costs of bronchiectasis treatment: Impact of severity, exacerbations, chronic bronchial colonization and chronic obstructive pulmonary disease coexistence. *Chron Respir Dis*. 2016, pii: 1479972316643698
5. Fuschillo S, De Felice A, Balzano G. Mucosal inflammation in idiopathic bronchiectasis: cellular and molecular mechanisms. *Eur Respir J*. 2008; 31: 396-406.
6. Watt AP, Brown V, Courtney J, et al. Neutrophil apoptosis, proinflammatory mediators and cell counts in bronchiectasis. *Thorax*. 2004; 59: 231-6.
7. Oliveira C, Padilla A, Martínez-García MÁ, de la Rosa D, Girón RM, Vendrell M, et al. Etiology of bronchiectasis in a cohort of 2047 patients. An analysis of the Spanish Historical Bronchiectasis Registry. *Arch Bronconeumol*. 2017;53:366–74
8. Hill AT, Campbell EJ, Hill SL, et al. Association between airway bacterial load and markers of airway inflammation in patients with stable chronic bronchitis. *Am J Med*. 2000; 109: 288-95
9. Asad S, Opal S. Bench-to-bedside review: Quorum sensing and the role of cell-to-cell communication during invasive bacterial infection. *Crit Care*. 2008; 12: 236.
10. Van de Ven AA, Van Montfrans JM, Terheggen-Lagro SW, Beek FJ, Hoytema van Konijnenburg DP, Kessels OA, de Jong PA. A CT scan score for the assessment of lung disease in children with common variable immunodeficiency disorders. *Chest*. 2010; 138: 371-9.
11. Clinical measures of disease in adult non-CF bronchiectasis correlate with airway microbiota composition. Geraint B Rogers, Christopher J van der Gast, Leah Cuthbertson, Serena K Thomson, Kenneth D Bruce, Megan L Martin, David J Serisier Rogers GB, et al. *Thorax* 2013;68:731–737. doi:10.1136/thoraxjnl-2012-203105
12. Differences of lung microbiome in patients with clinically stable and exacerbated bronchiectasis. Min Kwang Byun, Joon Chang, Hyung Jung Kim, Seok Hoon Jeong. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183553> August 22, 2017



## 7. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

De tipo autofinanciado.

Ítem	Servicio	Costo/Unidad	Cantidad	Costo total
1	Movilidad	s./3.00	60	s./ 180.00
2	Refrigerio	s./8.00	60	s./ 480.00
3	Fotostáticas	s./0.05	200	s./ 10.00
			TOTAL	s./ 670.00

Ítem	Material	Costo/Unidad	Cantidad	Costo total
1	Papel	s./ 13.00	01 paquete	s./ 13.00
2	Tinta	s./120.00	1	s./ 120.00
3	Folders manila	s./ 0.70	10	s./ 7.00
4	Lapiceros	s./2.50	10	s./ 25.00
			TOTAL	s./165.00

Ítem	Equipos	Propiedad del autor
1	Laptop	

Actividades	PERIODO 2018							PERIODO 2019					
	JUN	JUL	AG O	SET	OC T	NOV	DIC	EN E	FE B	MAR	AB R	MAY	JU N
Diseño y aprobación del proyecto.	■												
Recolección de la información.				■									
Digitación de información.										■			
Procesamiento de información.										■			
Análisis de información											■		
Elaboración del informe final												■	
Presentación del informe final y sustentación													■

## FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

**Patrón de resistencia en cultivo de secreciones en pacientes con exacerbación grave de Bronquiectasias no fibrosis quística en el Hospital Cayetano Heredia. Periodo Junio 2018 – Junio 2019.**

### I. Datos generales:

#### HISTORIA CLÍNICA:

1. Edad: ..... años
2. Género: M F
3. Etiología de bronquiectasias: .....
4. N° exacerbaciones anuales: .....
5. N° días de hospitalizaciones: .....
6. Uso de antibiótico previo: .....
7. Servicio de procedencia: .....

### II. Datos del cultivo

8. Tipo de muestra: .....
9. Germen aislado: .....
10. Recuento de colonias: .....
11. Patrón de resistencia:  
    SENSIBLE: .....
- INDETERMINADO: .....
- RESISTENTE: .....