



Revista Argentina de Microbiología

ISSN: 0325-7541

ram@aam.org.ar

Asociación Argentina de Microbiología
Argentina

Prieto, Claudia I.; Palau, María J.; Martina, Pablo; Achiary, Carlos; Achiary, Andrés;
Bettioli, Marisa; Montanaro, Patricia; Cazzola, María L.; Leguizamón, Mariana; Massillo,
Cintia; Figoli, Cecilia; Valeiras, Brenda; Perez, Silvia; Rentería, Fernando; Diez, Graciela;
Yantorno, Osvaldo M.; Bosch, Alejandra

Cystic Fibrosis Cloud database: Un sistema informático para el almacenamiento y manejo
de datos clínicos y microbiológicos del paciente con fibrosis quística
Revista Argentina de Microbiología, vol. 48, núm. 1, 2016, pp. 27-37
Asociación Argentina de Microbiología
Buenos Aires, Argentina

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=213045299005>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto



ORIGINAL

Cystic Fibrosis Cloud database: Un sistema informático para el almacenamiento y manejo de datos clínicos y microbiológicos del paciente con fibrosis quística



Claudia I. Prieto^a, María J. Palau^b, Pablo Martina^a, Carlos Achiary^c,
Andrés Achiary^c, Marisa Bettiol^b, Patricia Montanaro^d, María L. Cazzola^e,
Mariana Leguizamón^a, Cintia Massillo^a, Cecilia Figoli^a, Brenda Valeiras^a,
Silvia Perez^e, Fernando Rentería^f, Graciela Diez^f, Osvaldo M. Yantorno^a
y Alejandra Bosch^{a,*}

^a CINDEFI, CONICET-CCT La Plata, Centro de Biotecnología Aplicada, Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Buenos Aires, Argentina

^b Sala de Microbiología, Hospital de Niños «Sor María Ludovica», La Plata, Buenos Aires, Argentina

^c Infocom S.A., Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

^d Hospital Santísima Trinidad de Córdoba, Córdoba, Argentina

^e Sala de Bacteriología, Hospital HIGA, La Plata, Buenos Aires, Argentina

^f Servicio de Neumonología, Hospital de Niños «Sor María Ludovica», La Plata, Buenos Aires, Argentina

Recibido el 4 de mayo de 2015; aceptado el 22 de noviembre de 2015

Disponible en Internet el 17 de febrero de 2016

PALABRAS CLAVE

Fibrosis quística;
Base de datos;
Visualización de
datos;
Patógenos
respiratorios;
Monitorización de
pacientes

Resumen El manejo clínico y epidemiológico de los pacientes con fibrosis quística (FQ) con exacerbaciones pulmonares agudas o infecciones pulmonares crónicas demanda una actualización permanente de procedimientos médicos y microbiológicos, estos se asocian con la constante evolución de los agentes patógenos durante la colonización de su hospedador. Para poder monitorear la dinámica de estos procesos es fundamental disponer de sistemas expertos que permitan almacenar, extraer y utilizar la información generada a partir de estudios realizados sobre el paciente y los microorganismos aislados de aquel. En este trabajo hemos diseñado y desarrollado una base de datos *on-line* basada en un sistema informático que permite el almacenamiento, el manejo y la visualización de la información proveniente de estudios clínicos y de análisis microbiológicos de bacterias obtenidas del tracto respiratorio del paciente con FQ. Este sistema informático fue designado como *Cystic Fibrosis Cloud database* (CFC *database*) y está disponible en el sitio <http://servoy.infocomsa.com/cfc.database>. Está compuesto por una base de datos principal y una interfaz *on-line*, la cual emplea la arquitectura de productos Servoy basada en tecnología Java. Si bien el sistema CFC *database* puede ser implementado

* Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: bosch.ale@gmail.com, bosch@quimica.unlp.edu.ar (A. Bosch).

KEYWORDS

Cystic fibrosis;
Database;
Data visualization;
Respiratory
pathogens;
Patient Monitoring

como un programa local de uso privado en los centros de asistencia a pacientes con FQ, admite también la posibilidad de ser empleado, actualizado y compartido por diferentes usuarios, quienes pueden acceder a la información almacenada de manera ordenada, práctica y segura. La implementación del CFC *database* podría tener un gran impacto en la monitorización de las infecciones respiratorias, la prevención de exacerbaciones, la detección de organismos emergentes y la adecuación de las estrategias de control de infecciones pulmonares en pacientes con FQ.

© 2015 Asociación Argentina de Microbiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Cystic Fibrosis Cloud database: An information system for storage and management of clinical and microbiological data of cystic fibrosis patients

Abstract The epidemiological and clinical management of cystic fibrosis (CF) patients suffering from acute pulmonary exacerbations or chronic lung infections demands continuous updating of medical and microbiological processes associated with the constant evolution of pathogens during host colonization. In order to monitor the dynamics of these processes, it is essential to have expert systems capable of storing and subsequently extracting the information generated from different studies of the patients and microorganisms isolated from them. In this work we have designed and developed an on-line database based on an information system that allows to store, manage and visualize data from clinical studies and microbiological analysis of bacteria obtained from the respiratory tract of patients suffering from cystic fibrosis. The information system, named Cystic Fibrosis Cloud database is available on the http://servoy.infocomsa.com/cfc_database site and is composed of a main database and a web-based interface, which uses Servoy's product architecture based on Java technology. Although the CFC database system can be implemented as a local program for private use in CF centers, it can also be used, updated and shared by different users who can access the stored information in a systematic, practical and safe manner. The implementation of the CFC database could have a significant impact on the monitoring of respiratory infections, the prevention of exacerbations, the detection of emerging organisms, and the adequacy of control strategies for lung infections in CF patients.

© 2015 Asociación Argentina de Microbiología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad autosómica recesiva causada por la presencia de mutaciones en el gen que codifica la proteína reguladora de conductancia transmembrana de la FQ (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*)^{8,15,30,33}. La expresión defectuosa de esta proteína conduce a una deshidratación de las secreciones en las mucosas y a la producción de un moco anómalo y espeso, especialmente en pulmones, páncreas, intestino e hígado, y a altos niveles de cloruros en la secreción de las glándulas sudoríparas. Los rasgos distintivos de la enfermedad son las alteraciones nutricionales (retardo en el crecimiento, dificultad de ganar peso y altura), síntomas gastrointestinales (diarrea crónica por insuficiencia pancreática exocrina) y una afección pulmonar crónica caracterizada por un círculo vicioso de inflamación e infección.

Las alteraciones del sistema respiratorio determinan la predisposición de los pacientes con FQ a ser colonizados en su tracto broncopulmonar por diversos tipos de microorganismos, lo cual resulta la principal causa de morbilidad y mortalidad. Si bien los principales patógenos bacterianos reportados son *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus*

aureus y *Haemophilus influenzae*, otros patógenos oportunistas, como organismos del complejo *Burkholderia cepacia* (CBC), *Burkholderia gladioli*, *Stenotrophomonas maltophilia* y especies de *Achromobacter*, *Ralstonia*, *Pandoraea* y *Acinetobacter*, además de micobacterias atípicas, también se consideran patógenos emergentes problemáticos^{11,39}.

Dada la afectación multisistémica que presentan, los pacientes con FQ necesitan ser asistidos en centros hospitalarios que cuenten con equipos multidisciplinarios constituidos por neumonólogos, kinesiólogos, nutricionistas, gastroenterólogos, bioquímicos, trabajadores sociales, psicoterapeutas y genetistas. El diagnóstico de la enfermedad debe ser temprano, en tanto que las evaluaciones clínicas y los exámenes complementarios deben ser frecuentes.

En las infecciones pulmonares, que mayoritariamente se convierten en crónicas, los microorganismos que colonizan el tracto respiratorio del hospedador pueden llegar a persistir varias décadas superando las presiones del entorno a través de diferentes estrategias de adaptación, tales como la diversificación y la formación de *biofilm*^{5,13,16,25}.

A nivel internacional, se han desarrollado sistemas de información para el almacenamiento y la gestión de datos de epidemiología molecular de patógenos asociados a

enfermedades infecciosas en general¹. Particularmente en FQ, uno de los registros más difundidos es el Registro de Pacientes de la Sociedad Europea de Fibrosis Quística (*Patient Registry* [ECFS])⁹. En nuestro país, la Sociedad Argentina de Pediatría y el Ministerio de Salud de la Nación han reconocido la importancia de relevar datos epidemiológicos de los distintos centros de atención para pacientes con diagnóstico de FQ de todo el país. En este sentido, desde el año 2006 se dispone del Registro Nacional de Fibrosis Quística (RENAFQ)³². Del mismo modo surgió recientemente el Registro de Fibrosis Quística de la Provincia de Buenos Aires³¹, el cual permite analizar y comparar distintos tratamientos, desarrollar nuevas políticas acordes con los adelantos obtenidos a nivel local e internacional y, fundamentalmente, sumar esfuerzos tendientes a incrementar la sobrevida y la calidad de vida de los pacientes con FQ.

El ordenamiento y la utilización sistemática de la información recopilada, tanto la surgida de los pacientes como de los patógenos aislados, resulta una tarea muy compleja pero fundamental para llevar a cabo diferentes tipos de estudios. Si bien los métodos y las herramientas que se han empleado tradicionalmente para la recolección y la visualización de datos biológicos han mejorado en forma considerable en los últimos años, estos no resultan todavía del todo satisfactorios cuando la cantidad de información que se genera y se desea almacenar es muy grande, lo que hace que el usuario pueda sentirse superado por aquella.

Tradicionalmente, en los centros de salud y atención del paciente con FQ, el conjunto de datos colectados por los diferentes laboratorios o salas ha sido manejado a través de ficheros o tablas tipo Excel. Sin embargo, estos sistemas muestran limitaciones importantes en la capacidad de almacenamiento y recuperación de la información global. En consecuencia, existe en el sector de la salud pública una fuerte necesidad de poder contar con sistemas informáticos avanzados, que permitan gestionar una gran cantidad de datos provenientes de diferentes fuentes. En este sentido, hasta el presente no se dispone de un sistema informático que permita almacenar y gestionar tanto los datos clínicos como los epidemiológicos de la microbiota pulmonar de los pacientes con FQ. Un sistema de estas características permitiría al equipo médico recopilar información proveniente de las distintas especialidades y tener, a requerimiento y mediante una consulta a la biblioteca de datos disponibles, una visión global del estado y la evolución de la enfermedad, así como de las características de los microorganismos asociados a las infecciones pulmonares de los pacientes.

El objetivo del presente trabajo fue desarrollar un sistema informático basado en la web que permita almacenar, clasificar, visualizar y correlacionar información proveniente tanto de la clínica del paciente con FQ como de la microbiota de sus secreciones respiratorias. El sistema *Cystic Fibrosis Cloud database* (CFC database) desarrollado representa una herramienta informática que les permitirá a los profesionales de la salud monitorear la información clínica recopilada de pacientes con FQ y de los patógenos responsables de las infecciones respiratorias (agudas o crónicas), así como determinar, en función de la información disponible, la evolución de la interacción patógeno-hospedador. Este sistema podría tener un gran impacto en la prevención de las exacerbaciones, la detección de organismos emergentes y la

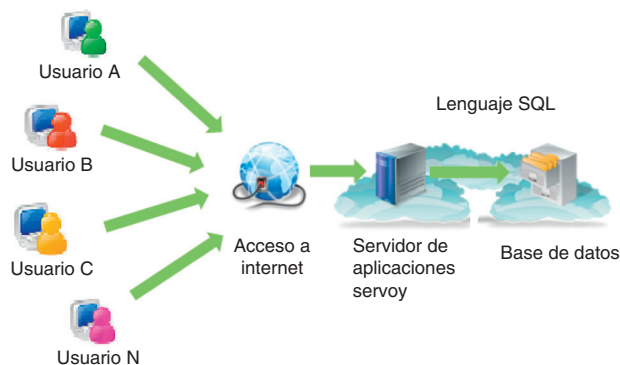


Figura 1 Componentes del sistema *Cystic Fibrosis Cloud database*. El sistema está implementado en «la nube» en un servidor de aplicaciones Servoy que opera con sistema operativo Linux; contiene una plataforma que permite integrar en una base de datos varias fuentes de información y hacerlas accesibles a los usuarios vía web.

adecuación de las estrategias de control de infecciones en pacientes con FQ.

Materiales y métodos

Implementación del sistema CFC database

El sistema CFC database consiste en un conjunto de elementos interconectados bajo ciertas reglas, que tiene como objetivo el registro, el almacenamiento, el procesamiento y la presentación de diferentes tipos de datos obtenidos en el marco de la patología del paciente con FQ. Este sistema está implementado en la «nube» en un servidor de aplicaciones Servoy³⁵ con sistema operativo Linux, el cual contiene una plataforma que permite integrar en una base de datos varias fuentes de información y hacerlas accesibles al usuario vía web (fig. 1).

Diseño de la base de datos

El diseño de la presente base de datos tuvo en cuenta la totalidad del flujo de información que se genera desde el momento en que un paciente con FQ ingresa a un servicio hospitalario. La base desarrollada permite el almacenamiento de datos que se generan incluidas las causas del ingreso del paciente al centro asistencial, los síntomas y su estado clínico general (antropometría, grado de afectación). Luego admite el registro de los estudios generales y de las pruebas de función pulmonar que se le practican, de los análisis microbiológicos realizados en muestras respiratorias y de los resultados de la identificación y la caracterización fenotípica y/o molecular de los patógenos aislados, los cuales determinan el tratamiento que se debe implementar. Teniendo en cuenta las diferentes fuentes de generación de datos, en este flujo de información se establecieron 4 módulos conceptuales alrededor de los cuales se organizó el esquema de la base de datos: «Unidad asistencial/hospital», «Paciente/estudios clínicos», «Muestras» y «Ensayos microbiológicos» (tabla 1). En el diseño estructural de la base se habilitó, para el caso de

Tabla 1 Descripción de los módulos conceptuales de la *Cystic Fibrosis Cloud database*

Módulo conceptual	Información
Unidad asistencial/hospital Paciente/estudios clínicos	Ubicación geográfica: país, ciudad, región Datos personales Diagnóstico: FQ, diabetes, infección urinaria, septicemia, traumatismo/infección, neumonía, cardiopatía Diagnóstico FQ: pesquisa neonatal FQ, prueba del sudor, estudio molecular de mutaciones de FQ Parámetros clínicos: altura, percentil de IMC, percentil peso/edad, puntaje Z peso/edad, percentil talla/edad, puntaje Z talla/edad, número de exacerbaciones, edad, puntaje Z de IMC, % VEF ₁ , número de internaciones
Muestras	Tipo de muestra FQ: esputo, aspirado nasofaríngeo, aguas, lavado broncoalveolar, aislamiento clínico, hisopo tosido, orina, líquido ecografía, sangre, desinfectante, otro Características: límpida, turbia, incolora, moco espeso, moco seco, líquido salivoso, líquido amarillo, otro Destino: laboratorio de bacteriología, laboratorios externos, centros de investigación Muestras ambientales y no FQ
Ensayos microbiológicos	Análisis morfológicos: características de las colonias, movilidad Pruebas bioquímicas clásicas, estudios fenotípicos (resistencia a antibióticos, factores de virulencia (hemólisis, proteólisis, formación de <i>biofilm</i>), tasa de mutación, estudios espectroscópicos Estudios moleculares para bacterias del CBC: PCR <i>recA</i> , PCR <i>recA</i> -RFLP Hae III, PCR <i>gyrB</i> , PCR <i>gyrB</i> -RFLP Hae III, PCR <i>lepA</i> , PCR <i>phaC</i> , PCR <i>trpB</i> , PCR <i>gltB</i> , PCR <i>atpD</i> , MSLT, secuenciación. Estudios moleculares para <i>Pseudomonas</i> : PCR <i>oprF</i> , PCR <i>oprF</i> -RFLP Hae III <i>Pseudomonas</i> Resultados: identificación bioquímica, interpretación antibiograma, perfiles de patrones de ADN, imágenes de geles de ADN, secuencia de genes, nivel de hipermutación

los datos microbiológicos, la posibilidad de ingresar resultados de estudios de bacterias recuperadas de pacientes sin FQ y de muestras ambientales.

El desarrollo del sistema CFC *database* se implementó sobre una base de datos relacional PostgreSQL, que permite establecer interconexiones (relaciones) entre los datos almacenados en las tablas, y a través de dichas conexiones, permite relacionar los datos de las diferentes tablas. PostgreSQL es un *software* de código abierto²⁹, el cual constituye una base de datos ampliamente empleada en diferentes ámbitos. El modelo relacional de tablas empleado opera con índices que facilitan el acceso a la información, donde las filas de las tablas constituyen los registros y las columnas los atributos. El diagrama entidad-relación mostrado en la figura 2 indica las entidades definidas de la base de datos y sus relaciones. Este diagrama permite tener una visión global de la información, que es posible almacenar en la base de datos. La figura 3 representa un diagrama extendido de dichas entidades y sus atributos. Ambas representaciones fueron obtenidas empleando el programa Aqua Data Studio 14.0. La descripción detallada de cada entidad, sus restricciones y los procedimientos para llevar a cabo la carga de datos en el sistema CFC *database* se detallan en el Manual de procedimientos que se adjunta como material suplementario.

Arquitectura del sistema CFC *database*

El sistema CFC *database* fue implementado en «la nube», en un servidor de aplicaciones Servoy, el cual accede a una

base de datos PostgreSQL (descrita en la sección anterior) que permite su accesibilidad para distintos usuarios vía web en el sitio http://servoy.infocomsa.com/cfc_database. La plataforma Servoy, que opera con sistema operativo Linux, permite realizar un enlace automático con la base de datos. La línea de productos Servoy aquí implementados, basados en tecnología Java, proporciona un ambiente de desarrollo rápido de aplicaciones, que permite trabajar con una altísima productividad en el desarrollo y mantenimiento de aplicaciones con el concepto *rapid application development environment* (RADE). Servoy posee una gran biblioteca de procedimientos y herramientas o *plugins* integrados, que permiten a modelos predefinidos ser altamente accesibles y fáciles de usar, y confieren una poderosa funcionalidad para implementar sistemas de flujo de trabajo. Estos productos poseen la ventaja adicional de que el contenido de la interfaz queda grabado en tablas de internacionalización, las cuales permiten la generación de una traducción de la base al idioma deseado en forma automática^{21,23,29,35}.

El sistema CFC *database* utiliza como lenguaje de interacción entre la aplicación y la base de datos el lenguaje *structured query language* (SQL), considerado el estándar para el acceso a bases de datos relacionales. El conjunto de herramientas que conforman la arquitectura del sistema CFC *database* (la base de datos, su implementación y distribución entre los usuarios) han sido seleccionadas por su gran fiabilidad y flexibilidad para funcionar bajo diferentes ambientes, ya que el servidor Servoy puede ejecutarse en PC o servidores con cualquier sistema operativo Unix, Linux o Windows, así como con diferentes navegadores web (Chrome, Firefox, Internet Explorer, etc.).

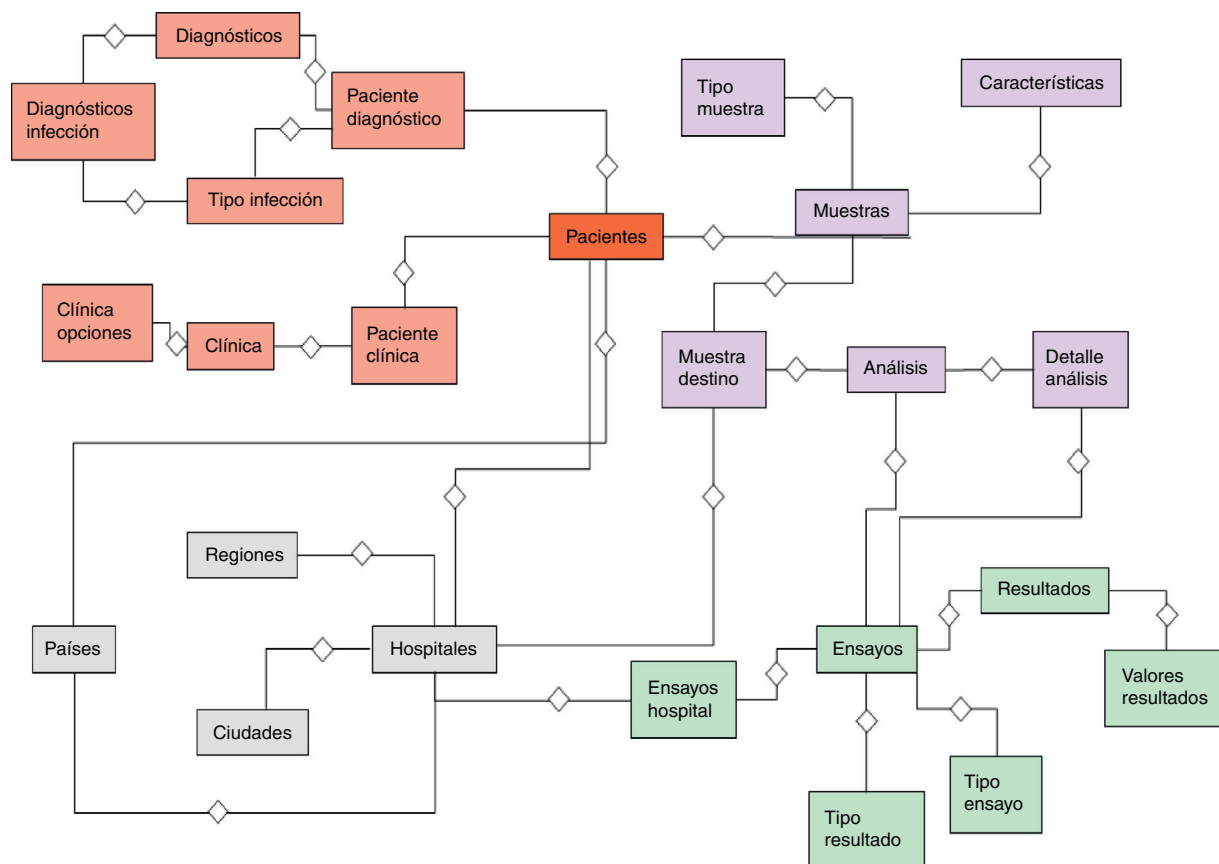


Figura 2 Esquema entidad-relación de la base de datos. Los recuadros representan las entidades y las líneas y rombos sus relaciones. Las entidades están agrupadas por colores diferentes, indicando los 4 módulos conceptuales.

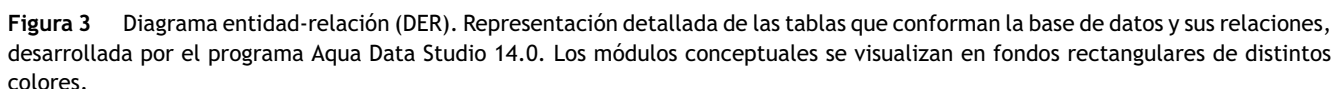
Validación del sistema CFC database

A fin de evaluar la consistencia de la arquitectura de la base de datos y el funcionamiento global del sistema se llevaron a cabo ensayos de validación. Este proceso consistió en verificar si datos clínicos y microbiológicos de pacientes con FQ eran correctamente almacenados y filtrados en el sistema CFC database. Se comprobó que para cada uno de los campos establecidos se cumplieran las consignas establecidas previamente para el registro de datos, tal como se explica en el Manual de procedimientos (material suplementario S1). Se analizaron potenciales problemas que podrían surgir en el ingreso de los datos, para lo cual se generó un sistema de alerta (frente a una carga errónea de datos este advierte al usuario que se está realizando la carga de manera incorrecta).

La validación del sistema CFC database se realizó empleando datos provenientes de 350 poblaciones microbianas diferentes, ambientales o recuperadas de pacientes con FQ o sin ella, que fueron analizadas con anterioridad en los laboratorios y centros de atención participantes de este trabajo^{19,20,22,38}, y con la información clínica obtenida de 124 pacientes con FQ asistidos en el Servicio de Neumología del Hospital de Niños «Sor María Ludovica», Centro de Referencia Provincial en Fibrosis Quística de La Plata.

Accesibilidad, seguridad y respaldo de los datos almacenados

El sistema informático CFC database es un *software* de código abierto, distribuido bajo los términos de la licencia pública general de GNU (GNU GPL, licencia libre, de copia permitida para *software*). Constituye un sistema de alta seguridad tanto desde el punto de vista del ingreso o acceso a la base de datos, como del resguardo de la información almacenada. Un primer nivel de seguridad implementado en este *software* es la identificación del usuario para iniciar cada sesión. El usuario debe identificarse con un nombre de usuario y una contraseña (fig. 4 A). Un segundo nivel de seguridad está representado por un comando de cierre de sesión implementado en la interfaz, el cual después de cierto tiempo de inactividad (determinado de acuerdo con el criterio del usuario), ante una señal de alerta el sistema cierra automáticamente la sesión obligando al usuario a identificarse nuevamente. Un tercer nivel de seguridad lo ofrece un esquema de base de datos secundario, al cual tiene acceso exclusivamente el administrador del sistema, que registra y almacena la información acerca de quién realiza operaciones de inserción, exclusión o actualización de la base de datos, y de dónde y en qué momento esto sucede.



El sistema CFC *database* cuenta con un nivel de seguridad en lo que atañe al respaldo de los datos almacenados, ya que el administrador local del sistema actualiza diariamente una copia de seguridad de la base de datos de cada usuario.

A lo largo de más de 10 años de trabajo conjunto entre hospitales, centros de atención a pacientes con FQ y laboratorios de investigación, hemos observado la necesidad de contar

La interacción patógeno-hospedador en FQ plantea constantes desafíos, no solo desde la perspectiva epidemiológica, sino también dada la continua evolución microbiana, que impone una permanente vigilancia y monitorización de la evolución del paciente ante determinado tratamiento. Una estrategia clave para mejorar los resultados en esta área, que es en esencia dinámica, es lograr mantener actualizada la información sobre la magnitud y las tendencias de los problemas, a fin de poder conectarlos con el seguimiento del efecto de los tratamientos antimicrobianos³⁴. El registro de los pacientes, con actualizaciones periódicas y evaluación frecuente de los resultados individuales y del conjunto de los pacientes afectados, ha demostrado ser una contribución muy importante para optimizar su pronóstico³². En este sentido, es imprescindible procurar obtener beneficios del análisis de la información generada desde el ingreso hasta el egreso de los pacientes de los servicios asistenciales. Las acciones que se tomen sobre la base de la vigilancia dependerán de la cobertura de la compilación y del análisis de los datos disponibles. Si bien los registros de pacientes disponibles en nuestro país recopilan cierta información de

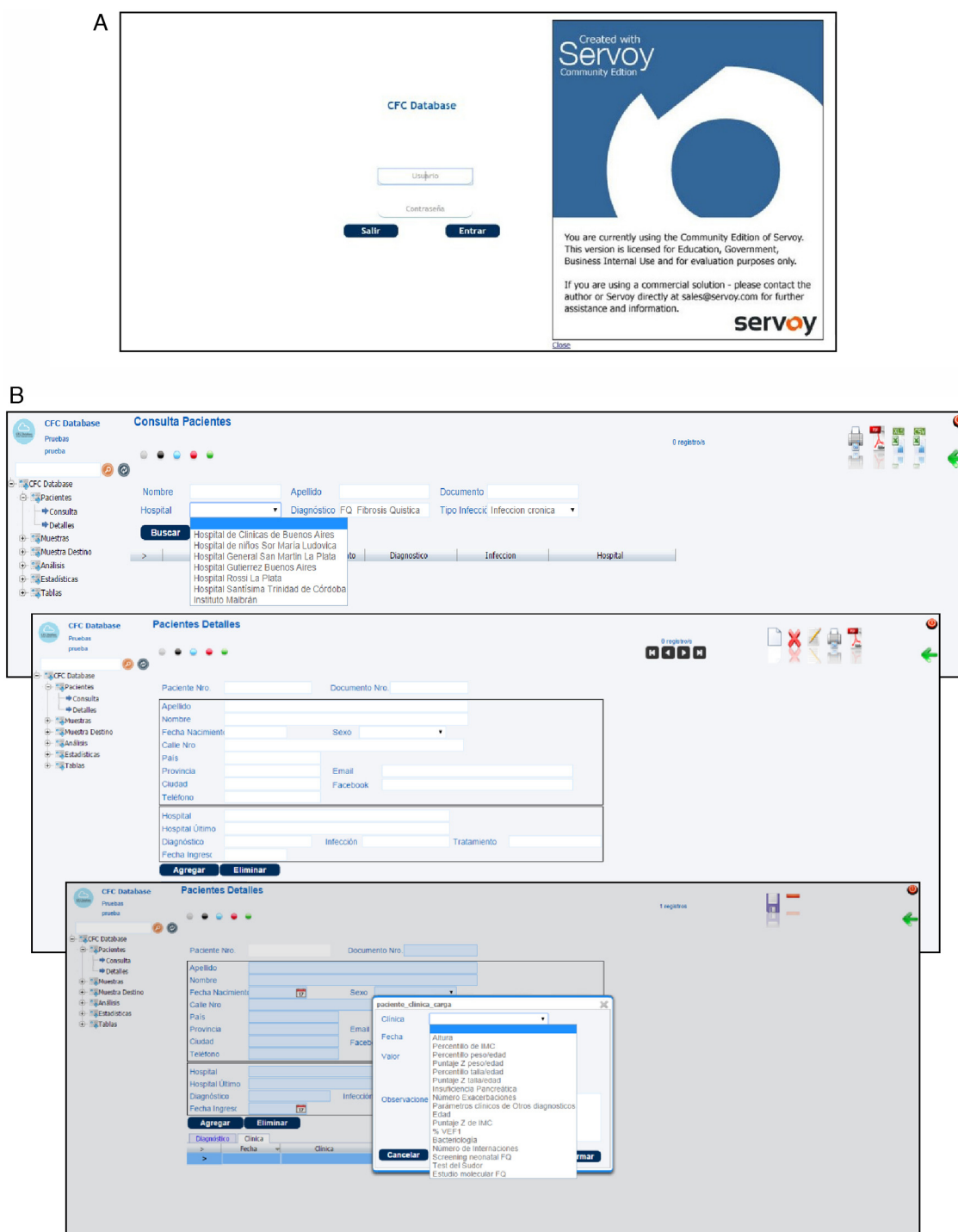


Figura 4 Capturas de pantalla del sistema CFC database. A) Página principal de inicio. B) Almacenamiento de la información.

cada paciente (como edad, localización geográfica, origen genético de la enfermedad, etc.), no se dispone hasta el presente de una base de datos que almacene, interconecte y correlacione datos de la clínica del paciente con los colonizadores microbianos, en particular con los responsables de infecciones pulmonares crónicas.

El sistema informático CFC database, constituido por una base de datos principal y una interfaz basada en la web, es una herramienta sumamente versátil, de fácil accesibilidad, que permite almacenar, clasificar, visualizar y

correlacionar la información proveniente tanto de la clínica del paciente con FQ como de la microbiota pulmonar. Para acceder al sistema solo hace falta contar con una PC estándar, conexión a Internet y ser un usuario autorizado con una clave de ingreso. Al ingresar al sistema, el operador encontrará una pantalla que le ofrece, a su izquierda, un menú de opciones: «Pacientes», «Muestras», «Muestras destino», «Análisis», «Estadísticas» y «Tablas». Los diferentes tipos de datos pueden ser cargados en la base siguiendo el flujo de información mencionado en la sección de metodología,

incorporando los datos del centro asistencial, los personales del paciente, el estado clínico general, los estudios clínicos realizados, los análisis microbiológicos de muestras respiratorias efectuados y los ensayos de identificación, caracterización fenotípica y molecular de los patógenos aislados (fig. 4 B). Sin embargo, el almacenamiento de esta información puede realizarse también de manera aleatoria (véase el procedimiento de carga de datos en el Manual para el uso de la CFC *database*, material suplementario S1).

Una vez realizada la carga de los datos, el sistema permite realizar consultas de datos particulares (fig. 5 A). Estas pueden hacerse a través de los diferentes campos: pacientes, diagnóstico, tipo de microorganismo, tipo de muestra, tipo de ensayo, resistencia a antimicrobianos, características genéticas, fenotípicas, etc. Finalmente, con los datos almacenados en los diferentes campos es posible realizar análisis estadísticos y obtener gráficas, diagramas de barras, etc. (fig. 5 B).

El diseño, la arquitectura, la organización y la validación del sistema CFC *database* se llevaron cabo teniendo en cuenta la información recopilada de la clínica y los estudios de la microbiota del tracto respiratorio de pacientes con FQ que asistieron a diferentes hospitales y centros de asistencia públicos locales durante un período de 11 años (2004-2014).

En relación con la microbiota analizada, si bien *P. aeruginosa* ha sido el patógeno oportunista gram negativo más importante recuperado de las vías aéreas de pacientes locales, tal como se ha reportado previamente^{19,20,22}, las bacterias pertenecientes al CBC constituyen agentes infecciosos de alta incidencia a nivel regional. Estas bacterias pueden transmitirse fácilmente entre pacientes¹⁷, son multirresistentes a los antimicrobianos²⁶ y, en algunos casos, su presencia produce una neumonía necrosante, con marcada reducción en la expectativa de vida del paciente³⁷.

Desde 2004, año en que se detectó un brote regional de estas bacterias, la incidencia de estos organismos creció significativamente y se recuperaron diferentes especies del CBC no solo de pacientes con FQ, sino también de pacientes sin FQ y de muestras ambientales^{19,20}. Asimismo, estos estudios epidemiológicos demostraron que de las 18 especies actualmente descritas para el CBC, *B. contaminans* era la de mayor incidencia local¹⁹. Estos antecedentes epidemiológicos locales fueron tenidos en cuenta para el desarrollo de la arquitectura del sistema CFC *database*. En este sentido, en el módulo conceptual «Análisis» se consideró la posibilidad de incorporar estudios bioquímicos, fenotípicos y moleculares de identificación microbiana avalados a nivel mundial y aceptados por las pautas de prevención y control de FQ, para caracterizar y discriminar la microbiota pulmonar del paciente con FQ^{3,6,14,34,40}.

Como se indica en la tabla 1, el módulo conceptual «Análisis» considera también la información fenotípica que habitualmente se obtiene de los análisis de rutina hospitalaria —que permiten discriminar los organismos del CBC de los bacilos gram negativos multirresistentes conocidos como *cepacia-like*— y las pruebas de resistencia a antimicrobianos avaladas por el CLSI²⁴. Del mismo modo, es posible incorporar datos provenientes de estudios de secuenciación de los genes *recA* y *gyrB*, de detección de *cblA*, *B. cepacia* *epidemic strain marker* (BCESM), así como las secuencias y los resultados de tipificación obtenidos mediante el empleo del sistema de identificación denominado *multilocus sequence*

typing (MLST)⁴ para organismos del CBC, y los resultados de secuenciación y caracterización del gen *oprF* para la identificación y la caracterización de *Pseudomonas* spp. En relación con los estudios de biología molecular, la base de datos permite la incorporación de diferentes resultados, por ejemplo, permite la importación de secuencias de genes obtenidas de las bases de datos (MLST *database* o GenBank) o de imágenes digitales obtenidas de fotografías de geles de agarosa (fig. 5 C).

En los últimos años se han reportado importantes avances en relación con el estudio de poblaciones bacterianas responsables de infecciones pulmonares crónicas en pacientes con FQ. A lo largo de una infección crónica, las vías respiratorias de estos pacientes representan un ecosistema en el que las bacterias patógenas oportunistas evolucionan en respuesta a las presiones de selección del entorno, como la respuesta inmunitaria del hospedador, las constantes terapias antimicrobianas y la limitación de oxígeno^{13,28}. Se ha demostrado que tanto *P. aeruginosa* como bacterias del CBC poseen una alta capacidad de persistir en el tracto respiratorio de estos pacientes a través de cambios genéticos y fenotípicos^{10,12,18,20,28,36}. Entre los cambios reportados a lo largo de este proceso evolutivo que deriva en infecciones crónicas podemos mencionar los siguientes: a) cambios en la resistencia antibiótica²; b) pérdida de movilidad celular³⁶; c) inactivación de señales de *quorum sensing*²; d) disminución de la producción de factores de virulencia asociados a la infección aguda⁷, y e) incremento en la tasa de mutación^{10,19,26,37}.

En el desarrollo del diseño de la base de datos del sistema CFC *database* se tuvo en cuenta la posibilidad de que el usuario cuente con herramientas para llevar a cabo alguno de los análisis específicos relacionados con la adaptación y persistencia de los microorganismos durante la infección crónica. En este sentido, en el módulo conceptual «Análisis» hemos incluido la posibilidad de registrar resultados de determinaciones, tales como tasa de mutación, detección de hipermutación²⁰, capacidad de formación de *biofilm* medida por la técnica de cristal violeta²⁷, producción de señales de *quorum sensing* y resistencia a antimicrobianos en cultivos planctónicos (CIM) y en *biofilm* (CIMB), entre otros (tabla 1).

También se consideró en el desarrollo de la arquitectura del sistema CFC *database* la posibilidad de que el usuario cuente con conexión a ciertos sitios *web* de interés para realizar diagnósticos microbiológicos por biología molecular. El sistema ofrece la posibilidad de conectarse a través de un acceso directo a bibliografía de interés, al GenBank y a la base de datos del MLST. También permite el acceso directo al Manual de uso del sistema CFC *database* y a la consulta por parte de cualquiera de los usuarios de las metodologías y los protocolos de trabajo de los diferentes análisis incluidos en la base.

La posibilidad que ofrece el sistema CFC *database* de recopilar y almacenar los datos clínicos y microbiológicos, de procesar dichos datos y de presentarlos en diversas formas (tablas, diagramas, etc.) permitirá a los usuarios realizar varias tareas, a saber: a) monitorizar la clínica y la evolución de los pacientes con FQ; b) registrar datos fenotípicos y moleculares de poblaciones microbianas, para luego poder analizar la evolución de los procesos infecciosos en pacientes locales; c) obtener estadísticas de infección;

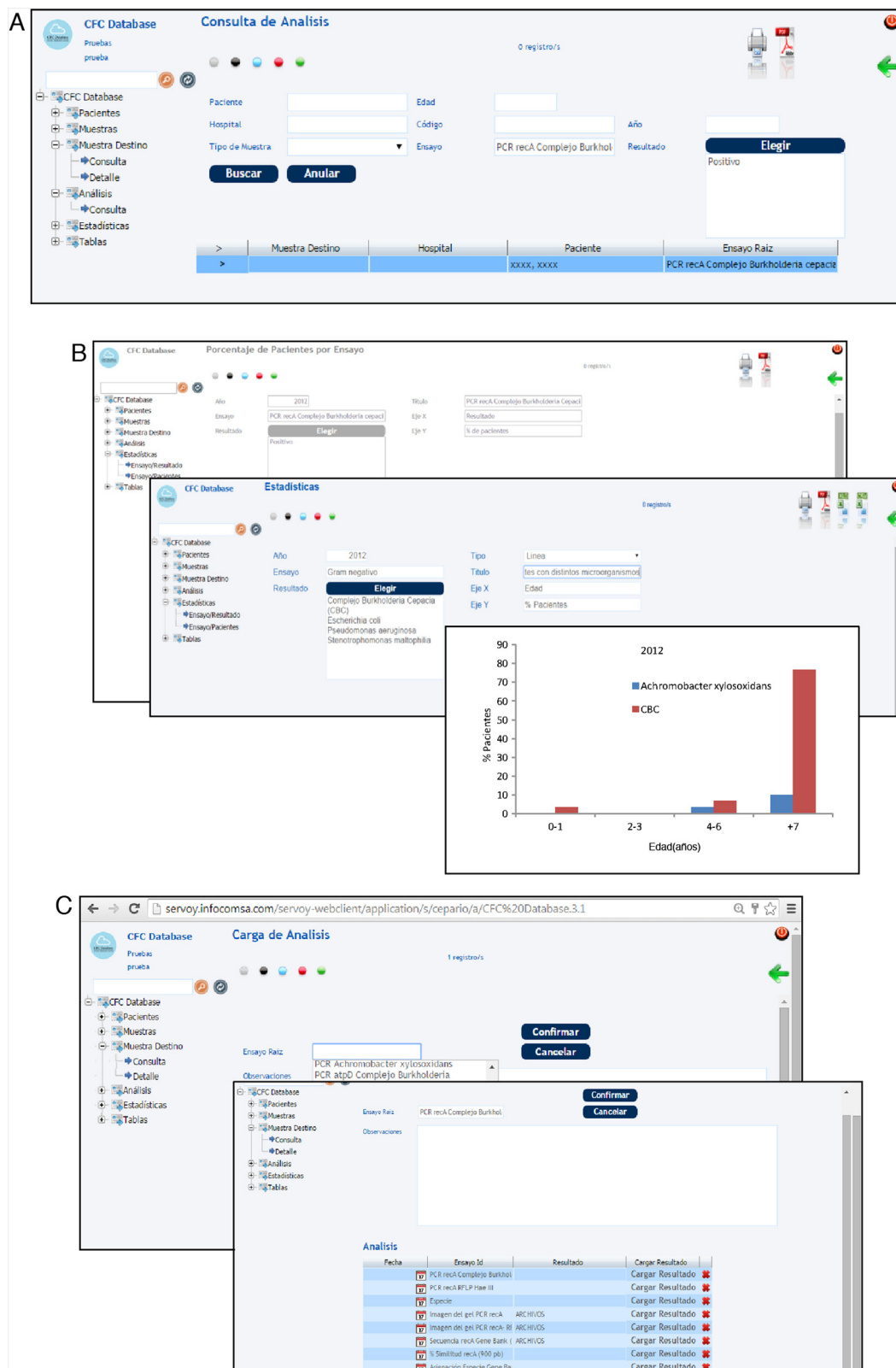


Figura 5 Capturas de pantalla del sistema CFC database. A) Consulta de datos. B) Gráfico estadístico obtenido a partir de datos ingresados para la validación del sistema CFC database. C) Almacenamiento de datos de biología molecular (tipo de PCR, importación de la secuencia del gen, resultado de asignación a especie, importación de la imagen digital del gel de agarosa).

d) determinar el tipo de población bacteriana prevalente; e) evaluar la variación en la resistencia a antibióticos en el tiempo para un paciente en particular o una población; f) monitorizar la evolución de los pacientes para facilitar la aplicación de modos de prevención de las exacerbaciones, y g) organizar y sistematizar toda la información disponible en relación con la interacción patógeno-hospedador. La implementación de este sistema en «la nube» brinda la posibilidad de realizar trabajos coordinados entre los diferentes centros de atención a pacientes con FQ en red, dándole de este modo un valor adicional a la información almacenada.

Conclusiones

En este trabajo se presenta el desarrollo de un sistema de información de código abierto ubicado en «la nube», integrado por un grupo de elementos relacionados (un servidor con una plataforma que permite la conexión con una base de datos). Este sistema funciona como una biblioteca segura, versátil, de fácil accesibilidad, capaz de almacenar progresivamente la información obtenida por los usuarios. El sistema CFC *database* constituye un nuevo instrumento informático que permite por primera vez almacenar, organizar, catalogar y clasificar la información asociada a la patología del paciente con FQ, tanto la resultante de datos clínicos como de la microbiota pulmonar. Su implementación permitirá visualizar, mediante gráficos, esquemas y diagramas, la evolución de los parámetros respiratorios y la clínica de los pacientes con FQ, así como los cambios en las poblaciones microbianas responsables de los procesos pulmonares infecciosos crónicos. También permitirá analizar la epidemiología local y las modificaciones genéticas, fenotípicas y de resistencia a los antimicrobianos de los patógenos a lo largo del tiempo.

La implementación del CFC *database* tendrá un gran impacto en la monitorización de los pacientes con FQ y en la gestión de la información sobre las infecciones respiratorias de dichos pacientes. Esto incidirá positivamente en la prevención de las exacerbaciones, la detección de organismos emergentes y en la adecuación de las estrategias de control de infecciones. Por último, cabe señalar que este sistema podría emplearse en el procesamiento de información similar proveniente de otros procesos infecciosos.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Financiación

Este trabajo se realizó con fondos de un Proyecto de Extensión de la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad

Nacional de La Plata-Área Salud y Diagnóstico (2011), y del Programa Laboratorio de Salud Pública de la Facultad de Ciencias Exactas de la Universidad Nacional de La Plata. A. Bosch es Investigador de la Comisión de Investigaciones Científicas de la Provincia de Buenos Aires (CIC PBA).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

Se agradece a Julio Figari por su colaboración en tareas técnicas.

Appendix A. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.ram.2015.11.002](https://doi.org/10.1016/j.ram.2015.11.002).

Bibliografía

1. Amadoz A, González C. Epipath: An information system for the storage and management of molecular epidemiology data from infectious pathogens. *BMC Infect Dis.* 2007;7:32.
2. Anzaudo MM, Busquets NP, Ronchi SMC. Isolated pathogen microorganisms in respiratory samples from children with cystic fibrosis. *Rev Argent Microbiol.* 2005;37:129–34.
3. Baldwin A, Mahenthiralingam E, Drevinek P, Vandamme P, Govan JR, Wayne DJ, LiPuma JJ, Chiarini L, Dalmastrì C, Henry DA, Speert DP, Honeybourne D, Maiden MC, Dowson CG. Environmental *Burkholderia cepacia* complex isolates in human infections. *Emerg Infect Dis.* 2007;13:458–61.
4. Baldwin A, Mahenthiralingam E, Thickett KM, Honeybourne D, Maiden MCJ, Govan JR, Speert DP, Lipuma JJ, Vandamme P, Dowson CG. Multilocus sequence typing scheme that provides both species and strain differentiation for the *Burkholderia cepacia* complex. *J Clin Microbiol.* 2005;43:4665–73.
5. Bragonzi A, Paroni M, Nonis A, Cramer N, Montanari S, Rejman J, di Serio C, Döring G, Tümmler B. *Pseudomonas aeruginosa* microevolution during cystic fibrosis lung infection establishes clones with adapted virulence. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180:138–45.
6. Coenye T, Vandamme P, Govan JRW, LiPuma JJ. Taxonomy and identification of the *Burkholderia cepacia* complex. *J Clin Microbiol.* 2001;39:3427–36.
7. Costerton JW, Cheng KJ, Geesey GG, Ladd TI, Nickel JC, Dasgupta M, Marrie TJ. Bacterial biofilms in nature and disease. *Annu Rev Microbiol.* 1987;41:435–64.
8. D'Alessandro V, Rentería F, Fernández A, Martínez MI, Segal E. Comparación del estado clínico-funcional en niños con fibrosis quística detectados por pesquisa neonatal o por síntomas clínicos. *Arch Argent Pediatr.* 2009;107:430–5.
9. ECFS Patient Registry. Introduction [consultado 30 Abr 2015]. Disponible en: <https://www.ecfs.eu/projects/ecfs-patient-registry/intro>
10. Feliziani S, Luján AM, Moyano AJ, Sola C, Bocco JL, Montanaro P, Canigia LF, Argaraña CE, Smania AM. Mucoïdy, quorum sensing, mismatch repair and antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* from cystic fibrosis chronic airways infections. *PLoS One.* 2010;5:e12669.
11. Goddard A, Staudinger B, Dowd S, Joshi-Datar A, Wolcott R, Aitken M. Direct sampling of cystic fibrosis lungs indicates

- that DNA-based analyses of upper-airway specimens can misrepresent lung microbiota. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109:13769–74.
12. Gutierrez O, Juan C, Pérez JL, Oliver A. Lack of association between hypermutation and antibiotic resistance development in *Pseudomonas aeruginosa* isolates from intensive care unit patients. *Antimicrob Agents Chemother*. 2004;48:3573–5.
 13. Harrison F. Microbial ecology of the cystic fibrosis lung. *Microbiology*. 2007;153:917–23.
 14. Henry DA, Mahenthiralingam E, Vandamme P, Coenye T. Phenotypic methods for determining genomovar status of the *Burkholderia cepacia* complex. *J Clin Microbiol*. 2001;39:1073–8.
 15. Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, Buchwald M, Tsui LC. Identification of the cystic fibrosis gene: Genetic analysis. *Science*. 1989;245:1073–80.
 16. Lieberman TD, Flett KB, Yelin I, Martin TR, McAdam AJ, Priebe GP, Kishony R. Genetic variation of a bacterial pathogen within individuals with cystic fibrosis provides a record of selective pressures. *Nat Genet*. 2014;46:82–7.
 17. LiPuma JJ, Dasen SE, Stull TL, Nielson DW, Stern RC. Person-to-person transmission of *Pseudomonas cepacia* between patients with cystic fibrosis. *Lancet*. 1990;336:1094–6.
 18. Martin C, Ichou MA, Massicot P, Goudeau a, Quentin R. Genetic diversity of *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from patients with cystic fibrosis revealed by restriction fragment length polymorphism of the rRNA gene region. *J Clin Microbiol*. 1995;33:1461–6.
 19. Martina P, Bettiol M, Vescina C, Montanaro P, Mannino MC, Prieto CI, Vay C, Naumann D, Schmitt J, Yantorno O, Lagares A, Bosch A. Genetic diversity of *Burkholderia contaminans* isolates from cystic fibrosis patients in Argentina. *J Clin Microbiol*. 2013;51:339–44.
 20. Martina P, Feliziani S, Juan C, Bettiol M, Gatti B, Yantorno O, Smania AM, Oliver A, Bosch A. Hypermutation in *Burkholderia cepacia* complex is mediated by DNA mismatch repair inactivation and is highly prevalent in cystic fibrosis chronic respiratory infection. *Int J Med Microbiol*. 2014;304:1182–91.
 21. Masip L, Gil R, Granollers T, Collazos CA. Multiculturalidad e internacionalización en interfaces web. *Revista Avances en Sistemas e Informática*. 2009;6:191–6.
 22. Miñán A, Bosch A, Lasch P, Stämmler M, Serra DO, Degrossi J, Gatti B, Vay C, D'aquino M, Yantorno O, Naumann D. Rapid identification of *Burkholderia cepacia* complex species including strains of the novel Taxon K, recovered from cystic fibrosis patients by intact cell MALDI-ToF mass spectrometry. *Analyst*. 2009;134:1138–48.
 23. Nantel J, Glaser E. The impact of language and culture on perceived website usability. *J Eng Technol Manag*. 2008;25:112–22.
 24. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Wayne, Pennsylvania: 21st Informational Supplement, 2011; M100-S21.
 25. Nguyen D, Singh PK. Evolving stealth: genetic adaptation of *Pseudomonas aeruginosa* during cystic fibrosis infections. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103:8305–6.
 26. Nzula S. Influence of taxonomic status on the in vitro antimicrobial susceptibility of the *Burkholderia cepacia* complex. *J Antimicrob Chemother*. 2002;50:265–9.
 27. O'Toole GA, Kolter R. Initiation of biofilm formation in *Pseudomonas fluorescens* WCS365 proceeds via multiple, convergent signalling pathways: A genetic analysis. *Mol Microbiol*. 1998;28:449–61.
 28. Oliver A, Canton R, Campo P, Baquero F, Blázquez J. High frequency of hypermutable *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis lung infection. *Science*. 2000;288:1251–4.
 29. PostgreSQL [consultado 30 Abr 2015]. Disponible en: <http://www.postgresql.org>
 30. Quinton PM. Physiological basis of cystic fibrosis: A historical perspective. *Physiol Rev*. 1999;79:53–22.
 31. Registro de Fibrosis Quística de la Provincia de Buenos Aires [consultado 30 Abr 2015]. Disponible en: <http://www.registrofquprovinciabuenosaires.org>
 32. Registro Nacional de Fibrosis Quística. Sociedad Argentina de Pediatría [consultado 30 Abr 2015]. Disponible en: <http://www.sap.org.ar>
 33. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, Zielenski J, Lok S, Plavsic N, Chou J, Drumm ML, Iannuzzi MC, Collins FS, Tsui L. Identification of the cystic fibrosis gene: Cloning and characterization of complementary DNA. *Science*. 1989;245:1066–73.
 34. Saiman L, Siegel JD, LiPuma JJ, Brown RF, Bryson EA, Chambers MJ, Downer VS, Fliege J, Hazle LA, Jain M, Marshall BC, O'Malley C, Pattee SR, Potter-Bynoe G, Reid S, Robinson KA, Sabadosa KA, Schmidt HJ, Tullis E, Webber J, Weber DJ, Cystic Fibrosis Foundation; Society for Healthcare Epidemiology of America. Infection prevention and control guideline for cystic fibrosis: 2013 update. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2014;35:S1–67.
 35. Servoy [consultado 30 Abr 2015]. Disponible en: <http://www.servoy.com>
 36. Smith EE, Buckley DG, Wu Z, Saenphimmachak C, Hoffman LR, D'Argenio DA, Miller SI, Ramsey BW, Speert DP, Moskowitz SM, Burns JL, Kaul R, Olson MV. Genetic adaptation by *Pseudomonas aeruginosa* to the airways of cystic fibrosis patients. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103:8487–92.
 37. Speert DP, Henry D, Vandamme P, Corey M. Epidemiology of *Burkholderia cepacia* complex in patients with cystic fibrosis, Canada. *Emerg Infect Dis*. 2002;8:181–7.
 38. Oderiz S, Palau MJ, del Palacio P, Lewis MC, Bettiol MP, Martina P, Bosch A, Yantorno OM, Gatti BM. Evaluación de los sistemas comerciales automatizados VITEK 2 y API20E para la identificación de organismos del complejo *Burkholderia cepacia* aislados de muestras clínicas. *Rev Argent Microbiol*. 2011;43:168–75.
 39. Zhao J, Schloss P, Kalikin L, Carmody L, Foster B, Petrosino J. Decade-long bacterial community dynamics in cystic fibrosis airways. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012;109:5809–14.
 40. Zhou J, Garber E, Desai M, Saiman L. Compliance of clinical microbiology laboratories in the United States with current recommendations for processing respiratory tract specimens from patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol*. 2006;44:1547–9.