



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION**

**SECRETARIA DE SALUD**

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**FACTORES QUE PREDISPONEN LA COLONIZACION DEL APARATO  
RESPIRATORIO POR PSEUDOMONAS AERUGINOSA EN NIÑOS CON  
DIAGNOSTICO DE FIBROSIS QUISTICA.  
REVISION BIBLIOGRAFICA.**

**TRABAJO DE TESIS QUE PRESENTA EL  
DR. HECTOR GERARDO ACUÑA MARTINEZ.**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:  
PEDIATRIA**

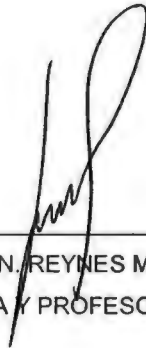
**TUTOR DE TESIS.  
DRA. ADRIANA ALVA CHAIRE**



**MEXICO DF**

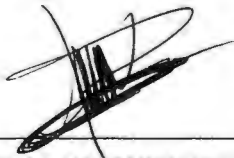
**2006**

**FACTORES QUE PRESDISPONEN LA COLONIZACION  
DEL APARATO RESPIRATORIO POR PSEUDOMONAS  
AERUGINOSA EN NIÑOS CON DIAGNOSTICO DE  
FIBROSIS QUISTICA.  
REVISION BIBLIOGRAFICA.**



---

DR. JOSE N. REYNES MANZUR.  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y PROFESOR TITULAR DEL CURSO.



---

DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA.  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA DE PRE Y POSGRADO.



---

DRA. ADRIANA DEL C. ALVA CHAIRE.  
MEDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE NEUMOLOGIA PEDIATRICA.  
TUTOR DEL TRABAJO DE TESIS.

## DEDICATORIA.

A mí MADRE, Profesora Reyna Mirella Martínez Estrada. Tu esfuerzo reflejado en mí, con todo mi amor, Gracias madre, misión cumplida.

A mi Padre, Profesor Freddy R. Acuña Pérez, Gracias por el apoyo brindado, con amor.

A mi esposa. Dra. Sara Aguilar Gómez, gracias mi amor por todo el apoyo y amor.

A mis familiares ausentes (Abuelita Consuelo, Lucia, Raymunda, Abuelito Manuel, Tía Esperanza, Dalia, Julio), motivo de superación constante.

A mi abuelito Celso, por darme alegría y sabios consejos.

A mis hermanos que los quiero mucho (Chelys, Hugo y Freddy), mis sobrinos, primos y tíos.

A DIOS por darme una familia maravillosa, por darme salud, y por las personas buenas que he conocido.

A mis niños del Instituto Nacional de Pediatría.

## AGRADECIMIENTOS.

Especialmente a la Dra. Adriana Alva Chaire, por el tiempo empleado en este trabajo, en verdad muchas gracias, estaré eternamente agradecido, que dios siempre acompañe a usted y seres queridos en su camino.

Al Dr. Lorenzo Pérez Fernández, por mostrarnos el lado facil de la medicina.

Dr. Roberto Morales Ramírez, Por la amistad y confianza depositada en mi, gracias.

Dr. Juan Molerés Villegas, por los consejos y amistad, gracias.

## FACTORES QUE PREDISPONEN LA COLONIZACION DEL APARATO RESPIRATORIO POR PSEUDOMONAS AERUGINOSA EN NIÑOS CON DIAGNÓSTICO DE FIBROSIS QUISTICA. REVISION BIBLIOGRAFICA

Dr. Héctor G. Acuña Martínez\*, Dra. Adriana del C. Alva Chaire\*\*, Dr. Lorenzo F. Pérez Fernández\*\*\*, Dr. Francisco Cuevas Schacht\*\*\*\*. Instituto Nacional de Pediatría. Departamento de Neumología y Cirugía de Tórax.

### RESUMEN

**Introducción:** La Fibrosis Quística (F. Q.) es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva, con afectación multisistémica, caracterizada por ser causa de enfermedad pulmonar crónica grave en niños y responsable de la mayoría de los casos de insuficiencia pancreática exocrina.

**Objetivo:** Señalar los conocimientos actuales de la enfermedad y que factores son los que predisponen la colonización del aparato respiratorio por Pseudomonas aeruginosa en pacientes con F. Q., ya que dicha colonización se perpetúa hasta la muerte del paciente y condiciona deterioro progresivo e irreversible de la función respiratoria, disminuyendo su sobrevida.

**Diseño:** Revisión de la literatura.

**Materiales y Métodos:** Se procedió a recoger la información procedente de centros de documentación e información bibliográfica utilizando la base de datos de Internet: Medline, EMBASE, Lilacs, Artemisa, y material impreso, nacional e internacional de los últimos 50 años, limitados a la edad pediátrica. Los datos obtenidos de la enfermedad fueron organizados en relación con su historia, epidemiología, genética, manifestaciones clínicas, diagnóstico y el conocimiento en particular acerca de la Pseudomonas aeruginosa: su composición, mutación, factores de virulencia, transmisión, colonización, resistencia bacteriana, inmunidad, factores pronósticos de la enfermedad y lineamientos del tratamiento.

**Resultados:** Fueron incluidos 37 artículos. La Fibrosis Quística es una entidad nosológica de diversa expresión clínica, catastrófica en todos los pacientes y que con mucha frecuencia no se diagnostica con precisión clínica. Por lo regular los pacientes acuden ya con repercusión sistémica, sin diagnóstico. Se ha estudiado la presentación clínica, la fisiopatología y con mucho interés las

mutaciones genéticas implicadas. El gen más frecuente en caucásicos (70%-80% de los casos),  $\Delta F508$ , se encuentra en menor proporción la población mexicana (40.77%), esto podría ser explicado por la mezcla de razas presente en nuestra población, además de haberse ya identificado mutaciones autóctonas. Los factores de riesgo para colonización temprana por *P. Aeruginosa* son: bajo peso al nacer, edad del diagnóstico, educación de la madre, desnutrición, insuficiencia pancreática, hacinamiento, internamientos previos y uso de aparatos para nebulizar.

Conclusiones: La F.Q. sigue siendo una enfermedad con una morbilidad y mortalidad inaceptable, sin embargo, a partir del descubrimiento del gen afectado y el mejor entendimiento de su fisiopatología, el diagnóstico oportuno y el nuevo enfoque terapéutico se ha logrado una mejor sobrevida de los pacientes. Es clara la importancia de *P. aeruginosa* y la afección pulmonar como causa de morbilidad y mortalidad en éstos pacientes. Existen pocos estudios a nivel mundial sobre los factores que predisponen la colonización por *P. aeruginosa* en pacientes con F. Q. El conocer éstos factores y el avance en la tecnología para identificar y tipificar, así como el conocer más a fondo la biología de esta bacteria, permitirá implementar medidas estratégicas que disminuyan, retrasen o eviten la colonización del aparato respiratorio por ésta bacteria, con lo cual seguramente se disminuirá la morbilidad e incrementará su sobrevida.

Palabras clave: Fibrosis Quística, *Pseudomonas aeruginosa*, colonización, factores de riesgo.

\* Residente de Pediatría. \*\* Medico Neumólogo Pediatra, adscrito al departamento de Neumología y Cirugía de Tórax. \*\*\* Profesor titular del Curso de Especialización de Neumología y Cirugía de Tórax Pediátrica. \*\*\*\* Medico Neumólogo Pediatra, Jefe del Departamento de Neumología y Cirugía de Tórax. Instituto Nacional de Pediatría.

## INDICE

|   |    |
|---|----|
| INTRODUCCION.....   | 1  |
| JUSTIFICACION.....  | 2  |
| OBJETIVOS.....  | 2  |
| MATERIAL Y METODOS.....   | 3  |
| RESULTADOS.....   | 5  |
| 1. HISTORIA.....  | 6  |
| 2. EPIDEMIOLOGIA.....   | 6  |
| 3. GENETICA.....  | 7  |
| 3.1 Función y efecto de las clases de mutación del CFTR.....                                  | 7  |
| 3.2 Frecuencia de las mutaciones del gen CFTR en 97 (194 cromosomas) pacientes mexicanos..... | 8  |
| 4. MANIFESTACIONES CLINICAS DEL APARATO RESPIRATORIO...                                       | 9  |
| 5.1 Diagnóstico prenatal.....   | 12 |
| 5.2 Diagnóstico microbiológico.....   | 13 |
| 6. CARACTERISTICAS BIOLÓGICAS DE PSEUDOMONAS AERUGINOSA.....                                  | 14 |
| 6.1 Factores de virulencia de la P. aeruginosa .....  | 15 |
| 6.2 Transmisión.....  | 17 |
| 6.3 Colonización e infección temprana.....  | 17 |
| 6.4 Categoría de la infección .....   | 22 |
| 6.5 Infección.....  | 22 |
| 6.6 Resistencia bacteriana.....   | 24 |
| 6.7 Inmunidad.....  | 25 |
| 6.8 Fisiopatogenia.....   | 28 |
| 6.9 Papel del CFTR.....   | 29 |
| 6.10 Sialogangliosidos.....   | 30 |
| 6.11 Asociación con insuficiencia pancreática.....  | 31 |
| 6. 12 Prevención.....   | 32 |

|                                      |    |
|--------------------------------------|----|
| 7. TRATAMIENTO.....                  | 32 |
| 7.1 Trastornos respiratorios.....    | 32 |
| 7.2 Sustancias mucolíticas .....     | 34 |
| 7.3 Glucocorticoides.....            | 34 |
| 7.4 Medicación broncodilatadora..... | 34 |
| 7.5 Transplante pulmonar.....        | 35 |
| 7.6 Enzimas pancreáticas.....        | 35 |
| 7.7 Nutrición.....                   | 35 |
| 8. PRONOSTICO.....                   | 36 |
| 8.1 Datos de valor pronóstico.....   | 37 |
| 8.2 Sistemas de puntuación.....      | 37 |
| CONCLUSIONES.....                    | 39 |
| BIBLOGRAFIA.....                     | 41 |



## INTRODUCCION

La Fibrosis Quística (F. Q.) es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva, con afectación multisistémica, caracterizada por ser causa de enfermedad pulmonar crónica grave en niños y responsable de la mayoría de los casos de insuficiencia pancreática exocrina. Consiste en una alteración localizada en el brazo largo del cromosoma 7, el gen de la F. Q. codifica una proteína conocida como CFTR (Regulador de Conductancia Transmembrana de la Fibrosis Quística) que se encuentra presente en todas las células epiteliales del organismo. Esta alteración condiciona una concentración anormal de los iones en los epitelios del organismo, principalmente en las secreciones de las glándulas serosas con aumento del cloro en sudor e incremento en la viscosidad de las secreciones, condicionando obstrucción y subsecuente destrucción de los órganos involucrados, aumento en la susceptibilidad a infecciones crónicas bronquiales e insuficiencia pancreática. Se presenta con una gran diversidad de signos y síntomas, como el antecedente de íleo meconial en el recién nacido, mala absorción intestinal, escarcha de sal en piel, sudor muy salado y las infecciones repetitivas en vías aéreas respiratorias bajas. El diagnóstico se sospecha con los datos clínicos antes mencionados y se confirma por la determinación de cloro en sudor.

La colonización de la vía respiratoria por *Pseudomonas aeruginosa* es responsable del deterioro de la función respiratoria en los pacientes con F. Q., ya que condiciona infección endobronquial crónica y destrucción pulmonar secundaria a un intenso proceso inflamatorio, lo que conlleva a la muerte por insuficiencia respiratoria en la mayoría de los casos. La mayor parte de los pacientes con F. Q. en la población caucásica presentan esta colonización en la adolescencia. Se ha observado que en los niños con F. Q. que acuden al Instituto Nacional de Pediatría (I. N. P.), ésta colonización ocurre de manera mucho mas temprana, inclusive se identifica al momento del diagnóstico. Al igual la frecuencia de las diversas mutaciones genéticas a nivel mundial contrasta con las encontradas en los pacientes mexicanos.

## JUSTIFICACION

La Fibrosis Quística se diagnostica en nuestro país de forma mucho mas tardía (en promedio a la edad de 5.2 años de vida) y con una sobrevida infinitamente menor que la que se observa en países desarrollados. La sobrevida de estos pacientes está determinada principalmente por la afección respiratoria, la cual está directamente relacionada con la infección endobronquial crónica por *Pseudomonas aeruginosa* que condiciona daño pulmonar irreversible y disminución progresiva de la función pulmonar, lo que conlleva a la muerte. Hasta el momento no existe cura alguna para ésta enfermedad, sin embargo se ha demostrado una mejor sobrevida de los pacientes cuando se realiza un diagnóstico temprano, un intensivo control de la infección endobronquial y una adecuada nutrición. Es importante identificar los factores de riesgo de colonización por *Pseudomonas aeruginosa* en nuestros pacientes, esto nos permitirá detectar no solamente a aquéllos que tienen un mayor riesgo de colonizarse sino también modificar los factores que favorecen o predisponen el contacto de los pacientes con ésta bacteria y evitar así la colonización crónica y las complicaciones asociadas que disminuyen su esperanza de vida.

## OBJETIVOS

Señalar los conocimientos actuales de la enfermedad en la esfera respiratoria y que factores son los que predisponen la colonización del aparato respiratorio por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con F. Q., tanto en la literatura mundial como nacional.

## **MATERIAL Y METODOS**

### **Tipo de estudio.**

Revisión bibliográfica.

### **Material objetivo.**

Todos los artículos reportados en la literatura médica mundial y nacional de texto completo impreso sobre Fibrosis Quística, y en particular la relación que guarda con los factores de riesgo para colonización crónica por *Pseudomonas Aeruginosa* en los últimos 50 años.

### **Ubicación.**

Centro de información y documentación, Biblioteca – Hemeroteca del Instituto Nacional de Pediatría, Hospital Infantil de México “Federico Gómez” y del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Sistema de intercambio bibliotecario, Base de datos de Internet: Medline, EMBASE, Gateway, Lilacs y Artemisa.

### **Criterios de inclusión.**

Todos los artículos de texto completo sobre Fibrosis Quística en niños y factores de riesgo de colonización por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con Fibrosis Quística, palabras clave: Fibrosis Quística y *Pseudomonas aeruginosa*, en los idiomas de inglés y español en los últimos 50 años. Fuentes electrónicas de: Medline, EMBASE, Gateway como fuentes internacionales. Lilacs como fuente latinoamericana y Artemisa como fuente nacional.

### **Criterios de exclusión.**

Artículos incompletos.

### **Material y Método.**

Se procedió a recabar la información en los centros de recolección de las fuentes electrónicas utilizando la base de datos de Internet de Medline, EMBASE y Gateway para la bibliografía internacional. Se introdujo la búsqueda de "Cystic Fibrosis and Children", "Cystic Fibrosis and Pseudomonas aeruginosa", "Risk factors for Pseudomonas aeruginosa colonization in Cystic Fibrosis", limitando la búsqueda en los últimos 50 años; primero en el idioma inglés y posteriormente en español. De las referencias obtenidas se seleccionaron los artículos de texto completo. El mismo procedimiento se realizó con la base de datos Lilacs para las publicaciones latinoamericanas, así como Artemisa que recoge la información nacional.

Se realizó la búsqueda de información sobre Fibrosis Quística en niños, en los medios impresos, Index Medicus, Currents, Anuario de estadística de Salud en la Secretaría de Salud y en los textos de Neumología Pediátrica.

El material obtenido se clasificó inicialmente de acuerdo al nivel de evidencia y organizando los resultados en relación con: Historia, epidemiología, genética, manifestaciones clínicas, diagnóstico, y el conocimiento acerca de la Pseudomonas Aeruginosa: composición, mutación, factores de virulencia, transmisión, colonización, resistencia bacteriana, inmunidad, factores pronósticos de la enfermedad y tratamiento.

## RESULTADOS

De la investigación inicial se obtuvieron 71 referencias bibliográficas de todas las fuentes, obteniéndose un total de 35 artículos impresos de texto completo. Con nivel de evidencia V (14 artículos), evidencia IV (7 artículos), evidencia III (5 artículos), evidencia II (4 artículos) y evidencia I (5 artículos).

La Fibrosis Quística, es una entidad patológica de diversa expresión clínica, catastrófica en todos los pacientes y con mucha frecuencia no se diagnostica con precisión clínica. Por lo regular los pacientes acuden con repercusión sistémica, sin diagnóstico. Se ha estudiado la evolución clínica, la fisiopatología y con mucho interés los genes implicados. El gen  $\Delta F508$  en nuestra población mexicana se encuentra en un 40.77%, contrasta en comparación del resto del mundo con un 70 – 80%, esto podría ser explicado por la mezcla de razas presente en nuestra población, se han identificado otros genes en la población mexicana que podrían determinar una evolución distinta encontrada en otros países. Los factores de riesgo encontrados en nuestra población, son: peso bajo al nacer, edad del diagnóstico, educación de la madre, desnutrición, insuficiencia pancreática asociada, hacinamiento, internamientos previos, uso de aparatos para nebulizar. Todo esto determina una colonización y morbi mortalidad a edades menores que encontradas en la población estudiadas por diversos autores.

Nivel de evidencia y grados recomendadas.

- I. Meta análisis, ensayos clínicos controlados.
- II. ensayos clínicos.
- III. Casos y controles.
- IV. Serie de casos.
- V. Opinión del experto y revisión del tema.

## 1. HISTORIA

Desde 1650 se describen los primeros casos de esteatorrea e insuficiencia pancreática. Landsteiner describe el primer caso de íleo meconial en 1905. Guido Fanconi (1936) relaciona las bronquiectasias que precozmente se presentaban en algunos lactantes con afectación respiratoria; dos años más tarde Anderson (1938) publicó el primer estudio que engloba clínica y anatomopatológicamente las manifestaciones digestivas y respiratorias; Faber y Shwachman (1944) descubren la afectación generalizada de las glándulas mucosas del organismo productoras de una secreción anormalmente espesa; Di Sant'Angese en 1946 describe al *Staphylococcus Aureus* en el esputo de pacientes con F. Q.; Kessles y Anderson (1951) observaron la gran sensibilidad al calor de los enfermos con mucoviscidosis; Di Sant'Angese, y Darwin (1953) demuestra el alto contenido en cloro y sodio en el sudor de los pacientes y Gibson y Cook, (1958) desarrollan la prueba diagnóstica de iontoforesis con pilocarpina, que hasta la fecha no ha sido superada. En 1983 las observaciones de Quinton sugieren que el defecto de la F. Q. está relacionada con una disminución de la conductancia de cloro en las glándulas exocrinas. En 1985 Tsui descubre el gen asociado al a F Q y en 1989 se descubre la proteína alterada conocida por sus siglas en inglés como CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator): regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística. Farrall hace el primer diagnóstico prenatal de F. Q. <sup>1-6</sup>

## 2. EPIDEMIOLOGIA

Se encuentra reportado en la literatura médica una incidencia en la población blanca de 1 caso en 2,000 nacidos vivos, con una tasa de portadores de 1 caso por cada 25; en el continente europeo 1 caso en 3,500 nacidos vivos, en Estados Unidos de Norte América la incidencia es de 1 en 2.500, en la raza negra 1 en 17.000 nacidos vivos y en orientales 1 en 90.000 nacidos vivos; La situación real desde el punto de vista epidemiológico que guarda la F. Q. en México es desconocida. En la década de los sesentas y setentas solamente se

reportaron casos aislados del padecimiento; en 1974 Armendáriz y cols., hacen referencia a la F. Q., como aquél padecimiento autosómico recesivo más frecuente en 3.241 necropsias. En 1980 López Corella y cols., en el Instituto Nacional de Pediatría documentan 32 casos de F. Q. en 3,260 necropsias consecutivas efectuadas en niños mexicanos para una incidencia de 0.98% en esta serie. Cabe señalar que en nuestro país se presentan aproximadamente 250 – 350 casos nuevos por año, de los cuales solo se registra el 10%. Velásquez y cols., realizaron en la Ciudad de México tamiz neonatal a 7.193 recién nacidos, donde se encuentra únicamente 2 casos, es decir 1 caso por cada 3,596 tamices realizados. 1, 2, 5, 7-10

### 3. GENETICA

Es una enfermedad autosómica recesiva, se debe a un defecto genético que consiste en una mutación en el gen regulador de la conductancia Transmembrana, que se encuentra localizada en el cromosoma 7 (7q31), con la participación de un probable gen modulador situado en el cromosoma 19 (19q13).

La primera mutación conocida es la  $\Delta F508$ , lo que traduce la pérdida de un residuo de Fenilalanina en la posición 508, esta mutación representa el 66 – 70 % de las mutaciones en los pacientes con F. Q. Se han reportados aproximadamente más de 880 mutaciones. 1, 2, 5, 6, 11-14

#### 3.1 Función y efecto de las clases de mutación del CFTR

Estudios in vitro han demostrado que las mutaciones de los genes implicados en la F. Q alteran la función del CFTR, con diferentes vías de afectación y los genes implicados, lo que determinan la severidad de la afectación funcional, como lo demuestra el cuadro 1. 15

**Cuadro 1. Clasificación de las mutaciones del gen CFTR**

| CLASIFICACION DE LA MUTACION | ALTERACION Y EFECTO   | GENES IMPLICADOS   |
|------------------------------|---|--|
| CLASE I                      | Síntesis proteica (sin sentido, deleciones, inserciones, splicing)  | G542X, W1282X, 3905 ins T<br>R553X, 621 + + T > 2%                                   |
| CLASE II                     | Procesamiento y degradación en el retículo endoplásmico   | ΔF508<br>70-80% USA/Norte Europa<br>50-55% Sur Europa/Italia<br>N1303K, S549R, ΔI507 |
| CLASE III                    | Dominios reguladores: ausencia o reducción de estimulación por ATP  | G551D Norte Europa<br>S1255P, G551S  |
| CLASE IV                     | Conductancia: reduce tiempo de apertura del canal y el flujo  | R117H, R334W<br>R347P, A455E   |
| CLASE V                      | Disminución: RNA normal o proteína (splicing, inestabilidad, transcripción disminuida, maduración proteica ineficiente) | 3849 + 10 kb C + T<br>5T<br>1811 + 1.6kb A + T                                       |

### 3.2 Frecuencia de las mutaciones del gen CFTR en 97 (194 cromosomas) pacientes mexicanos

En un estudio realizado en la Cd. de México por la Dra. Orozco y cols., donde se analizaron los genes de 97 pacientes mexicanos con F. Q. (cuadro 2), donde se encuentra una frecuencia de 40.72% para el gen ΔF508, resultado que contrasta de forma importante con lo publicado en otros países en los que la frecuencia del gen ΔF508 es de hasta el 80%. Se menciona en este estudio la presencia de 5 nuevas mutaciones encontradas en la población mexicana de niños con F. Q., talvez derivadas de la alta heterogeneidad de razas en nuestra población Mexicana con F. Q. <sup>16</sup>



**Cuadro 2. Frecuencia mutaciones gen CFTR en 97 (194 cromosomas) pacientes mexicanos**

| MUTACION  | NUMERO ALELOS | FRECUENCIA (%) |
|---|---------------|----------------|
| ΔF508   | 79            | 40.77          |
| G542x   | 12            | 6.18           |
| ΔI507   | 5             | 2.57           |
| S549N   | 5             | 2.57           |
| N1303K  | 4             | 2.06           |
| R75X, 406-1G →A, I148T  | 3             | 1.54           |
| 2055del19 →A, 935delA, I506T, 3199del6, 2183AA →G   | 2             | 1.03           |
| G551D, R553X, 1924del7, G551S, 1078delT, Y1092X, R117H, G85E, 3849+10Kb →T, 1716G →A, W1204X, W1098C, 846delT, P750L, V754M, R75Q, W1069X, L558S, 4160insGGGG, 297-1G →A, H199Y | 1             | 0.51           |
| 2869insG, R1162X, 3120+1G →A  | 0             | 0              |
| <b>TOTAL 34</b>   | <b>145</b>    | <b>74.58</b>   |

#### 4. MANIFESTACIONES CLINICAS DEL APARATO RESPIRATORIO

Las alteraciones respiratorias son más frecuentes en la infancia, sobre todo en su presentación aislada. El pulmón es normal al nacimiento y las características clínicas, radiológicas y evolutivas del componente broncopulmonar provienen de dos condiciones etiopatogénicas principales: la hiperviscosidad de las secreciones bronquiales y la infección. La primera se responsabiliza por los fenómenos de obstrucción bronquial (enfisema, atelectasias) mientras que en la segunda la aparición de bronquitis, peribronquitis, bronconeumonía y bronquiectasias conduce a fibrosis pulmonar.

Los síntomas y signos respiratorios suelen estar presentes en el 70 a 90% de los pacientes menores de 6 meses. La dificultad de expulsar las secreciones espesas provoca la típica tos persistente, seca, espasmódica, pseudopertúsica, en conjunto con la presencia de sibilancias y la dificultad de expulsar el aire atrapado en zonas distales del árbol bronquial confieren al cuadro un aspecto asmático. Asociado a las infecciones frecuentes, la tos se intensifica y se hace productiva y mucopurulenta. La afección continúa con un curso progresivo presentándose cianosis, tórax en tonel, hipocratismo digital, *cor pulmonale* crónico e insuficiencia respiratoria. El examen clínico permite apreciar toda clase de estertores pulmonares y signos reveladores de zonas enfisematosas o atelectásicas.

Los defectos primarios de la vía aérea se observan en las glándulas de la submucosa y en toda la vía aérea, respetando los espacios alveolares y el intersticio hasta la enfermedad tardía. En algunos estudios se describe el desarrollo de la anatomía del pulmón en pacientes con F. Q. en la vida neonatal y en los recién nacidos, siendo las glándulas mucosas histológicamente normales al nacer. Quizá este presente un aumento en el diámetro acinar y en las glándulas de la mucosa en la traquea que sugieren alguna evidencia de infección o inflamación temprana.

La pérdida de la función del CFTR altera la composición macromolecular de las secreciones de las glándulas submucosas, en la viscosidad, en la hidratación del gel y un efecto adverso de la función mucociliar lo que favorece la infección.

Después de nacer la infección inicial con patógenos comensales bacterianos se asocia a una respuesta neutrófila intensa localizada en los espacios peribronquiales y endobronquiales. La persistencia de la infección condiciona la presencia de neutrófilos e inflamación de la vía aérea por el aumento de la IL 8 y la elastasa de los neutrófilos, la vía aérea entonces se dilata produciendo bronquiectasias y secundariamente produce proteólisis y condrólisis de los tejidos de soporte de la vía aérea. El parénquima pulmonar se afecta por

atelectasias, obstrucción de la vía aérea periférica y neumonía. Como consecuencia de las bronquiectasias existe hipertrofia de la circulación bronquial. Eventualmente la afección pulmonar causa hipoxemia secundaria a una alteración en la ventilación perfusión con incremento de la resistencia vascular presentado hipertensión pulmonar, *cor pulmonale*, insuficiencia respiratoria y la muerte. 2, 5, 11, 15, 17

## 5. DIAGNÓSTICO

En los Estados Unidos el diagnóstico se establece al año de edad en el 71% de los pacientes. Sin embargo, en el 8% de los pacientes el diagnóstico se llega a establecer después de los 10 años.

Los signos clínicos principales que hacen sospechar el diagnóstico de fibrosis quística rebasada la edad neonatal son: diarrea crónica recidivante con esteatorrea; neumopatía crónica, malnutrición y falta de medro; síndrome de pérdida de sal y alcalosis metabólica hipoclorémica y azoospermia obstructiva. Los diagnósticos complementarios directos son: aumento de la concentración de electrolitos en el sudor, ausencia de actividad normal enzimática en el jugo duodenal y alteración de las glándulas de la mucosa rectal. El método diagnóstico principal es la medición de cloro del sudor cuantitativo por el método de Gibson y Cooke y el de conductividad. Debe de realizarse ante la menor sospecha. La concentración de cloro en sudor superior a 60 mmol/l se considera diagnóstica, dudoso entre 40 y 60 obligando a repetición y otras exploraciones complementarias. Más de 160 mmol/l es fisiológicamente imposible, y sugiere un error en la colección de la muestra o en el análisis. 3, 5, 6, 7, 15, 18

Al valorar los datos se tendrán presente la posibilidad de resultados falsos positivos y negativos. Existen pacientes con sintomatología de F. Q. y prueba de sudor normal, algunos de ellos presentan las mutaciones que dan una variante leve de la enfermedad.

El estudio de la actividad enzimática se puede realizar en heces y jugo duodenal. En el análisis del jugo duodenal se encuentra: viscosidad aumentada, mucoproteína anormal, bicarbonatos disminuidos y cifras enzimáticas bajas, siendo la disminución de la lipasa la que tiene más valor. La disminución de la amilasa es más inespecífica. La única prueba verdaderamente definitiva para el diagnóstico de insuficiencia pancreática es la concentración baja de enzimas pancreáticas del jugo duodenal tras la estimulación con secretina y colecistoquinina.

En las heces la tripsina es la enzima que interesa determinar, mediante la prueba de la gelatina de Shwachman. La determinación radioinmunológica de tripsina en sangre constituye un método para el diagnóstico precoz y el tamiz neonatal: valores superiores a 1,500 microgramos son específicos de la enfermedad y entre 1,000 a 1,500 microgramos/litro son dudoso de la enfermedad. Actualmente pueden valorarse mediante disc – dreed, teniendo valor cifras superiores de 80 microgramos/mL. Más recientemente se ha propuesto el estudio con anticuerpos monoclonales de tripsinógeno humano. El estudio coprológico mostrará síntomas de insuficiencia digestiva de los hidratos de carbono y de las proteínas y, sobre todo, esteatorrea. El coeficiente de desdoblamiento de las grasas llega a ser de 20/l (grasas neutras ácidos grasos), siendo anormalmente de 6/L. Este dato obliga al diagnóstico diferencial con otras causas de esteatorrea. <sup>5-7, 15, 18, 19</sup>

### 5.1 Diagnóstico prenatal

Se basa en la detección de la mutación en el DNA de las células fetales presente en el líquido amniótico o en las vellosidades coriales y en el descenso de la actividad de las enzimas en las microvellosidades del líquido amniótico (fosfatasa alcalina y glutamiltranspeptidasa y leucinaminopeptidasa) a las 16 – 18 semanas de gestación. El diagnóstico genético prenatal negativo no excluye al 100% la posibilidad de tener un hijo afecto, debido al gran número de mutaciones posibles, algunas no caracterizadas hasta la fecha. <sup>4, 6, 11, 20, 21</sup>

## 5.2 Diagnóstico microbiológico

El cultivo de las secreciones del aparato respiratorio en pacientes con F. Q. puede presentar cambios microbiológicos en el laboratorio durante el proceso de las muestras. La expectoración del esputo es un indicador de la microbiología de la parte baja del aparato respiratorio, sin embargo esta se dificulta en pacientes pequeños, por lo difícil de expectorar las secreciones. Recientemente se ha utilizado la nebulización de solución salina para la inducir muestras de esputo de la vía aérea inferior con buenos resultados en pacientes adultos y adolescentes. Es útil el aspirado nasofaríngeo en aquellos que no puedan expectorar.

La identificación y el aislamiento de los patógenos bacterianos en las secreciones del aparato respiratorio en los pacientes con F. Q. no son estrictos por muchas razones. Las expectoraciones y las muestras inducidas, generalmente se requieren un proceso especial para una muestra adecuada. En éstos pacientes la infección de la vía aérea generalmente es polimicrobiana, y requiere distintas condiciones para su crecimiento. La *P. aeruginosa* muchas veces se encuentra presente (fenotipo mucóide), frecuentemente crecen microorganismos gram positivos tales como *S. aureus* y gram negativos de crecimiento lento como *H. influenzae* y *B. cepaciae*.

La introducción de técnicas moleculares, especialmente la reacción en cadena de la polimerasa, usado para la identificación bacteriana ha sido de mucha ayuda. Se ha buscado implementar otros métodos para la susceptibilidad *in vitro* en los que se incluyen las pruebas sinérgicas o el aislamiento de gram negativos multiresistente y prueba de combinación múltiple bactericida para *P. aeruginosa* y *B. cepaciae*.

El diagnóstico serológico de la infección por *P. aeruginosa* en pacientes con F. Q. se ha usado en Europa por muchos años y ha sido de herramienta para investigaciones en E. U. A y Canadá. En la infección temprana del aparato respiratorio por *P. aeruginosa* la serología quizá sea mas sensible que el cultivo

orotraqueal. Aunque los pacientes con infección establecida de *P. aeruginosa* los niveles de anticuerpos raramente disminuyen en respuesta al tratamiento antimicrobiano. A pesar de la utilidad en la evaluación serológica ésta no está disponible de manera extensa. Las técnicas con promesa incluyen ELISA y Western blot. <sup>5, 7, 11, 15, 22</sup>

## 6. CARACTERISTICAS BIOLÓGICAS DE PSEUDOMONAS AERUGINOSA

La primera *Pseudomonas aeruginosa* obtenida por cultivo fue realizada en el año 1882 por Gessar, la muestra obtenida fue en una herida que tenía una coloración verdosa. <sup>22</sup>

La *P. aeruginosa* es una bacteria aeróbica no formadora de esporas, gram negativa, móvil debido a la presencia de flagelos polares y positiva a las pruebas de oxidasa catalasa que pertenece al grupo heterogéneo denominando "no fermentadores". Esta bacteria se considera como microorganismo oportunista capaz de desarrollar procesos inflamatorios en pacientes inmunocomprometidos. <sup>22, 23</sup>

Otras dos especies causantes de enfermedad para el hombre es la *Burkholderia cepacia*, fue descrita por primera vez como causante de descomposición de la cebolla. Se encuentra en el medio ambiente, principalmente en el suelo, agua y tierra. Al igual que la *P. aeruginosa*, la *B. cepacia* no es patógeno para la salud del hombre pero puede llegar a ser causa de enfermedad en aquellas personas en quienes están disminuidas sus defensas, teniendo importancia en los pacientes con F. Q. Es posible que la *B. cepacia* se aisló sola o acompañada de *P. aeruginosa*. <sup>22, 23</sup>

La mayoría de las cepas de *P. aeruginosa* producen 2 pigmentos; un pigmento amarillo fluorescente y un pigmento azul llamado pirocianina, el cual juntos dan un color característico en los medios de cultivos de agar. <sup>23</sup>

La motilidad de la *P. aeruginosa* se da por el único flagelo que tiene, condicionándole a crecer en un medio ambiente húmedo. Es bioquímicamente extremadamente versátil y puede crecer en varios tipos de medios incluyendo la tierra, superficies de agua, plantas y varios vegetales incluyendo los comestibles. En el medio hospitalario se puede encontrar en los líquidos de los ventiladores mecánicos, humidificadores etc., y eventualmente en las manos del personal médico. <sup>22, 23</sup>

La Pili esta bien identificada como una importante adhesina para la *P. aeruginosa*, se encuentran otras adhesinas tales como las vinculadas con la biosíntesis flagelar, exoenzimas S y alginate que están bien identificadas. <sup>23</sup>

La *P. aeruginosa* posee distintos factores de virulencia y se ha demostrado que las condiciones del medio ambiente como la tensión de oxígeno, la biodisponibilidad de hierro y la presencia de antibióticos son factores que modulan la síntesis y la función de estos microorganismos bacterianos. <sup>22-24</sup>

Las toxinas importantes que son producidas por la *P. aeruginosa* incluyen a las siguientes: exotoxina A, elastasas, fosfolipasa C y exoenzima S, las cuales se ha vinculado con presencia de daño a nivel pulmonar o a la alteración en la producción de moco. Como resultado final de la colonización de la *P. aeruginosa* los productos tóxicos que ellas producen, el sistema inmune y el huésped parecen contribuir a la progresión de la inflamación y como resultado mayor daño pulmonar. <sup>24</sup>

### 6.1 Factores de virulencia de la *P. aeruginosa*

La *P. aeruginosa* por lo regular no causa infección ante la presencia de un huésped inmunocompetente. Diversos autores han descrito los factores de virulencia presentes en esta bacteria, siendo estos, la explicación en la patología de la infección, los cuales se enumeran en el cuadro 3. <sup>22-24</sup>

### Cuadro 3. Factores de virulencia de Pseudomonas aeruginosa

| Factor de virulencia                     | Acción biológica.  |
|--|--|
| 1.- Exopolisacarido mucoide.             | Adherencia al epitelio. Inhibición de los anticuerpos. Ligando al complemento. Barrera a patógenos y antibióticos.                                       |
| 2.- Enzimas proteasas.                   | Daño tisular. Inactiva a la alfa 1 antitripsinasa. Degrada a la fibronectina. Estimula a la secreción de moco.   |
| 3.- Exotoxina 1                          | Citotóxico para inhibir la síntesis de proteínas. Tóxico para macrófagos. Inhibe los granulocitos y macrófagos.  |
| 4.- Lipopolisacarido.                    | Determinante antigénico dominante en la superficie celular.  |
| 5.- Pigmentos. Pj. Propiocin, pioverdin. | Inhiben el movimiento ciliar. Tóxico para las células pulmonares. Mejora el metabolismo oxidativo de neutrófilos. Inhibe la proliferación de linfocitos. |
| 6.- Fosfolipasa C.                       | Hemólisis. Daño celular. Destruye al factor surfactante.   |
| 7.- Pili                                 | Adherencia al epitelio.  |
| 8.- Lipasa.                              | Daño tisular.  |
| 9.- Histamina                            | Integridad al epitelio.  |
| 10.- Exoenzima S                         | Citotóxico, adherencia epitelial.  |
| 11.- Leucocidina                         | Citotóxico a neutrófilos y linfocitos.   |



## 6.2 Transmisión

En general la transmisión del patógeno ocurre por medio aéreo como es al hablar, estornudar, toser y de los contactos de rutina en el medio ambiente. Se ha visto que la colonización de la *P. aeruginosa* se encuentra en aguas con temperaturas elevadas y no así en aquella donde el agua está clorada. Esta característica es útil como estrategia para el control de la infección como precaución básica para evitar la transmisión en pacientes con F. Q.<sup>15</sup>

Varios estudios han demostrado que en hospitales de concentración de F. Q. la transmisión de *P. aeruginosa* es de paciente a paciente.<sup>14</sup> El intercambio de *P. aeruginosa* que se da entre pacientes con F. Q. que asisten a los campamentos vacacionales y en centros hospitalarios está bien documentado, pero esta transmisión no explica la alta prevalencia de la *P. aeruginosa* en éstos pacientes.

## 6.3 Colonización e infección temprana

La colonización por *P. aeruginosa* está definida por la presencia de 2 o más cultivos positivos. La adquisición de la *P. aeruginosa* en los niños con F. Q. no se ha definido de manera clara, aunque se ha identificado algunos factores que contribuyen a esta colonización. Se menciona que el aislamiento de la *P. aeruginosa* en pacientes con F. Q. en la década de 1940 a 1950 era muy bajo, pero en el año 1960 se reporta este germen como el más frecuentemente aislado en estos pacientes.<sup>26</sup>

La edad media en que se ha detectado la *P. aeruginosa* en un cultivo es de 21 a 23 meses en algunas series, esta presentación es más temprana de lo que se creía antes. A los 18 años de edad el 80% de los pacientes se encuentran ya infectados con *P. aeruginosa*. El 3% de los pacientes con F. Q. de todas las edades se infectan con *B. cepacia*. La infección crónica por *P. aeruginosa* sigue siendo el mayor reto en muchos países, en Australia por ejemplo, el 40% de los pacientes con F. Q. ya están infectados a los 7 años de edad.<sup>27</sup>

La colonización de la vía aérea por *P. aeruginosa*, da por si mismo un incremento del fenómeno de morbi - mortalidad en estos pacientes, por lo regular la adquisición de este agente infeccioso se da en el medio ambiente. <sup>25</sup> Inicialmente la infección se adquiere por las *P. aeruginosa* que se localizan en el medio ambiente, la cual cambia fenotípicamente a una variedad mucocida después de una edad media de 1.8 años en promedio. Esta conversión del fenotipo se ha asociado con una disminución en la función pulmonar y con ello a la sobrevida. <sup>25</sup>

Pocos han sido los que han estudiado los factores de riesgo para colonización temprana por *P. aeruginosa*, encontrándose dos reportes a nivel mundial. El estudio realizado por Kerem E y cols. en donde estudiaron la asociación de la colonización por *P. aeruginosa* y los factores clínicos presentes antes de la colonización, en una población de 502 pacientes diagnosticados por tamiz neonatal. Encontrando un mayor riesgo para la misma relacionado con los siguientes factores: 1) el realizar un diagnóstico de F. Q. a edad temprana, por el mayor número de visitas al hospital e internamientos, es decir a mayor número de días hospitalizados, mayor es la posibilidad de colonización; 2) tipo de hospital, uso de nebulizadores y exposición a otros pacientes con la enfermedad; 3) la presencia de síntomas gastrointestinales entre los que se incluyen el íleo meconial, pobre absorción, desnutrición, e insuficiencia pancreática, que se relaciona directamente con la severidad de la enfermedad; y 4) lugar de residencia en medio urbano. Cuando se analizó la colonización en función de la edad (menor de 1 año de edad, de 1 a 7 años y mayores de 7 años) encontraron que en cada grupo de edad se observan diferentes fenómenos que predisponen al evento de colonización. En los pacientes menores de 1 año de edad se encontró que los factores que predisponen a esta colonización son: el diagnóstico antes del año de edad, íleo meconial e insuficiencia pancreática; el peso al nacer, sexo, cloro en sudor, sibilancias, y síntomas respiratorios no fueron significativos. En los mayores de 1 año el factor de riesgo principal fue la insuficiencia pancreática, lo que sugiere el pobre estado nutricional con la colonización. En todos los grupos de edad el nivel de educación de la madre es una constante que incrementa el riesgo de colonización, es decir, a menor nivel de educación mayor es el riesgo. <sup>28</sup>

En su estudio mencionan que el 23% de los pacientes se colonizan antes del año de edad, donde el 22% de estos pacientes, se coloniza en los primeros 3 meses y el 67 % de los casos se colonizan después de los 7 años. Hacen referencia que el factor que tiene mayor impacto para la colonización es la presencia de íleo meconial en aquellos pacientes en quienes el diagnóstico se realiza antes del año de edad. Otros dos puntos de importancia están relacionados con el uso de antibióticos y la severidad de la enfermedad al momento del diagnóstico que contribuyen a perpetuar este proceso. Un fenómeno poco estudiado es la mutación genética de la cepa bacteriana, ya que el fenotipo mucóide se asocia a una disminución en la función pulmonar y la presencia del alelo homocigoto para la mutación  $\Delta F508$ , se relaciona con colonización a edades menores en comparación del alelo heterocigoto.<sup>25, 28</sup>

El segundo estudio encontrado de Maselli J. y cols. Estudiaron 180 pacientes del grupo de estudio longitudinal diagnosticados por tamiz neonatal, en 44% se detectó la bacteria, siendo la edad media a la detección de 8.1 años y solo el 20% de los niños a los 13 años estaban libres de colonización. Las mujeres y los homocigotos para la mutación  $\Delta F508$  fueron los que con mayor frecuencia se colonizaron, estos tuvieron la asociación de manera independiente más fuerte, estas dos características están asociadas con enfermedad severa y un peor pronóstico. Al igual hacen referencia de la importancia de la colonización de la vía aérea superior, demostrado por medio de cultivos positivos para *S. aerus*, por la vinculación de su asociación a la colonización temprana por *P. aeruginosa*. Las investigaciones previas han demostrado la asociación entre los cultivos positivos con *S. aureus* y la presencia posterior de *P. aeruginosa*, concluyendo que el *S. aureus* contribuye a una bronquitis temprana y predispone de esta forma a la colonización de la vía aérea por *P. aeruginosa*.<sup>25, 26</sup> Al igual, el número de días de cada evento infeccioso a nivel respiratorio, días de estancia intrahospitalaria, acumulación de días hospitalizados desde el primer evento por cada paciente y la admisión hospitalaria por síntomas respiratorios. Esto último es difícil de interpretar, ya que puede ser debido a una mayor oportunidad para exponerse a *P. aeruginosa* y el rol que pudiera tener la infección cruzada, pero a la vez puede ser la expresión de que los

pacientes más enfermos requieren más hospitalizaciones y que pudieran ser entonces más susceptibles a la infección. Por último, no encontraron asociaciones significativas en relación al peso, talla, suficiencia pancreática, la educación de la madre, el uso de antibióticos o aerosoles. <sup>25</sup> Una de las limitantes en éste estudio fue que la detección de *P. aeruginosa* se realizó por aspirados nasofaríngeos y existe controversia de que éste tipo de identificación en la vía aérea superior no sea necesariamente la misma que en la vía aérea inferior. <sup>15, 22, 25</sup>

Sin embargo, en pacientes con F. Q., algunos no han encontrado diferencias en el riesgo de adquirir la *P. aeruginosa* entre niños diagnosticados de recién nacidos y lactantes diagnosticados tempranamente. <sup>15, 24-26</sup> La colonización temprana de las vías aéreas por *P. aeruginosa* esta frecuentemente precedida por la presencia o persistencia de la tos, internamientos hospitalarios previos, infecciones en el tracto respiratorio, uso de aerosol como tratamiento en los 6 meses previos, educación deficiente de la madre, flora bacteriana hospitalaria y a la exposición previa a los antibióticos. <sup>28, 29</sup> Otros son las visitas al hospital por padecimientos del aparato respiratorio, los días de estancia intrahospitalaria y la colonización por *S. aureus*. Existe un reporte de que por cada día de estancia intrahospitalaria se incrementa en un 2% el riesgo de adquirir *P. aeruginosa*. <sup>25</sup>

Otros han demostrado que los casos de colonización por *P. aeruginosa* son más probables en el sexo femenino y con alelos homocigotos para la  $\Delta F508$ . En éstos últimos se ha encontrado una frecuencia 78% mayor de tener un cultivo positivo a edades más tempranas en comparación aquellos con alelos heterocigotos. <sup>25, 28, 29</sup>

Aunque se demuestra un bajo riesgo de colonización crónica de la vía área con *P. aeruginosa* en los pacientes con fenotipos que presentan suficiencia pancreática, en otros estudios similares, no se encuentra una asociación significativa entre el buen funcionamiento pancreático y la adquisición inicial de *P. aeruginosa*. <sup>25</sup>

Kosorok et al, mencionan que 6 meses de uso de aerosol, precede a la detección de la *P. aeruginosa*, siendo este un factor para la adquisición temprana de la *P. aeruginosa*.<sup>25</sup> Se ha identificado de manera clara y contundente que la terapia con aerosol (nebulizaciones, apoyo de oxígeno con casco cefálico), es determinante para una colonización temprana de *P. aeruginosa* en pacientes con F. Q., por ello es importante mantener identificado este factor, ya que sirve además como vehículo de colonización para *B. cepacia*.<sup>26</sup> Los estudios para examinar la colonización en nebulizadores para el hogar de pacientes que padecen de F. Q. esta bien documentado por Pitchford y cols, ellos encontraron que en el 25% de los pacientes los equipos estaban contaminados. Otro estudio similar, realizado por Rosenfelt y cols, examinaron la frecuencia de la colonización de los nebulizadores en casa, donde se encuentra en un 19% positivo para *Klebsiella*, 35% positivo para *P. aeruginosa* y otros patógenos no frecuentes en pacientes con F. Q.<sup>12, 20, 30</sup> Se ha observado también que los pacientes con F. Q. adquieren la *P. aeruginosa* de otros pacientes ya colonizados o de la fuente mas frecuente, el medio ambiente.<sup>28</sup>

En familias donde se encuentra un hermano con F. Q., la edad de adquisición de la *P. aeruginosa* fue similar en ambos hermanos, dato que difiere de otros en los que si se ha observado que la colonización del segundo hermano es más temprana que la del primero.<sup>18, 22, 27</sup> Se ha documentado, que entre hermanos con F. Q. han presentado colonización por *P. aeruginosa* con el mismo serotipo.<sup>22, 30</sup> También se ha observado que el contacto prolongado con otros pacientes, como por ejemplo un hermano con F. Q., pacientes hospitalizados con F. Q. o que acuden a los campos en verano, no presentan una colonización distinta de *P. aeruginosa*.

La colonización de la *P. aeruginosa* es generalmente endobronquial y se ha asociado a cambios obliterativos bronquiales. La *P. aeruginosa* esta presente en las vías aéreas pequeñas donde el daño es más severo.<sup>27</sup> Es importante mencionar que la colonización de la vía aérea por la *P. aeruginosa* es extremadamente difícil o casi imposible erradicarla. El conocer los factores de

riesgo quizá pueda intervenir en la colonización, es decir prolongar el mayor tiempo los intervalos libres de colonización para así evitar la infección crónica.

25, 26

#### 6.4 Categoría de la infección

En un estudio realizado por Lee T. W. y cols. en el año 2004, <sup>27</sup> clasifican en cuatro categorías el tipo de infección por *P. aeruginosa* dependiendo del tiempo de evolución en que se demuestra su presencia en las muestras seriadas:

**Crónica:** se define aquella, donde se encuentran muestras positivas para *P. aeruginosa* en más del 50% de los meses.

**Intermitente:** con un 50% o menos de los meses.

**Libre:** cuando no hay desarrollo de *P. aeruginosa* en los 12 meses previos pero se han presentado cultivos positivos para *P. aeruginosa* anteriormente.

**Nunca:** nunca se ha aislado *P. aeruginosa*.

Se conoce también como colonización crónica en la práctica a la presencia de *P. aeruginosa* en 3 cultivos de manera consecutiva, sobretodo en aquellos que realizan cultivo de expectoración o nasofaríngeo de manera mensual.

#### 6.5 Infección

La infección inicial parece que se relaciona con el incremento de receptores de adherencia para la *P. aeruginosa* en las vías aéreas. Las células epiteliales de los pacientes con F. Q. demuestran mayor adherencia para los pilis de las mismas. Se cree que las bases para esta adherencia de los pilis de la *P. aeruginosa* sea por el incremento del asialogangliosido 1. Los la expresión de receptores de asialogangliosido 1 se incrementa en de las células del CFTR mutante y en las vías aéreas de epitelio regenerado que están presentes en la inflamación de las vías aéreas de estos pacientes. <sup>15, 28, 30</sup>

La *P. aeruginosa* experimenta un cambio durante el proceso de colonización e infección crónica que favorece su permanencia, estos incluyen:

- 1.- Cambios en la morfología de la colonia: mucoide y la no mucoide.
- 2.- Cambios en los lipopolisacáridos, con colonias rugosas o lisas.
- 3.- Pérdida de la motilidad.
- 4.- Desarrollo de la resistencia a múltiples agentes infecciosos.

La presencia del fenotipo mucoide se ha vinculado con el deterioro de la función pulmonar y la temprana adquisición de éstas cepas mucoides se ha relacionado con una mortalidad temprana.<sup>30</sup>

La forma mucoide de la *P. aeruginosa* produce un polisacárido extracelular llamado alginato, presente en el 90% en promedio de las formas aisladas. La primera vez que se aisló la *P. aeruginosa* fue una cepa no mucoide, después de un tiempo se encuentran cepas mucoide, observando un pronóstico sombrío en la función pulmonar, aún no se encuentra claro si el estado de nutrición desempeña algún papel en éste cambio a fenotipo mucoide.<sup>23</sup>

La adherencia de la *P. aeruginosa* se expresa en un porcentaje medio de un inóculo estándar que varía de un 3 a 35% de las cepas, aumentando esta adherencia en sujetos con una mutación  $\Delta F508$  homocigoto. Este aumento quizá sea secundario a un número variado de sialo-glicopéptidos que sirve como receptor para los pilis de la *P. aeruginosa* en la superficie de la célula.<sup>27.</sup>

<sup>31</sup> La asociación entre la disfunción de la regulación transmembrana de la F. Q. y la infección de la *P. aeruginosa* se ha sugerido por los estudios *in vitro* que muestran que *P. aeruginosa* en las células epiteliales de estos pacientes se adhiere dos veces más, en comparación a los sujetos normales.<sup>31</sup>

La *P. aeruginosa* al producir una gran cantidad de alginato que conduce a la presentación del fenotipo bacteriano mucoide, que es característico de las cepas asociadas a F. Q., además de cambiar su perfil de proteínas de membrana, perder su flagelo convirtiéndose en inmóvil, modular la síntesis de

lipopolisacárido bacteriano y crecer formando biopelículas o microcolonias modificando así su crecimiento celular, favorece su sobrevivencia y explica su difícil erradicación de la vía aérea. <sup>22, 25</sup>

Con los sistemas de identificación fenotípicos actuales ha sido difícil establecer con certeza si un individuo presenta simultáneamente más de una cepa o clona de *P. aeruginosa* colonizando el tracto respiratorio; al igual, es difícil definir si un paciente presenta reinfecciones por una misma cepa, si a lo largo del tiempo es infectado sucesivamente por cepas diferentes, o bien si existen diferencias entre las cepas aisladas de acuerdo con el sitio del tracto respiratorio del cual ha sido tomada la muestra para su análisis. Es posible que con las nuevas técnicas de identificación genotípica se pueda tener una respuesta a éste problema y poder tener un mejor rastreo de la evolución de la infección en los pacientes. <sup>23</sup>

## 6.6 Resistencia bacteriana

La designación de la *P. aeruginosa* multiresistente es definida desde 1994 por la Fundación Americana de Fibrosis quística, como la resistencia de todo agente en 2 o más de los siguientes grupos de antibióticos: beta lactámicos, aminoglucósidos o fluoroquinolonas. <sup>23, 32</sup>

El uso indiscriminado de antibióticos de amplio espectro destruye a la flora comensal promoviendo la colonización por la *P. aeruginosa* que es resistente intrínsecamente, favoreciendo la progresión e infección crónica de las vías respiratorias en éstos pacientes. <sup>22, 23</sup>

Una vez que la *P. aeruginosa* tiene resistencia a los antibióticos, es casi imposible erradicarla, porque evade todos los mecanismos de limpieza del sistema inmune. La persistencia bacteriana y un inadecuado mecanismo de defensa, crea un círculo progresivo y destructivo por la inflamación repetida, que conlleva a la falla respiratoria. <sup>23</sup>



## 6.7 Inmunidad

La inmunidad innata es la primera línea de defensa ante una infección en la vía aérea. Las células claras en la vía aérea pequeña y en el epitelio celular secretan proteínas y péptidos a la vía aérea, los cuales pueden ser un bactericida de amplio espectro o modular la respuesta inflamatoria en el huésped. <sup>15</sup>

Los componentes clásicos de actividad antimicrobiana en la superficie de la vía aérea incluyen la lisoenzima, lactoferrina, fosfolipasa A2 secretora, inhibidor de la proteasa y proteínas del surfactante. Los péptidos antimicrobianos incluyen: alfa y beta defencinas y catelicinas que son secretadas por componentes celulares del sistema inmune innatos. Algunos de estos péptidos son sintetizados y otros están regulados en respuesta a mediadores inflamatorios tales como beta 2 defencina humana e IL37, esto no es evidente para el defecto primario en la producción de estos péptidos antimicrobianos que residen en la superficie líquida de la vía aérea de los pacientes con F. Q. <sup>15, 31</sup>

La relativa importancia de la fagocitosis en la defensa innata contra la *P. aeruginosa* es incierta, comparada con la respuesta inflamatoria en los pacientes con F. Q. que no pueden promover el desarrollo de la respuesta en los macrófagos, esto sugiere que la respuesta de la inflamación persiste por las interacciones del patógeno en la vía aérea, conducida por las células T como parte de la respuesta del sistema inmune. <sup>15, 25, 31</sup>

Los mediadores críticos que influyen en el pulmón, incluyen IL8, FNT alfa y la IL1 derivados del complemento; Leucotrienos B4 derivados de las células epiteliales, macrófagos y neutrófilos; elastasa del neutrófilo y antígenos de *P. aeruginosa* pueden estimular a la producción de IL8, sustancia útil para la quimiotaxis de los neutrófilos. <sup>15, 27</sup>

También el FNT alfa estimula a los neutrófilos para secretar sustancias en procesos oxidativos, además de la IL1 resalta la respuesta de quimiotaxis que esta produce. La actividad de los neutrófilos como efectores primarios para la patogénesis en la enfermedad a nivel pulmonar de la F. Q ha sido mencionado. Los neutrófilos liberan abundantes sustancias como la elastasa y otras proteasas a nivel sistémico. Las sustancias que actúan a nivel local incluyen la Alfa 1 Antitripsina y leucocito secretor de inhibición de proteasas. Cuando los neutrófilos se destruyen liberan DNA de alto peso molecular, condicionando incremento de la viscosidad de las secreciones endobronquiales que contribuyen a la disminución del aclaramiento mucociliar. <sup>15, 31</sup>

La alteración del aclaramiento mucociliar y la presencia de los péptidos antimicrobianos condicionan una fagocitosis inefectiva, siendo un factor importante para establecer la infección de *P. aeruginosa* cepas mucoides y *S. aureus*. <sup>15, 23</sup>

A su vez se ha encontrado una disminución en las concentraciones a nivel sérico de las proteínas, de la lecitina fijadora de manosa, que se ha asociado a una disfunción pulmonar más rápida y a una sobrevida menor en los paciente colonizados con *P. aeruginosa* y *B. cepaciae*. Los niveles de lecitina tienen importancia en la inmunidad innata en infecciones virales y bacterianas, lecitina fijadora de manosa y oligosacaridos N acetilglucosamina en la superficie del microorganismo activan el sistema del complemento y los receptores ligando de los fagocitos. <sup>15, 23, 29</sup>

La Teoría "composicional" propone un elevado contenido de sodio en la superficie liquida de la vía aérea en pacientes con F. Q., lo que conduce a la inactivación de los péptidos antimicrobianos sensibles a la sal favoreciendo la colonización bacteriana inicial en su vía aérea. <sup>15, 29</sup>

Lo que no es evidente es una alteración en la inmunidad adquirida para explicar la "alteración en la inmunidad" en éstos pacientes y su asociación con la infección crónica endobronquial. La enfermedad *per se* no aumenta la

frecuencia o severidad de las infecciones fuera del tracto respiratorio en los pacientes, ya que éstos tienen una respuesta inmune normal. <sup>15, 23</sup>

Se encuentra aumentada la respuesta humoral contra los antígenos de *P. aeruginosa* y los niveles séricos de anticuerpos directamente contra *P. aeruginosa* pueden ser el primer marcador de infección de *P. aeruginosa* en los niños. <sup>15</sup> Los pacientes con infección crónica con *P. aeruginosa* muestran una alta concentración de anticuerpos contra múltiples antígenos de *P. aeruginosa*, y a pesar de una temprana y rápida respuesta inmune contra la *P. aeruginosa* el huésped generalmente no puede eliminar la *P. aeruginosa* de la vía aérea. <sup>15, 27, 30</sup>

En resumen, son múltiples los factores que contribuyen a una respuesta inmune adquirida inefectiva. Para la fagocitosis de la bacteria se requiere del complemento intacto, <sup>23</sup> la destrucción tisular local y la reducción de la aclaración mucociliar reduce la efectividad de la respuesta inmune y la exposición crónica de antígenos *P. aeruginosa* en pacientes con F. Q. aparece como resultado de la falta de maduración de los anticuerpos antipseudomonas y esto quizá contribuya a la disminución en la función contra la *P. aeruginosa*. <sup>15</sup>

En F. Q. y otras formas de bronquiectasias la respuesta inflamatoria excesiva, es responsable de la cronicidad de la infección bacteriana. El abundante número de neutrófilos activados son atraídos en la vía aérea por el huésped, por medio de la LTB 4, IL8 y quimiotaxis bacteriana. <sup>19, 22</sup> En los pacientes colonizados con *P. aeruginosa* se tiene además un aumento en la circulación de complejos inmunes, los cuales también se encuentran en secreciones pulmonares, existiendo una correlación fuerte entre la severidad de la enfermedad pulmonar y la producción de anticuerpos antipseudomonas. <sup>23</sup>

Los pacientes con F. Q. que presentan hipergammaglobulinemia, tienen una enfermedad pulmonar más severa en comparación con los pacientes con un nivel normal de inmunoglobulinas y otros agentes inmunosupresores. La hipergammaglobulinemia se ha visto reportada en un 22% de los niños con F. Q. <sup>23, 24</sup>

## 6.8 Fisiopatogenia

Se han realizado estudios postmortem en pacientes con F. Q. encontrándose resultados histopatológicos normales en los recién nacidos con esta patología, pero la función pulmonar es anormal en estos pacientes. Se encontró que en los lactantes con F. Q. asintomáticos,  $\Delta F508$  homocigotos, que algunos tuvieron disminución en la función pulmonar comparados con otros lactantes con otras variaciones genotípicas. <sup>24, 29, 30</sup>

Se ha realizado estudios de histopatología en pacientes con F. Q., donde se encuentra secreciones intraluminales y bacterias adheridas al tejido, produciendo daño celular. La importancia del daño epitelial de la P. aeruginosa es por la adherencia sobre el tejido, demostrado en diferentes estudios donde su adherencia no es la misma manera comparados con los pacientes que no tienen la enfermedad.

El daño celular altera el mecanismo de defensa, como el movimiento ciliar en el sitio de la lesión, de esta manera no se protege el epitelio y se expone a nuevos receptores para la adherencia bacteriana, causando mas daño celular al exponerse nuevamente a la superficie dañada por el crecimiento celular. <sup>23</sup>

La P. aeruginosa tiene alta afinidad bacteriana para la mucosa traqueobronquial del ser humano *in vitro*. La adherencia bacteriana probablemente involucra a interacciones específicas y no específicas. La proteasas de la P. aeruginosa estimula a la producción de moco y en cultivos de órganos la P. aeruginosa crece semejante a una capa de moco en la superficie, siendo resistente a la fagocitosis por los neutrófilos. La P. aeruginosa se adhiere al moco y esta carece de adherencia en un epitelio normal, esto explica el porque no infecta a las personas normales, con una defensa de la vía aérea eficiente. <sup>15, 23, 29</sup> Sin embargo el aclaramiento del moco es lento en los pacientes con F. Q. y en otras formas de bronquiectasias, permitiendo a la P. aeruginosa colonizar a la mucosa con pobre aclaramiento del moco, dando a la bacteria tiempo para producir toxinas y esto establece la infección. <sup>11</sup>

La relevancia clínica en la observación *in vitro* aún esta poco clara, pero la hipótesis de la ingestión de la bacteria por las células del epitelio de la vía aérea y la descamación de ésta podría proteger al pulmón de una infección.

Una observación reciente en las células epiteliales de la vía aérea, es que se producen péptidos antibacterianos y beta defencinas humana 1, las cuales matan a la *P. aeruginosa* y otras especies bacterianas. Sin embargo, el péptido es inactivado por las altas concentraciones anormales de NaCl, este medio quizá se encuentre en la superficie de la vía aérea del pulmón en pacientes con F. Q., produciendo así más susceptibilidad a la infección pulmonar bacteriana. Esta respuesta inflamatoria impide la diseminación sistémica de la infección pero no la erradica de la vía aérea. El proceso inflamatorio crónico causa daño en el epitelio y en las proteínas estructurales del pulmón, el cual probablemente sea más importante, que el producido por la bacteria directamente.

La adherencia de la bacteria en la superficie de la mucosa es considerada como un evento muy importante en la patogénesis de la enfermedad infecciosa, de manera que el aislar la *P. aeruginosa* a través del esputo de manera intermitente en bronquiectasias de los pacientes con F. Q., hace entonces imposible erradicarla y se desencadena entonces toda la serie de eventos antes mencionados que condicionan el daño pulmonar irreversible observado.<sup>23, 28</sup>

## 6.9 Papel del CFTR

Perder la función de CFTR altera la función macromolecular de la secreción de las glándulas submucosas y de esa manera cambiar la viscosidad, la hidratación del gel y contrariamente el efecto de aclaramiento mucociliar. La CFTR quizá sirva también como receptor para la *P. aeruginosa* para adherirse al epitelio de la vía aérea.<sup>6, 15, 28</sup>

La superficie líquida de la vía aérea, consiste en dos capas en la superficie del epitelio, una capa de moco y una capa de líquido peri cilial, con una amplia extensión del cilio. El impacto neto de las aberraciones en el flujo transepitelial del ión, en la composición iónica y el volumen del fluido en la superficie de la vía aérea en la F. Q. es producido por una disfunción o ausencia de la actividad tónica del CFTR. <sup>15, 23, 31</sup> El defecto del CFTR se correlaciona con la edad de la colonización. <sup>23</sup>

La glucosilación y sulfuración de la superficie, los glico – conjugados se alteran como consecuencia de una función anormal del CFTR. *P. aeruginosa* se fija por el incremento en la afinidad en las células causadas por la alteración de la glucosilación. Recientemente CFTR se ha visto implicado en la colonización de la vía aérea superior, la expresión celular  $\Delta F508$  del CFTR podría influir en esta colonización. <sup>23</sup>

La insuficiencia pancreática exocrina y la infección con *P. aeruginosa* son la mayor expresión de esta enfermedad monogénica que es causada por mutaciones en el CFTR. <sup>14, 31</sup> La mayoría de los pacientes que tiene mutaciones asociadas con falla en la función CFTR y la insuficiencia pancreática tiene una alta variabilidad en la enfermedad pulmonar. <sup>31</sup>

#### 6.10 Sialogangliosidos

Se reconoce que los asialogangliosidos 1 no son receptores para las cepas mucoides, por lo tanto esta interacción entre el huésped y el patógeno quizá no sea relevante para la infección crónica con *P. aeruginosa*. Otros autores niegan el rol de los asialogangliosidos 1 como algo muy significativo para la adherencia de la *P. aeruginosa* en la vía aérea. <sup>15, 25</sup>

Los peptidoglicanos como el heparin sulfato localizados en la superficie baso lateral de epitelio celular son potenciales receptores para la *P. aeruginosa* en pacientes con infección endobronquial crónica y daño de la vía aérea. <sup>15, 31</sup>

## 6.11 Asociación con insuficiencia pancreática

La insuficiencia pancreática exocrina esta presente en los pacientes con F. Q. desde el nacimiento, el 15% de estos pacientes tienen una suficiente función pancreática para prevenir la esteatorrea. <sup>14</sup>

Parte de la variabilidad en la función pulmonar en pacientes adultos se ha relacionado con el genotipo y la presencia de la función pancreática. Los genotipos como es el homocigoto para la delección  $\Delta F508$  y la asociación con insuficiencia pancreática tienen una peor función pulmonar que en aquellos pacientes donde no se encontró esta delección. Aun no está claro si el genotipo o la función pancreática alteran la función pulmonar, ya que la correlación fenotipo-genotipo sólo es clara para la presencia de suficiencia pancreática. Esto es importante ya que nos determinan la morbilidad y mortalidad de estos pacientes y nos podría delimitar las causas de la enfermedad pulmonar. <sup>29, 30</sup>

Se han realizado estudios en lactantes a quienes se ha diagnosticado la enfermedad a través del tamiz neonatal, donde se han encontrado anomalías tempranas en el estado nutricional y la función pancreática. Usando este método se han identificado a los pacientes con F. Q. antes de que se presenten síntomas. <sup>10, 29</sup> La insuficiencia pancreática en este grupo de infantes con F. Q. no correlacionó con las anomalías con la función pulmonar. <sup>29, 31</sup>

Aproximadamente el 90% de los pacientes con F. Q. se encuentran infectados por *P. aeruginosa*, la edad de colonización y el curso de la enfermedad pulmonar es muy variable. La correlación entre las manifestaciones clínicas de la enfermedad pulmonar y el genotipo de la F. Q. no se encuentran bien establecidos. Sin embargo, la insuficiencia pancreática se ha asociado con una adquisición temprana de *P. aeruginosa* y a un rápido deterioro de la función pulmonar. <sup>9, 22</sup>

## 6. 12 Prevención

Lo más importante en la práctica clínica para prevenir la transmisión de agentes infecciosos en los pacientes con F. Q. es la higiene y el lavado de las manos, el evitar el contacto con aquellos pacientes infectados los cuales contaminan con sus secreciones provenientes del aparato respiratorio y la contaminación de los aparatos para nebulizar.

El agua bidestilada no debe usarse para limpiar o enjuagar los equipos de terapia respiratoria, ya que en éste proceso puede ocurrir la contaminación por B. cepacia. El único proceso donde se utiliza el agua bidestilada es para prevenir la contaminación de bacterias coliformes como por ejemplo E. Coli, Klebsiella, etc. <sup>28</sup>

Se ha observado que la exposición y el uso de aerosol como terapia incrementan el riesgo de infección considerablemente, mientras que a mayor nivel de educación de la madre se disminuye este riesgo. <sup>26</sup>

La importancia de la P. aeruginosa radica en ser el principal patógeno causante de la morbi – mortalidad en pacientes con F. Q. El estar libre de la colonización de P. aeruginosa probablemente disminuya la morbilidad e incremente la expectativa de vida para los pacientes con F. Q. <sup>25, 28</sup>

## 7. TRATAMIENTO

### 7.1 Trastornos respiratorios

Son necesarias diversas medidas con la finalidad de evitar o disminuir la obstrucción y la infección bronquial.



Los antibióticos suelen ser necesarios de forma periódica y a veces prolongada. Dado al predominio de infecciones por *S. aureus*, *Pseudomonas*, y *Haemophilus influenzae*, es preciso seleccionar los de amplio espectro: penicilinas (amoxicilina, dicloxacilina, ticarcilina, piperacilina, amoxicilina más ácido clavulánico), cefalosporinas (cefalexina, ceftazidima, cefuroxima), aminoglucósidos (gentamicina, tobramicina y amikacina) y otros, ciprofloxacino, clotrimazol, imipenem, aztreoman, vancomicina, teicoplanina, rifampicina y nuevos macrólidos.

La indicación para el uso de antibióticos se establecerá por los resultados del cultivo de la flora del esputo y su antibiograma. Hay que tener en cuenta que los pacientes con F. Q. los niveles plasmáticos de los antibióticos, en especial aminoglucósidos, están disminuidos debido a un aumento de su volumen de distribución, por lo que se deben administrar a una dosis triple de lo normal siendo controlados los niveles de forma periódica y la duración del tratamiento debe ser de 14 a 21 días.

Otro problema es la facilidad con que suelen presentar resistencia bacteriana; la combinación de antibióticos o cambios periódicos en los regímenes de tratamiento pueden reducir la presentación de resistencia. La aplicación de aminoglucósidos en forma de aerosol en la colonización crónica ha dado buenos resultados. <sup>5, 11, 23, 29</sup>

La predilección de la *P. aeruginosa* para la colonización del tracto respiratorio en pacientes con F. Q. es bien conocida. Por lo tanto, la presencia de *P. aeruginosa* en la secreción mucoide en el tracto respiratorio, especialmente si está persistente, es altamente sugestiva de F. Q. La colonización persistente de otros organismo como el *S. aureus*, *H. influenzae*, y *B. cepacia* debe hacer pensar en el diagnóstico de F. Q. y con ello su tratamiento. <sup>2, 7, 11, 23</sup>

## 7.2 Sustancias mucolíticas

Suelen aplicarse de manera sistemática y por largo tiempo; dan resultados de tipo químico (N – acetil cisteína, bromhexina) y orgánicas (estreptoquinasa, estreptodornasa, dornasa pancreática). En fase de evaluación están DNAsa y gelsolina. La DNAsa recombinante humana, es francamente efectiva en pacientes con afectación pulmonar moderada, ya que muestra efectividad reduciendo la viscosidad del esputo en estos pacientes. Sin embargo la función pulmonar vuelve a su estado basal al suspenderse su uso. La obstrucción bronquial debe tratarse con atmósfera húmeda. La fisioterapia pulmonar (drenaje bronquial, corrección de postura anómala y educación de la tos) es una medida fundamental en el tratamiento de la obstrucción bronquial.

El amiloride es un bloqueador de los canales de sodio, es usado como agente diurético, tiene la característica que incrementa la absorción de sodio y agua a través de la barrera epitelial, se encuentra actualmente en estudio como terapias en aerosol en los pacientes con F. Q. 2, 5, 6, 11

## 7.3 Glucocorticoides

Deben ser empleados con precaución, pero pueden ser útiles si existe algún trastorno alérgico grave como Aspergilosis broncopulmonar alérgica y para modificar la lesión tisular. Con corticoides inhalados se pueden tener resultados similares a corto plazo y sin efectos secundarios derivados de la administración sistémica. En la actualidad se están realizando estudios a largo plazo para valorar su seguridad y eficacia. 5, 11

## 7.4 Medicación broncodilatadora

A veces está indicada pero solo en fases de agudización de tipo asmático, utilizando preferentemente beta 2 adrenérgicos y atropínicos en aerosol. Este tratamiento ayuda a un 30% de los pacientes. 2, 5, 11

## 7.5 Transplante pulmonar

Para algunos pacientes con enfermedad pulmonar avanzada y con pobre expectativa de vida, el transplante pulmonar es una opción que generalmente se acompaña de transplante cardiaco. Recientemente se utiliza transplante lobar bilateral. Se observa supervivencia en un periodo de 2 años en un 50 – 60% de los pacientes. Disminuyendo progresivamente hasta los 7 a 10 años por el desarrollo de bronquiolitis obliterante en todos los casos. <sup>2, 5, 11</sup>

## 7.6 Enzimas pancreáticas

Su utilización ha revolucionado la dietética tradicional de la fibrosis quística, permitiendo un ingreso graso diario normal, bien tolerado por los pacientes. La liberación de las enzimas se produce en medio alcalino, pudiéndose alterar por la secreción disminuida de bicarbonatos y por la hiperacidez gástrica que suele existir en estos pacientes, por lo que la administración antes de las comidas de bicarbonato sódico, antagonistas H2, inhibidores de la bomba de protones o misoprostol mejoran los resultados, al incrementar su biodisponibilidad. Siempre se habrá de individualizar el tratamiento y se aumentarán progresivamente las dosis hasta controlar los síntomas y disminuir la esteatorrea. Un aporte excesivo de lipasa, mayor a 20,000UI/kg día, ha sido relacionado con la colonopatía fibrosante y estenosis del colon. <sup>2, 5, 6</sup>

## 7.7 Nutrición

Es fundamental mantener una nutrición correcta, cuyos principales fundamentos son ser: hiperproteica (150% más de los requerimientos normales), hipercalórica (120-150% mas de los requerimientos normales) y normo o hiperlipidémica (40 – 50% de la ingesta calórico diaria) con una ingesta del 2 – 5% de los ácidos grasos esenciales, frecuentemente deficitarios en estos pacientes. <sup>5, 6, 11</sup>

Los pilares básicos para el tratamiento de éstos pacientes, que mejoran y mantienen una adecuada función pulmonar son, el control de la infección y una adecuada nutrición.

## 8. PRONOSTICO

El curso y pronóstico de la enfermedad esta determinado por la progresión de la obstrucción y del daño pulmonar causado por la colonización de la *P. aeruginosa*. La asociación de la colonización de la vía aérea con *P. aeruginosa* ensombrece el pronóstico. <sup>1, 5, 6, 11</sup>

En el estado actual del tratamiento sólo se puede aspirar a conseguir una supervivencia prolongada, pero nunca la curación total, si bien se conocen las citadas formas mínimas e inaparentes en los familiares de los enfermos. Se trata de la enfermedad genética de más alta mortalidad en la raza blanca. Si el niño no muere de una crisis de deshidratación, son entonces, los trastornos respiratorios los que condicionan su pronóstico vital. La forma de predominio digestivo es la más benigna, lo que les permite una supervivencia larga.

El mejor conocimiento de la enfermedad y la precocidad en el diagnóstico y tratamiento sumados a los avances terapéuticos logrados, han motivado una mejoría en el pronóstico. Datos publicados en la última década ponen de manifiesto que el 80% de los enfermos con F.Q. alcanzan los 20 años de edad, y que la esperanza de vida se sitúa entre los 26 y 32 años en los países de primer mundo, siendo de 29.4 años en los Estados Unidos.

En México la expectativa de vida es mucho menor. La tasa de mortalidad en el primer año de vida es de 51.7%. <sup>1, 2</sup> Pérez Fernández y cols, reportaron en 39 casos de F. Q. una sobre vida de 4 años, observándose un lapso importante entre el inicio de la sintomatología hasta el momento del diagnóstico, así como la función de sobrevida tanto a partir del nacimiento como de la edad del diagnóstico, datos que son similares en Argentina. Además secundariamente se analizan los factores que determinan la sobre vida, estableciendo comparaciones con lo reportado por la Cystic Fibrosis Foundation y el registro latinoamericano de Fibrosis Quística. <sup>1, 33</sup>

## 8.1 Datos de valor pronóstico

Shwachman y Kulczycki en 1958 establecieron factores que afectan la morbi – mortalidad en F. Q., los cuales se resumen en cuatro puntos: 1.- la creencia de que la F. Q. es una enfermedad rara, la cual lleva un curso fatal en la infancia o en la niñez temprana; 2.- el reconocimiento relativamente reciente de esta enfermedad como entidad específica y el pobre conocimiento de su amplio rango de manifestaciones clínicas; 3.- la dificultad para establecer un diagnóstico confiable, y 4.- la falta para identificar los diversos grados de severidad y compromiso de los órganos más comúnmente afectados. <sup>1</sup>

Son de buen pronóstico el sexo masculino, afectación de un solo órgano en el momento del diagnóstico, hipogammaglobulinemia, radiografía de tórax normal pasado un año del diagnóstico, esputo no contaminado o con presencia de un germen patógeno único (no Pseudomonas), buen estado de nutrición y desarrollo normal. Por el contrario indican mal pronóstico: sexo femenino, afectación orgánica múltiple, hipergammaglobulinemia, anomalías radiológicas torácicas precoces, infecciones del esputo por múltiples microorganismos, retraso en el crecimiento, hemoptisis y cor pulmonale. <sup>1,26</sup>

## 8.2 Sistemas de puntuación

Se han propuesto como un intento de homogenizar y estandarizar la evaluación pronóstica de los pacientes con F. Q.

El sistema de puntuación de Shwachman – Kullezcki valora 4 parámetros: actividad, examen clínico, radiografía de tórax y nutrición y crecimiento, que permite catalogar a los pacientes en distintos grados (grave, moderado, ligero, bueno y excelente). Más exacto es el de Tausing – NIH, pero tiene la desventaja de que no es aplicable en niños menores de 6 – 7 años, ya que incluye parámetros espirométricos.

La escala de Brasfield cataloga a los pacientes según las alteraciones que se observan en la radiografía de tórax. La puntuación de Brasfield las clasifica en tres grados, las que traducen solamente atropamiento aéreo; segundo grado, consiste en densidades lineares con prominencia bronquial que en la radiografía de tórax se ven como líneas densas paralelas; grado 3, consiste en lesiones nodulares y quísticas; grado 4, demuestra lesiones grandes entre las que se incluyen atelectasias lobares o segmentarias y áreas de consolidación pulmonar y el grado 5, que se refiere sobre el aspecto general de severidad en la imagen radiológica. La escala de Brasfield se basa en una puntuación de mérito, es decir que el máximo puntaje es 25 y éste indica una radiografía mala, mientras que los puntajes menores a 25 indicarán incremento en la severidad siendo las de mas bajo puntaje las que indiquen una afección pulmonar más severa. <sup>34</sup>

Las pruebas como el de función pulmonar de Cropp o la valoración ecocardiograficas de Lester, son menos utilizados. En todos ellos cuanto menor sea la puntuación peor es el pronóstico. <sup>34, 35</sup>

## CONCLUSIONES

La Fibrosis Quística sigue siendo una enfermedad con una morbilidad y mortalidad inaceptable, sin embargo, a partir del descubrimiento del gen afectado y el mejor entendimiento de su fisiopatología, el diagnóstico oportuno y el nuevo enfoque terapéutico se ha logrado una mejor supervivencia de los pacientes.

Es clara la importancia de *P. aeruginosa* y la afección pulmonar como causa de morbilidad y mortalidad en F. Q. Es una enfermedad de diversa expresión clínica, donde el aspecto más importante para el pronóstico del paciente es la edad en la que ocurre la colonización del aparato respiratorio por ésta bacteria, es decir, a menor edad de colonización por *P. aeruginosa*, mayor daño pulmonar y muerte más temprana.

Una colonización en la vía aérea por *P. aeruginosa* de forma crónica nos obliga a descartar en todos los casos, el diagnóstico de Fibrosis Quística.

La edad de colonización por *P. aeruginosa* actualmente es mucho menor comparado con las cifras de hace cinco décadas.

Hasta la fecha ha sido imposible la erradicación de *P. aeruginosa* de la vía aérea, la colonización e infección se perpetúa hasta la muerte del paciente.

Existen pocos estudios a nivel mundial sobre los factores que predisponen la colonización por *P. aeruginosa* en pacientes con F. Q.

Los factores encontrados que predisponen a una colonización temprana por *P. aeruginosa* son: el realizar un diagnóstico de F. Q. a edad temprana; la presencia de síntomas gastrointestinales entre los que se incluyen el íleo meconial, pobre absorción, desnutrición, e insuficiencia pancreática; alelo homocigoto para la mutación  $\Delta F508$ ; sexo femenino; colonización de la vía aérea por *S. aureus*; tipo de hospital, uso de nebulizadores y exposición a

otros pacientes con la enfermedad; lugar de residencia en medio urbano y nivel de educación de la madre

El conocer éstos factores y el avance en la tecnología para identificar y tipificar las cepas de *P. aeruginosa*, así como el conocer más a fondo la biología de esta bacteria, permitirá implementar medidas estratégicas que disminuyan, retrasen o eviten la colonización del aparato respiratorio por la misma, con lo cual seguramente se disminuirá la morbilidad e incrementará la sobrevida de los pacientes.

Este problema no ha sido estudiado en nuestro medio, es necesario entonces conocer si existen diferencias con los factores de riesgo que han sido identificados en la colonización temprana por *P. aeruginosa* en pacientes con F. Q. en otras poblaciones, para implementar medidas de prevención específicas, que disminuyan la morbilidad y directamente aumenten la esperanza de vida de nuestros pequeños pacientes afectados por esta enfermedad.



## BIBLOGRAFIA

1. Lezana JL, Maza GD, Lezana MA. Fibrosis Quística en México: análisis de sus principales aspectos epidemiológicos. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 1994; 51: 305 – 310
2. Wilmott RW, Fiedler MA. Recent Advances in the treatment of Cystic Fibrosis. *Pediatr Clin of North Am.* 1994; 41: 431 – 451
3. Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis. *Pediatr.* 1958; 23: 545 – 549
4. Farral M, Rodeck CH, Stanier P, Lissen W. First trimester prenatal diagnosis of cystic fibrosis with linked DNA probes. *Lancet.* 1986; 972 – 973
5. Salcedo A, Garcia N. Fibrosis Quística. Ed Diaz de Santos. 1998: 1a ed; 61 – 107
6. Salón L, Adelson J. Cystic Fibrosis. Gastrointestinal Complications and Gene Therapy. *Pediatr Clin of North Am.* 1996; 43 (1): 157 - 188
7. Rosenstein BJ, Cutting GR. For the Cystic Fibrosis Consensus Panel. The diagnosis of cystic fibrosis: A consensus statement. *J Pediatr.* 1998; 132: 589 – 595
8. Lopez CE, Ridaura SC, Lopez CG. Cystic Fibrosis in Mexican children. A report of 32 cases in 3,260 consecutive autopsies. *Pathol.* 1980; 18:167 - 81
9. Armendáriz S, Cortes R, De la Rosa L. El Componente genético de la mortalidad infantil. *Rev. Invest Clin Mex.* 1974; 26:3 – 18

10. Velásquez A, Vela MA, Taylor E, Donald HC. Resultados del tamiz neonatal ampliado, como una nueva estrategia para la prevención de los defectos al nacimiento. *Rev Mex Ped.* 2000; 67 (5): 206 – 213
11. Davis BP, Drumm M, Konstan MW. Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 154:1229-1256
12. Devra PR, Matthew P, Anderson R. Expresión of Cystic Fibrosis transmembrane conductance regulator corrects defective chloride channel regulation in Cystic fibrosis airway cells. *Nature.* 1990; 347: 358 – 363
13. García MP, Velasco CL. Fibrosis Quística del páncreas en recién nacidos. *Ginecol Obstet Méx.* 1965; 20: 811 – 5
14. Kubesch P, Dork J, Wulbrand U, Kalin N, Neuman T, Von Der H. Genetic determinants of airways colonization with *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Lancet.* 1993; 341: 189 – 193
15. Gibson R, Burn J, Bonnie WR. Pathophysiology and Management of Pulmonary Infections in Cystic Fibrosis. *Am J Respir Care Med.* 2003; 168: 918 – 951
16. Orozco L, Velázquez R, Zielenski J, Tsui L, Chávez M, Lezana JL, Saldaña Y, Hernández E, Carnevale A. Spectrum of CFTR mutations in Mexican cystic fibrosis patients: identification of five novel mutations (W1098C, 846delT, P750L, 4160insGGGG, and 297 – 1G →A). *Hum Genet.* 2000; 106:360 – 365
17. Sturgess, J, Imrie J. Quantitative evaluation of the development of tracheal submucosal glands in infants with cystic fibrosis and control infants. *Am J Pathol.* 1982; 106: 303 – 311

18. Quinton PM. Chloride impermeability in Cystic fibrosis. *Nature*. 1983; 301: 421 - 422
19. Canessa CM, Horisberg J, Rossier BC. Epithelial sodium channel related of proteins involved in neurodegeneration. *Nature*. 1993; 361: 467 – 470
20. Word RE. Treatment of CF lung disease in the first two years. Proceedings of the 1989 North American CF Conference. *Pediatr Pulmonol*. 1989; suppl 4: 68 – 70
21. Bonnefont JP, Thuiner L, Garel N. Prenatal Diagnosis of Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 1997; 16: 63 -65
22. Ortiz HM, Gallegos AG, Cuevas SF, Pérez FL, Coria JR. Caracterización, por RAPD – PCR de aislados de *Pseudomonas aeruginosa* obtenidos de pacientes con fibrosis quística. *Sal Pub Mex*. 2004; 46: 149 – 157
23. Wilson R, Dowling R. *Pseudomonas aeruginosa* and other related species. *Thorax*. 1998; 53: 213 – 219
24. Abman S, Ogle JW, Harbeck J, Butler N. Early bacteriologic, immunologic, and clinical course of young infants with cystic fibrosis identified by neonatal screening. *J Pediatr*. 1991; 119:2:212 – 217
25. Maselli J, Sontang R, Norris JC, Todd M. Risk Factor for Initial Acquisition of *Pseudomonas aeruginosa* in Children with Cystic Fibrosis Identified by Newborn Screening. *Pediatr Pulmonol*. 2003; 35: 257 – 262
26. Korosok M, Jalaluddin M, Farrell PF. Comprehensive analysis of risk factor for acquisition of *Pseudomonas aeruginosa* in young children with cystic fibrosis. *Pediatr pulmonol*. 1998; 26: 81 – 88

27. Lee T, Bromnlee K, Denton R . Reduction in Prevalence of Chronic *Pseudomonas aeruginosa* Infection at a Regional Pediatric Cystic Fibrosis Center. *Pediatr Pulmonol.* 2004; 37: 104 – 110
28. Kerem E, Corey M, Stein R, Gold R, Levison H. Risk factor for *Pseudomonas aeruginosa* colonization in Cystic fibrosis patients. *Pediatr Infect Dis J.* 1990; 9: 494 – 498
29. Mohon RT, Wagener JS, Adman SH, Seltzer WK. Relationship of genotype to early pulmonary function in infants with cystic fibrosis identified through neonatal screening. *J Pediatr.* 1993; 122 (4): 550 – 555
30. Saiman L, Siegel J. Infection control recommendations for patients with cystic fibrosis: microbiology, important pathogens, and infection control practices to prevent patient to patient transmission. The Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference on Infection Control Participants. *Microbiology and infectious Disease in Cystic Fibrosis* Published. 2003; may S6 – S 61
31. Zar H, Saiman L, Quittell L, Prince A. Binding of *Pseudomonas aeruginosa* to respiratory epithelial cells from patients with various mutations in the cystic fibrosis transmembrane regulator. *J Pediatr.* 1995;2: 230 – 234
32. Davies. G, McShane D, Davies F, Bush A. Multiresistant *Pseudomonas aeruginosa* in a Pediatric Cystic Fibrosis Center: Natural History and implications for segregation. *Pediatr pulmonol.* 2003; 35: 253 – 256
33. Pérez FL, Flores RC, López CE. Cystic Fibrosis in Mexican Children. *Intern Pediatr.* 1989; 4: 266 – 270
34. Brasfield D, Hicks G, Soong S. Evaluation of scoring system of the chest radiograph in cystic fibrosis: collaborative study. *Am J Roentgenol.* 1980; 134: 1195 – 1198

35. Grum M, Lynch J. Chest Radiographic Findings in Cystic Fibrosis. *Semin Respir Infect.* 1992; 7 (3): 193 – 209