

Impacto de la erradicación de *Pseudomonas aeruginosa* sobre la sobrevida en pacientes con fibrosis quística del noreste de México

Adriana Ester Bustamante,* Roberto Mercado-Longoria,*
Rolando Tijerina-Menchaca,** Marcela Mas-Treviño,** Julián Torres-Rodríguez*

*Clínica de Fibrosis Quística-CEPREP, Servicio de Neumología, Hospital Universitario José Eleuterio González,

**Centro Regional de Control de Enfermedades Infecciosas, Departamento de Microbiología.

Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León.

Impact of eradication of *Pseudomonas aeruginosa* on survival in Mexican patients with cystic fibrosis

RESUMEN

ABSTRACT

Introduction. Patients with cystic fibrosis (CF) present lower airway infection with *Pseudomonas aeruginosa*. Treatment of initial infection is fundamental to reduce subsequent damage. **Material and methods.** We evaluated the efficacy of eradication treatment of *P. aeruginosa* in patients with CF from northeast México using two protocols: inhaled colistin/oral ciprofloxacin and nebulized tobramycin 300 mg/oral ciprofloxacin. The intervention group included 17 patients with CF and recent infection with *P. aeruginosa*. The control group consisted of 23 chronically colonized patients of comparable age. **Results.** Patients received 27 courses of eradication treatment. *P. aeruginosa* was eradicated in 21/27 (77.77%). The infection free period was 16.9 ± 11.7 months (colistin) and 17 ± 9.7 months (tobramycin) with no statistically significant difference ($P = 0.97$). **Conclusions.** Treated patients maintained normal lung function, better nutritional status, and a better chest X-ray score. In the control group 17/23 (73.9%) patients died with no deaths in the study group.

Key words. Cystic fibrosis. *Pseudomonas aeruginosa*. Eradication. Chronic colonization. Mortality.

Introducción. Los pacientes con fibrosis quística (FQ) experimentan infección de la vía aérea inferior con *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*). El tratamiento de la infección inicial es fundamental para disminuir el daño subsecuente. **Material y métodos.** Se evaluó la eficacia y el impacto del tratamiento de eliminación de *P. aeruginosa* en pacientes con FQ del noreste de México. Se utilizaron dos protocolos: colistina inhalada/ciprofloxacina vía oral, reemplazada luego por tobramicina 300 mg nebulizada/ciprofloxacina vía oral. El grupo de intervención incluyó 17 pacientes con FQ e infección reciente por *P. aeruginosa*. El grupo control: 23 pacientes de edad comparable, crónicamente colonizados. **Resultados.** Los pacientes recibieron 27 cursos de eliminación. Se eliminó *P. aeruginosa* en 21/27 (77.77%). Tiempo libre de infección 16.9 ± 11.7 meses (colistina) y 17 ± 9.7 meses (tobramicina), no existiendo diferencia estadísticamente significativa ($P = 0.97$). Los pacientes tratados mantuvieron función pulmonar normal, mejor estado nutricional y mejor puntaje radiológico que el grupo control. En el grupo control fallecieron 17/23 (73.9%), no se registraron fallecimientos en el grupo de estudio.

Palabras clave. Fibrosis quística. *Pseudomonas aeruginosa*. Erradicación. Colonización crónica. Mortalidad.

INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad hereditaria, autosómica recesiva caracterizada por deshidratación de la capa periciliar de la vía

aérea, debido a ello los pacientes con esta enfermedad tienen dificultad para eliminar microorganismos patógenos de sus pulmones y experimentan infección pulmonar crónica e inflamación.¹

Los microorganismos habitualmente cultivados en FQ son: *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* y particularmente *Pseudomonas aeruginosa*. La infección por *Pseudomonas aeruginosa* puede ocurrir tempranamente en la infancia. Se ha reportado una prevalencia de *Pseudomonas aeruginosa* en lactantes de cero a un año de 25 a 30%, de dos a seis años de 38 a 40%, para alcanzar 80% en pacientes mayores de 18 años.²

Inicialmente la infección por *P. aeruginosa* se produce por cepas rugosas o no mucoide con sensibilidad habitual a los antibióticos. Si la infección temprana no es eliminada adquiere fenotipo mucoide formando un biofilm que protege a la bacteria de la respuesta inmune y de los antibióticos, la infección endobronquial se hace crónica, y no es posible eliminarla.^{3,4}

P. aeruginosa es responsable de la morbilidad y mortalidad en FQ.⁴ Sin embargo, existe un periodo de colonización intermitente que precede a la colonización crónica, de aproximadamente un año, según Hoybi.⁶ Este periodo ofrece una ventana de oportunidad que puede ser utilizada para eliminar el germen de la vía aérea.⁷⁻⁹

Existen varios regímenes terapéuticos para efectuar la eliminación. Los dos más utilizados son ciprofloxacina vía oral combinada con colistina nebulizada durante tres meses o tobramicina 300 mg nebulizada por cuatro semanas asociada o no a ciprofloxacina. El primer esquema se ha utilizado en Dinamarca durante más de 15 años sin dar lugar a resistencia antibiótica, sin efectos colaterales, sin desarrollo de otros microorganismos resistentes y logrando reducir la infección crónica por *P. aeruginosa*.^{7,9}

OBJETIVO

El objetivo de este estudio es evaluar la eficacia del tratamiento de eliminación, el periodo de tiempo libre de infección, el impacto sobre la función pulmonar, la sobrevida, la radiografía de tórax y la nutrición en pacientes del noreste de México, utilizando para ello como control a los pacientes que llegaron crónicamente colonizados.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio prospectivo, observacional con intervención en pacientes con diagnóstico de fibrosis quística e infección reciente con *Pseudomonas aeruginosa* en vía aérea que concurren a la Clínica de Fibrosis Quística del Hospital Universitario en Monterrey, Nuevo León.

La Clínica de Fibrosis Quística comenzó a trabajar en 2001 y recibió pacientes previamente diagnos-

ticados y ya colonizados crónicamente con *P. aeruginosa* mucoide, este grupo fue utilizado como grupo control. (n = 23 pacientes). Desde 2001 se diagnosticaron y trataron nuevos pacientes (n = 17 pacientes). El periodo de estudio abarca desde junio 2001 a junio 2010.

Se utilizaron políticas de separación por cohortes según bacteriología a fin de evitar el contagio de gérmenes por contactos entre los pacientes tanto en la clínica como en eventos sociales.⁹

Las políticas de segregación o separación por cohortes consisten en evaluar en la consulta ambulatoria a los pacientes en días diferentes y asignarles los días de consulta según la bacteria en los cultivos de secreciones respiratorias, así como en evitar que compartan habitaciones durante los internamientos.

Cuando se detecta *P. aeruginosa* en vía respiratoria se indica un protocolo de eliminación como tratamiento estándar para todos los pacientes con infección inicial o reciente.¹¹

Criterios de inclusión:

- Pacientes de cero a 12 años con diagnóstico confirmado de fibrosis quística (dos pruebas de sudor con iontoforesis con pilocarpina y/o estudio genético con dos mutaciones conocidas).
- Infección inicial o reciente por *P. aeruginosa*: primer aislamiento o nuevo cultivo positivo luego de eliminarse.
- Grupo control: todos los pacientes con fibrosis quística confirmada que llegaron a la Clínica con infección crónica o cepa mucoide menores de 12 años al momento de su primera visita.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con diagnóstico de FQ mayores de 12 años de edad.
- Pacientes con diagnóstico de FQ que no presenten infección por *P. aeruginosa*.

El protocolo de seguimiento en la Clínica de Fibrosis Quística incluye control clínico mensual. En estos controles se evalúa el estado nutricional a través de peso, talla, índice de masa corporal (IMC), síntomas clínicos respiratorios, saturación de oxígeno por pulsioximetría, química sanguínea una vez al año, radiografía de tórax una vez/año. La radiografía de tórax se valora con un puntaje radiológico clásico en FQ llamado puntuación radiológica de Brasfield.¹ La toma de muestra respiratoria se hace

en la visita inicial y se repite cada tres meses, se toman muestras adicionales si el paciente presenta síntomas respiratorios. Las muestras son obtenidas por expectoración espontánea si el paciente es capaz de efectuarla o en su defecto por hisopado faríngeo profundo.¹²

En los pacientes de seis años o mayores capaces de realizar maniobra espirométrica correcta se efectúan pruebas de función pulmonar al menos dos veces en el año. Las pruebas se realizan en pletismógrafo MedGraphic-MGC data Store Version 6.2 con Mac Version 6.2.040 Breeze Suite software según las normas de la American Thoracic Association.¹³

Se utilizaron como tablas de referencia las de Morris Polgar en pacientes menores de 12 años. De los valores obtenidos en cada espirometría se seleccionó el mejor valor de capacidad vital forzada (CVF) y volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF1) expresados en porcentaje de los valores predicho para sexo y talla.

Las muestras de expectoración se sembraron en agar chocolate, agar EMB, agar azida de sodio, agar estafilococo S110 y agar sangre. Los exudados faríngeos se sembraron en agar sangre de carnero. Las placas de agar sangre y chocolate se incubaron en microaerobiosis y las demás se incubaron en aerobiosis hasta por 72 h a 36 °C. Las colonias se identificaron usando pruebas bioquímicas convencionales y mediante el sistema bioquímico API20 NE (Bio Mérieux).

Todos los pacientes (grupo intervención y control) fueron tratados con las indicaciones habituales para fibrosis quística: dieta hipercalórica, enzimas pancreáticas, vitaminas liposolubles, nebulizaciones con broncodilatadores y Pulmozyme NR, terapia de aclaramiento de secreciones, antibióticos sistémicos para combatir *P. aeruginosa* o la bacteria predominante en el cultivo si era necesario. Además el grupo de intervención recibió tratamiento dirigido a eliminar *P. aeruginosa* si se trataba de infección inicial o reciente con los esquemas mencionados a continuación.

Se utilizaron dos protocolos de eliminación: inicialmente hasta 2008 se usó ciprofloxacina 30 mg/kg/día vía oral más colistina nebulizada un millón de UI dos veces por día durante tres meses y de 2009 en adelante se utilizó ciprofloxacina 30 mg/kg/día, vía oral, más tobramicina 300 mg por vía inhalatoria dos veces por día durante un mes.

Tanto colistina como tobramicina fueron administrados con un compresor Pulmo Aide de DeVilbiss con un flujo de 6 a 8 L/min, con pipeta nebulizadora Pari LC plus. Todos los pacientes fueron evaluados con muestra de secreciones o hisopado faríngeo pro-

fundo al finalizar el primer mes, luego al completar los tres meses y cada tres meses postratamiento. Se realizaron cultivos adicionales si era necesario, según la presencia de síntomas respiratorios.

En los pacientes que persistieron con cultivos positivos, o que reapareció *P. aeruginosa* dentro de los seis meses posteriores al tratamiento se consideraron eliminaciones fallidas y en esos casos se repitió el esquema de eliminación con el agregado de azitromicina vía oral 10 mg/kg/una vez al día, lunes, miércoles y viernes, durante el primer mes del esquema, para disminuir la adherencia de *P. aeruginosa* al epitelio respiratorio y el crecimiento del biofilm.¹⁴

Se considera erradicación o eliminación cuando tres o más cultivos posteriores al tratamiento son negativos, sin aislamiento del germen en seis meses consecutivos, según bibliografía internacional.⁸ Infección crónica cuando *P. aeruginosa* es aislada en más de 50% de los meses en el año, sobre todo cepa mucóide.¹⁵

El análisis estadístico fue realizado por medio de test no paramétricos (Mann-Whitney U test). Las variables referidas a volumen espiratorio forzado (porcentaje) y capacidad vital forzada fueron reportadas como mediana y rango. La edad fue reportada como mediana y rango. El valor de $P < 0.05$ fue tomado como estadísticamente significativo. Para evaluar la eficacia de los dos regímenes utilizados se utilizó, además, la prueba Q de Cochran. El examen se realizó con el programa Graph Pad instant 3.

RESULTADOS

Las características demográficas y resultados tanto del grupo de intervención como del grupo control se encuentran en el cuadro 1.

Los pacientes del grupo control llegaron a la clínica con colonización crónica por *P. aeruginosa* mucóide. La misma fue detectada desde edades tan tempranas como al año, mediana seis años (1-12 años) destacando que 26% de estas cepas eran multi-resistentes.

En tanto que en el grupo de intervención si bien *P. aeruginosa* se detectó tempranamente: mediana un año (cinco meses-ocho años) sólo dos pacientes persistieron positivos en los cultivos, los restantes 15 pacientes al momento de este reporte estaban libres de infección por *P. aeruginosa*.

Se efectuaron 27 tratamientos de eliminación en total, después del primer aislamiento; mínimo uno máximo tres por paciente.

Se observó eliminación del germen en 21/27 episodios, lo que representa 77.77% de los tratamientos,

Cuadro 1. Características demográficas y resultados grupo intervención y controles.

| | Controles | Intervención | P |
|------------------------------|-----------------|------------------|----------|
| n | 23 | 17 | |
| Varones | 11 | 8 | |
| Δ F508/ΔF508 | 7/23 | 5/17 | |
| Δ F508/otra mut. | 11/23 | 7/17 | |
| Otra mut/otra | 5/23 | 5/17 | |
| Edad (años) | 6 (4-12) | 6 (2-12) | |
| IMC | 13.2 (9.5-19.5) | 14.8 (11.7-21.9) | 0.0042 |
| CVF % 6-8 años | 58% (32-92) | 122% (62-141) | 0.0002 |
| CVF % 9-12 años | 65% (47-105 %) | 97% (88-145) | 0.04 |
| VEF1 % global | 44.5% (25-87) | 98% (46-122) | < 0.0001 |
| VEF1% 6-8 años | 44% (27-66) | 103% (46-122) | 0.0002 |
| VEF1 % 9-12 a. | 48 % (25-87) | 95% (88-117) | 0.0018 |
| <i>P. aeruginosa</i> crónica | 23/23 | 2/17 | |
| Brasfield | 18 ± 2.7 | 23 ± 1.9 | < 0.0001 |
| Fallecidos | 17/23 (73.91%) | 0/17 | |
| Edad al fallecimiento | 10.7 años | | |

VEF1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo. CVF: capacidad vital forzada. IMC: índice de masa corporal. ΔF508 mutación: delección de fenilalanina en posición 508.

con un ciclo de tratamiento, esto acorde con la bibliografía publicada.^{6,8}

En los seis episodios que no se logró erradicar con el primer esquema o que el germen reapareció antes de los seis meses se efectuaron nuevos tratamientos con el agregado de azitromicina vía oral, logrando el fin buscado en cuatro episodios adicionales.

De los 27 episodios de eliminación 14 de ellos se efectuaron con ciprofloxacina más colistina y 13 con ciprofloxacina más tobramicina.

El tiempo libre de infección fue de 16.9 meses ± 11.7 (CI 95% 8.4-25.3) en el grupo de colistina y de 17 meses ± 9.7 (CI 95% 10.4-23.5) en el grupo de tobramicina 300 mg, no siendo esta diferencia estadísticamente significativa (P = 0.97). La prueba Q de Cochran para ambos regímenes también fue no significativa (sig. = 0.56).

El tiempo de seguimiento para el grupo de intervención fue de uno a 10 años en total, con un tiempo de seguimiento después del primer aislamiento de *P. aeruginosa* entre uno y cinco años, en tanto que en el grupo control fue de dos a 10 años.

En el grupo de intervención fueron capaces de realizar espirometrías 12 pacientes: registrando para el presente trabajo en seis de ellos la espirometría de los seis años y en los seis restantes se incluyó la espirometría de los seis y la efectuada entre los nueve y 12 años de vida, 5/17 no pudieron efectuar maniobra espirométrica apropiada.

En el grupo control se incluyó la espirometría realizada a los seis años o la primera espirome-

tría efectuada al ingresar a la Clínica para los mayores de esa edad.

Se analizaron las espirometrías de ambos grupos en forma global y también dividida en dos grupos: aquellas registradas entre los seis y ocho años y las registradas entre los nueve y 12 años.

La diferencia entre los valores tanto del VEF1 % como de la CVF % entre los dos grupos es estadísticamente significativa en el análisis global, así como en el dividido por edades según puede observarse en el cuadro 1.

En cuanto al estado nutricional en el grupo control al ingreso a nuestra clínica 16/23 estaban por debajo del percentil 3 del IMC/edad. En el grupo de tratamiento sólo dos pacientes están por debajo del P3, ambos son los que desarrollaron infección crónica, 6/17 estaban arriba del P50 del IMC/edad y 8 /17 están entre el P10 y el 50 y uno tiene un IMC entre el P3 y el 10. La diferencia entre el IMC de ambos grupos el de control *vs.* el de tratamiento también es significativa P = 0.0042.

Es de hacer notar que en el grupo control se produjeron 17 fallecimientos, siendo la edad promedio al momento de la muerte de 10.7 años (Figura 1).

En relación con la radiografía de tórax se incluye el puntaje radiológico de Brasfield correspondiente a los seis años o la primera radiografía al ingresar a la clínica para el grupo control y la radiografía de los seis y la de los 9-12 años en el grupo de intervención, encontrando una diferencia estadísticamente significativa evidenciando que la colonización crónica y la cepa mu-

coide se asocia a lesiones pulmonares importantes como ya ha sido descrito con anterioridad.^{5, 6, 16}

DISCUSIÓN

El compromiso respiratorio en FQ es un proceso inflamatorio e infeccioso de evolución crónica. La evolución se caracteriza por periodos asintomáticos o poco sintomáticos que alternan con exacerbaciones o recaídas.

El tratamiento estándar actualmente utilizado en los centros de fibrosis quística es tratar agresivamente las recaídas o exacerbaciones con antibióticos contra *P. aeruginosa* o el germen recuperado en los cultivos, incremento de las terapias de limpieza de las vías aéreas y mantener la nutrición. El tratamiento es indicado cuando el paciente presenta aumento de sus síntomas habituales.

Hasta años recientes este tratamiento estándar no incluía la búsqueda de patógenos en pacientes asintomáticos, tampoco terapias destinadas a buscar eliminar, aunque fuera temporalmente, las bacterias cultivadas de las vías aéreas en dichos pacientes.

En la última década se comenzó a cultivar a los pacientes, aun aquéllos asintomáticos, e indicar diferentes regímenes de tratamiento cuando *P. aeruginosa* era cultivada de la vía aérea. Esta estrategia es conocida como terapia de erradicación o de eliminación y las más efectivas actualmente en uso incluyen un antibiótico nebulizado: colistina o tobramicina.

Esta estrategia como tal no es implementada en la mayoría de los centros de fibrosis quística de México, en parte por la falta de acceso a estos antibióticos.

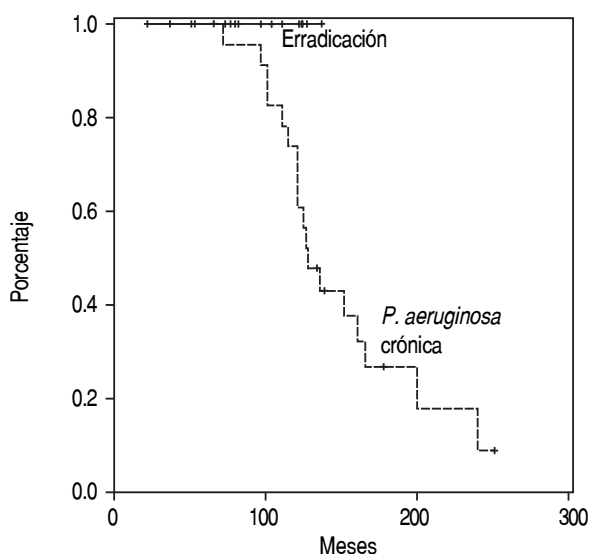


Figura 1. Fibrosis quística. Curva de supervivencia grupo intervención vs. control.

A través de este estudio se evidencia que el tratamiento adecuado de la infección inicial por *P. aeruginosa* tiene alta eficacia, al igual que lo reportado en otros estudios, y es de aproximadamente 80%.¹⁷⁻¹⁹

En las guías de medicina basada en evidencia de la Cystic Fibrosis Foundation para el manejo de niños con fibrosis quística, publicadas en 2009, se recomienda utilizar regímenes de eliminación en pequeños menores de dos años extrapolando los resultados obtenidos en niños mayores.²⁰

Luego de la eliminación, el tiempo libre de infección es variable, en el presente trabajo fue de 16 a 19 meses.

La reinfección o nuevo cultivo de *P. aeruginosa* es inevitable, por ello el seguimiento del paciente es fundamental para indicar nuevamente un esquema de eliminación.

En los pacientes que repitieron un segundo o tercer aislamiento no se realizó la genotipificación de la bacteria, por lo cual no se sabe si se trataba de una bacteria diferente o era la misma. En trabajos publicados con técnicas de biología molecular se evidenció que en más de 75% de los casos se trataba de nuevas cepas.²¹ La genotipificación es difícil de realizar en un contexto clínico y son pocos los trabajos internacionales donde fue llevada a cabo.

Es interesante mencionar que en uno de los pacientes reportados se aisló en una oportunidad una especie (*P. aeruginosa*) y en el aislamiento siguiente, un año después, otra especie (*P. fluorescens*).

La primera parte del protocolo se efectuó con un esquema y luego se modificó por razones técnico-administrativas, lo cual nos dio la posibilidad de comparar ambos regímenes, siendo ambos efectivos.

Con respecto a los valores funcionales, pese a que no todos los pacientes del grupo de intervención fueron capaces de efectuar espirometrías, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Los pacientes de mayor evolución en el grupo de estudio que llevaban cinco años desde el primer aislamiento, mantenían función pulmonar normal al igual que los niños de seis a ocho años.

Se encontró un mejor estado nutricional de los pacientes del grupo de tratamiento a diferencia de los niños con colonización crónica quienes presentan en la mayoría de los casos una desnutrición importante.

Los pacientes del grupo control mostraron un significativo deterioro en el score radiológico, así como en las pruebas de función pulmonar y una sobrevida notoriamente acortada, lo cual ha sido reportado por otros autores.^{22,23}

Ballman, *et al.*, Parad, *et al.*, en dos estudios en niños mayores y adultos, encontraron que la infec-

ción crónica con *P. aeruginosa* mucoide se asoció a declinación en las pruebas funcionales.^{24,25} En tanto que Zhanhai, en un estudio longitudinal de 16 años sobre *P. aeruginosa* mucoide y progresión de la enfermedad pulmonar, mostró una fuerte asociación entre *P. aeruginosa* mucoide y aumento de los síntomas respiratorios, empeoramiento del score radiológico y deterioro de las pruebas funcionales.⁴

En este estudio no se efectuaron fibrobroncoscopias ni lavados bronco-alveolares. En los pacientes pequeños que no podían expectorar se utilizó hisopado faríngeo profundo, ya que es una técnica recomendada para este subgrupo.^{2,20}

Douglas, *et al.*, efectuaron un seguimiento de pacientes a los que hicieron fibrobroncoscopias y lavado broncoalveolar para detectar *P. aeruginosa* y en su artículo comentan cuáles son las limitaciones de utilizar esta técnica, por ser un procedimiento invasivo y requerir anestesia general. Este tipo de procedimientos no puede hacerse con la frecuencia de otros no invasivos y generalmente lleva a un diagnóstico más tardío, con más alto recuento de colonias y mayor cantidad de *P. aeruginosa* mucoide.¹⁷

También es importante recordar que la ausencia de *P. aeruginosa* en un cultivo de lavado broncoalveolar no garantiza que el microorganismo no esté en pulmón, ya que se ha informado de diferencias interlobares en este tipo de técnica.²⁶

Antes de la implementación de los programas de tamiz neonatal en Estados Unidos, al momento del diagnóstico siguiendo a los síntomas 30% de los pacientes estaban colonizados con *P. aeruginosa*.²⁷

El tamiz neonatal en México permitirá el diagnóstico de pacientes antes de que presenten síntomas y a través de la implementación de medidas de control de infecciones, como la separación por cohortes para eliminar la infección cruzada,^{10,28,29} la detección y tratamiento temprano de la infección por *P. aeruginosa* llevará a que los pacientes tengan una buena calidad de vida, evitará daño pulmonar temprano y permitirá incrementar la sobrevida.³⁰

Por otro lado, como fue reportado con anterioridad, un factor que contribuye al resultado final de este complejo paciente es el manejo de la patología en clínicas especializadas.³¹

CONCLUSIONES

Si bien el presente estudio tiene algunas limitaciones, como un pequeño tamaño de la muestra, señala que utilizar una búsqueda sistemática de *P. aeruginosa* en los pacientes e indicar un tratamiento de eliminación de la misma cuando es detectada, permi-

te retrasar la progresión a infección crónica, mantiene adecuada nutrición, ralentiza el deterioro funcional y mejora la sobrevida.

REFERENCIAS

1. Castaños C, Rentería F. Fisiopatología de la enfermedad respiratoria. En: Segal E, Fernández A, Rentería F (eds.). Fibrosis quística. Buenos Aires, Argentina: Ediciones Journal; 2004, p. 79-97.
2. Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry 2009 Annual Data Report. Bethesda, MD Cystic Fibrosis Foundation 2010. Disponible en: www.cff.org.
3. Nixon GM, Armstrong DS, Carzino R, Carlin JB, et al. Clinical outcome after early *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. *J Pediatr* 2001; 138: 699-704.
4. Zhanhai L, Kosorok M, Farrel P, Laxova A, et al. Longitudinal Development of mucoide *Pseudomonas aeruginosa* infection and lung disease progression in children with Cystic fibrosis. *JAMA* 2005; 293: 581-8.
5. Farrell P, Collins J, Broderick L, Rock M, et al. Association between Mucoide *Pseudomonas* infection and bronchiectasis in children with Cystic fibrosis. *Radiology* 2009; 252: 534-43.
6. Pressler T, Frederiksen B, Skov M, Garred P, Koch C, Hoiby N. Early rise of anti *Pseudomonas* antibodies and mucoide phenotype of *Pseudomonas aeruginosa* are risk factors for development of chronic lung infection. *J Cyst Fibrosis* 2006; 5: 9-15.
7. Hoiby N, Frederiksen B, Pressler T. Eradication of early *Pseudomonas aeruginosa* infection. *J Cyst Fibros* 2005; 4: 49-54.
8. Starner T, Mc Cray P. Pathogenesis of Early Lung disease in cystic fibrosis: A window of opportunity to eradicate bacteria. *Ann Intern Med* 2005; 143: 816-22.
9. Taccetti G, Campana S, Festini F, Mascherini M, et al. Early eradication therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *Eur Respir J* 2005; 26: 458-61.
10. Saiman L, Seigel J. Infection control in cystic fibrosis. *Clin Microbiol Rev* 2004; 7: 57-71.
11. Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H. Standard of care for patient with cystic fibrosis: An European Consensus. *J Cyst Fibros* 2005; 4: 7-26.
12. Taylor L, Corey M, Matlow A, Sweezey NB, Ratjen F. Comparison of throat swabs and nasopharyngeal suction specimens in non-sputum-producing patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2006; 4: 839-43.
13. ATS/ERS Task Force Standardization of Lung Function Testing: General considerations for lung function testing (2005).
14. Fisher JJ, Bauman U, Gudowius P, et al. Azitromycin reduces epithelial adherence of *P. aeruginosa* in patient with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1999; S19: S265.
15. Lee T, Brownlee KG, Conway SP, et al. Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2003; 2: 29-34.
16. Pittman J, Calloway E, Kiser M, Yeatts J, et al. Age of *Pseudomonas aeruginosa* acquisition and subsequent severity of cystic fibrosis lung disease. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46: 497-504.
17. Konstan MW, Morgan WJ, Butler SM, Pasta DJ, et al. Risk factors for rate of decline in forced expiratory volume in one second in children and adolescent with CF. *J Pediatr* 2007; 151: 134-9.
18. Douglas TA, Brennan S, Gard S, Berry L, et al. Acquisition and eradication of *P. aeruginosa* in young children with CF. *Eur Respir J* 2009; 33: 305-11.

19. Gibson RL, Emerson J, Mayer-Hamblett N, et al. Duration of treatment effect after Tobramycin solution for inhalation in young children with C. F. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42: 610-23.
20. Cystic Fibrosis Foundation Evidence based Guidelines for management of infants with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2009; 155: S73-S93.
21. Munk A, Bonacorsi S, Kurkdjian M, Lebourgeois M, et al. Genotypic characterization of *Pseudomonas aeruginosa* strains from patient with cystic fibrosis after initial and subsequent colonization. *Pediatr Pulmonol* 2001; 32: 288-92.
22. Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, Ramsey R, Gibson RL. *Pseudomonas aeruginosa* and other predictors of mortality and morbidity in young children with CF. *Pediatr Pulmonol* 2002; 34: 91-100.
23. Henry RL, Mellis CM, Petrovic L. Mucoid *Pseudomonas aeruginosa* is a marker of poor survival in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1992; 12: 158-61.
24. Ballman M, Rabsch P, Van der Hardt H. Long-term follow up of changes in FEV1 and treatment intensity during *P. aeruginosa* colonization's in patient with CF. *Thorax* 1998; 53: 732-7.
25. Parad RB, Gerard CJ, Zurakowski D, Nichols DP, Pier GB. Pulmonary outcome in CF is influenced primarily by Mucoid Pa infection and immune status and only modestly by genotype. *Infect Immun* 1999; 67: 4744-50.
26. Gutierrez JP, Grimwood K, Amstrong DS, et al. Interlobar differences in bronchoalveolar lavage fluid from children with CF. *Eur Respir J* 2001; 17: 281-6.
27. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in Cystic fibrosis: *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 918-51.
28. Ojeniyi B, Fredericksen B, Hoybi N. *Pseudomonas aeruginosa* cross infection among patient with CF during a winter camp. *Pediatr Pulmonol* 2000; 29: 177-81.
29. Tubbs D, Lenney W, Alcock P, Campbel CA, et al. *Pseudomonas aeruginosa* in CF: Cross infection and the need for segregation. *Respir Med* 2001; 95: 147-52.
30. Farrel PM, Kosorok MR, Rock MJ, et al. Early diagnosis of CF through neonatal screening prevents severe malnutrition and improves long term growth. *An Pediatr (Barc)* 2001; 107: 1-2.
31. Mahadeva R, Webb K, Westerbeek R, Carroll N, Dodd M, Bilton D. Lomas Clinical outcome in relation to care in centers specializing in cystic fibrosis. *BMJ* 1998; 316: 1771-5.

Reimpresos:

Dra. Adriana Ester Bustamante

Servicio de Neumología

Clínica de Fibrosis Quística

Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González

Universidad Autónoma de Nuevo León

Av. Madero y Gonzalitos, s/n

Edificio Rodrigo Barragán

Col. Mitras Centro

64460, Monterrey, N.L.

Tel. y fax: (81) 8348-2018

Correo electrónico: abustamante@ceprep.edu.mx

Recibido el 30 de mayo 2013.

Aceptado el 06 de mayo 2014.