

# Tratamiento antibiótico precoz para erradicar la infección inicial por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística

*Early antibiotic treatment for eradication of initial infection by Pseudomonas aeruginosa in patients with cystic fibrosis*

Dra. Hilda Giugno<sup>a</sup>, Dr. Claudio Castaños<sup>a</sup>, Dr. Alberto Lubatti<sup>a</sup>, Técnico de Laboratorio José Luis Pinheiro<sup>b</sup>, Bioquímica Claudia Hernández<sup>b</sup> y Dra. Hebe González Pena<sup>a</sup>

## RESUMEN

**Introducción.** La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética autosómica recesiva que afecta a 1:6000 recién nacidos vivos en nuestro país. La infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa* (PA) se asocia con mayor morbimortalidad y deterioro de la función pulmonar. El tratamiento de la infección inicial puede evitar o posponer la infección crónica.

El objetivo primario fue determinar la eficacia y el tiempo libre de PA luego del tratamiento. El objetivo secundario fue determinar cambios en el peso y la función pulmonar.

**Material y métodos.** Estudio prospectivo, observacional, con intervención, no aleatorizado, en pacientes con FQ e infección reciente por PA. Los pacientes con infección por PA recibieron ciprofloxacina oral más colistina aerosolizada. Las variables estudiadas fueron eficacia del tratamiento, tiempo libre de PA, cambios en el peso medido en puntaje Z y en las pruebas funcionales respiratorias, preinfección, durante la infección y luego de la erradicación de PA.

**Resultados.** Se incluyeron 24 pacientes (11 varones). Siete presentaron dos infecciones por PA y recibieron 2 tratamientos. En los 31 tratamientos realizados, 24 (80,5%) pacientes se negativizaron y 7 persistieron con PA.

El valor de peso medido en puntaje Z y las pruebas funcionales disminuyeron durante la infección por PA y regresaron a los valores previos luego de ser erradicada.

El tiempo libre de PA durante el seguimiento fue de 23,75 meses (IC95% 14,38-32,86).

**Conclusión.** El tratamiento de la infección inicial por PA es muy eficaz. Luego del tratamiento se produce una mejoría del peso y de los valores funcionales.

**Palabras clave:** fibrosis quística, *Pseudomonas aeruginosa*, infección inicial, erradicación.

## SUMMARY

**Introduction.** Cystic fibrosis is a genetic autosomal recessive disease that affects approximately 1:6000 live births in our country.

Chronic infection with *Pseudomonas aeruginosa* (PA) is associated with higher morbidity and mortality, and deterioration of lung function. Treatment of initial infection is important to prevent or delay chronic infection.

The primary aim was to determine the effectiveness and free-time of PA in bronchial secretions

after eradication treatment. The secondary objective was to determine changes in the weight and lung function.

**Materials and methods.** Prospective, observational study, of patients with cystic fibrosis (CF) and recent PA infection.

After initial infection by PA patients received oral ciprofloxacin and nebulized colistin.

We studied effectiveness of treatment to eradicate PA, and changes in the weight measured in Z score and in the respiratory functional tests, preinfection, during, and after the eradication of PA.

**Results.** We included 24 patients (11 male) with confirmed CF. Seven of them had two PA infections, and received 2 treatment courses.

PA was eradicated in 24 (80.5%) out of 31 infections. The value of weight measured in Z score, and functional tests measures through the FVC and FEV1 decreased during the infection by PA, returning to the baseline after eradication. The free-time of PA during the follow-up to these patients was 23.75 (95% CI 14.38-32.86) months.

**Conclusion.** Treatment of initial infection by PA has a high degree of response. Weight and functional values improved after treatment.

**Keywords:** cystic fibrosis, *Pseudomonas aeruginosa*, eradication treatment, initial infections.

## INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética, autosómica recesiva, con una incidencia que varía entre 1/3000 a 1/3500 recién nacidos vivos en la población caucásica.<sup>1</sup> En la Argentina sería de aproximadamente 1/5000 a 1/6000 recién nacidos.<sup>2</sup>

Una de las características más importantes de la enfermedad es la infección respiratoria crónica. *Pseudomonas aeruginosa* (PA) es una de las bacterias que comúnmente puede producir infección endobronquial en la FQ. Su prevalencia en cultivos del tracto respiratorio aumenta de 10-30%, entre los 0 y los 5 años, a más del 80% en los mayores de 18.<sup>3</sup>

- a. Servicio de Neumonología.  
b. Servicio de Microbiología  
Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".

**Correspondencia:**  
Dra. Hilda Giugno:  
hildagiugno@yahoo.com

**Conflicto de intereses:**  
Ninguno que declarar.

Recibido: 10-8-09  
Aceptado: 18-12-09

Este microorganismo puede adquirirse del ambiente, por contacto con otros pacientes o con equipos médicos o superficies contaminadas, húmedas o secas, donde puede persistir varios días.

La infección bronquial inicial por PA se produce por cepas no mucoides, con una baja densidad de colonias y sensible a los antibióticos habituales.

Luego de la infección inicial por PA, estas bacterias, si no son eliminadas en forma precoz y en condiciones adecuadas, expresan genes formadores de alginato y adquieren el fenotipo de PA mucosa, con un biofilm que protege al microorganismo, tanto de la respuesta inmunitaria como de la antibioticoterapia. Esto hace que sea virtualmente imposible erradicarla y se establece la infección crónica de la vía aérea, característica de FQ.<sup>4</sup>

La infección crónica por PA se asocia a una mayor morbimortalidad, con un deterioro progresivo de la función pulmonar y menor sobrevida. La adquisición de esta bacteria en edades tempranas de la vida produce deterioro más rápido, que determina un peor pronóstico.<sup>5,6</sup>

Se ha demostrado, que tanto la infección bacteriana como la inflamación endobronquial producida por neutrófilos comienzan en edades tempranas de la vida y que pueden presentarse en ausencia de manifestaciones clínicas de infección pulmonar. Por este motivo, la investigación bacteriológica en las secreciones bronquiales adquiere especial relevancia en los pacientes con FQ.<sup>7,9</sup>

Un tratamiento con antibióticos adecuados puede lograr la erradicación de PA cuando se realiza en los primeros meses de la infección y la negativización del cultivo puede asociarse con la disminución de la morbimortalidad.<sup>10-14</sup>

El objetivo primario de este estudio fue determinar la eficacia y el tiempo libre de PA en las secreciones bronquiales con un tratamiento antibiótico ambulatorio adecuado luego del aislamiento inicial. Como objetivo secundario se estudió el cambio en el peso y la función pulmonar durante la infección y luego de su erradicación.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio prospectivo, observacional, con intervención, no aleatorizado, de tipo antes y después, en pacientes con diagnóstico de FQ e infección reciente de PA en secreciones bronquiales seguidos en el Servicio de Neumonología del Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", entre enero de 2004 y abril del 2008.

### Criterios de inclusión

- Pacientes (de 0-18 años) con diagnóstico de FQ

confirmado por dos pruebas del sudor o estudio molecular positivo con dos mutaciones conocidas.

- Infección inicial o reciente por PA, pudiendo ser el primer aislamiento o un nuevo cultivo de PA luego de considerarse erradicada.

### Criterios de exclusión

- Pacientes con aislamiento intermitente de PA o que requirieron tratamiento endovenoso al momento del aislamiento o durante los meses del tratamiento ambulatorio.

Todos los pacientes fueron controlados mensualmente o bimensualmente, según fueran menores o mayores de un año, respectivamente, modalidad de atención que es propia de nuestro servicio.

El tratamiento habitual consiste en reemplazo de enzimas pancreáticas y vitaminas liposolubles en pacientes con insuficiencia pancreática, dieta hipercalórica, nebulizaciones con solución fisiológica, broncodilatadores y mucolíticos de acuerdo a la indicación médica y kinesioterapia respiratoria diaria.

La recolección de secreciones bronquiales se realizó cada 2-3 meses o ante una reagudización respiratoria. La muestra fue obtenida mediante aspirado profundo en los menores de 4 años y por esputo espontáneo en niños de 4 años o más. Luego de obtenida la muestra, se guardó en frasco estéril y se procesó en el laboratorio de microbiología.

Las muestras fueron sembradas en recipientes de boca ancha estériles; se realizó tinción de Gram y se sembró en agar-sangre, agar-chocolate, agar CLDE, agar-manitol salado, agar B.C.S.A. y agar-Saboureaud. Solo se efectuó tinción de curamina y siembra en medios específicos para el desarrollo de BAAR (bacilos ácido-alcohol resistentes) en los casos con sospecha clínica, al igual que para los virus respiratorios.

La identificación de los microorganismos aislados se realizó por pruebas bioquímicas características de cada microorganismo, según recomendaciones del *Manual of Clinical Microbiology*.<sup>15</sup> Las sensibilidades antibióticas fueron realizadas según el método de Kirby-Bauer, de acuerdo a recomendaciones del *Clinical Laboratory Standards Institute*.

Se definió erradicación de PA con tres o más cultivos de secreciones bronquiales sin aislamiento en un período de al menos 6 meses.

En todos los pacientes se midió peso, en kilogramos y talla, en centímetros; luego se procedió

a estandarizarlo por la edad de acuerdo a las Tablas de Percentilos de la Sociedad Argentina de Pediatría,<sup>16</sup> y ambos se expresaron en puntaje Z, previo a la infección con PA, durante y luego de su negativización.

En los pacientes de  $\geq 6$  años o aquellos capaces de realizar una maniobra espiratoria correcta se midió la función pulmonar por espirometría. Se utilizó un espirómetro marca Vitalograph con un programa informático Spirotrac, según normas de la *American Thoracic Society*.<sup>17</sup> De los valores obtenidos en la espirometría se seleccionó el mejor valor de: capacidad vital forzada (CVF), volumen espiratorio en el primer segundo (VEF1) y flujo espiratorio forzado entre el 25% y 75% de CVF (FEF 25-75) medidos en porcentajes de los valores predichos para sexo, talla y edad preinfección, durante la infección y luego del tratamiento. Se utilizaron valores predichos de población normal de Morris-Polgar<sup>18</sup> en menores de 12 años y Knudson en mayores de esa edad.<sup>19</sup>

Se tomaron los valores de la mejor espirometría en los seis meses previos y de los seis posteriores a la erradicación.

Todos los pacientes con aislamiento de PA recibieron ciprofloxacina 30-40 mg/kg/día durante 3 meses más colistina aerosolizada 50-100 mg, diluida en solución fisiológica para alcanzar un volumen total de 4 cm cada 12 h según que los pacientes fueran menores o mayores de un año, durante 3 meses. Se utilizó un compresor marca Pari con flujo de 6-8 litros/minuto, con pipeta Pari LC plus (*Pari Respiratory equipment, Inc*).<sup>20</sup>

Luego de los 3 meses de tratamiento los pacientes fueron controlados y se obtuvieron muestras de esputo al finalizar el tratamiento y en cada control clínico.

Todos los pacientes tratados siguieron con su medicación habitual durante el tiempo del estudio.

No se solicitó consentimiento informado a los pacientes pues se trataba de la modalidad de atención habitual en los pacientes con FQ, aunque sí se solicitó consentimiento a las familias para la publicación de los datos del trabajo.

Análisis estadístico: se determinó la cantidad de tratamientos eficaces y se expresaron en número y en porcentajes sobre el total, y tiempo libre de PA en secreciones bronquiales, en meses.

Se obtuvieron los cambios en peso, CVF, VEF1 y FEF 25-75 preadquisición de PA, al momento de la infección y luego de su erradicación. Por último, se compararon los datos de los pacientes preinfección con los datos luego de la erradicación, para determinar si había diferencias significativas.

Para estas comparaciones se utilizaron prue-

bas estadísticas para datos continuos (Prueba de T o Man-Whitney) según la distribución de los datos y, para datos categóricos, la prueba de  $\chi^2$ .

En todos los casos se consideró significativo un nivel de  $P < 0,05$ .

## RESULTADOS

De 150 pacientes con diagnóstico de FQ seguidos en nuestro Servicio, se incluyeron 24, 11 varones y 13 mujeres, con una media de edad al momento del primer tratamiento de 49 meses (IC95%: 29,71-67,78).

Once pacientes fueron Delta F508 homocigotas, 10 heterocigotas para Delta F508 y los tres restantes presentaban otras mutaciones.

Todos los pacientes tenían insuficiencia pancreática.

De los 24 pacientes incluidos, 7 recibieron dos tratamientos. El análisis de los datos se realizó sobre 31 tratamientos.

De los 31 tratamientos realizados sólo 14 presentaban reagudización respiratoria al momento del aislamiento de PA. Se observó erradicación en 24/31 (80,5%) y 7/31 persistieron con PA en las secreciones bronquiales.

De los 24 pacientes tratados, 16/24 continuaron libres de PA hasta el momento de finalizar el estudio. Un paciente falleció durante el seguimiento.

El tiempo libre de PA durante el seguimiento fue de 23,75 meses (IC95%: 14,38-32,86).

El puntaje Z de peso antes del primer aislamiento de PA tuvo una mediana de 0,145 (RIQ -1,03-0,85), durante la infección -0,495 (RIQ -1,43-0,68) y luego del tratamiento de -0,225 (RIQ -1,31-0,67), sin mostrar cambios estadísticamente significativos (*Gráfico 1*).

De los 24 pacientes sólo 9 fueron capaces de realizar estudios funcionales. Todos presentaron una caída de la función pulmonar en el momento de la infección que se recuperó luego de la erradicación de PA.

Tanto CVF, VEF1 y FEF 25-75 mostraron cambios que fueron estadísticamente significativos cuando se compararon los resultados obtenidos durante la infección y luego de la erradicación de PA.

Al comparar los datos preinfección con los postratamiento no hubo diferencia estadísticamente significativa y sus valores retornaron a los guarismos previos a la infección (*Gráficos 2 y 3*).

## DISCUSIÓN

Nuestro estudio muestra, al igual que publicaciones previas, que el tratamiento antibiótico adecuado y prolongado durante la infección inicial

GRÁFICO 1. Valores de peso medido en puntaje Z estandarizado por edad, antes, durante y luego de la infección por *Pseudomonas aeruginosa*

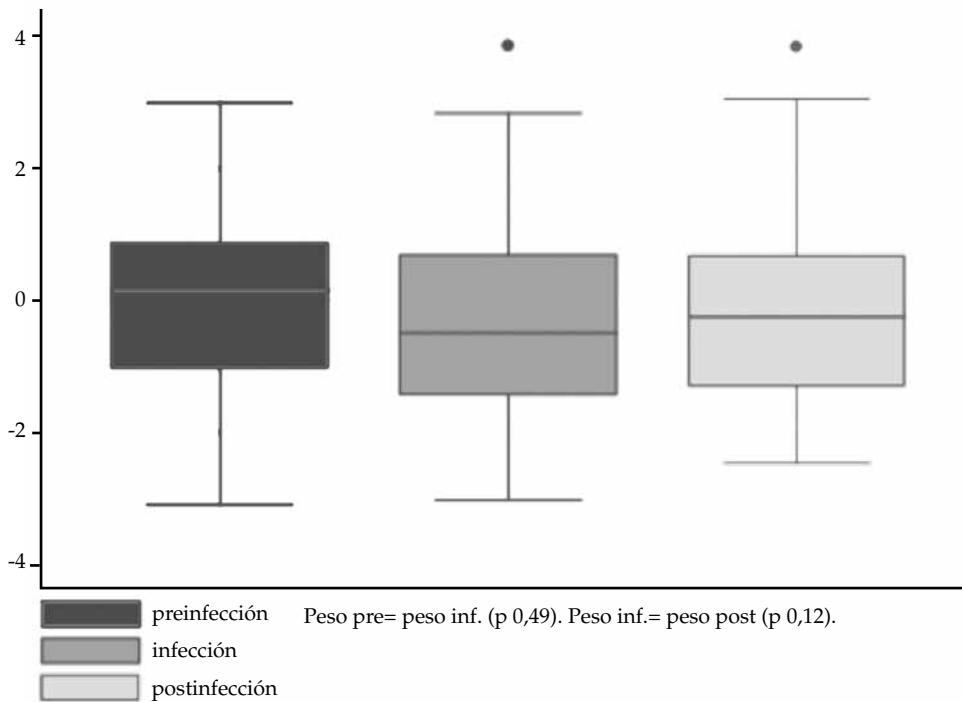
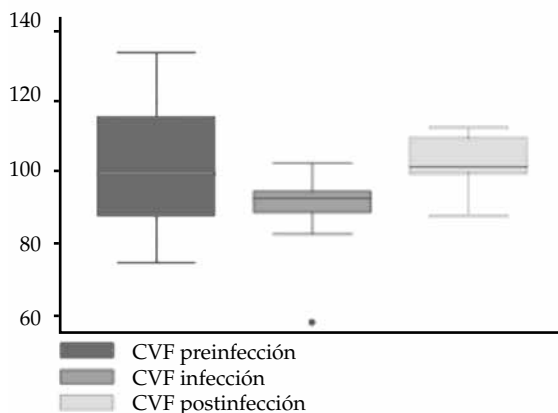
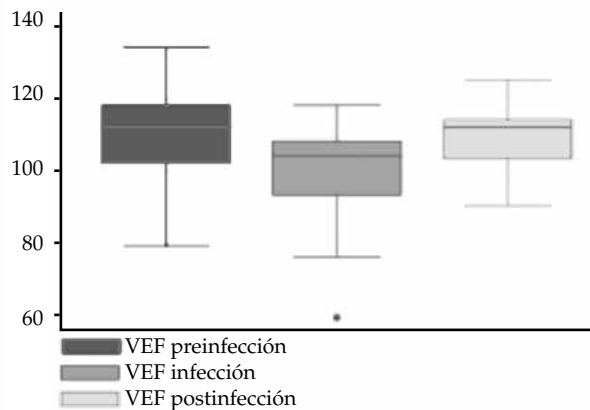


GRÁFICO 2. Valores de CVF y VEF1 antes de la infección por PA, durante ella y luego de la erradicación de *Pseudomonas aeruginosa*

% de las tablas de valores normales para edad, sexo y talla



% de las tablas de valores normales para edad, sexo y talla



CVF: Capacidad vital forzada.

VEF1: Volumen expiratorio forzado en el primer segundo.

CVF pre  $\neq$  CVF inf (p 0,01)  
 CVF inf  $\neq$  CVF post (p 0,001)  
 CVF pre = CVF post (p 0,94)

VEF pre  $\neq$  VEF inf (p 0,003)  
 VEF inf  $\neq$  VEF post (p 0,003)  
 VEF pre = VEF post (p 0,80)

por PA en pacientes con FQ tiene una alta eficacia, con una erradicación cercana al 80%.

Luego de la eliminación, el tiempo libre sin infección puede ser prolongado, la media libre de PA en secreciones bronquiales en nuestro trabajo fue cercana a los 2 años.

La infección crónica con PA y las reagudizaciones respiratorias juegan un papel muy importante en el deterioro de la función pulmonar en pacientes con FQ, por lo tanto, debe intentarse eliminar de las secreciones bronquiales este germen para evitar la infección crónica. Para tal fin se han adoptado distintas estrategias, como cultivos de secreciones en forma frecuente, segregación de los pacientes en grupos de acuerdo a los gérmenes de la vía aérea y tratamiento prolongado de la infección inicial, incluso asintomática.<sup>21</sup>

Valerius et al.,<sup>10</sup> en un estudio prospectivo y aleatorizado en pacientes con infección con PA, muestran que 7 de 12 pacientes (58%) que no recibieron tratamiento presentaron infección crónica, comparado con 2 de 14 (14%) en los que recibieron tratamiento anti-*Pseudomonas*. Frederiksen et al.,<sup>11</sup> en un estudio observacional, hallaron que sólo 7 de 48 pacientes tratados se infectaron con PA en forma crónica, comparado con 19 de 43 en los controles históricos. La eficacia del tratamiento fue de un 78%. En este estudio se midieron precipitinas para PA y en el 77% de los pacientes

tratados continuaron con valores normales, comparados con sólo el 22% de los no tratados.

Con otro esquema de tratamiento, Gibson et al.,<sup>22</sup> en un estudio aleatorizado multicéntrico a doble ciego, controlado con placebo, en el cual utilizaron tobramicina inhalada durante 28 días, encontraron que 8/8 pacientes que recibieron tratamiento habían negativizado el esputo al día 28, mientras que en el grupo placebo sólo lo hizo 1/13. No hubo diferencias en los efectos adversos.

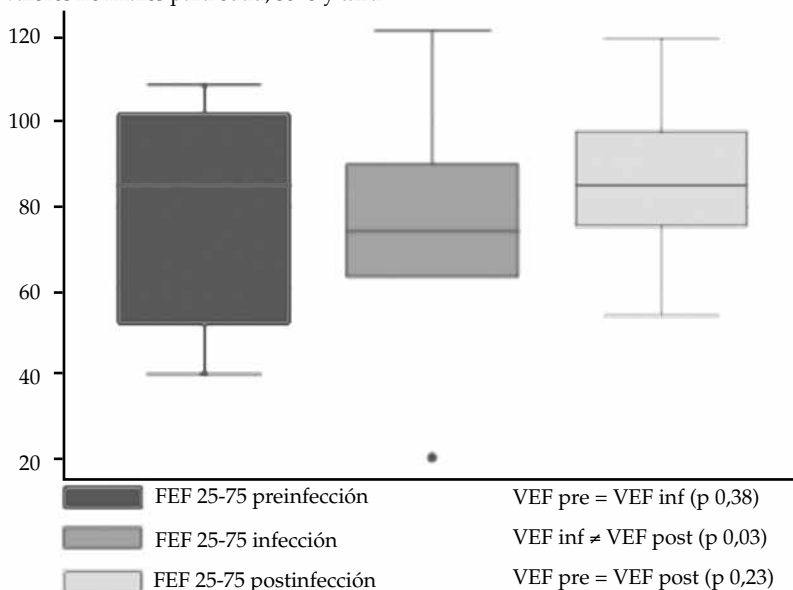
Nosotros no medimos anticuerpos anti-PA junto a la muestra de cultivo de secreciones, ya que en nuestro hospital no se los emplea en forma habitual para el seguimiento.

Los anticuerpos anti-PA han sido utilizados para demostrar la infección crónica en pacientes con FQ, lo cual es de limitada relevancia, ya que la infección crónica se puede diagnosticar sin la necesidad de los anticuerpos; sí podrían ser útiles en el diagnóstico y manejo de la infección inicial.

Ratjen et al.,<sup>23</sup> estudiaron 1791 muestras de suero de 375 pacientes, en un estudio multicéntrico europeo, para definir los títulos de 3 anticuerpos contra PA. Hallaron que el 42% de los pacientes con el primer aislamiento de PA tenían anticuerpos por encima del valor límite y que estos disminuían luego del tratamiento antibiótico en quienes respondían, mientras que en el resto aumentaban. La combinación de los tres anticuer-

GRÁFICO 3. Valores de FEF 25-75 antes de la infección por PA, durante ella y luego de la erradicación de *Pseudomonas aeruginosa*

% de las tablas de valores normales para edad, sexo y talla



FEF 25-75: flujo expiratorio forzado entre el 25-75% de la capacidad vital forzada.

pos de PA junto con los resultados de los cultivos de esputo podría ser de utilidad en el diagnóstico inicial y en la respuesta al tratamiento precoz. Se requieren estudios prospectivos para determinar cuál es el verdadero valor de los anticuerpos anti-PA en la infección inicial por PA.

En el trabajo de Frederiksen et al.,<sup>11</sup> el tiempo de duración y las dosis del tratamiento se incrementaron en forma escalonada, ante la falta de negativización de PA en el esputo. El porcentaje de negativización se logró sumando los tres escalones. Sobre la base de esto y de que en la Argentina no había datos previos, decidimos realizar el tratamiento con 3 meses de colistina aerosolizada y ciprofloxacina oral para lograr una mayor eficacia.

Desde 2007, año en que se publicó la actualización del Consenso de FQ de la Sociedad Argentina de Pediatría,<sup>2</sup> el tratamiento de la infección inicial por PA se realiza de acuerdo a lo allí propuesto.

En los pacientes que repitieron un segundo aislamiento con PA no se analizó el material genético de estas bacterias, por lo cual desconocemos si se infectaron con una bacteria diferente o con la misma.

Encontramos una mejoría del peso expresado en puntaje Z luego de la erradicación de PA, que volvió al valor previo a la infección. Esta diferencia no fue significativa.

Con respecto a los valores funcionales, y a pesar de que el número de pacientes que pudieron realizar una maniobra adecuada fue bajo, sí encontramos diferencias. Éstas fueron estadísticamente significativas para CVF, VEF1 y FEF 25-75, entre los valores obtenidos durante la infección y los posteriores al tratamiento. No hallamos diferencias estadísticamente significativas entre los valores preinfección y postratamiento, lo cual indica una vuelta a los valores previos a la infección.

Por otro lado, el número de cultivos positivos con PA luego de la introducción de esta estrategia terapéutica disminuyó a lo largo de los años. En el año 2002, el porcentaje de cultivos positivos con PA en los pacientes FQ seguidos en nuestro hospital fue de 69%, y disminuyó a menos del 50% en el 2007 (comunicación personal Dra. Claudia Hernández).

Junto con esta estrategia de tratamiento intensivo del primer aislamiento de PA, comenzamos a segregar a los pacientes de acuerdo a la bacteriología, lo cual es otra causa para el descenso de los cultivos positivos para PA.

Luego del tratamiento no hallamos aumento de cepas de PA resistentes o infección con otros gérmenes, ni tampoco se registraron efectos adversos con la ciprofloxacina.

A pesar de que nuestro estudio incluye pocos casos, muestra una alta tasa de erradicación de PA en los pacientes tratados y una mejoría de la función pulmonar luego de ella.

Se han descrito otras estrategias para la erradicación de PA de las secreciones bronquiales. Inicialmente se han usado antibióticos endovenosos; no hay estudios aleatorizados con esta estrategia, pero un estudio observacional en pacientes que recibieron 14 días de tratamiento mostró que 18 de 28 pacientes no tenían PA al final del estudio.<sup>24</sup> Otra estrategia fue la descrita previamente por Gibson et al.,<sup>22</sup> con tobramicina inhalada. El grupo australiano realiza tratamiento endovenoso durante 15 días con ceftazidime y tobramicina, seguido por tres meses con colistina aerosolizada.<sup>25</sup>

Con respecto al tratamiento antibiótico inicial de PA en pacientes con FQ son varios los interrogantes que deben ser contestados. Diferentes estudios multicéntricos en desarrollo intentan responder algunos de ellos.

No existe acuerdo internacional sobre cuál es el mejor tratamiento de la primera infección asintomática con PA, pero sí existe consenso generalizado en que debe tratarse la primera infección o la reinfección luego de la erradicación.<sup>13</sup>

Actualmente, tres estudios prospectivos multicéntricos, el ELITE en Europa, el EPIC en Estados Unidos y el ARREST-CF en Australia intentan determinar cuál es el mejor régimen de tratamiento, con los menores efectos adversos.

## CONCLUSIÓN

El tratamiento ambulatorio precoz con antibióticos adecuados y en forma prolongada puede erradicar eficazmente PA en secreciones bronquiales. Luego de la negativización de PA, el germen puede continuar sin desarrollarse por períodos prolongados.

Los valores de función pulmonar pueden volver a los existentes antes de la infección cuando se logra la erradicación de PA de las secreciones bronquiales.

## Agradecimientos

A la Dra. Susana Rodríguez por su colaboración en el análisis estadístico y al Dr. Mario Grenoville por la lectura crítica del presente trabajo. ■

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2002 Annual Data Report. Bethesda, MD Cystic Fibrosis Foundation; 2003.
2. Consenso Argentino de Fibrosis Quística. Sociedad Argentina de Pediatría. *Arch Argent Pediatr* 2008;(Supl)106(5):e

- 01-52. [Acceso:7-1-10] Disponible en: [http://www.sap.org.ar/staticfiles/archivos/2008/arch08\\_5/v106n5a12e.pdf](http://www.sap.org.ar/staticfiles/archivos/2008/arch08_5/v106n5a12e.pdf).
3. Doring G, Conway SP, Heijerman HGM, Hodson ME, et al. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. *Eur Respir J* 2000;16:749-67.
  4. May TB, Shinabarger D, Maharaj R, Kato J, et al. Alginate synthesis by *Pseudomonas aeruginosa*: a key pathogenic factor in chronic pulmonary infections of cystic fibrosis patients. *Clin Microbiol Rev* 1991;4:191-206.
  5. 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.
  6. Pamukcu A, Bush A, Buchdahl R. Effects of *Pseudomonas aeruginosa* colonization in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002;34:91-100.
  7. Konstan M, Hilliard KA, Norvel TM, Berger M. Bronchoalveolar lavage findings in cystic fibrosis patients with stable clinically mild lung disease suggest ongoing infection and inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:448-454.
  8. Armstrong DS, Grimwood K, Carli JB, Carzino R, et al. Lower airway inflammation in infants and young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1197-1204.
  9. Darkin C, Numa A, Morton J, Vertyzas C, Henry R. Inflammation, infection, and pulmonary function in infants and young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:904-910.
  10. Valerius NH, Koch C, Hoiby N. Prevention of chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonization in cystic fibrosis by early treatment. *Lancet* 1991;338:725-726.
  11. Frederiksen B, Koch C, Hoiby N. Antibiotic treatment of initial colonization with *Pseudomonas aeruginosa* postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1997;23:330-335.
  12. Taccetti G, Campana S, Festini F, Mascherini M, et al. Early eradication therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *Eur Respir J* 2005;26:458-461.
  13. Marchetti F, Giglio L, Candusso M, Faraguna D, et al. Early treatment of *Pseudomonas aeruginosa* colonization in cystic fibrosis: critical review of the literature. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60:67-74.
  14. Ratjen F. Treatment of early *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2006;12:428-432.
  15. Murray PR. Manual of Clinical Microbiology, 9th Ed. Volume Editors: Ellen Jo Baron, James H. Jorgensen, Marie Louise Landry, Michael A. Pfaller; 2007.
  16. Sociedad Argentina de Pediatría. Guías para la evaluación del crecimiento. 2ª ed. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2001.
  17. American Thoracic Society. Standardization of spirometry-1994 update. *Am Rev Respir Dis* 1995;152:1107-36.
  18. Morris F, Koski A, Johnson L. Spirometric standards for healthy nonsmoking adults. *Am Rev Resp Dis* 1971;103:57-67.
  19. Knudson RJ, Lebowitz M, Holberg CJ, Burrows B. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Resp Dis* 1983;127:725-734.
  20. Pari respiratory equipment. [www.pari.com](http://www.pari.com).
  21. Saiman L, Siegel J, and the Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference on Infection Control. Infection control. Recommendations for patients with cystic fibrosis: microbiology, important pathogens, and infection control practices to prevent patient-to-patient transmission. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24(5):S6-52.
  22. Gibson R, Emerson J, McNamara S, Burns J, et al. Significant microbiological effect of inhaled tobramycin in young children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:841-849.
  23. Ratjen F, Walter H, Haug M, Meisner C, et al. Diagnostic value of serum antibodies in early *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol* 2007;42:249-255.
  24. Steinkamp G, Tümmler GB, Malottke R, von del Hardt H. Treatment of *Pseudomonas* colonization in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1998;64:1022-1028.
  25. Sly PD, Brennan S, Gangell C, Klerk N, et al. Australian Respiratory Early Surveillance Team for Cystic Fibrosis (Arrest-CF). Lung disease at diagnosis in infants with cystic fibrosis by newborn screening. *Am J Respi Crit Care Med* 2009;180(2):146-52.