

El Alginato como factor de virulencia en Fibrosis Quística

The alginate as virulence factor in
Cystic Fibrosis

Alina Isabel María de Jesús Vieira

Universidad Pedagógica Experimental Libertador
Instituto Pedagógico de Caracas

RESÚMEN

La fibrosis quística es una enfermedad hereditaria autosomal recesiva que afecta la función de las glándulas exocrinas. Esta dolencia puede destruir los pulmones y producir graves alteraciones en el páncreas, intestino e hígado, siendo los problemas pulmonares los causantes de más del 90% de la discapacidad y de la muerte de los enfermos. La situación se puede agravar por bacterias que atrapadas en el árbol bronquial provocan infecciones que tienden a lesionar el tejido pulmonar. Una de las bacterias que contribuye al daño pulmonar es Pseudomonas aeruginosa y entre los factores de virulencia que produce está el alginato. El alginato es un polímero de ácido manurónico y ácido gulurónico que forma una especie de capa viscosa alrededor de P. aeruginosa y como factor de virulencia, el alginato juega un rol importante en la patogénesis del tracto respiratorio con fibrosis quística dado que protege a la bacteria contra las células fagocíticas, impide una efectiva opsonización, ayuda a la resistencia a antibióticos y contribuye a la adhesión de la bacteria.

Palabras clave: Pseudomonas aeruginosa; alginato; factor de virulencia; fibrosis quística

ABSTRACT

Cystic fibrosis is an autosomal recessive and hereditary disease that affects the exocrine gland function. This illness destroys lungs and also produces serious alteration in intestines, liver and pancreas. Furthermore, more than 90% of disability and death in patients with cystic fibrosis is because of lungs problems. If additionally, bacteria are taken in the bronquial tree, it would produce infections, which generally cause lesions in lung tissue, and it could do more serious harm for the patient. Damage produced in the lungs could be done by the bacteria Pseudomonas aeruginosa, and among virulence factor that it makes is found alginate. The alginate is a polymer composed of mannuronic and guluronic acid, which shapes a kind of viscose cover around the P. aeruginosa. The alginate as virulence factor participle in the pathogenesis of respiratory tract with cystic fibrosis because it protects to bacteria from phagocytic cells. Additionally, it impedes effective opsonization, helps the resistance of antibiotics and contributes with bacteria adhesion.

Key words: Pseudomonas aeruginosa; alginate; virulence factor; cystic fibrosi

INTRODUCCIÓN

Pseudomonas aeruginosa es un patógeno oportunista que causa severas y hasta fatales infecciones en individuos inmunocomprometidos, como es el caso de individuos que sufren de fibrosis quística. La persistencia de las infecciones debidas a P. aeruginosa se debe a la amplia gama de factores de virulencia que produce. Dentro de estos factores se encuentra el alginato que es un polímero que forma una especie de capa viscosa, conllevando a la aparición del fenotipo mucoide en P. aeruginosa. En la presente revisión se profundizara en la fibrosis quística, resaltando sobre todo la acción del exopolisacárido alginato producido por la

El Alginato como factor de virulencia en Fibrosis Quística

bacteria *P. aeruginosa* en el desarrollo de esta enfermedad. Además, y sin dejar a un lado que la fibrosis quística es una enfermedad hereditaria candidata para terapia génica, aquí se señala de acuerdo a diferentes investigaciones como se vislumbran tratamientos que pueden mejorar la calidad de vida de los pacientes con fibrosis quística. Desde el punto de vista educativo se presenta la estrategia didáctica juego de roles con toma de decisiones “Despistaje de la Fibrosis Quística” como ejemplo de cómo se puede sensibilizar a los estudiantes y en general al ciudadano común ante la fibrosis quística.

***Pseudomonas aeruginosa* como organismo patógeno**

Los productos de virulencia que contribuyen a la patogenicidad de *P. aeruginosa* incluyen estructuras de virulencia asociadas a la célula como pili, flagelo y cubierta de exopolisacáridos (alginato) y, productos extracelulares asociados a virulencia como proteasas, exotoxinas y sustancias hemolíticas (Roth, Bolin, Brogden, Minino y Wannemuehler, 1995). La acción sinérgica de este conjunto de factores conlleva a la subsistencia de este patógeno.

Antes de profundizar en el alginato como factor de virulencia, se indicará brevemente la acción de los principales productos de virulencia de *P. aeruginosa* para una mayor comprensión de la acción de esta bacteria como organismo patógeno.

La *P. aeruginosa* produce factores de virulencia que tienen el rol primario de evadir las defensas del huésped (ver Figura 1). Dentro de estos factores se pueden mencionar el pili, el flagelo, el lipopolisacárido y el alginato. El pili es una adhesina que se encarga de la unión o el anclaje con las células epiteliales (Hazlett, Moon, Singh, Berk y Rudner, 1991), mientras que el flagelo interviene en la virulencia de *P. aeruginosa* al darle motilidad y por ende permitir su expansión (Drake y Montie, 1988). El lipopolisacárido (LPS) sólo presente en las bacterias gram

negativas, está relacionado con el shock séptico que ocurre en las infecciones graves y diseminadas donde interviene este patógeno (Sadoff, 1974). El alginato es un factor crítico de virulencia expresado por *P. aeruginosa* durante infecciones crónicas del tracto respiratorio en pacientes con fibrosis quística. En este caso, el organismo invasor inicialmente no mucoide cambia a la forma mucoide produciendo grandes cantidades del exopolisacárido alginato, el cual tiene actividad antifagocítica y adhesiva. El alginato reduce la efectividad de ciertos antibióticos, inhibe la fagocitosis dado que la bacteria queda embebida en el exopolisacárido haciendo ineficientes las interacciones con receptores de las células fagocíticas y promueve la adherencia a células epiteliales del tracto respiratorio (Deretic, Schurr, Boucher y Martin, 1994).

Factores de virulencia de *P. aeruginosa*

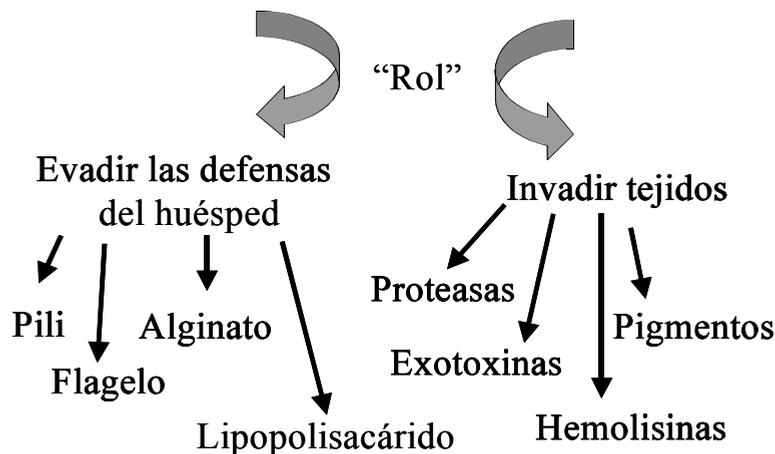


Figura 1. Rol general de los factores de virulencia de *Pseudomonas aeruginosa*

Otros factores de virulencia de *P. aeruginosa* cumplen el rol de invadir tejidos (Figura 1) destruyendo los componentes de defensa del huésped y los tejidos para suplirse de nutrientes y crear condiciones físicas que produzcan un ambiente más propicio para la supervivencia de este patógeno (Passador e Iglewski, 1995). *P. aeruginosa* secreta un gran número de estos productos metabólicos a su alrededor, incluyendo enzimas extracelulares, toxinas como las proteasas, exotoxinas, pigmentos y hemolisinas, entre otros (Roth y cols, 1995).

Las principales proteasas extracelulares producidas por *P. aeruginosa* son la elastasa LasB, elastasa LasA y proteasa alcalina. A pesar de que las proteasas no son tóxicas, pueden participar en la destrucción de diferentes tejidos y en la diseminación del organismo patógeno. Adicionalmente, las proteasas son capaces de destruir componentes del sistema de defensa del huésped, tales como los anticuerpos y complementos, conduciendo a que la bacteria sobreviva en la sangre y sitios secundarios de la infección. Finalmente las proteasas pueden proveer a *P. aeruginosa* de nutrientes celulares dentro del microambiente del sitio de la infección (Galloway, 1991; Passador e Iglewski, 1995).

Las exotoxinas, especialmente la exotoxina A y la exoenzima S, constituyen uno de los factores más importantes en la patogenicidad de *P. aeruginosa*. La Exotoxina A (ETA) es el principal producto tóxico producido por *P. aeruginosa* y su acción resulta en la inhibición de la síntesis proteica y finalmente la muerte de la célula huésped (Wick, Frank, Storey e Iglewski, 1990).

La *P. aeruginosa* produce cierto número de pigmentos, el más conocido es la "piocianina" que actúa como agente dañino del tejido endotelial. La importancia de estos pigmentos en la patogenicidad puede ser la de eliminar otra flora bacteriana y reemplazarla por *P. aeruginosa*, cosa muy común en las infecciones (Liu, 1974). Otro pigmento producido por *P. aeruginosa* que juega un rol en la virulencia, aunque no de

forma directa es la pioverdina. Mutantes deficientes en pioverdina pierden su capacidad virulenta (Meyer, Neely, Stintzi, Georges y Holder, 1996).

Los grupos de *P. aeruginosa* producen dos sustancias hemolíticas, una es sensible al calor y parece ser una fosfolipasa C que libera fosforilcolina a partir de la lecitina. La otra es una mezcla de glucolípidos resistentes al calor. Los glucolípidos parecen funcionar como detergentes solubilizando fosfolípidos e intensificando así la actividad de la fosfolipasa C. La fosfolipasa produce necrosis hepática y puede jugar un rol importante en la patogénesis de neumonías producidas por *pseudomonas*. (Liu, 1974; Schurch, Lee y Gehr, 1992).

P. aeruginosa como organismo patógeno, una vez que ha logrado el acceso a los tejidos del huésped, debe multiplicarse antes de causar cualquier daño. *P. aeruginosa* percibe su densidad celular para asegurar que varios factores de virulencia se produzcan al mismo tiempo para eludir la respuesta inmune del huésped. Se ha sugerido que si esta bacteria se encuentra en su huésped en una densidad celular baja y sintetiza los productos de virulencia, esos productos pueden inducir la respuesta de defensa del huésped. En muchos casos, dada la baja densidad celular y la proporcionalmente baja concentración de los productos de virulencia, la infección puede ser controlada y eliminada fácilmente. Por el contrario, si la producción de los factores que promueven la respuesta del huésped es iniciada con altas densidades celulares, la infección puede tener más probabilidad de sobrevivir a los desafíos del huésped (Passador e Iglewski, 1995). Para que ocurra la infección deben transcurrir tres etapas:

Adherencia y colonización: cuando *P. aeruginosa* alcanza la superficie del huésped se adhiere a las células hospederas mediante estructuras como el pili. Esta adhesión inicial del pili actúa como un estímulo para que se expresen los genes relacionados con la biosíntesis del alginato, el cual

incrementa la adherencia de la bacteria a superficies sólidas. Una vez que el patógeno está fijo en la superficie del tejido, debe multiplicarse, proceso que se denomina colonización. El patógeno, inicialmente no está en cantidad suficiente para causar daño y, para que se multiplique, debe encontrar en el huésped los nutrientes y las condiciones adecuadas para su desarrollo. A esto último también contribuye el alginato dado que éste está envuelto en la formación de un "biofilm" que conserva las células hidratadas, atrapa nutrientes e inmoviliza las células, además de proteger a las bacterias contra los antibióticos y los leucocitos polimorfonucleares (Brock y Madigan, 1993; Costerton, Cheng, Geesey, Ladd, Michel, Dasgupta y Marrie, 1987).

Invasión local: en esta etapa, el organismo permanece localizado y se multiplica produciendo un foco de infección o puede liberar toxinas iniciando el daño (Brock y Madigan, 1993).

Diseminación: el patógeno se esparce hacia otras partes del cuerpo, donde inicia su desarrollo. La diseminación puede ser a través del sistema linfático o del sistema sanguíneo (Brock y Madigan, 1993).

De acuerdo a cómo se desarrolla el proceso de infección, lo cual depende en gran medida de las características del huésped, *P. aeruginosa* puede producir tres tipos de infecciones:

a) Infecciones agudas y localizadas donde individuos normalmente sanos sufren algún tipo de traumatismo como daños a nivel de córnea u oído que permite que la bacteria se aloje (Welsh y Smith, 1996)

b) Infecciones crónicas pero localizadas como en el caso de los pacientes que sufren de fibrosis quística, afección producida por una mutación que altera una proteína que actúa como canal a través del cual el cloruro entra y sale de las células. Esta condición conduce a la secreción de cloro y la formación de un moco denso y pegajoso u otras secre-

ciones que taponan conductos de determinados órganos como pulmones, hígado, páncreas, intestino delgado y órganos genitales (Welsh y Smith, 1996)

c) Infecciones graves y diseminadas que ocurren en individuos inmunocomprometidos, con quemaduras o heridas severas, o cualquier otra afección que permita la expansión de bacterias en la sangre y posteriormente el denominado “shock séptico” (Iglewski, 1989), donde factores de virulencia como el lipopolisacárido, las toxinas secretadas y una respuesta inmune descontrolada, pueden producir el colapso del sistema circulatorio y en última instancia, la muerte

EL ALGINATO COMO FACTOR DE VIRULENCIA EN FIBROSIS QUÍSTICA

La fibrosis quística es una enfermedad hereditaria autosomal recesiva que afecta la función de las glándulas exocrinas, presentándose en el nacimiento o la niñez como un desorden gastrointestinal o pulmonar (Govan y Harris, 1986). Esta enfermedad afecta fundamentalmente a personas de raza blanca. Aproximadamente uno de cada 2500 niños de ascendencia europea es portador de dos copias defectuosas y padece la enfermedad (Welsh y Smith, 1996). La fibrosis quística puede destruir los pulmones y producir graves alteraciones en el páncreas, intestino e hígado. En la Figura 2 y en el cuadro 1 se pueden apreciar esquemáticamente aspectos relevantes relacionados con la fibrosis quística.

El funcionamiento del tejido epitelial se resiente en todos los órganos afectados por fibrosis quística. Los tejidos epiteliales de estos enfermos son bastante impermeables para el cloruro. En los enfermos con fibrosis quística, la incapacidad del tejido epitelial para absorber el cloruro y la consiguiente alteración de la absorción de sodio de la luz del conducto glandular, hacen que el sudor retenga un exceso de cloruro y

sea muy salino. El flujo de los cloruros del tejido epitelial hacia la luz de las vías respiratorias, los conductos pancreáticos y del intestino, también está reducido en los pacientes con fibrosis quística. Es decir, en el tejido epitelial hay algún canal transportador de cloruros que no funciona correctamente (Welsh y Smith, 1996).

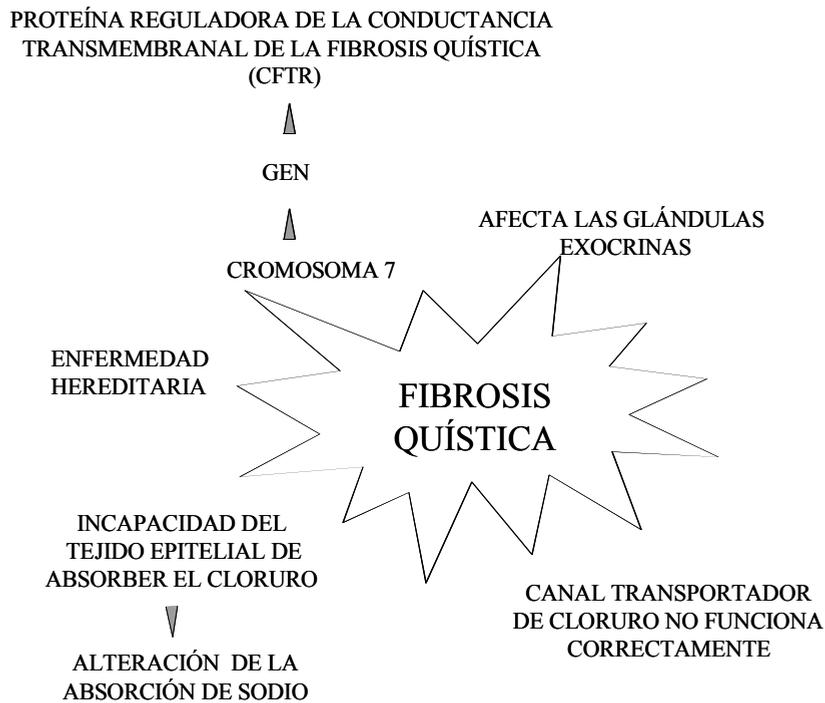


Figura 2. Características generales de la fibrosis quística.

Cuadro 1. Organos afectados por la fibrosis quística (Welsh y Smith, 1996)

ORGANOS	CARACTERÍSTICAS
Vías Respiratorias	La obstrucción e infección del árbol bronquial impiden la respiración. Las infecciones destruyen progresivamente los pulmones. La enfermedad pulmonar es la causante de la mayoría de las muertes por fibrosis quística.
Hígado	El atasco de los canales biliares impide la digestión y altera la función hepática quizás en un 5% de los enfermos.
Páncreas	La obstrucción de los conductos representa un obstáculo para la secreción de las enzimas digestivas en el intestino. Se presenta en el 85% de los pacientes. También puede producirse diabetes.
Intestino Delgado	La obstrucción del intestino por heces muy espesas requiere intervención quirúrgica en un 10% de los recién nacidos.
Organos Genitales	La ausencia de conductos, como el deferente, provoca la esterilidad en un 95% de los varones. La infertilidad ocasional de las mujeres se debe a la presencia de una acumulación de moco que bloquea la entrada del espermatozoides en el útero.
Piel	La disfunción de las glándulas sudoríparas da lugar a un elevado contenido de sal (cloruro sódico) en el sudor. La determinación de cloruros en el sudor es una prueba clave para el diagnóstico.

El gen responsable de la fibrosis quística, ubicado en el cromosoma 7, fue aislado en 1989. El producto proteínico del gen que influye sobre el flujo del cloruro fue denominado regulador de la conductancia transmembranal de la fibrosis quística (CFTR). Los dos dominios transmembranales de esta proteína forman por sí mismos el poro por donde los iones cloruro atraviesan la membrana. El flujo de cloruro que atraviesa el poro está regulado por tres dominios citoplasmáticos de la proteína. El paso de cloruros se permite sólo cuando los dos dominios enlazantes de nucleótidos están ocupados por adenosin trifosfato (ATP) y cuando el dominio regulador se fosforila (Welsh y Smith, 1996).

En el 70% de los casos, la fibrosis quística se debe a la mutación DF508 consistente en la delección de tres nucleótidos del gen, lo que conlleva a la falta del aminoácido fenilalanina en la posición 508 de la proteína producto del gen. Aunque esta mutación es la más frecuente se han encontrado otras mutaciones en pacientes con fibrosis quística (Welsh y Smith, 1996).

Con el paso de los años se ha llegado a diagnósticos más precisos de la fibrosis quística y a la aplicación de mejores tratamientos. Así, el fallo pancreático ya no suele amenazar la vida de estos pacientes, al poderse reemplazar las enzimas digestivas ausentes con cápsulas ingeridas durante las comidas. Controladas en gran medida las alteraciones digestivas, los problemas pulmonares son los causantes de más del 90% de la discapacidad y de la muerte de los enfermos con fibrosis quística (Welsh y Smith, 1996).

En los pulmones son los bronquios y bronquiolos los que se obstruyen. En situación normal, estas vías se revisten de una capa de moco que atrapa partículas inhaladas y las lleva hasta la garganta para su expulsión. En los pacientes con fibrosis quística, el moco es muy espeso y su eliminación difícil, por lo que se reduce la luz de las vías respiratorias y se dificulta la respiración. Además de esto, las bacterias atrapa-

das en el árbol bronquial provocan infecciones que tienden a lesionar el tejido pulmonar al atraer células inmunitarias que segregan enzimas y otras sustancias lesivas. Con el transcurso del tiempo, la infección crónica destruye progresivamente las vías bronquiales, lo que añadido a la obstrucción de éstas, termina en un fallo respiratorio (Welsh y Smith, 1996).

Varias especies de bacterias como *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* y *Pseudomonas aeruginosa* han mostrado ser particularmente susceptibles de colonizar pulmones con fibrosis quística. En general, las dos primeras especies bacteriales mencionadas pueden ser tratadas efectivamente con antibióticos orales. En contraste, *P. aeruginosa* usualmente no responde al tratamiento, aún cuando se emplean terapias agresivas contra este microorganismo. Así, *P. aeruginosa* se ha constituido en causante de daño pulmonar y en un obstáculo para mejorar la calidad y las expectativas de vida de pacientes con fibrosis quística (Govan y Harris, 1986).

Los grupos no mucoides de *P. aeruginosa* son asintomáticos en los pulmones de pacientes con fibrosis quística. Las infecciones con *P. aeruginosa* en estos pacientes permanecen localizadas en el tracto respiratorio. Esta asintomática y generalmente intermitente colonización del tracto respiratorio con grupos no mucoides precede a la aparición y establecimiento de la colonización crónica con variantes mucoides de los grupos originales (Govan y Harris, 1986). La conversión al fenotipo sobreproductor de alginato en *P. aeruginosa* durante infecciones crónicas respiratorias en pacientes con fibrosis quística, ocurre vía de mutaciones que activan el factor sigma alternativo AlgT (AlgU, sigma 22) como muestra el hecho de que mutantes *mucA* son comunes en los aislados de fibrosis quística y producen de 2 a 6 veces mayores niveles de alginato. El gen *mucA* codifica un factor antisigma que inactiva el factor sigma alternativo AlgT requerido para la expresión del operón biosintético del alginato. Cuando *mucA* está mutado, no inactiva a AlgT, conduciendo a la producción de alginato (Boucher, Schurr y Deretic, 2000; Mathee, Ciofu,

Sternberg, Lindum, Campbell, Jensen, Johnsen, Givskov, Ohman, Molin, Hoiby y Kharazmi, 1999).

El alginato juega múltiples funciones en la patogénesis del tracto respiratorio en la fibrosis quística. En forma general, el alginato actúa como producto patógeno al formar una cubierta mucoide que envuelve a la bacteria o como sustancia libre. El alginato al formar una especie de capa mucoide alrededor de la bacteria sirve como una barrera directa contra las células fagocíticas y contra una efectiva opsonización. Este exopolisacárido también puede jugar un rol en fenómenos relacionados a la formación de un biofilm, lo que contribuye a la adhesión y a la resistencia a antibióticos (Govan y Deretic, 1996). La contribución del alginato a la patogénesis del tracto respiratorio en pacientes con fibrosis quística puede apreciarse en el esquema representado en la Figura 3.

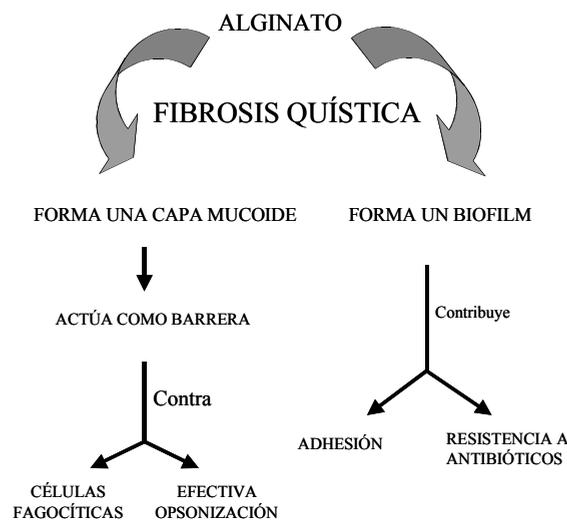


Figura 3. Funciones generales que cumple el alginato en la patogénesis del tracto respiratorio con fibrosis quística

Como se mencionó, después de su conversión a la forma mucoide, *P. aeruginosa* muestra un crecimiento en forma de biofilm, resistiendo de este modo a la infiltración de los leucocitos polimorfonucleares. Los leucocitos polimorfonucleares liberan radicales libres que contienen oxígeno como el peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y se ha encontrado que tratamientos con H_2O_2 inducen mutaciones en *mucA*. De esta forma, los leucocitos polimorfonucleares y la liberación de radicales libres pueden conllevar a la aparición de la forma mucoide de *P. aeruginosa* en pulmones de pacientes con fibrosis quística. La activación genética de la producción del alginato en la bacteria debido a los radicales tóxicos de oxígeno, puede servir como un mecanismo de defensa para la bacteria. Estos hallazgos pueden proveer la base para el desarrollo de una terapia anti-oxidante y anti-inflamatoria dirigida a los estados tempranos de infección en pacientes con fibrosis quística (Mathee y cols., 1999; Cochran, Suh, McFeters y Stewart, 2000).

Otras terapias para combatir a *P. aeruginosa* en infecciones de pacientes con fibrosis quística podrían surgir con base en estudios que buscan disminuir la viscosidad del alginato. En este sentido, se ha encontrado que la exposición a ultrasonido causa una disminución significativa en la viscosidad del alginato. La penetración de antibióticos y su difusión incrementan sustancialmente en alginato tratado con sonicación en comparación con alginato control no tratado (Williams, Clark y Allison, 1995). En esta misma vía, se ha encontrado que la inhabilidad de la liasa del alginato exógena de degradar el alginato en muestras obtenidas de pacientes con fibrosis quística, no es debida a la inaccesibilidad del sustrato sino a las concentraciones de $Ca^{±2}$ y $Zn^{±2}$. Las altas concentraciones de $Ca^{±2}$ y $Zn^{±2}$ inhiben la actividad enzimática de la liasa del alginato. Reduciendo esas altas concentraciones mediante diálisis se observa un aumento de la sensibilidad de la cubierta de alginato a la liasa (Mrsny, Lazizzera, Daugherty, Schiller y Patapoff, 1994). Estos y otros estudios, pueden conllevar al surgimiento de terapias para combatir las cepas de

P. aeruginosa protegidas por la cubierta de alginato en pacientes con fibrosis quística.

LA FIBROSIS QUÍSTICA EN EL ÁMBITO EDUCATIVO

Uno de cada 2500 bebés sufre de fibrosis quística. En Venezuela sólo los pacientes contabilizados en los hospitales J. M. de los Ríos, Central de Valencia y Domingo Luciani y en el centro CANIA de Caracas alcanzan la cifra de 120 (Davies, 2002). Muchos padres, maestros, incluso del área de biología, muestran desconocimiento de esta enfermedad. De aquí la necesidad de sensibilizar al público y sobre todo al futuro docente ante esta y otras enfermedades.

El desarrollo del tema especializado referido a la “Fibrosis Quística” es de sumo interés para cursos como Biología Celular, Genética, Educación para la Salud, Microbiología, dada su estrecha relación con tópicos que se contemplan en los mismos. Se refuerzan contenidos trabajados a lo largo de la especialidad de Biología como enfermedades hereditarias, terapia génica, mutaciones, regulación genética, calidad de vida, proteasas, hemolisinas, exotoxinas, transporte celular, glándulas exocrinas, sistemas en el hombre, entre otros.

El empleo de estrategias como estudio de casos, juego de roles, simulaciones, debates, entre otras que permitan a través del uso del enfoque Ciencia, Tecnología y Sociedad (CTS) compenetrarse con esta problemática permitirán establecer relaciones entre los contenidos inmersos en cada curso de la especialidad y la realidad social o aplicabilidad de los mismos.

Considerando este último aspecto, se presenta la estrategia didáctica juego de roles con toma de decisiones “Despistaje de la Fibrosis Quística” como ejemplo de cómo se puede sensibilizar a los estudiantes y en general al ciudadano común ante la fibrosis quística.

Juego de roles con toma de decisiones “Despistaje de la Fibrosis Quística”

En una mesa redonda promovida por la Asociación Nacional de Enfermedades Crónicas se busca dilucidar sobre la obligatoriedad o no de la detección en el nacimiento de ciertas enfermedades como la fibrosis quística. Así, se debate la interrogante ¿debería ser obligatoria la detección de la fibrosis quística en todos los nacimientos a nivel nacional?.

Personajes

Representante del Ministerio de Salud

Los recursos del Estado en materia de salud deberían destinarse a la vacunación y lucha contra epidemias (hepatitis, sarampión, lechín, rubéola, dengue...), y no en casos poco frecuentes.

Representante de la Asociación Nacional de Enfermedades Crónicas.

En otros países la prueba de rastreo neonatal de la fibrosis quística es obligatoria y de rutina, y existen bancos de drogas para garantizar las medicinas gratuitamente.

Joven de 18 años con fibrosis quística

Aunque padezco la enfermedad la detección temprana de la misma ha permitido el tratamiento a tiempo y ha evitado complicaciones. Comencé a recibir fármacos aún sin manifestaciones de la fibrosis. El despistaje neonatal es básico.

Médico

El Estado debería colaborar en el tratamiento de la fibrosis quística el cual consiste en fisioterapia respiratoria para mantener las vías aéreas despejadas de moco, antibióticos que combaten las bacterias, la incorporación en la dieta de enzimas pancreáticas para reemplazar las que no tienen y suplementos calóricos y vitamínicos.

Asambleísta

No se debería destinar recursos del estado al despistaje de la fibrosis quística en todos los recién nacidos. Sólo se debería realizar despistaje neonatal obligatorio en los casos con antecedentes familiares dado que sólo 1 de cada 2500 bebés sufre la enfermedad. Los recursos del Estado deben invertirse en problemas más frecuentes y generalizados.

Madre de niño con fibrosis quística

Mi niño murió a los 3 años porque no se detectó el mal a tiempo. Tampoco contaba con los recursos suficientes para los fármacos. El Estado debería brindar más apoyo ante esta enfermedad porque un diagnóstico tardío puede ser fatal.

Padre de niño con fibrosis quística

Todo iba bien hasta que una bacteria llamada *Pseudomonas aeruginosa* invadió los pulmones de mi hijo. No se detectó este patógeno a tiempo y no hubo medicamento efectivo. Se deberían destinar recursos para la investigación en este campo.

Representante de la Asociación de Pacientes con Fibrosis Quística

En la década de los años 70, los enfermos de fibrosis quística vivían hasta los 4 años. Actualmente la perspectiva de vida de un niño con esta enfermedad es parecida a la de una persona sana (65 años). Vale la pena destinar recursos del Estado para luchar contra esta enfermedad.

Representante de Asociación de Vecinos

Donde vivo muchos niños mueren anualmente por dengue, hepatitis, enfermedades gastrointestinales, etc., que podrían evitarse si el Estado actuara más para su erradicación. El Estado debe velar por todos los niños y no por un solo grupo.

Médico

Aunque la fibrosis quística es incurable hasta el momento se puede vivir con ella cuidando el funcionamiento respiratorio, controlando infecciones y corrigiendo la insuficiencia digestiva. El despistaje neonatal debe ser obligatorio.

Asambleísta presidente de la Subcomisión de Salud de la Asamblea Nacional de Venezuela.

Aunque la prioridad para el país actualmente es aprobar la Ley Orgánica de Salud, luego se puede trabajar en la reglamentación donde se podría crear una normativa que garantice el despistaje al momento del nacimiento y la responsabilidad estatal en el acceso a los medicamentos.

Representante de la Asociación de Pacientes con Fibrosis Quística

Se deben sancionar normas que obliguen a detectar la fibrosis quística a los pocos días del nacimiento. En países como Argentina la prueba de rastreo neonatal es obligatoria.

CONCLUSIONES

- La fibrosis quística es una enfermedad hereditaria que afecta principalmente los pulmones, complicándose el desarrollo de esta dolencia cuando se producen infecciones con *Pseudomonas aeruginosa*
- El alginato producido por *P. aeruginosa* juega un rol importante en la patogénesis del tracto respiratorio con fibrosis quística dado que protege a la bacteria contra las células fagocíticas, impide una efectiva opsonización, ayuda a la resistencia a antibióticos y contribuye a la adhesión de la bacteria
- Terapias para combatir a *P. aeruginosa* en infecciones de pacientes con fibrosis quística podrían surgir con base en estudios que buscan disminuir la viscosidad del alginato o combatir los radicales tóxicos de oxígeno producidos en estados tempranos de infección en pacientes con fibrosis quística

- La fibrosis quística repercute en la calidad de vida de muchos niños y jóvenes por lo que el conocimiento por parte de los educadores sobre esta enfermedad puede contribuir a una mayor incorporación del niño o joven al sistema educativo

REFERENCIAS

- Boucher, J. C. Schurr, M. J. and Deretic, V. (2000). Dual regulation of mucoidy in *Pseudomonas aeruginosa* and sigma factor antagonism. *Mol. Microbiol.* 36, 341- 351
- Brock, T. D. y Madigan, M. T. (1993). *Microbiología*. (6ª. ed.). México: Prentice Hall Hispanoamericana S.A
- Cochran, W. L.; Suh, S.-J.; McFeters, G. A. and Stewart, P.S. (2000). Role of RpoS and AlgT in *Pseudomonas aeruginosa* biofilm resistance to hydrogen peroxide and monochloramine. *J. Appl. Microbiol.* 88, 546-553
- Costerton, J. W.; Cheng, K. J.; Geesey, G. G.; Ladd, T. I.; Michel, J.C.; Dasgupta, M. and Marrie, T. J. (1987). Bacterial biofilms in nature and disease. *Annu. Rev. Microbiol.* 41, 435-464
- Davies, V. (2002, Octubre 20). Mi hijo tiene fibrosis quística. *El Nacional*, C/3
- Deretic, V.; Schurr, M. J.; Boucher, J. C. and Martin, D. W. (1994). Conversion of *Pseudomonas aeruginosa* to Mucoidy in Cystic Fibrosis: Environmental Stress and Regulation of Bacterial Virulence by Alternative Sigma Factors. *J. Bacteriol.* 176, 2773-2780
- Drake, D. and Montie, T. (1988). Flagella, Motility and Invasive Virulence of *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Gen. Microbiol.* 134, 43-5

- Galloway, D. R. (1991). *Pseudomonas aeruginosa* elastase and elastolysis revisited: recent developments. *Mol. Microbiol.* 5, 2315-2321
- Govan, J. R. W. and Deretic, V. (1996). Microbial Pathogenesis in Cystic Fibrosis: Mucoïd *Pseudomonas aeruginosa* and *Burkholderia cepacia*. *Microbiol. Rev.* 60, 539-574
- Govan, J. R. W. and Harris, G. S. (1986). *Pseudomonas aeruginosa* and cystic fibrosis: unusual bacterial adaptation and pathogenesis. *Microbiol. Sci.* 3, 302-308
- Hazlett, L. D.; Moon, M. M.; Singh, A.; Berk, R. S. and Rudner, X. L. (1991). Analysis of adhesion, piliation, protease production and ocular infectivity of several *P. aeruginosa* strain. *Cur. Eyes Research.* 10, 351-362
- Iglewski, B. (1989). Probing *Pseudomonas aeruginosa* an opportunistic pathogen. *ASM News.* 55, 303-307
- Liu, P. V. (1974). Extracellular Toxins of *Pseudomonas aeruginosa*. *J. Infect. Dis.* 130(Supplement), S94-S99
- Mathee, K.; Ciofu, O.; Sternberg, C.; Lindum, P. W.; Campbell J., I. A.; Jensen, P.; Johnsen, A. H.; Givskov, M.; Ohman, D. E.; Molin, S.; Hoiby, N. and Kharazmi, A. (1999). Mucoïd conversion of *Pseudomonas aeruginosa* by hydrogen peroxide: A mechanism for virulence activation in the cystic fibrosis lung. *Microbiol. Reading.* 145, 1349-1357
- Meyer, J-M.; Neely, A.; Stintzi, A.; Georges, C. and Holder, I. A. (1996). Pyoverdine Is Essential for Virulence of *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect. Immun.* 64, 518-523
- Mrsny, R. J.; Lazizzera, B. A.; Daugherty, A. L.; Schiller, N. L. and Patapoff, T. W. (1994). Addition of a bacterial alginate liase to purulent CF sputum *in vitro* can result in the disruption of alginate and modification of sputum viscoelasticity. *Pulmon. Pharm.* 7, 357-366

- Passador, L. and Iglewski, B. H. (1995). Quorum Sensing and Virulence Gene Regulation in *Pseudomonas aeruginosa*. p. 65-78 In Roth, J. A.; Bolin, C. A.; Brogden, K. A.; Minion, F. C. and Wannemuehler, M. J. (ed). *Virulence Mechanisms of Bacterial Pathogens*. Washington, D. C.
- Roth, J. A., Bolin, C. A., Brogden, K. A., Minino, F. C. and Wannemuehler, M. J. (1995). *Virulence Mechanisms of Bacterial Pathogens*. Washington D.C.: ASM Press
- Sadoff, J. C. (1974). Cell-Wall Structures of *Pseudomonas aeruginosa* with Immunologic Significance: A Brief Review. *J. Infect. Dis.* 130(Supplement), S61-S64
- Schurch, S.; Lee, M. and Gehr, P. (1992). Pulmonary surfactant: Surface properties and function of alveolar and airway surfactant. *Pure Appl. Chem.* 64, 1745-1750
- Welsh, M. J. y Smith, A. E. (1996). Fibrosis quística. *Investigación y Ciencia* Febrero, 16-24
- Wick, M. J.; Frank, D. W.; Storey, D. G. and Iglewski, B. H. (1990). Structure, Function, and Regulation of *Pseudomonas aeruginosa* Exotoxin A. *Ann. Rev. Microbiol.* 44, 335-363
- Williams, K. A.; Clark, H. A. and Allison, D. G. (1995). Use of ultrasound to facilitate antibiotic diffusion through *Pseudomonas aeruginosa* alginate. *J. Antimicrobiol. Chemot.* 36, 463-473