

11237
157
2oje.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

FACULTAD DE MEDICINA
ABR. 19 1994
SECRETARIA DE SERVICIOS ESCOLARES
DEPARTAMENTO DE POSTGRADO

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

AGENTES INFECCIOSOS MAS FRECUENTES EN LOS PROCESOS RESPIRATORIOS DE PACIENTES CON MUCOVISCIDOSIS DEL SERVICIO DE NEUMOPEDIATRIA DEL HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO "LA RAZA"



T E S I S

TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER EL TITULO DE:

HOSPITAL GENERAL CENTRO DE LA RAZA
Vial. Tlalca el Centro
de Pediatría Clínica de Postgrado

ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA

P R E S E N T A

DRA. SOLEDAD SANCHEZ ECHEVERRIA

ASESOR: DR. MARIO TORRES AMAYA



MEXICO, D. F.

1994.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

NOMBRE DEL INVESTIGADOR RESPONSABLE

DR. MARIO A. TORRES AMAYA

MATRICULA: 6267249

MEDICO DE BASE ADSCRITO AL SERVICIO DE NEUMOPEDIATRIA
DEL HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO LA RAZA I.M.S.S.

COLABORADORES

DRA. SOLEDAD SANCHEZ ECHEVERRIA

MATRICULA : 10129774

RESIDENTE DEL TERCER AÑO DE MEDIATRIA MEDICA DEL
HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO LA RAZA I.M.S.S.

QUIMICO JUSTINO VAZQUEZ FERNANDEZ

MATRICULA: 169282

JEFE DE LA SECCION DE MICROBIOLOGIA DEL LABORATORIO
CENTRAL DEL HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO LA RAZA.

AGRADECIMIENTOS

A DIOS

Doy gracias por permitirme vivir
y disfrutar cada día, porque me
ha permitido llegar siempre a las
metas fijadas.

DEDICATORIA

A MIS PADRES: .

Isidro y Soledad por darme la vida, por el apoyo moral que siempre me brindaron, por su espera y cariño.

A MIS HERMANOS:

Lulú, Francisco, Martha, Lúpita, Adolfo, Julián, Isabel y Alex. Quién con su confianza, apoyo y tolerancia me han sabido estimular.

A MIS MAESTROS:

Qué con sus enseñanzas y experiencia me han guiado hacia mi - realización profesional.

AGRADEZCO A:

Dr. Mario A. Torres Amaya.

Por su asesoría y confianza para la realización de esta Tesis.

A LOS PACIENTES PEDIATRICOS

Y familiares los cuáles con su confianza me han estimulado para superarme día a día y de esta manera poderles brindar mi mayor esfuerzo.

INDICE

TITULO	1
OBJETIVO.....	2
ANTECEDENTES CIENTIFICOS.....	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	7
HIPOTESIS.....	8
IDENTIFICACION DE VARIABLES	9
DISEÑO EXPERIMENTAL	11
UNIVERSO DE TRABAJO.....	12
CRITERIOS DE SELECCION.....	13
METODOLOGIA	14
CONSIDERACIONES ETICAS.....	15
RECURSOS Y FACTIBILIDAD	16
RESULTADOS	18
CONCLUSIONES	19
DISCUSION.....	20
BIBLIOGRAFIA.....	21

TITULO

AGENTES INFECCIOSOS MAS FRECUENTES EN LOS PROCESOS RESPIRATORIOS DE PACIENTES CON MUCOVISCIDOSIS DEL SERVICIO DE NEUMOPEDIATRIA DEL HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO LA RAZA I.M.S.S.

OBJETIVO

IDENTIFICAR SI LOS AGENTES INFECCIOSOS MAS FRECUENTES EN LOS PROCESOS DE VIAS RESPIRATORIAS, DE LOS PACIENTES CON MUCOVISCIDOSIS SON: PSEUDOMONA AUREUGINOSA, STAPHYLOCOCCUS AUREUS , EN EL SERVICIO DE NEUMOPEDIATRIA DEL HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO LA RAZA I.M.S.S.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

La infección especialmente por *pseudomona aureuginosa* y *staphylococcus aureus*, juegan un papel principal aunque secundario en la patogenia de la enfermedad pulmonar de la mucoviscidosis. La infección se limita a el pulmón, siendo por lo regular normales la inmunidad húmoral, celular y la actividad del complemento, - aunque puede haber déficit funcional de la inmunidad celular y de la vía alterna del complemento, a medida que la enfermedad - progresa a un estado avanzado los macrófagos alveolares muestran propiedades fagocitarias normales.

La predisposición de las vías aéreas a la colonización bacteriana puede reflejar una defectuosa depuración mucociliar ó ser el resultado de una alteración bioquímica no identificada en la superficie de las células epiteliales que favorecen la adherencia bacteriana (1).

Se observan cambios llamativos característicos de los órganos - que segregan moco, las glándulas sudoríparas, parótidas incluyendo los conductos los cuáles no están afectados anatomopatológicamente, pese a las alteraciones del contenido de secreciones generalmente al nacimiento el pulmón presenta un aspecto macroscópico normal, encontrandose que la luz de los conductos de las glándulas submucosas en las vías aéreas están agrandadas, lo que sugiere dificultad para el paso de las secreciones, incluso antes de la aparición de las infecciones crónicas, con la instalación de los síntomas se produce hiperplasia de las células cali

ciformes e hipertrofia glándular, con la intensa secreción intralúmenal de moco de las vías aéreas, secundaria a la infección. La hipersecreción es en parte una respuesta a las proteínas liberadas por las bacterias y células fagocitarias, se produce infiltración celular inflamatoria peribronquial aguda y crónica (bronquiolitis); seguida de taponamiento de las vías aéreas de pequeño tamaño por secreciones espesadas, al tiempo que aparecen metaplasia de las células caliciformes de el epitelio bronquial (presentando estenosis).

La infección conduce a la destrucción de la pared de las vías aéreas formando bronquiectasias, los quistes y abscesos bronquiectásicos son característicos en las formas avanzadas de la enfermedad, puede haber metaplasia escamosa del epitelio conforme -- avanza la infección, se hace más intenso el infiltrado inflamatorio peribronquial y aparecen áreas de fibrosis (2).

El agente infeccioso primario en la patogenia de los procesos infecciosos pulmonares en los pacientes con mucoviscidosis es la *Pseudomonas aureuginosa*, ocupando el segundo lugar el *Staphylococcus aureus* 83.4 y 24.5% respectivamente (3,4).

La *Pseudomonas aureuginosa* causa la mayor morbilidad en pacientes con mucoviscidosis, considerándose las siguientes hipótesis sobre su mecanismo fisiopatológico: Tropicismo respiratorio (receptores específicos); respuesta alterada por defecto de la fragmentación de la inmunoglobulinas, alteración de la fagocitosis y disminución de los niveles del complemento, con consecuente reacción inflamatoria crónica, obstrucción de la luz bronquial.

Presencia de moco, adherencia bacteriana, función del sistema mucociliar alterado por invasión bacteriana (Discinecia mucociliar (5).

Considerandose como uno de los aspectos de la fisiopatología de la pseudomona en los pacientes con mucoviscidosis, la adaptación y heterogeneidad de este microorganismo en la colonización pulmonar, la asociación de agentes patógenos como *haemophilus influenzae*, *estreptococco neumoniae*, se presenta a lo largo de las infecciones por pseudomona, así como por *staphylococcus aureus* (6).

La pseudomona aureuginosa es un microorganismo oportunista que se presenta con mayor frecuencia en pacientes con mucoviscidosis desarrollando un mecanismo patógeno intracelular (7).

Encontrándose dentro del manejo de estos pacientes el uso de amikacina, no encontrándose toxicidad ni efectos colaterales a nivel vestibular ni renal (8).

Utilizándose además una variedad de antibióticos con respuesta favorable siendo los más utilizados: además de la amikacina, ceftazidime, carbencilina, piperazilin (9).

Observándose además respuestas serológicas de *cándida albicans* y *aspergillus fumigatus* en los pacientes, considerándose que el rol de los hongos en estos pacientes está determinado por anticuerpos IgG. Se ha desarrollado frecuentemente *cándida albicans* en pacientes con mucoviscidosis con tratamientos largos de antibióticoterapia. La correlación entre la concentración de antibióticos en el suero y la secreción bronquial es importante, en

donde se ha visto que la correlación es pobre para los betalactámicos y aminoglucósidos; este problema se agrava por la alteración de los parámetros de la farmacocinética especialmente la disminución de los niveles y la rápida eliminación, así como el tejido enfermo y las secreciones del tracto respiratorio del paciente con mucoviscidosis (10).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.- ¿ Los agentes infecciosos más frecuentes en los procesos de vías respiratorias de pacientes con mucoviscidosis del Servicio de Neumopediatria del Hospital General Centro Médico La Raza - son: Pseudomona aureuginosa, Sthaphylococcus aureus, Haemophilus influenzae?

JUSTIFICACION: El estudio de la frecuencia con que se presentan estos agentes infecciosos, no se ha realizado en el Hospital, - para procurar fundamentar protocolos de estudio y tratamiento - es necesario contar con la información epidemiológica adecuada. La realización de la presente investigación permitirá conocer - nuestras condiciones reales y con ello procurar una atención - más adecuada.

HIPOTESIS

GENERAL

Los agentes infecciosos más frecuentes en los procesos de vías respiratorias de los pacientes con mucoviscidosis en el Servicio de Neumopediatria del Hospital General Centro Médico La Raza son: *Pseudomona aureuginosa*, *Sthaphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*.

ALTERNA

Los agentes infecciosos más frecuentes en los procesos de vías respiratorias de los pacientes con mucoviscidosis en el Servicio de Neumopediatria del Hospital General Centro Médico La Raza son: *Pseudomona aureuginosa*, *Sthaphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*.

NULA

Los agentes infecciosos infrecuentes en los procesos de vías respiratorias de los pacientes con mucoviscidosis en el Servicio de Neumopediatria del Hospital General Centro Médico La Raza son: *Pseudomona aureuginosa*, *Sthaphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*.

IDENTIFICACION DE VARIABLES

VARIABLE INDEPENDIENTE

Presencia de agentes infecciosos (Pseudomona aureuginosa, Sthaphylococcus aureus, Haemophilus influenzae): en los procesos respiratorios de pacientes con mucoviscidosis del Servicio de Neumopediatria del Hospital General Centro Médico La Raza IMSS.

DEFINICION OPERACIONAL

Se considera agente infeccioso a todo aquel microorganismo capaz de producir enfermedad en el huésped.

La mucoviscidosis es una enfermedad genética, multisistémica, caracterizada por alteración de las secreciones mucosas, por elevación de la concentración de cloro en el sudor y déficit de enzimas pancreáticas.

INDICADORES

Desarrollo de microorganismos en los medios de cultivo, valorado cualitativamente por Químico Farmacobiólogo, a las 48 Horas de efectuar una siembra en los siguientes medios de cultivo: Agar Mc. Conkey, Agar Sangre, Agar G.C., Agar Biggy, Agar Micosel, Agar Sabourad.

ESCALA DE MEDICION

Nóminal

VARIABLE DEPENDIENTE

La frecuencia de presentación de germen patógenos en los procesos respiratorios de pacientes con mucoviscidosis del Servicio de Neumopediatria del Hospital General Centro Médico La Raza.

DEFINICION OPERACIONAL

Número de veces que se presenta cada agente identificado.

INDICADORES

Desarrollo de colonias de cada germen, en los diferentes medios de cultivo de una muestra de cada paciente estudiado.

ESCALA DE MEDICION

Nóminal.

DISEÑO EXPERIMENTAL

TIPO DE ESTUDIO:

Prospectivo, transversal, observacional, descriptivo, clínico.

Por lo que es una encuesta descriptiva y prospectiva.

UNIVERSO DE TRABAJO

Se seleccionarán 40 pacientes portadores de mucoviscidosis en el Servicio de Neumopediatria del Hospital General Centro Médico La Raza.

La determinación del tamaño de la muestra se cálculo utilizando la fórmula para determinar proporciones en poblaciones finitas, en base a las estadísticas del Servicio de Neumopediatria, anualmente se valorán un promedio de 49 pacientes portadores de mucoviscidosis y de acuerdo a reportes internacionales la frecuencia de presentación de los germenos señalados es de 83.4%.

CRITERIOS DE SELECCION

INCLUSION

- . Pacientes de 1 a 16 años de edad.
- . Del sexo masculino y femenino.
- . Pacientes con Mucoviscidosis.
- . Pacientes en quién el familiar o tutor accedan al estudio previa información.

NO INCLUSION

- . Pacientes que por cualquier motivo no sea posible la adecuada toma de muestras para cultivo.
- . Pacientes con mucoviscidosis que presenten procesos infecciosos intercurrente a otros niveles.

EXCLUSION

- . Pacientes que deseen egresar del estudio.
- . Pacientes en los que por cualquier causa no se complete el estudio.

METODOLOGIA

Se seleccionarán los pacientes de la consulta externa del Servicio de Neumopediatria del Hospital General Centro Médico La Raza, de acuerdo a los criterios señalados, posterior al consentimiento informado a los padres o tutores responsables, se realizó la captación inicial de datos (Anexo 1); se efectuó toma de muestras de espectoración por Químico Farmacobiólogo colaborador, de la siguiente manera:

- . Encontrándose el paciente en ayuno.
- . Previo aseo de la cavidad oral con agua tibia.
- . Posición sedenta.
- . Espectorando el paciente.

Colocandose las muestras en frascos estériles, los cuáles se sembrarán en las primeras 2 horas después de haberse obtenido la muestra, en los siguientes medios de cultivo: Agar Mc. Conky para enterobacterias y pseudomonas, Agar sangre para staphylococcus y streptococcus, Agar G.C. para haemophilus influenzae, Agar Biggy para cándida albicans, Agar Micosel para hongos patógenos, Agar Sabourad para hongos oportunistas, los cuáles se incubarán a 37 grados centígrados; la lectura se realizó por el mismo colaborador a las 48 horas de la siembra, identificandó las diferentes colonias para considerarse cualitativamente la presencia de germenés patógenos.

Posteriormente se concentró la información para su análisis (hoja de concentración de datos Anexo 2).

CONSIDERACIONES ETICAS APLICADAS AL ESTUDIO

El estudio se sujetó a las recomendaciones de Helsinsky, a las consideraciones de la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos y al Reglamento Interno del Instituto Mexicano del Seguro Social para Investigaciones Biológicas.

Se informó a los padres del estudio, así como del derecho de retirarse de este en cualquier momento, no se requirió de hoja de autorización.

RECURSOS Y FACTIBILIDAD

RECURSOS HUMANOS QUE SE UTILIZARON

MEDICOS: DR. MARIO A. TORRES AMAYA. MEDICO DE BASE ADSCRITO AL SERVICIO DE NEUMOPEDIATRIA DEL HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO LA RAZA I.M.S.S.

RESIDENTES: DRA. SOLEDAD SANCHEZ ECHEVERRIA. RESIDENTE DEL TER CER AÑO DE PEDIATRIA MEDICA DEL HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO LA RAZA I.M.S.S.

QUIMICO: JUSTINO VAZQUEZ FERNANDEZ. JEFE DE LA SECCION DE MICRO BIOLOGIA DEL LABORATORIO CENTRAL DEL HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO LA RAZA I.M.S.S.

RECURSOS MATERIALES QUE SE UTILIZARON

MEDIOS DE CULTIVO:

AGAR MC. CONKEY

AGAR SANGRE

AGAR G.C.

AGAR BIGGY

AGAR MICOSEL

AGAR SABOURAD

RECURSOS FINANCIEROS

No se requieren donaciones ni gastos adicionales que los requeridos en el tratamiento habitual adecuado a los pacientes con mucoviscidosis.

FACTIBILIDAD

Es factible porque en el Servicio de Neumopediatria del Hospital General Centro Médico La Raza, es un Hospital de concentración donde se captan a todos los pacientes con mucoviscidosis y se cuenta con los recursos de laboratorio necesarios.

RESULTADOS

En el período comprendido entre el 8 de noviembre y 31 de diciembre de 1993, se realizó en el Servicio de Neumopediatria del Hospital General Centro Médico La Raza, cultivos de espectora - ción a pacientes de 1 a 16 años de edad, del sexo masculino y - femenino, con diagnóstico de mucoviscidosis.

De las muestras obtenidas, procesadas en el Laboratorio Central del Hospital General Centro Médico La Raza, se encontró: En 13 casos pseudomona aureuginosa (61%); 9 casos Sthaphylococcus - aureus (42.8%); 6 casos Cándida albicans (28.5%); 2 casos Ente - robacterias (9.5%); 2 casos Negativos (9.5%); 1 caso Actinobac - ter (4.7%).

CARACTERISTICAS DE LOS PACIENTES

PACIENTE	SEXO	EDAD	DIAGNOSTICO
1	M	1	MUCOVISCIDOSIS
2	M	6	MUCOVISCIDOSIS
3	F	6	MUCOVISCIDOSIS
4	F	6	MUCOVISCIDOSIS
5	F	6	MUCOVISCIDOSIS
6	M	7	MUCOVISCIDOSIS
7	F	7	MUCOVISCIDOSIS
8	M	7	MUCOVISCIDOSIS
9	F	8	MUCOVISCIDOSIS
10	F	9	MUCOVISCIDOSIS
11	M	9	MUCOVISCIDOSIS
12	F	9	MUCOVISCIDOSIS
13	M	10	MUCOVISCIDOSIS
14	F	11	MUCOVISCIDOSIS
15	M	11	MUCOVISCIDOSIS
16	M	12	MUCOVISCIDOSIS
17	M	13	MUCOVISCIDOSIS
18	M	13	MUCOVISCIDOSIS
19	M	14	MUCOVISCIDOSIS
20	F	14	MUCOVISCIDOSIS
21	M	15	MUCOVISCIDOSIS

MEDIA: 9.2

VARIANZA: 60.46

DESVIACION STANDAR: 9.7

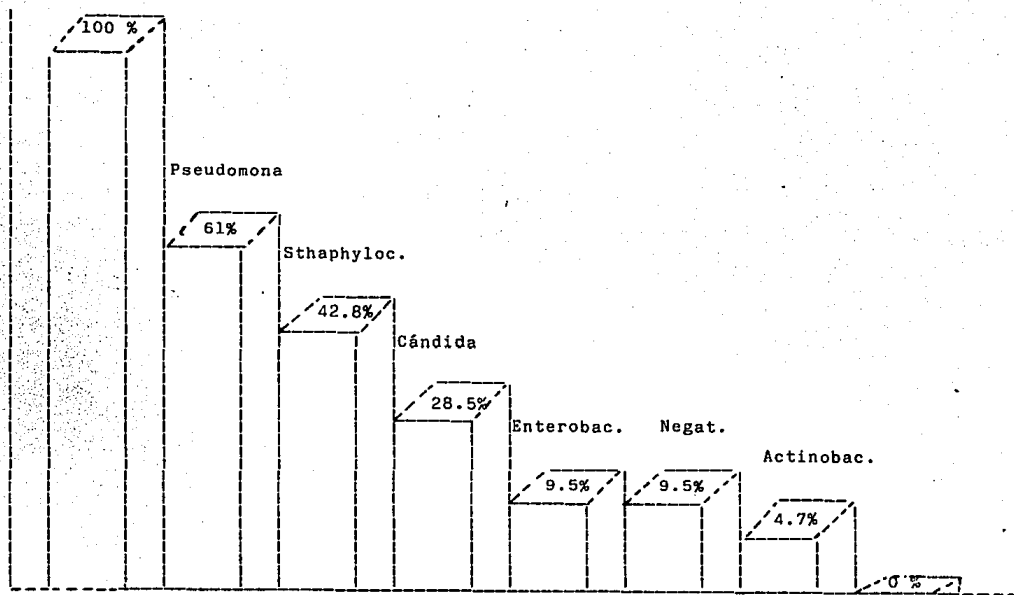
RESULTADOS DE BACTERIOLOGIA

PACIENTE	GERMEN
1	Negativo
2	Pseudomona aureuginosa/Cándida a.
3	Pseudomona aureuginosa/Cándida a./E. coli.
4	Pseudomona aureuginosa
5	Pseudomona aureuginosa
6	Pseudomona aureuginosa/Staphylococcus a.
7	Pseudomona aureuginosa/Cándida a.
8	Sthaphylococcus a/Cándida a./Enterobacterias
9	Pseudomona aureuginosa
10	Sthaphylococcus a.
11	Actinobacter
12	Pseudomona aureuginosa/Staphylococcus a.
13	Negativo
14	Pseudomona aureuginosa
15	Sthaphylococcus a.
16	Pseudomona aureuginosa/Cándida a.
17	Pseudomona aureuginosa/Staphylococcus a.
18	Pseudomona aureuginosa/Staphylococcus a/Cánd
19	Pseudomona aureuginosa
20	Sthaphylococcus a.
21	Sthaphylococcus a.

FUENTE: LABORATORIO CENTRAL DEL HG CMR I.M.S.S.

HALLAZGOS DE LABORATORIO

FRECUENCIA



FUENTE: LABORATORIO CENTRAL DEL HGCMR I.M.S.S.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

CONCLUSIONES

En base a los resultados obtenidos, consideramos que los agentes infecciosos más frecuentes en los procesos de vías respiratorias de los pacientes con mucoviscidosis controlados en el Servicio de Neumopediatria del Hospital General Centro Médico La Raza son: *Pseudomona aureuginosa* y *Sthaphylococcus aureus*, para lo cuál se deberán tomar medidas preventivas y de erradicación para dichos germenés.

DISCUSION

Se ha reportado en la Literatura Mundial, que la frecuencia en la patogenia de las infecciones de procesos respiratorios recurrentes en pacientes con mucoviscidosis se encuentra en primer lugar la *Pseudomona aureuginosa*, le siguen subsecuentemente *Sthaphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* y *Cándida albicans*, como consecuencia de las alteraciones de los mecanismos de defenza de estos pacientes, nosotros encontramos en un corte tangencial en 21 pacientes, de un total de 40 pacientes, en los que se realizarón cultivos bacteriológicos de espectora - ción encontrandose en primer lugar *Pseudomona aureuginosa*, en segundo lugar *Sthaphylococcus aureus*, coincidiendo con la literatura mundial, por otro lado se encontro en tercer lugar a *Cándida Albicans*, reportandose en la literatura mundial frecuentemente el desarrollo de esta, asociado a tratamientos largos de antibióticoterapia en pacientes con mucoviscidosis, encontrandose en cuarto lugar las Enterobacterias, presentando en relación a estas últimas variación en cuanto ha lo reportado en la literatura, ya que en este estudio, no se reporto desarrollo de *Haemophilus influenzae*.

NOTA AGREGADA:

LOS RESULTADOS REPORTADOS EN ESTE ESTUDIO SON PRE-ELIMINARES

ANEXO 1

HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO LA RAZA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SERVICIO DE NEUMOPEDIATRIA

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

MEDICO RESPONSABLE: DR. MARIO A. TORRES AMAYA.

NOMBRE DEL PACIENTE: _____

NUMERO DE AFILIACION: _____

SEXO: _____ EDAD: _____

FECHA DE DIAGNOSTICO DE MUCOVISCIDOSIS: _____

ANTECEDENTES PERSONALES PATOLOGICOS: _____

CULTIVOS:

FECHA

GERMEN

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Knowles MR, Stutts MJ, Spock A, Fisher N, Gatzky JT, Boucher RC, Abnormal ion permeation through cystic fibrosis respiratory epithelium. Science 1983; 221: 1067 - 70.
- 2.- Bauerfeind A, Pizyklenk B, Matthias C, Jungwirth R, Bertele RM, Staphylococcal aspects of cystic fibrosis infection -- 1990; 18: 126 - 30.
- 3.- Bauerfeind A, Bertele RM, Harms K, Horl G, Jungwirth R, Petermuller C, Pizyklenk B. Qualitative and quantitative microbiological analysis of sputa of 102 patients with cystic fibrosis. Infection 1987; 15: 270 - 77.
- 4.- Govan C, Doherty S, Glauss. Rational parameters for antibiotics therapy in patients with cystic fibrosis. Infection - 1987; 15: 300 - 6.
- 5.- Ramphal R, Vishwanath S. Why is pseudomona the colonizer - and why does it persist. Infection 1987; 15: 281 - 7.

- 6.- Bauerfeind A, Rotter K, Weisslein Ch. Elective procedure to isolated haemophilus influenzae from sputa with large quantities of pseudomona aureuginosa. Infection 1987; 15: 287 - 90.
- 7.- Tummler B, Unusual mechanism of pathogenecity of pseudomona aureuginosa isolated from patients with cystic fibrosis. Infection 1987; 15: 311 - 12.
- 8.- Grenier B, Autret E, Marchand S, Thompspn R. Kinetic parameters of amikacin in cystic fibrosis children. Infection -- 1987; 15: 295 - 9.
- 9.- Bergone E, Berezin. Pharmacokinetics of antibiotics in cystic fibrosis patients with particular reference to the bronchopulmonary tree (Review). Infection 1987; 15: 288 - 94.
- 10- Pizyklenk B, Bauerfind A, Horl G, Emminger G. Serologic response to candida albicans and aspergillus fumigatus in cystic fibrosis. Infection 1987; 15: 308 - 10.