

## Algunos aspectos hereditarios y ambientales en casos de fibrosis quística en la ciudad de Cartagena (Colombia)

Some hereditary and environmental aspects in cystic fibrosis cases from Cartagena (Colombia)

Dacia Malambo<sup>1</sup>, Doris Gómez<sup>2</sup>, Luis Veloza<sup>3</sup>, Jorge Arbeláez<sup>3</sup>, Claudio Gómez<sup>4</sup>

### Resumen

**Objetivos:** Describir las características de la transmisión hereditaria de la enfermedad en familias de la ciudad de Cartagena (Colombia) y analizar algunos factores medioambientales del núcleo familiar de los pacientes que pudieran influir en la evolución y/o severidad de la patología.

**Materiales y métodos:** Se estudiaron 22 pacientes, distribuidos en 16 familias, del "Programa de atención integral a pacientes con fibrosis quística" de la Universidad de Cartagena. Se recopiló información acerca de las condiciones de vivienda del grupo familiar y se evaluaron aspectos fenotípicos hereditarios, y se construyeron genealogías para esta enfermedad.

**Resultados:** El análisis de pedigrís reveló lo siguiente: en ocho familias (67%), los individuos afectados presentan rasgos caucásicos; en cinco familias (42%) se reconoce existencia de ancestros europeos; en dos familias (17%) existe consanguinidad. En relación con el aspecto ambiental, se encontró que 33% de las familias estudiadas habitan viviendas en malas condiciones.

**Conclusiones:** Entre las familias de los pacientes con fibrosis quística de la ciudad de Cartagena detectados en este estudio se verifica la transmisión hereditaria autosómica recesiva, se confirma el mestizaje de nuestras poblaciones. La reincidencia de enfermos y la consanguinidad en varias familias denota la falta de asesoramiento genético y el desconocimiento de la evolución de la enfermedad por su grupo familiar. Estos resultados pueden ser el punto de partida de estudios más amplios que sirvan de fundamento para la implementación de políticas tendientes a reducir la frecuencia y severidad de la enfermedad a nivel local y nacional.

**Palabras claves:** Fibrosis quística, Cartagena, pedigrí, condiciones ambientales.

Fecha de recepción: 1 de noviembre de 2007  
Fecha de aceptación: 15 de febrero de 2008

<sup>1</sup> Bióloga, M Sc en Genética Humana. Profesor asociado del Departamento de Biología, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales de la Universidad de Cartagena (Colombia).

Correspondencia: Carrera 20 N° 25-92, Cartagena (Colombia). damalambo@unicartagena.edu.co

<sup>2</sup> Bacterióloga, Ph. D. en Bioquímica y Biología Molecular. Profesora titular, coordinadora del Departamento de Investigaciones, Facultad de Medicina de la Universidad de Cartagena (Colombia).

<sup>3</sup> Estudiante de Medicina, Universidad de Cartagena (Colombia).

<sup>4</sup> Bioquímico, Ph. D. en Bioquímica y Biología Molecular. Profesor asociado e investigador del Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional de Colombia.

## Abstract

**Objective:** Describe characteristics of hereditary transmission diseases in families in Cartagena (Colombia) also analysing some environmental factors that might affect the evolution and or severity of this diseases.

**Materials and methods:** Twenty-two patients distributed into 16 families attending to the Universidad de Cartagena's Integral attention program for CF families were studied. Information about family house conditions was collected; some inherited phenotype aspects were evaluated, and genealogy trees were constructed for this disease.

**Results:** Our pedigree analysis reveals the next issues: first, caucasian traits in affected individuals are present in eight families (67%); second, european ancestors are reported in five families (42%); third, inbreeding was detected in two families (17%). Thirty three percent of these families are living in bad housing conditions.

**Conclusions:** Between relatives of cystic fibrosis patients from Cartagena it is verified the autosomal recessive hereditary transmission, it is confirmed the crossbreeding inside our population. The relapse of patients and the blood relationship in several families reveal the lack of genetic counseling and inadequate knowledge about the evolution of the disease between the members of the families. These results could be the starting point of larger studies that serve as a foundation of politics tending to reduce the frequency and severity of the disease in a local and national level.

**Key words:** Cystic fibrosis, Cartagena, pedigree, environmental conditions.

## INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad autosómica recesiva más común en la población caucásica, con una frecuencia de aproximadamente 1/2500 nacidos vivos (1). A nivel clínico, la enfermedad se caracteriza por insuficiencia pancreática exocrina, concentración elevada de cloruro de sodio en el sudor e infertilidad en el varón, pero la enfermedad pulmonar es la causa más importante de morbilidad y mortalidad. La infección pulmonar crónica desencadena en la pérdida de la función pulmonar; adicionalmente hay evidencias de inflamación de las vías aéreas presentes en los neonatos (2). Las condiciones ambientales adversas (vivienda, habitación) donde se desarrolla la vida del paciente y la aplicación de tratamientos sin los cuidados que se deben tener (higiene de elementos de uso personal) podrían contribuir a exacerbar la infección con patógenos oportunistas, como la *Pseudomonas aeruginosa*,

un colonizador típico de las vías respiratorias de estos pacientes.

A nivel molecular, la enfermedad es causada por diversas mutaciones en el gen de la proteína conocida como *Regulador de la conducción transmembrana de la fibrosis quística* (CFTR; ABCC7), que tiene 27 exones y está localizado en el cromosoma 7q31. A la fecha se han descrito cerca de 1400 mutaciones, con variaciones geográficas y étnicas en su distribución y frecuencia. La mutación más común es la pérdida de la fenilalanina en la posición 508 (mutación delta F508). Aproximadamente, un 70% de los individuos con FQ son homocigóticos para esa mutación, y cerca del 90% tienen al menos un alelo delta F508. La mayoría de las variaciones adicionales consisten en mutaciones puntuales o microdeleciones/inserciones, dependiendo de la población, y dicha variabilidad dificulta el consejo genético que se les pueda brindar a los pacientes y sus familias (2, 3). El consejo

genético, en el caso de los pacientes de Cartagena, debe ser ofrecido a los padres y parientes, debido a que la mayoría de los afectados son menores de edad. La disponibilidad de árboles genealógicos de las familias permite tener conocimiento de la transmisión de la enfermedad a través del grupo familiar. Los *pedigríes* o árboles genealógicos son herramientas que permiten conocer los patrones de herencia tanto de rasgos fenotípicos como genotípicos de enfermedades.

Los portadores son asintomáticos, lo que aumenta la posibilidad de transmisión del alelo a su descendencia y, en el caso de homocigosis, la presentación de la FQ. La gravedad de las manifestaciones clínicas depende del tipo de mutación, y es probable que parientes del caso índice presenten síntomas leves de la enfermedad, lo cual dificulta su diagnóstico, tratamiento y asesoramiento genético.

En Cartagena aún no se han realizado estudios de mutaciones ni de *pedigríes* para la fibrosis quística, pero se conoce que los pacientes que actualmente han sido diagnosticados por exámenes clínicos y de laboratorio presentan diversos grados de manifestaciones de los síntomas, y constituyen una mezcla multirracial.

Los pacientes con fibrosis quística son susceptibles a infecciones del tracto respiratorio ocasionadas por *Pseudomona aeruginosa* y sufren de episodios frecuentes de reinfección con esta bacteria desde la infancia. Establecida la infección, su erradicación se hace imposible y la enfermedad pulmonar se agrava con el tiempo, y en muchos casos desemboca en la muerte del paciente (4).

Las manifestaciones pulmonares son las más constantes, y se acompañan de expectora-

ción, que suele ser purulenta y relacionada con la colonización por *Pseudomona aeruginosa* (5). Adicionalmente, más del 85% de los pacientes muestra digestión parcial o incompleta debida a insuficiencia pancreática exocrina.

Existe un incremento en la expectativa de vida de los pacientes; cerca del 41% de éstas alcanzan edades superiores a los 18 años en países desarrollados (6).

La atención domiciliaria debe centrarse en la optimización de las condiciones medioambientales a las que se expone el paciente. Está demostrado que las infecciones pulmonares recurrentes por microorganismos oportunistas son comunes entre pacientes con FQ (7), y se ha reportado el incremento en la incidencia de infecciones en pacientes con FQ que residen en dormitorios o casas de campo durante períodos de 2-3 meses (8).

Paralelamente, el cuidado dentro del hogar permite relativamente la continuidad en las actividades diarias de los pacientes, así como la cercanía de familiares y conocidos, factores que han demostrado propiciar el aumento en la calidad de vida y el nivel de satisfacción de estos individuos (6,9). No obstante, la ocurrencia de recaídas y reinfecciones, aun con cuidado domiciliario adecuado, persiste como un elemento perturbador (9).

En este trabajo se describe un grupo de 22 pacientes con FQ residentes en Cartagena, y se analizan dos aspectos principales: hereditario y ambiental. Por una parte, se pretende buscar las características de transmisión hereditaria de la enfermedad en las familias estudiadas, mediante construcción de *pedigríes* familiares que permitan identificar los potenciales individuos portadores del alelo para la enfermedad; por otro lado, se

quiere conocer los aspectos habitacionales que pudieran exacerbar los síntomas en el paciente. Estos datos en conjunto podrían facilitar el establecimiento de políticas de prevención mediante programas educativos orientados a la familia afectada, a través del asesoramiento a dichas familias y la modificación de situaciones ambientales adversas, para mejorar la esperanza de vida de los pacientes y reducir la aparición de nuevos casos.

## MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio incluyó a pacientes diagnosticados con fibrosis quística y a sus familias más cercanas, todos los cuales asisten de manera regular al “Programa de atención integral a pacientes con fibrosis quística y sus familias”. Dicho programa social fue desarrollado por el grupo de investigación Unimol y el Semillero de investigación Unimol de la Universidad de Cartagena. En total, en el estudio participaron 22 pacientes con diagnóstico de fibrosis quística, los cuales se distribuyen en 16 familias. Los pacientes aceptados en el programa descrito entraron al programa posterior al diagnóstico de la enfermedad, el cual fue realizado por los médicos especialistas tratantes en las entidades de salud que le prestan servicio a los pacientes, y en

la prueba confirmatoria conocida como test de electrolitos en sudor, que se realiza mediante el procedimiento de iontoforesis en los laboratorios clínicos adscritos a la entidades prestadoras de salud.

Para describir las características de transmisión hereditaria de la fibrosis quística en pacientes afectados, se realizaron pedigríes de cada familia, donde se describe el número de individuos afectados en una misma familia y la distribución de afectados según género. Para clasificar a los individuos de cada familia según rasgos caucásicos o mestizos, se tuvo en cuenta características fenotípicas como el color de la piel, color y tipo de cabello, color de iris y estatura; si cumplía con dos de las cuatro características para cada rasgo (tabla 1). También se tuvo en cuenta la procedencia geográfica del individuo y de los ancestros, y se determinó si existía consanguinidad. Como aspecto adicional se exploraron los antecedentes de enfermedades padecidas por los miembros de la familia.

Para determinar las condiciones ambientales domiciliarias de los pacientes con FQ y su grupo familiar, se diseñó un formulario para recopilar información, el cual contenía preguntas que los investigadores debían llenar al acudir a la vivienda del paciente para

**Tabla 1**  
Criterios utilizados para la clasificación étnica de los individuos

	<b>Rasgos caucásicos</b>	<b>Rasgos mestizos</b>
<b>Color de piel</b>	Blanca, trigueña clara	Negra, morena, trigueña oscura
<b>Color del cabello</b>	Rubio, castaño claro	Negro, castaño oscuro
<b>Forma del cabello</b>	Liso, delgado, ondulado	Liso, grueso, rizado
<b>Color de ojos</b>	Verdes, azules	Negro, castaño oscuro

entrevistar a los familiares. Se analizaron los siguientes ítems: condiciones de la vivienda, material de las paredes, número de habitantes de la casa, ventilación de la habitación, tiempo de uso del colchón, hábitos de asepsia y antisepsia de los elementos de uso del paciente para sus tratamientos, tratamiento adecuado.

La condición de las viviendas de las familias fueron clasificadas como *buenas*, *regulares* o *malas*, de acuerdo con los siguientes criterios:

- a) *Buenas condiciones*: viviendas que cumplen todos los parámetros
- b) *Regulares condiciones*: las que cumplen cuatro o cinco parámetros
- c) *Malas condiciones*: las que cumplen hasta tres parámetros

## RESULTADOS

La tabla 2 resume el total de pacientes estudiados, distribuidos por familia y sexo, e indica el análisis realizado para cada familia en este estudio. En total se estudiaron 22 pacientes, distribuidos en 16 familias. Los

**Tabla 2**  
Número de pacientes por familia y aspecto evaluado

Familia	Pacientes		Total	Árbol genealógico	Condición domiciliar
	Masculino	Femenino			
1	1	2	3 <sup>†</sup>	Sí	Sí
2	1	0	1	Sí	Sí
3	1	0	1 <sup>††</sup>	Sí	–
4	1	0	1	Sí	Sí
5	3	0	3	Sí	Sí
6	1	2	3	Sí	Sí
7	0	1	1	Sí	–
8	0	1	1	Sí	Sí
9	2	0	2	Sí	Sí
10	0	1	1	Sí	–
11	0	1	1	Sí	Sí
12	0	2	2	Sí	Sí
13	1	0	1	–	Sí
14	1	0	1	–	Sí
15	1*	0	0	Sí	Sí
16	0	1*	0	Sí	Sí
<b>Totales</b>	<b>12</b>	<b>10</b>	<b>22</b>		

<sup>†</sup>Estos individuos resultaron estar emparentados con las familias 6 y 9, por lo cual son contados en ellas.

<sup>†</sup>Uno de los tres falleció de FQ antes de comenzar el estudio.

<sup>††</sup>Hermana mayor falleció mucho antes del estudio, posiblemente debido a FQ, pero no se tienen datos al respecto.

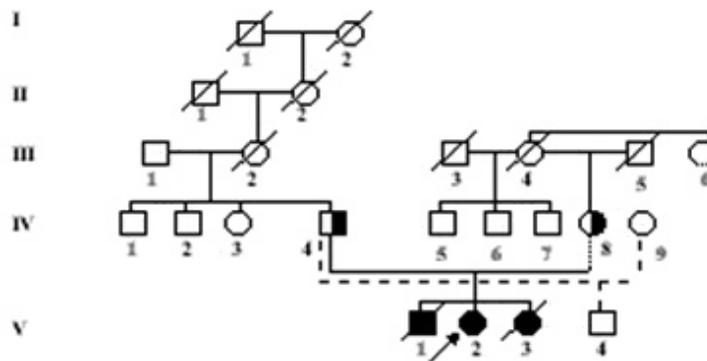
**Tabla 3**  
Resumen de los hallazgos por familia

	Familia											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Rasgos caucásicos	x		x		x	x	x		x		x	x
Ancestros europeos	x	x					x		x		x	
Consanguinidad			x					x				
Más de un afectado	x		x		x	x			x			x
3 hermanos afectados	x				x							
2 hermanos afectados						x						x
2 hermanos y 1 primo afectado						x						
2 no hermanos afectados								x				

22 pacientes habían sido previamente diagnosticados con fibrosis quística de acuerdo con lo descrito en materiales y métodos. A tres de los pacientes (familias 3, 7, 10) no se les pudo determinar las condiciones de su vivienda por diversos motivos (cambio de residencia e inconsistencia en las citas, entre otros). El paciente de la familia 13 falleció de

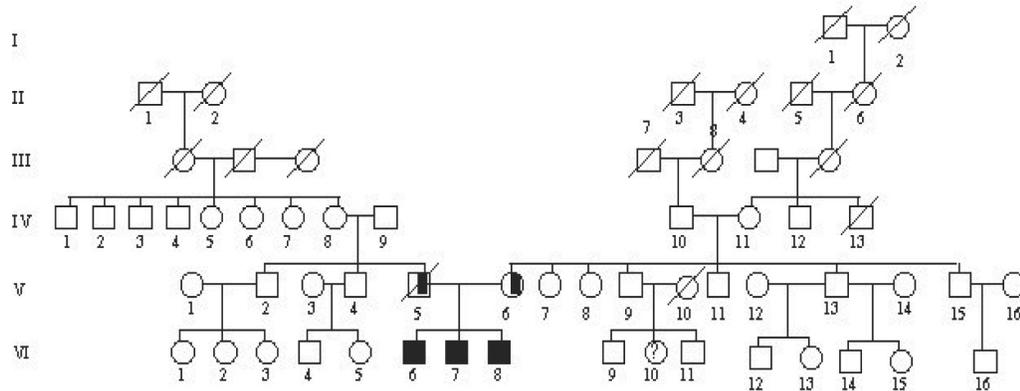
FQ durante la preparación de este artículo. Se realizó una correlación de los resultados obtenidos.

El análisis de los pedigrís se realizó a 14 de las 16 familias. De éstas, hubo dos (familias 15 y 16) cuyos pedigrís forman parte de los pedigrís de las familias 9 y 6 respectivamente.

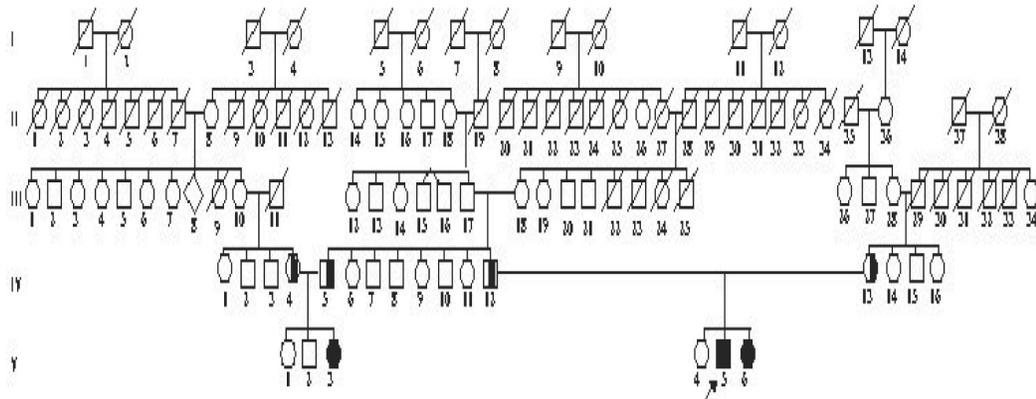


**Figura 1**  
Árbol genealógico de la familia 1





**Figura 3**  
Árbol genealógico de la familia 5



**Figura 4**  
Árbol genealógico de la familia 6

El padre (V5) también fue asmático y murió a la edad de 25 años por insuficiencia aguda del miocardio. Los hermanos afectados todos presentan los rasgos étnicos mestizos descritos antes, sin embargo, individuos como IV5 presentan rasgos étnicos caucásicos. También

informan que el ancestro (II1) era de evidentes rasgos caucásicos y extranjero, pero sin especificar la procedencia. Del lado materno, los familiares de los pacientes tienen rasgos mestizos, y algunos son naturales de Rocha o Arjona, departamento de Bolívar.

La figura 4 muestra el árbol genealógico de la familia 6. En esta familia son tres los individuos afectados, los hermanos V5 y V6 y la prima de ambos (V3). El individuo V5 consultó por esteatorrea, diarrea y vómitos; el individuo V6 lo hizo por dificultad res-

piratoria con esputo verdoso; V3 consultó por vómito, diarrea y desnutrición. Todos los pacientes son compatibles con los rasgos étnicos mestizos, al igual que la mayoría de los parientes, pero respecto a los individuos I7 y 18 se señaló que eran originarios de Nueva

**Tabla 4**  
Aspectos revisados en la vivienda de los pacientes afectados

	Aspecto evaluado	Clasificación	Resultados por grupo de vivienda	Viviendas o Pacientes
Parámetros	Estado general de la vivienda: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Aspecto físico bueno</li> <li>✓ Materiales de calidad en la construcción</li> <li>✓ Piso en buen estado</li> <li>✓ Buen estado de la pintura</li> <li>✓ Ausencia de humedad</li> <li>✓ Ausencia de polvo</li> </ul>	Buen estado	Cumple 6 parámetros	7 viviendas
		Regular estado	Cumple 4 o 5 parámetros	1 vivienda
		Mal estado	Cumple hasta 3 parámetros	4 viviendas
Parámetros	Ventilación / limpieza de la habitación: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Buena circulación de aire</li> <li>✓ Ausencia de polvo</li> </ul>	Buen estado	Suficientes ventanas y sin polvo	9 pacientes
		Regular estado	Deficiente circulación de aire o presencia de polvo	1 paciente
		Mal estado	Ambos parámetros deficientes	6 pacientes
Parámetros	Habitantes por vivienda: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ ≤5 personas</li> <li>✓ 6 a 10 personas</li> <li>✓ &gt;11 personas</li> </ul>	Familia promedio	Conviven holgadamente	7 viviendas
		Familia grande	Conviven con falta de espacio	2 viviendas
		Familia numerosa	Hacinamiento	3 viviendas

York y Jamaica respectivamente y que sus fenotipos eran compatibles con los rasgos étnicos caucásicos.

La consanguinidad se considera un factor característico para la aparición de padecimientos genéticos con tipo de herencia autosómica recesiva, lo cual se presenta en la familia 3. También existe consanguinidad en la familia 8.

Igualmente importantes son los hallazgos relacionados con patologías diferentes que se repiten en el grupo familiar como síndromes hipertensivos y coronarios, además de alergias, asma, diabetes; llama la atención que el padre y los hijos de la familia 4 presentan hernia inguinal, incluyendo al niño enfermo de FQ.

Las condiciones de las 12 viviendas en lo referente a estado general, ventilación y habitantes por casa se ilustran en la tabla 4.

En relación con el tiempo de uso del colchón: Cinco pacientes tenían más de cinco años usando el mismo colchón en su cama; el resto tenía menos de ese tiempo.

Según lo informado por los padres o responsables de los pacientes, los medicamentos más utilizados para el tratamiento son: antibióticos en todos los pacientes, Pulmozyme® (4 pacientes), Panzitrát® (10 pacientes); vitamina E (10 pacientes); terapia inhalatoria complementaria (10 pacientes).

## DISCUSIÓN

En la familia 1 llama la atención por ser tres los hermanos afectados y por la colonización pulmonar agresiva por *P. aeruginosa* y otros patógenos, lo que ha conducido a la muerte

a todos ellos. La familia 5, con tres hijos enfermos pero menos graves que los anteriores, podría estar relacionada con la presencia de una mutación diferente asociada a formas menos severas/letales de la enfermedad, o con el diagnóstico y tratamiento más temprano de la patología. Sin embargo, la muerte temprana, a los 25 años de edad, del padre de los afectados, también podría estar relacionada con un efecto de la mutación que portaba.

La consanguinidad, por otro lado, es un factor característico para la aparición de padecimientos genéticos con tipo de herencia autosómica recesiva. En este estudio se logró identificar familias en las que está presente este factor (familias 3 y 8). Es probable que la aparición de la enfermedad en tales familias pueda deberse a este hecho.

Es importante señalar que casi la mitad de las familias estudiadas tienen dos o más afectados, incluyendo la familia 3, que perdió sus tres hijos producto de la enfermedad, lo cual tiene unas implicaciones sociales importantes, dado que en su mayoría pertenecen a estratos socioeconómicos bajos, con muchas dificultades para cumplir con los esquemas terapéuticos, nutrición, aseo y vivienda saludable. Algunos de tales gastos son cubiertos por el Estado colombiano.

Todo lo anterior resalta la importancia y necesidad de crear un programa gubernamental de asesoría integral a las familias con casos de FQ, tendiente a minimizar el número de afectados y el impacto social negativo de dicha enfermedad. En la medida que las familias de los afectados sean educadas respecto de las características de transmisión de la enfermedad, se podría reducir el número de afectados en las siguientes generaciones.

Otro hecho interesante del estudio son los hallazgos relacionados con patologías diferentes, que se repiten en el grupo familiar, como Síndrome Hipertensivo y Coronario, además de alergias, asma, diabetes.

La presencia de fibrosis quística en familias que en su mayoría refieren un ancestro extranjero confirma el mestizaje de nuestra población. Es notable el hecho de que en ninguna familia se pudo comprobar la presencia de afectados en las primeras generaciones. En todas las familias los afectados aparecen en la última generación, algo típico de la herencia autosómica recesiva.

Dada la metodología utilizada en este estudio, en el que los parientes hacen referencia a datos de sus ancestros, que en varios casos han fallecido o no los conocieron en persona, no se descarta un porcentaje de error en los datos.

La mayoría de los estudios que se realizan sobre fibrosis quística están relacionados con la detección de mutaciones y con la heterogeneidad geográfica que se observa (10, 11). En Colombia se está investigando cada vez más sobre esta enfermedad; desde el punto de vista de detección y diagnóstico de mutaciones se han publicado las que más se presentan en una muestra de pacientes y controles (12). En grupos con ancestros africanos negros se han detectado mutaciones distintas de las encontradas en caucásicos (13).

En relación con el aspecto ambiental, se encontró que 33% de las familias estudiadas habitan viviendas en malas condiciones. Se estudiaron también otras variables, como condiciones de ventilación, hacinamiento, estado del colchón, hábitos de asepsia-antisepsia y cumplimiento del tratamiento.

Existe correlación entre los malos hábitos de asepsia, antisepsia y hacinamiento con las manifestaciones clínicas de tipo respiratorio, gastrointestinal y otros; por lo tanto, es responsabilidad de los padres llevar a cabo una exhaustiva limpieza y desinfección en los hogares y en los equipos de nebulización para mejorar el curso de la enfermedad en los pacientes. Para lograr este propósito, a las familias del programa de atención integral se les programó una serie de cursos-talleres sobre la manera correcta de lograr la esterilización de nebulizadores y otros materiales, y de aplicar la terapia física y respiratoria en casa. Los tratamientos más comúnmente utilizados son antibióticos (Panzitrat®), vitamina E y terapia inhalatoria), lo cual es consecuente con la tendencia que muestra el curso de la enfermedad en los pacientes.

Este trabajo es, a nuestro entender, el primer estudio a nivel nacional que ha realizado la construcción de árboles genealógicos para conocer las características de transmisión de la fibrosis quística en familias de la ciudad de Cartagena (Colombia). Adicionalmente, es el primer trabajo que describe algunos aspectos de las condiciones ambientales del núcleo familiar de los individuos afectados. Estos resultados pueden ser el punto de partida de estudios más amplios que sirvan de fundamento para la implementación de políticas tendientes a reducir la frecuencia y severidad de la enfermedad a nivel local y nacional.

Nuestro paso siguiente será intentar complementar estos resultados con análisis genético-moleculares tendientes a identificar las mutaciones presentes en estas familias. Se espera que la mayoría de los pacientes y parientes sean portadores de la mutación más frecuente delta F508 (17), pero como en otras series de estudios con personas de

origen hispano (14) y con mezclas raciales (15), un buen porcentaje de las mutaciones se esperaba que fuesen de las menos comunes, como la mutación 3120+1G-A en pacientes de origen africano (13, 16) o la encontrada en pacientes de origen chileno, como G542X. En estos últimos casos, el porcentaje de alelos de la delta F508 sólo llega al 50-58% (13,14,15).

## CONCLUSIONES

Entre las familias de los pacientes con fibrosis quística de la ciudad de Cartagena detectados en este estudio se verifica la transmisión hereditaria autosómica recesiva y se confirma el mestizaje de nuestras poblaciones.

La reincidencia de enfermos y la consanguinidad en varias familias denota la falta de asesoramiento genético, el desconocimiento de la evolución de la enfermedad por su grupo familiar, y la deficiente prevención que en estos casos se necesita de parte de las entidades de salud que atienden a los enfermos con FQ. Cuando un paciente se agrava se afecta el grupo familiar, debido a que las hospitalizaciones son largas y costosas, además del enorme desgaste económico y familiar, ya que muchas veces la madre debe dejar su hogar e internarse en la institución hospitalaria con el paciente.

Dadas las diferencias en las manifestaciones clínicas de los pacientes hermanos o primos, se podría sospechar la presencia de mutaciones diferentes incluso en las mismas familias.

### Agradecimientos

Todos los esfuerzos realizados para lograr estos resultados no se comparan con los constantes

esfuerzos por superar la enfermedad de pacientes y padres, por eso a ellos expresamos nuestros sinceros agradecimientos por colaborar en el estudio.

A la Universidad de Cartagena, que en sus instalaciones acogió muchas veces a los pacientes con sus familias. A la Facultad de Medicina de la Universidad de Cartagena por el apoyo brindado para la realización de este trabajo.

Agradecemos también a los doctores Fabio Anaya (neumólogo) y José Escamilla (neumólogo), y a los estudiantes del Semillero de Investigación del grupo Unimol de la Universidad de Cartagena (Javier Baena, Julio Genez, Gustavo Mora y Melisa Arrieta) por toda la colaboración brindada.

## REFERENCIAS

1. Ratjen F, Doring H, Doring G Cystic Fibrosis The Lancet 2003 Feb 22; 361 (9358): 681, 689.
2. Ameen N, Silvis M, Bradbury N. Endocytic trafficking of CFTR in health and disease. Journal of Cystic Fibrosis 2007 Sep 21; (6): 1-14.
3. Niel MJ, Dastot-Le M, Costes B, Boissier B, Delattre V. Rapid detection of CFTR gene rearrangements impacts on genetic counselling in cystic fibrosis J Med Genet 2004; 41:118. Disponible en: <http://www.jmedgenet.com/cgi/content/full/41/11/e118>
4. West S, Zeng L, Leng B, Kosorok M et al. Respiratory infections with *Pseudomonas aeruginosa* in children with cystic fibrosis: Early detection by serology and assessment of risk factors JAMA 2002 Jun 12; 287(22): 2958-2968.
5. Gómez D, Malambo D, Escamilla J y cols. Fibrosis quística y su relación con *Pseudomonas aeruginosa*. Revista Ciencias Médicas, Facultad de Medicina Universidad de Cartagena 2000; 1(2):6-12.
6. McGuffie Deborah, Sellers E, Gregory S, Sawicki, Walter M. Robinson Self-reported involvement of family members in the care of adults with CF. Journal of cystic fibrosis. doi: 10.1016/j.jcf.2007.06.002. Article in press.

7. Nilsson E, Amini A, Wretling B, Larsson A. 2007. *Pseudomonas aeruginosa* infections are prevented in cystic fibrosis patients by avian antibodies binding *Pseudomonas aeruginosa* flagellin. Journal of cystic fibrosis.. doi: 10.1016/j.jcf.2007.05.029. Article in press.
8. Brimicombe RW, Dijkshoorn L, Van Der Reijden TJ, Kardoes I, Transmission of *Pseudomonas aeruginosa* in children with cystic fibrosis attending summer camps in The Netherlands. Doi:10.1016/j.jcf.2007.04.002. Article in press.
9. Goldbeck L, Zerrer S, Schmitz T. Monitoring quality of life in outpatients with cystic fibrosis Feasibility and longitudinal results. Journal of Cystic Fibrosis 2007; (6):171-78.
10. Venegas P, Novak J, et al Cystic fibrosis mutations in Costa Rica. Human Biology 2003; 75 (2): 179.
11. Goloni - Bertollo E et al. CFTR molecular analysis reveals infrequent allele frequencies in nine cystic fibrosis patients. Sao Paulo State, Brasil Human Biology 2003; 75(3): 393.
12. Keyeux G, Rodas C et al. CFTR mutations in patients from Colombia: implications for local and regional molecular diagnosis programs. Human mutation 2003; 22(3): 259.
13. Padoa C, Goldman A y cols. Cystic fibrosis carrier frequencies in populations of African origin. J Med Genet 1999; 36(1): 41-44.
14. Vega-Briceño L, Sánchez I. Fibrosis quística: Actualizaciones en sus aspectos básicos. Rev Chil Pediatr 2005; 76(5): 464-470.
15. Wang J, Bowman M y cols. A novel mutation in CFTR gene correlates with several clinical phenotype in seven hispanic patients. J Med Gene 2000; 37 (3): 215-218.
16. Venegas P, Novak J, Castro O, Sánchez F et al. Cystic fibrosis mutations in Costa Rica. Hum Biology. Apr 2003; 75(2):179.
17. Gilljam M, Ellis L, Corey M, Zielenski J, Durie P, Tullis E. Clinical Manifestations of Cystic Fibrosis Among Patients With Diagnosis in Adulthood. CHEST 2004; (126):1215-1224.