

TRABAJOS ORIGINALES

Epidemiología de infecciones respiratorias en pacientes con Fibrosis Quística en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

Epidemiology of respiratory infections in Cystic Fibrosis patients at Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

Gladys Castilla Barrios¹

RESUMEN

La Fibrosis Quística, es una enfermedad genética potencialmente letal, cuya incidencia en nuestro país todavía no se conoce. Los pacientes sufren habitualmente infección endobronquial crónica y es la causa más importante de la morbilidad y mortalidad.

Objetivos: Determinar las características epidemiológicas de las infecciones respiratorias en los pacientes con Fibrosis Quística de nuestro hospital, identificar los gérmenes más comunes, conocer su comportamiento y las causas de muerte en estos pacientes.

Material y métodos: Se realizó un estudio observacional, longitudinal y prospectivo que incluyeron a 20 pacientes con diagnóstico de Fibrosis Quística, atendidos en la Unidad de Neumología Pediátrica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, desde el año 2000 hasta el mes de diciembre del 2007. Se evaluaron la edad, sexo y el germen inicial aislado, los cultivos obtenidos (por hisopado faríngeo o esputo según la edad) en las diferentes hospitalizaciones, el número de exacerbaciones atendidas tanto en hospitalización o en forma ambulatoria, los gérmenes prevalentes, las causas y la edad de fallecimiento.

Resultados: Durante el período del 2000 al 2007 se atendieron 20 pacientes, la edad promedio fue 6 ± 3.7 años, el 65% de sexo masculino. El germen infectante inicial fue la *Pseudomona aeruginosa* en el 35%, seguida del *Staphylococcus aureus* en el 25% de los casos. La edad promedio de infección por *Pseudomona aeruginosa* fue de 49 ± 32.3 meses. de infección por *Pseudomona aeruginosa* fue el germen causante de la colonización crónica fue la *Pseudomona aeruginosa* en el 46% de los casos. Se encontró un promedio de 3.2 cultivos positivos a *Pseudomona aeruginosa* durante las hospitalizaciones, seguida por infección a *Staphylococcus aureus*. (promedio de 2.2 cultivos). Igualmente se encontró un promedio de 2.7 cultivos a *Pseudomona aeruginosa* durante las exacerbaciones atendidas ambulatoriamente, sin embargo se observó cultivos negativos tanto en hospitalización como en la atención ambulatoria, durante el período de estudio (0.4 vs 18.8 como promedio respectivamente). El número promedio de hospitalizaciones durante este período fue de 5.4 veces, siendo el número promedio de atenciones ambulatorias por exacerbaciones de 7.7 veces para todos los pacientes. La causa de fallecimiento fue por insuficiencia respiratoria asociada a sepsis por *Pseudomona aeruginosa* en el 72 % de los casos, siendo los niños de 0 a 3 años los más afectados (100%).

Conclusiones: El germen infectante inicial en los pacientes con Fibrosis Quística fue con más frecuencia la *Pseudomona aeruginosa* (35%), afectando a pacientes de edades muy tempranas en nuestro hospital (49 ± 32.2 meses), a diferencia de lo descrito en la literatura. Del mismo modo, es la causa más frecuente de las infecciones respiratorias crónicas, lo que ocasionó una mayor morbi-mortalidad en estos pacientes.

Palabras clave: Fibrosis Quística, infecciones respiratorias, *pseudomona aeruginosa*.

ABSTRACT

Cystic Fibrosis is a genetic disease whose incidence is not yet known in our country. Patients suffer from suffer from chronic endobronchial infection, which

is the leading cause of morbidity and mortality.

Objectives: To determine the epidemiological characteristics of the respiratory infections in patients with Cystic Fibrosis of our hospital, to identify the most common germs, to understand their behavior and the causes of death.

¹ Médico pediatra. Coordinadora de la Unidad de Neumología Pediátrica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins ESSALUD Lima – Perú

Material and methods: A prospective longitudinal and observational study was carried out which included 20 patients with Cystic Fibrosis diagnosis, who received medical treatment in the Pediatric Neumonology Unit of the Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, from 2000 to 2007. The age, the initial infectious germ, the average of the obtained culture in the different hospitalizations or in outpatient consultations, the prevailing germs, the causes and age of death were evaluated.

Results: During this period, 20 patients were treated, the age was an average of 6 ± 3.7 years and 65% were males. The initial infectious germ was *Pseudomonas aeruginosa* with a 35.0%, followed by *Staphylococcus aureus* in 25% of the cases, being the starting age of the infection for *Pseudomonas aeruginosa* between 14 months, with an average age of 49 ± 32.3 months. The causing germ of the chronic colonization was *Pseudomonas aeruginosa* in the 46% of the cases. An average of 3.2 positive cultures of *Pseudomonas aeruginosa* was found during the hospitalizations, followed by infection of *Staphylococcus aureus*, with an average of 2.2 cultures. There were also found an average of 2.7 cultures to *Pseudomonas aeruginosa* during the exacerbations treated in ambulatory care, however negative cultures during hospitalization (an average of 0.4 vs. an average of 18.8) were observed. The average number of hospitalization during this period is was 5.4 ambulatory care as a cause of exacerbation was of 7.7 times. The cause of death was due to respiratory insufficiency related to sepsis to *Pseudomonas aeruginosa* in the 72.0% of the cases, being children from 1 to 3 years of age the most affected (100%).

Conclusions: The initial infectious germ in patients with Cystic Fibrosis was in the most frequent cases *Pseudomonas aeruginosa*, taking place at early ages in our hospital, which is different from what is written in books, and it is also the leading cause of chronic respiratory infections, which causes more morbidity and mortality in these patients.

Key words: Cystic Fibrosis, respiratory infections, *pseudomonas aeruginosa*.

INTRODUCCIÓN

La Fibrosis Quística (FQ) es una enfermedad genética autosómica recesiva potencialmente letal, cuya incidencia en los EEUU es de 1/2,500 recién nacidos vivos y en el resto de los países desarrollados tiene una prevalencia de 7/100,000 habitantes. En nuestro país, extrapolando los datos del Dr. Alfredo Sillau ⁽¹⁾ a nuestra población actual de cerca de 28 millones, nacerían 78 niños

afectados por FQ anualmente.

El defecto genético está localizado en brazo largo del cromosoma 7, ésta es una glucoproteína transportadora dependiente de ATP y mediada por AMPc, llamada regulador de la conductancia transmembrana de la FQ (CFTR). Existen hasta 1364 mutaciones reportadas hasta la fecha ⁽²⁾, la más frecuente es la delección del codón $\Delta F508$ (50-70%). El CFTR es un canal de cloro defectuoso, cuya alteración determina un transporte anormal de electrolitos en las células epiteliales en todos los órganos y sistemas, lo que condiciona la disfunción de diversas glándulas exocrinas y tiene como manifestaciones más importantes el aumento de electrolitos en el sudor, la insuficiencia pancreática, la obstrucción pulmonar crónica, la inflamación y la infección respiratoria.

La infección respiratoria es una de las causas más importantes de la morbilidad y mortalidad en pacientes con FQ lo que afecta en su pronóstico y su calidad de vida.

La afectación pulmonar en estos pacientes se caracteriza por la pérdida progresiva de la función pulmonar debido a la obstrucción de las vías respiratorias y a una respuesta inflamatoria frente a la infección bacteriana crónica. Se ha demostrado un incremento de la síntesis de diversos mediadores inflamatorios, principalmente interleuquina IL-1, IL-8 y el factor de necrosis tumoral (TNF)-alfa junto con una deficiencia local de IL-10 ^(3, 4, 5, 6).

A edades tempranas los pacientes con FQ pueden ser infectados por virus (*Adenovirus*, *Rhinovirus*, *coronavirus* y *Syncitial respiratorio*), *Micoplasma* y *Chlamydia pneumoniae*, los que favorecerían la *denudación del epitelio respiratorio* y estimularían la atracción de los neutrófilos con la producción de factores pro-inflamatorios ^(7, 8). Se ha sugerido que las infecciones virales pueden predisponer a la colonización y sobre-infección bacteriana, o están implicados en las exacerbaciones pulmonares. Poco después son infectados por el *Staphylococcus aureus* y/o *Haemophylus*, pero posteriormente el 80 % de ellos presenta cultivos positivos a *Pseudomonas aeruginosa*, el que inicialmente es del tipo no mucoso, con cultivos intermitentes pero luego se produce una selección de clones específicos, siendo la colonización permanente y de difícil erradicación ⁽⁷⁾.

La *Pseudomonas aeruginosa* coloniza las vías respiratorias a través de la producción de una biopelícula que la protege de la actividad de los

polimorfonucleares (PMN) y de los antibióticos, esta propiedad depende del quorum sensing (comunicación entre microorganismos), estas moléculas de señalización (lactonas de N-acil homosiderina) suprimirían la acción de los PMN. Otra propiedad importante de la *Pseudomona aeruginosa* es su hipermutabilidad, caracterizada por una mutación espontánea en todo el genoma debido a defectos en los sistemas de reparación del ADN, lo que facilitaría la presencia de mutantes resistentes a los antibióticos.

Una particularidad en estos pacientes es el fenómeno de colonización-infección. En cuanto a la *Pseudomona aeruginosa*, ésta puede producir hasta cinco formas de colonización-infección⁽⁷⁾:

- Colonización inicial: un primer cultivo positivo sin signos clínicos.
- Colonización intermitente: cultivos positivos luego de una colonización inicial en un período de seis meses y sin signos clínicos.
- Colonización con infección: colonización inicial o intermitente pero con signos clínicos.
- Colonización crónica: pacientes con cultivos positivos persistentes, sin nuevos signos clínicos o tres cultivos positivos en un período de seis meses.
- Infección crónica con exacerbaciones: se producen nuevos signos clínicos en el curso de una colonización crónica.

La terapia antimicrobiana está dirigida a erradicar las bacterias de esta colonización-infección en cada fase de la enfermedad. Se ha demostrado que el tratamiento agresivo en la primera fase de desarrollo puede disminuir el porcentaje de pacientes infectados por *Pseudomona aeruginosa* hasta un 14%^(7, 8).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, longitudinal prospectivo que incluyó a 20 pacientes con diagnóstico establecido de FQ, teniendo en cuenta los criterios del Consenso Americano de FQ⁽⁹⁾, que incluye un cuadro clínico compatible, la prueba del sudor positiva por el método de iontoforesis con estimulación por pilocarpina realizados en el laboratorio del Instituto Especializado de Salud del Niño o en un laboratorio particular. Los pacientes fueron atendidos en la Unidad de Neumología Pediátrica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM) EsSALUD desde abril del año 2000 hasta diciembre del año 2007. La información epidemiológica y clínica se consigna en una ficha de seguimiento que se aplica en la

consulta mensual o en cada hospitalización. Los cultivos ya sean por hisopado faríngeo o de esputo según la edad son realizados en el laboratorio del hospital y son corroborados en un laboratorio particular de prestigio, estos se solicitan en forma mensual en la consulta externa o cuando el paciente es hospitalizado previo al inicio de terapia antibiótica. Los estudios virales se realizaron por Inmunofluorescencia indirecta (IFI viral).

Se evaluaron la edad y el sexo, el germen infectante inicial, la edad promedio de inicio de la infección bacteriana, la edad de inicio de la infección por *Pseudomona aeruginosa*, los gérmenes infectantes en la colonización crónica según la edad, el número promedio de cultivos en las exacerbaciones realizadas en las hospitalizaciones o en la consulta externa y los gérmenes prevalentes, el número promedio de atenciones en hospitalización o en la consulta externa, las causas de fallecimiento, la edad de fallecimiento y los gérmenes causantes.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS versión 12.0.

RESULTADOS

Se estudiaron 20 pacientes, de los cuales el 40% se encontraba entre los 4 y 7 años, con un promedio de 6.0 ± 3.7 años, siendo el 65% de ellos del sexo masculino, Gráfica 1.

El germen infectante inicial fue la *Pseudomona aeruginosa* en el 35% de los casos, Gráfica 2.

La edad promedio de inicio de la infección respiratoria fue 49 meses en el caso de *Pseudomona aeruginosa*, Gráfica 3.

La edad de inicio de infección por *Pseudomona aeruginosa* ocurrió mayoritariamente entre el grupo comprendido entre los 4 y 7 años, Gráfica 4.

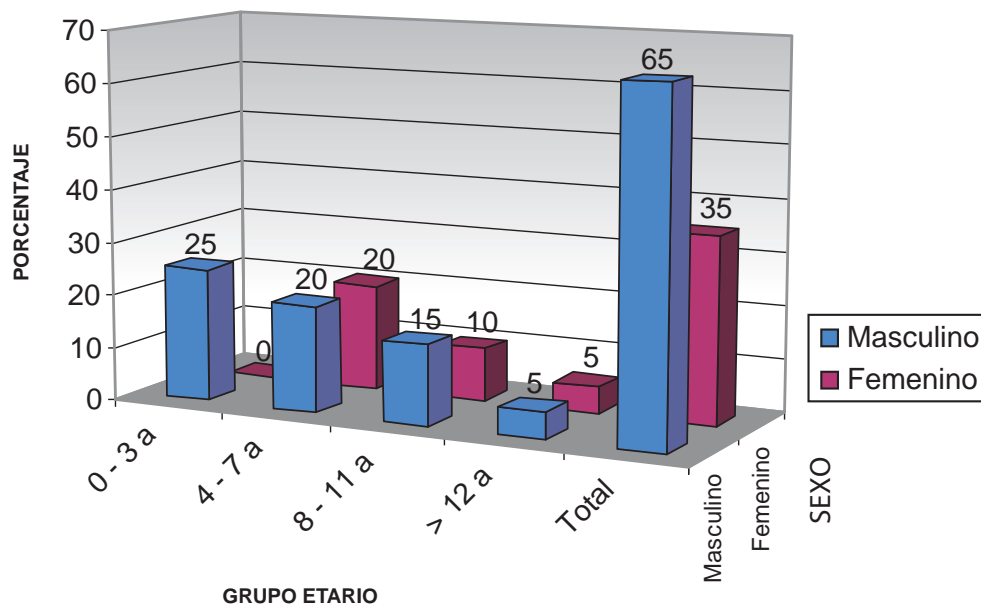
El germen causante de la colonización crónica fue la *Pseudomona aeruginosa* en el 46% del total de los casos, Gráfica 5.

Se encontró que el número promedio de cultivos durante las exacerbaciones tratadas tanto en hospitalización o en consulta externa fue 4 cultivos negativos durante las hospitalizaciones en comparación con el promedio de 18.8 cultivos negativos durante las exacerbaciones atendidas en forma ambulatoria. Además, se encontró un promedio de 3.2 cultivos positivos a *Pseudomona aeruginosa* durante las hospitalizaciones, en comparación al promedio de 2.7 cultivos positivos

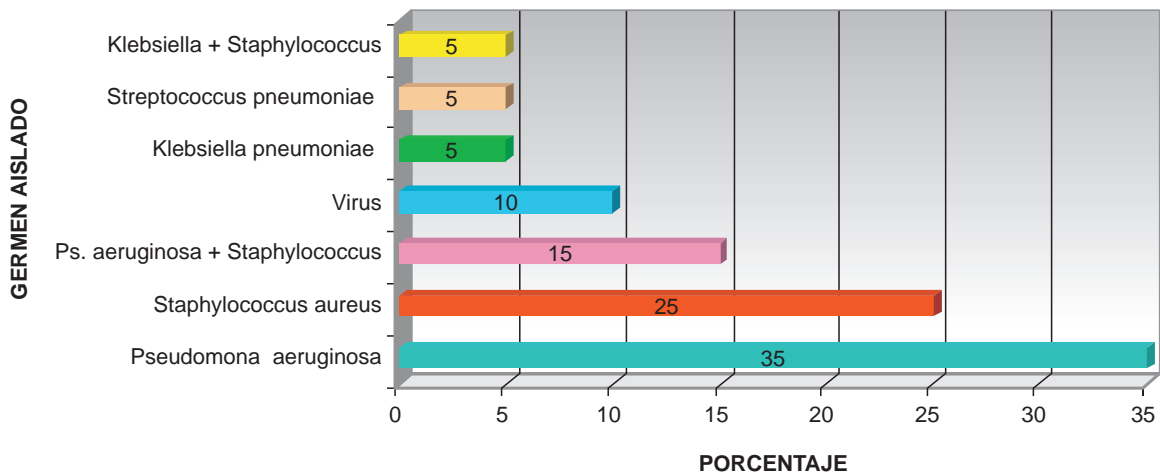
tratadas ambulatoriamente, seguidas por la infección por *Staphylococcus aureus* que tuvo un promedio similar en ambos casos (promedio de 2.2 cultivos), *Klebsiella pneumoniae* con un promedio de 1.7 positivos en hospitalización, mientras que en forma ambulatoria se encontraron significativamente un promedio de 8.5 cultivos. En general, los pacientes tuvieron durante el período de estudio un promedio de 5.4 hospitalizaciones, con un promedio de 7.7 episodios de exacerbaciones atendidas en forma ambulatoria. Tabla 1.

Fallecieron 7 pacientes (35%). La causa de fallecimiento fue en la mayoría de los casos por insuficiencia respiratoria asociada a sepsis a *Pseudomona aeruginosa* en el 72% de los casos, Gráfica 6.

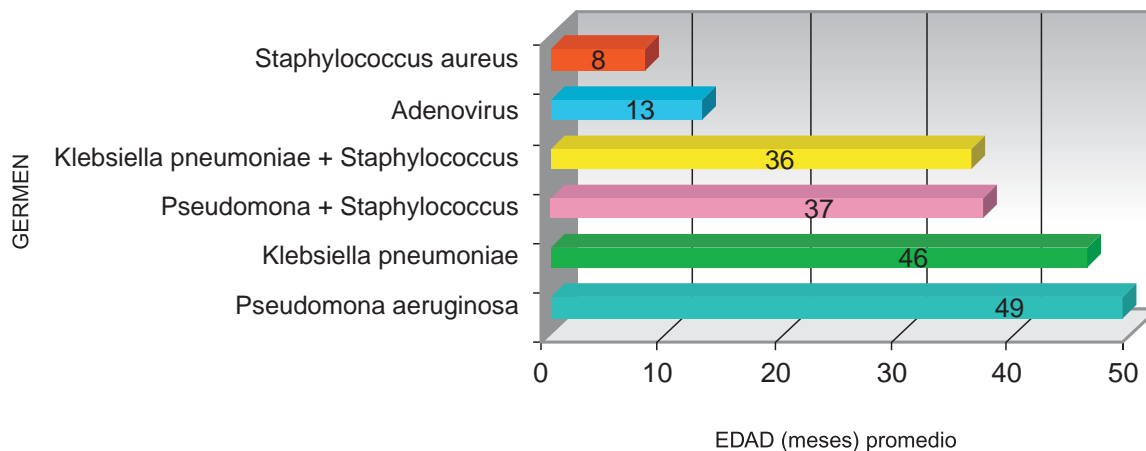
La edad de fallecimiento estuvo comprendida entre los 0 y 3 años (3 pacientes) con insuficiencia respiratoria asociada a infección por *Pseudomona aeruginosa* (43%). Gráfica 7.



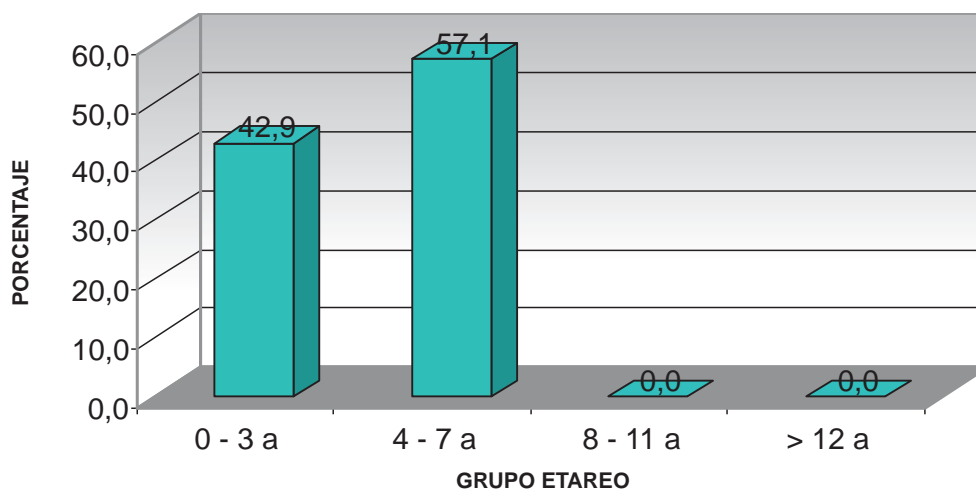
Gráfica 1. Distribución porcentual por edad y sexo



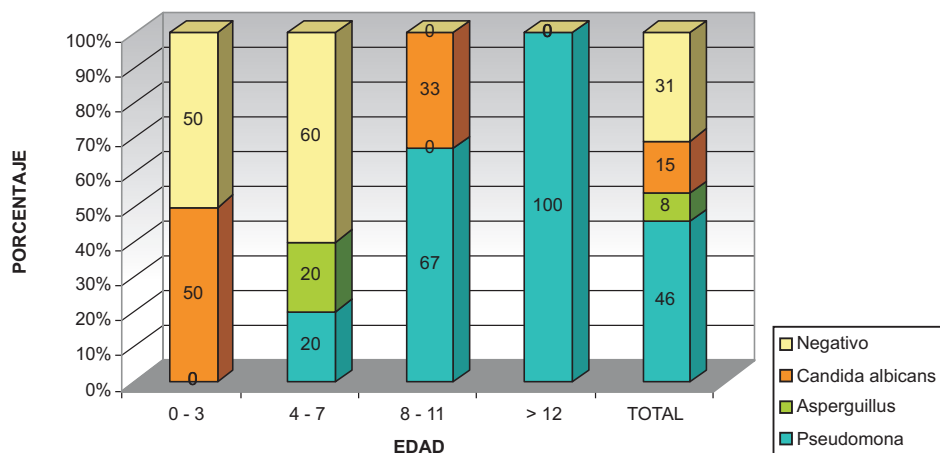
Gráfica 2. Distribución según germen infectante inicial en muestras de hisopado faríngeo o de esputo



Gráfica 3. Edad promedio de inicio de la infección respiratoria



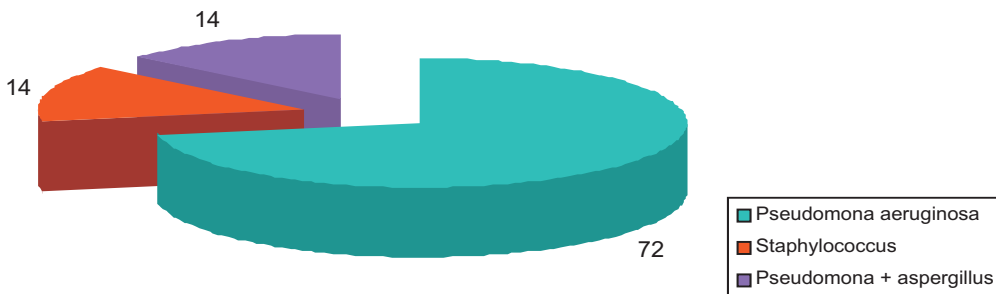
Gráfica 4. Edad de inicio de la infección por *Pseudomona aeruginosa*



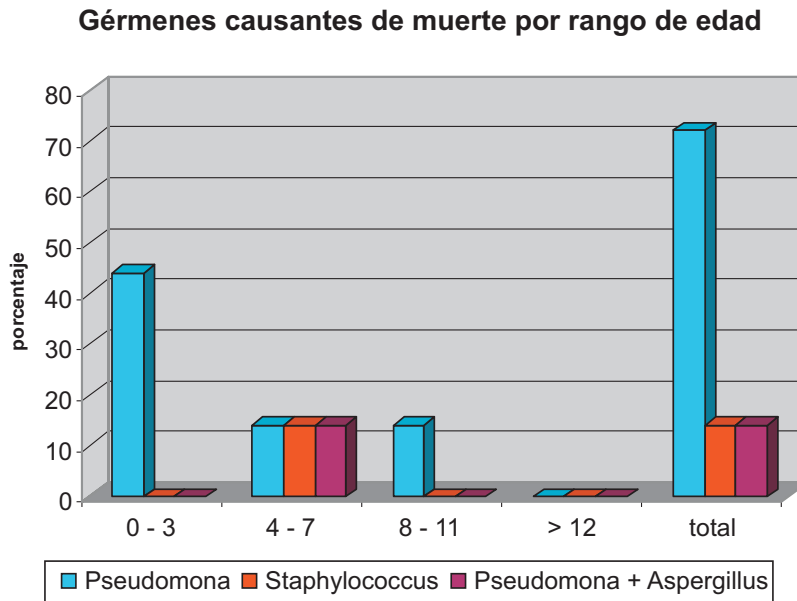
Gráfica 5. Colonización crónica según la edad

Tabla 1. Número promedio de cultivos en hospitalizaciones y atenciones ambulatorias por exacerbaciones según germen.

| | Hospitalización | Ambulatorio |
|-------------------------|-----------------|-------------|
| Cultivo negativo | 0,4 | 18,8 |
| Cultivo positivo | | |
| Pseudomona aeruginosa | 3,2 | 2,7 |
| Staphylococcus aureus | 2,2 | 2,2 |
| Klebsiella pneumoniae | 1,7 | 8,5 |



Gráfica 6. Causas de fallecimiento



Gráfica 7. Edad de fallecimiento por gérmenes causantes

DISCUSIÓN

La infección pulmonar es una de las causas más importantes de la morbilidad y mortalidad en los pacientes con FQ, ésta dependerá del número de exacerbaciones anuales, la carga y la resistencia bacteriana. Debido a que el defecto genético condiciona la producción de secreciones

bronquiales espesas, viscosas y adherentes, se dificulta una normal depuración mucociliar, lo que predispone a la infección crónica con la consiguiente respuesta inflamatoria y la pérdida de la función pulmonar.

El presente estudio muestra las características

epidemiológicas de las infecciones respiratorias en los pacientes con FQ de nuestro hospital.

El sexo masculino fue el predominante (65%), tal como reportan otros estudios^(10, 11, 12). La edad promedio en nuestros pacientes fue $6 \pm 3,7$ años a diferencia de lo reportado en el Instituto de Salud del Niño donde la edad media fue de 1 año 5 meses⁽¹³⁾, debido probablemente a que los pacientes que acuden a nuestro hospital son referidos a edades mayores.

En nuestra serie observamos infecciones por *Staphylococcus aureus* a edad tan corta como 8 meses, siendo el germen infectante inicial en el 25% de nuestros pacientes; sin embargo, la Cystic Fibrosis Foundation de Estados Unidos y la Cystic Federación Española contra la FQ, refieren porcentajes mayores de cultivos positivos a este germen en el 48% y en el 35.5% respectivamente, Macri en Argentina reporta un 32.4% de cultivos positivos⁽¹⁴⁾. El *Staphylococcus aureus* está implicado en la colonización pulmonar de los pacientes con FQ, produciendo mecanismos de multirresistencia mediante una betalactamasa plasmídica o por la expresión de una proteína fijadora de penicilina.

En nuestra muestra encontramos como germen infectante inicial, además, a la *Pseudomona aeruginosa*, al *Adenovirus*, al *Streptococcus*, la *Klebsiella pneumoniae* y a las infecciones mixtas en menor proporción.

Un evento importante en la historia natural de la FQ es la aparición de *Pseudomona aeruginosa*. La morbilidad y mortalidad en los pacientes con FQ son atribuibles a la enfermedad obstructiva progresiva en combinación con la infección crónica por *Pseudomona aeruginosa*, tal infección reduce la función pulmonar y la expectativa de vida de estos pacientes⁽¹⁵⁾, siendo los factores de riesgo para esta colonización-infección, homocigotos para la mutación Δ F508, sexo femenino e historia de contacto previo⁽¹⁶⁾.

Sobre la edad de inicio de la infección por *Pseudomona*, se reporta que puede ocurrir en el grupo de pacientes menores de 2 años en el 30% de los casos^(15, 16). En nuestro trabajo encontramos a la *Pseudomona aeruginosa* como germen infectante inicial en un 35%, siendo más frecuente entre los niños menores de 4 años ($49 \pm 32,3$ meses) en el 57.1% de los casos, edades menores a las citadas por la literatura donde la edad como referencia es entre los 5 a 10 años, condicionando este hecho un mal pronóstico para nuestros pacientes pues

se ha descrito que éste es más virulento cuanto más temprano ocurre la infección inicial por este germen^(15, 16).

En cuanto a la colonización crónica por *Pseudomona aeruginosa*, algunos trabajos refieren tasas del 60% al 80% en los Estados Unidos⁽¹⁷⁾. En Madrid⁽¹⁸⁾ se reporta 37.06%, cifra algo menor a la nuestra, ya que, como germen colonizante, lo encontramos en el 46.1% de los casos, siendo esta cifra igual a la reportada por Macri para la población latinoamericana, sugiriendo que el comportamiento de la *Pseudomona aeruginosa* es similar en nuestra población latinoamericana.

Según algunos autores⁽¹⁹⁾, la primera causa de hospitalización en los pacientes con FQ es en el 35% por cuadros de exacerbaciones respiratorias. Durante las exacerbaciones se tomaron en cuenta criterios clínicos y radiológicos para determinar si nuestros pacientes debían recibir tratamiento en hospitalización o en forma ambulatoria, encontrándose que el promedio de cultivos positivos en las hospitalizaciones fueron mayoritariamente por *Pseudomona aeruginosa* (promedio 3.2 cultivos) y en las exacerbaciones tratadas en forma ambulatoria fue por *Klebsiella pneumoniae* (promedio 8.5 cultivos).

En el presente trabajo encontramos, en el lapso del tiempo estudiado, un solo cultivo a *Burkholderia cepacia* tratado con éxito en la exacerbación hospitalaria de una niña con múltiples hospitalizaciones.

Se ha descrito además que los pacientes colonizados por *Pseudomona aeruginosa* durante los primeros 5 años de vida tienen 2.6 veces mayor riesgo de mortalidad⁽¹⁹⁾, hecho encontrado en nuestros pacientes donde la causa principal de fallecimiento fue por el cuadro de insuficiencia respiratoria asociado a infección a *Pseudomona aeruginosa* (72%), siendo el grupo de los menores de 3 años los más afectados (10%). Macri⁽¹⁴⁾ ha señalado que en América Latina la edad promedio de fallecimiento es de 8.4 años mayor que la hallada en nuestro trabajo.

CONCLUSIÓN

El germen infectante inicial en los pacientes con FQ fue con más frecuencia *Pseudomona aeruginosa* (35%), ocurriendo ésta a edades muy tempranas en nuestro hospital ($49 \pm 3,2$ meses), a diferencia de lo descrito en la literatura. Del mismo modo es la causa más frecuente de las infecciones respiratorias crónicas, lo que ocasionó una mayor morbi-mortalidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Girón R, Salcedo A. Fibrosis Quística. Monografías de la Sociedad Madrileña de Neumología y Cirugía Torácica. Madrid (España). Ergon. 2005; 8: 1-192.
- Sillau A. Fibrosis Quística. Enfermedades del Tórax 1996; 40 (2): 1-2.
- Govan G. The microbiology and therapy of cystic fibrosis lung infections. Microbiol Rev 1990, 1: 19-28.
- Rao S, Grigg J. New insights into pulmonary inflammation in Cystic Fibrosis. Arch. Dis. Child 2006; 91: 786-788.
- Delgado M, Poschet J, Deretic V. Nonclassical pathway of *Pseudomonas aeruginosa* DNA-Induced Interleukin-8 secretion in Cystic Fibrosis airway epithelial cell. Infection and immunity 2006; 74: 2975-2984.
- van Heeckeren A, Schluchter M, Xue W, Davis P. Response to acute lung infection with mucoid *pseudomonas aeruginosa* in Cystic Fibrosis mice. Am J Respir Crit Care Med 2006; 173: 288-296.
- Cantón R, Cobos N, De Gracia J, Baquero F, Honorato J, Gartner S, et al, en representación del Grupo Español de Consenso del Tratamiento Antimicrobiano en el Paciente con Fibrosis Quística. Tratamiento antimicrobiano frente a la colonización pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa* en el paciente con fibrosis quística. Arch Bronconeumol 2005; 41 (Supl 1): 1-25.
- Bonnie R, Pepe M, Quan J, Otto K, Montgomery A, Warren J, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis inhaled Tobramycin Study Group N Eng J. Med 1999; 340: 23-30.
- Rosenstein B., Cutting G. The diagnosis of cystic fibrosis: A consensus statement J. Pediatric 1998; 132: 589-595.
- Padman R, MacColley S, Miller D, Konstan, Morgan W, Schechter M et al. Infant care patterns at epidemiologic study of cystic fibrosis sites that achieve superior childhood lung function. Pediatrics 2007; 119 (3): 531-537.
- Castilla G, Cisneros L: Evolución clínica e epidemiológica de los pacientes con Fibrosis Quística en el HNERM ESSALUD, XXIV. Congreso de la Sociedad Peruana de Pediatría 2006, agosto Huancayo. Perú.
- Aguirre I, Chiarella P, Hernandez H, Chaparro E, Accinelli R, Zegarra O. Fibrosis Quística: Reporte de casos en un hospital de Lima, Perú. Revista Médica Herediana 1994; 5 (4): 204-208.
- Torres D. Estudio Clínico de la fibrosis quística en el Instituto de Salud del Niño, Lima 1991- 2001. Pediatría 2002; 4 (3): 7-15.
- Macri CN, De Gentile AS, Manterola A, Tomezzoli S, Caldeira F, Largo I et al. Epidemiology of cystic fibrosis in latin america: Preliminary communication. Pediatric Pulmonology 1991; 10 (4): 7-15.
- Cantón R, Girón R, Martínez L, Oliver A, Solé A, Valdezate S. et al.. Patógenos multirresistentes en la fibrosis quística. Arch Bronconeumol 2002; 38: 376-85.
- Anzaudo M, Busquets N, Ronchi S, Mayoral C. Microorganismos patógenos aislados en muestras Respiratorias de niños con fibrosis quística. Revista Argentina de Microbiología 2005; 37: 129-134.
- Ratjen F, Döring G. Cystic fibrosis. Lancet 2003; 361: 681-689.
- Salcedo A, Girón R, Beltrán B, Martínez A, Máiz L, Suárez L. Conferencia de consenso. Tratamiento antibiótico intravenoso domiciliario en la fibrosis quística. Arch. Bronconeumol 2003; 39: 469-475.
- Moss R. Administration of aerosolized antibiotics in cystic fibrosis patients. Chest 2001; 120: 107-113.

Correspondencia: Gladys Castilla Barrios
gladyscastilla@yahoo.com

Recibido: 31-01-08

Aceptado: 02-06-08