



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTRA

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

**FIBROSIS QUÍSTICA Y COLONIZACIÓN BACTERIANA
DEL TRACTO RESPIRATORIO**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE BIOQUIMICA FARMACEUTICA**

AUTORAS: SUA EVELIN AYUI KANKUA

DOMÉNICA MAITE BANEGAS ARÉVALO

DIRECTOR: QF. JONNATHAN GERARDO ORTIZ TEJEDOR

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTRA

CARRERA DE BIOQUÍMICA Y FARMACIA

FIBROSIS QUIÍSTICA Y COLONIZACIÓN BACTERIANA DEL
TRACTO RESPIRATORIO

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE BIOQUIMICA FARMACEUTICA**

AUTORAS: SUA EVELIN AYUI KANKUA

DOMÉNICA MAITE BANEGAS ARÉVALO

DIRECTOR: QF. JONNATHAN GERARDO ORTIZ TEJEDOR

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



Fibrosis Quística y Colonización del Tracto Respiratorio
Cystic Fibrosis and Bacterial Colonization of the Respiratory Tract

Ayui Kankua Sua Evelin^I

Sua.ayui.07@est.ucacue.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0002-1665-2826>

Banegas Arévalo Doménica Maite^{II}

Domenica.banegas.13@est.ucacue.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0001-9792-6579>

Jonnathan Gerardo Ortiz Tejedor^{III}

jonnathan.ortiz@ucacue.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0002-1453-0411>

Correspondencia: Sua.ayui.07@est.ucacue.edu.ec

Domenica.banegas.13@est.ucacue.edu.ec

Artículo de Revisión

***Recibido:** xxxxxx ***Aceptado:** xxxxxx *** Publicado:** xxxxx

^{I, II, III} Universidad Católica de Cuenca. Cuenca, Ecuador.

Resumen

Introducción: La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad crónica y progresiva con afectación multisistémica y alta mortalidad. El diagnóstico precoz y el tratamiento multidisciplinar mejoran la calidad de vida. Sin embargo, la resistencia y sensibilidad bacteriana frente a los antimicrobianos presenta un problema significativo en el tratamiento de las infecciones asociadas a FQ. **Objetivos:** Describir las principales especies bacterianas que colonizan el tracto respiratorio en pacientes diagnosticados con fibrosis quística, la susceptibilidad y resistencia a los antimicrobianos y métodos de diagnóstico. **Metodología:** Investigación documental de tipo revisión sistemática referente a pacientes que presentan fibrosis quística, coinfección bacteriana, susceptibilidad y métodos de diagnóstico. Se aplicó el método PRISMA donde se incluyeron artículos originales en español e inglés que tengan como fecha máxima de antigüedad 10 años. Para ello, se utilizó como motor de búsqueda PubMed, Taylor y Francis, Elsevier, entre otros. **Resultados:** Dentro de las bacterias colonizadoras se encuentran el complejo *Burkholderia cepacia* (BCC), *Pseudomona aeruginosa* (*P. aeruginosa*) y *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) que presentan cierto grado de susceptibilidad frente a diferentes antimicrobianos. **Conclusiones:** La resistencia a los antimicrobianos dificulta el manejo clínico, diagnóstico y opciones terapéuticas, reduciendo la esperanza de vida de los pacientes.

Palabras clave: Fibrosis quística; Colonización bacteriana; Antibioticoterapia, Métodos diagnóstico.

Abstract

Introduction: Cystic fibrosis (CF) is a chronic and progressive disease with multisystem involvement and high mortality rates. Early diagnosis and multidisciplinary treatment improve quality of life. However, bacterial resistance and sensitivity to antimicrobials present a significant challenge in treating CF-associated infections. **Objective:** To describe the primary bacterial species colonizing the respiratory tract in patients diagnosed with cystic fibrosis, their susceptibility and resistance to antimicrobials, and diagnostic methods. **Methodology:** A systematic literature review was conducted regarding patients with cystic fibrosis, bacterial coinfection, susceptibility, and diagnostic methods. The PRISMA method was applied, including original articles in Spanish and English published in the last ten years. PubMed, Taylor & Francis, and Elsevier were

used as search engines. **Results:** Among the colonizing bacteria are *Burkholderia cepacia complex (BCC)*, *Pseudomonas aeruginosa (P. aeruginosa)*, and *Staphylococcus aureus (S. aureus)*, which show a certain degree of susceptibility to different antimicrobials. **Conclusion:** Antimicrobial resistance complicates clinical management, diagnosis, and therapeutic options, reducing patients' life expectancy.

Keywords: Cystic fibrosis; Bacterial colonization; Antibiotic therapy; Diagnostic methods.

Introducción

La fibrosis quística (FQ) se diferenció de la enfermedad celíaca en 1938. En aquella época, era un diagnóstico patológico, la esperanza de vida era de unos 6 meses y se estimaba que esta patología era de tipo autosómica recesiva, al surgir de una obstrucción anormal de moco en los conductos exocrinos (1).

El hallazgo del defecto de los electrolitos del sudor en 1953 y la estandarización de la prueba del sudor en 1959 permitieron la distinción de casos más leves, y la FQ ya no se consideraba sólo un trastorno de la mucosa (2). Las personas con FQ presentan infecciones crónicas de las vías respiratorias como resultado de la acumulación de moco en los pulmones (2).

La FQ es una enfermedad genética autosómica recesiva causada por mutaciones del gen codificador (CFTR) del transporte de cloro a la membrana, que presenta un grave problema de salud ya que afecta principalmente a los pulmones y al sistema digestivo siendo más frecuente en niños caucásicos, con una incidencia de 1/2500 nacidos vivos (3). A nivel pulmonar la FQ da lugar a un espesamiento y disminución del contenido de agua, sodio y cloro en las secreciones, provocando infecciones e inflamación en el pulmón (4). La deshidratación y el espesamiento de las secreciones causan un daño pulmonar por la obstrucción de las vías aéreas y una respuesta inflamatoria que conduce al desarrollo de bronquiectasias junto con la enfermedad obstructiva progresiva (5).

Las exacerbaciones infecciosas son la principal causa de mortalidad en la FQ. El espesamiento de las mucosas en la FQ propicia que diversos patógenos bacterianos colonicen el tejido, produciendo infecciones crónicas, dificultando la recuperación del paciente y conllevando a la pérdida de la función pulmonar, provocando una esperanza de vida reducida de 46 años. Además, se estima que el 80 % de las muertes en pacientes con FQ se deben a infecciones bacterianas (6). Algunas especies bacterianas son especialmente peligrosas para las personas con FQ, entre ellos encontramos:

Staphylococcus aureus (*S. aureus*), *Pseudomona aeruginosa* (*P. aeruginosa*), *Burkholderia cepacia* (BCC) que se sitúan específicamente en el entorno pulmonar agravando el pronóstico del paciente (6–8).

S. aureus ha mostrado una gran adaptabilidad a los fármacos antimicrobianos, volviéndose resistente a todos los antibióticos disponibles para tratar las infecciones. Existen tres mecanismos de resistencia a los antibióticos B-lactámicos en *S.aureus*: resistencia mediada por enzimas (penicilinasas o B-lactamasas) las cuales desactivan al antibiótico; resistencia intrínseca, que no es debida a la inactivación de drogas y es responsable de la resistencia a Meticilina; y la modificación de las proteínas de unión a Penicilinas (PBPs) (9).

P. aeruginosa es resistente, tanto de manera natural como adquirida, a un gran número de presión de selección de los antibióticos como cefalosporinas de primera y segunda generación, tetraciclinas, cloranfenicol y macrólidos. Esto se debe a las características de su membrana celular que tiene propiedades excepcionales de impermeabilidad (10).

Los principales mecanismos de resistencia en *P. aeruginosa* comprenden: presencia de betalactamasas y alteraciones de la permeabilidad de membrana dadas por la presencia de bombas de expulsión y las mutaciones de las porinas transmembranales (10).

Las beta-lactamasas son enzimas que hidrolizan el anillo beta lactámico de los antibióticos, de esta manera destruyen el sitio activo e impiden su actividad. En el caso de la *P. aeruginosa*, posee 2 clases de beta-lactamasas: Amp-C y las beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE). Amp-C, está codificado en el cromosoma de la bacteria y tiene la capacidad de ser inducido por los propios betalactámicos, especialmente cefalotina y ampicilina. Cuando esto sucede, hay resistencia a las penicilinas y cefalosporinas (Ceftazidima, Cefepime) (11).

La BLEE son codificadas por plásmidos, se adquieren mediante transporte de DNA extracromosomal y se manifiestan también por resistencia a penicilinas, cefalosporinas y carbapenémicos. Las beta-lactamasas más frecuentemente adquiridas por plásmidos son PSE-1 y PSE-4. La resistencia mediada por este mecanismo se debe sospechar ante un antibiograma que revele resistencia a todas las penicilinas y cefalosporinas antipseudomonas (11).

Las bombas de expulsión son complejos enzimáticos de membrana de las células que expulsan detergentes y sustancias alifáticas que de otra manera destruirían la bacteria, característica de la *P. aeruginosa* ya que posee estos complejos enzimáticos (11).

La FQ es considerada un trastorno potencialmente mortal a causa de infecciones respiratorias recidivantes por *Burkholderia cepacia*, *P. aeruginosa*, *S. aureus* que hacen que la tasa de mortalidad y morbilidad se eleve en un torno al 90-95% (11). El tratamiento temprano en infecciones causadas por estas bacterias puede eliminar la presencia de estas en los pulmones de los pacientes con FQ; sin embargo, la existencia de cepas bacterianas dificulta el manejo de exacerbaciones pulmonares, limitando las opciones terapéuticas disponibles y prolongando la duración de las infecciones; esto no solo aumenta el riesgo de complicaciones, sino que reduce la eficacia de los tratamientos, empeorando el pronóstico de los pacientes (11).

En consecuencia, la revisión propone ofrecer los principales esquemas de tratamiento válidos en pacientes con Fibrosis quística e infecciones recurrentes, igual que ofrecer un enfoque actualizado en el diagnóstico y los avances en el conocimiento de las bacterias involucradas, su mecanismo de resistencia y las mejores prácticas de tratamiento que pueden un impacto significativo en la mejora de los resultados clínicos, la supervivencia y calidad de vida de pacientes con fibrosis quística. Debido a la importancia de tales patógenos en el pronóstico, el objetivo del estudio es Describir las principales especies bacterianas que colonizan el tracto respiratorio en pacientes diagnosticados con fibrosis quística, la susceptibilidad a los antimicrobianos y así mismo analizar los métodos de diagnóstico y tratamientos válidos en pacientes con FQ (11).

Materiales y métodos

La presente se trata de una investigación documental de tipo revisión sistemática referente a pacientes que presentan fibrosis quística, coinfección bacteriana y los diferentes mecanismos de resistencia.

Se realizó la revisión de la literatura científica utilizando el método PRISMA, en las bases de datos Scielo, Pubmed, Taylor & Francis y Web of Science como criterios de inclusión artículos originales que tengan como fecha máxima de antigüedad 10 años. Se han analizado variables clínicas como morbilidad, susceptibilidad antibacteriana, y colonización bacteriana.

Los criterios de selección fueron de acuerdo a:

- Selección:
 - Artículos originales
 - Ensayos clínicos.

- Estudios de corte longitudinal y transversal donde se refleja la cantidad de pacientes que presentan fibrosis quística y coinfección bacteriana.
- Artículos que tengan como fecha máxima de antigüedad 10 años.
- Artículos originales en español e inglés.
- Artículos originales nacionales e internacionales.
- Exclusión:
 - Artículos de revisión
 - Tesis doctorales.
 - Artículos que no se encuentren dentro del periodo de búsqueda.

Métodos, técnicas e instrumentos de investigación o recolección de datos:

Para la búsqueda se utilizarán palabras clave como: Fibrosis Quística y Colonización Bacteriana/ Cystic Fibrosis and Bacterial Colonization, Colonización Bacteriana del Tracto Respiratorio/Bacterial Colonization of the Respiratory Tract, Colonización Bacteriana/ Bacterial Colonization, Mecanismo de Resistencia Bacteriana en FQ/ Bacterial resistance mechanism in FQ, Patógenos asociados a FQ/ Pathogens Associated with FQ.

Para una búsqueda más específica se utilizarán operadores booleanos que son palabras que permiten conectar de forma lógica la variable principal en este caso Fibrosis Quística con otras palabras claves de la revisión utilizando “AND, OR, NOT”. AND se utilizará para una mayor especificidad a la búsqueda, OR para unir variables que tiene el mismo significado y NOT para evitar confusiones en el buscador de la base de datos.

Organización de la información:

La organización de la información se iniciará con el reporte cuantitativo del total de documentos encontrados, posterior estos serán clasificados según el nivel de evidencia científica que ofrezcan. Luego se seleccionaron aplicando los criterios de inclusión y exclusión, que se someterán a una lectura crítica que permitirá descartar los que no respondan a los objetivos planteados, los aceptados se organizan por bases de datos.

A continuación, se refleja el flujograma PRISMA, para la selección de artículos dentro de la presente investigación. Se obtuvieron 480 artículos en total, de los cuales se eliminaron 250 duplicados, 120 por no cumplir los criterios de inclusión y 80 por nivel de relevancia científica. Total, se incluyeron en la revisión 30 artículos.

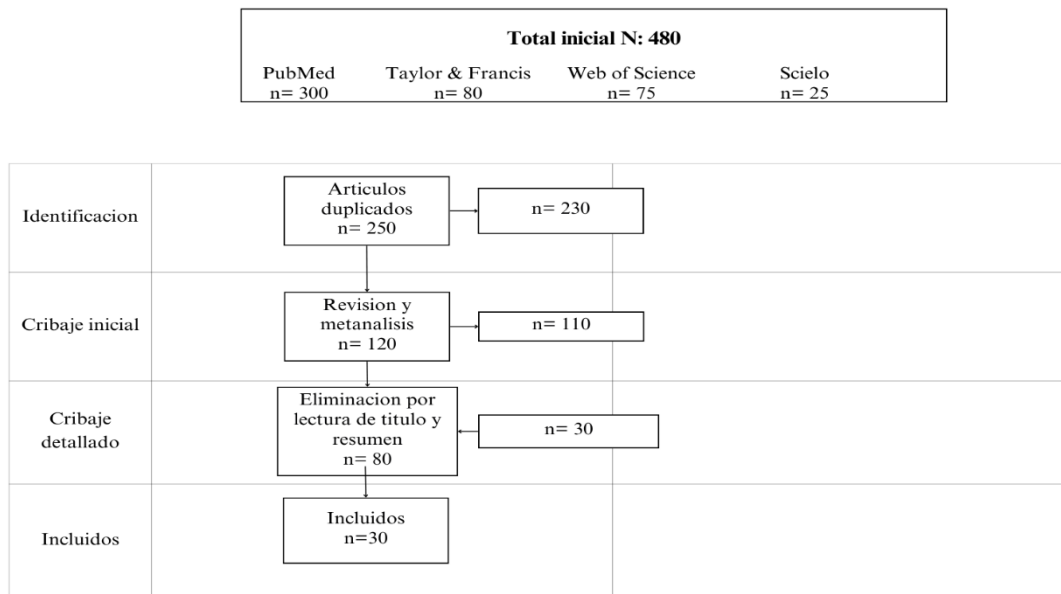


Gráfico 1. Flujograma de selección de documentos incluidos en revisión sistemática siguiendo protocolo sugerido por PRISMA 2020

Preguntas de investigación:

La presente revisión pretende resolver las siguientes preguntas de investigación: ¿Cuáles son las principales especies bacterianas que colonizan el tracto respiratorio en pacientes con FQ?, ¿Cuál es el perfil de susceptibilidad y resistencia de los antimicrobianos de las principales especies bacterianas aisladas y su influencia en los regímenes de tratamiento? y ¿Cuáles son los métodos de diagnóstico más efectivos y sensibles para la detección temprana y monitorización de las infecciones bacterianas?.

Resultados

Patogenia de Fibrosis Quística

Desde el punto de vista de la patogenia molecular, la FQ es una afección de tipo genética recesiva y como implica este patrón de herencia, refleja una pérdida de función de la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR). Normalmente esta pérdida de la función proteínica refleja la pérdida física de células infectadas, puesto a que en este caso específico no se produce la proteína CFTR madura que se dirige a la ubicación celular apropiada (12).

Por otro lado, la patogenia de la enfermedad pulmonar por FQ, indica que pacientes con FQ nacen con pulmones aparentemente normales, seguidos de infecciones bacterianas crónicas e implacables de las vías respiratorias en los primeros años, desgastando así su función pulmonar (13).

El líquido que cubre la vía aérea normal es isotónico y está formado por dos capas sobre la superficie epitelial, una capa mucosa y una capa de líquido periciliar con un espesor de 7 micras desde el cilio extendido. El volumen del líquido periciliar en la capa solar provee una baja viscosidad y permite el movimiento ciliar, su volumen y espesor son mantenidos por un balance entre el ritmo de absorción del Na y la secreción de Cl. La capa mucosa está formada por mucinas de alto peso molecular cuyas propiedades están alteradas por el contenido de agua, concentración de iones y pH (14).

Patógenos bacterianos asociados a la fibrosis quística

La FQ se origina por la presencia de mutaciones en el gen CFTR, esta proteína es la encargada de transportar iones de cloruro y bicarbonato a través de las membranas de las células epiteliales pulmonares. La pérdida de la expresión del CFTR ocasiona que se produzca y acumule moco deshidratado en las vías respiratorias propiciando que diversos patógenos bacterianos colonicen el tejido y se produzca una infección crónica, por otra parte, los pacientes con FQ experimentan múltiples infecciones bacterianas a lo largo de su vida, donde inicialmente, las bacterias colonizadoras son las gram positivas seguidas de las gram negativas (7,8).

1. Staphylococcus aureus

S. aureus es la principal bacteria gram positiva colonizadora del tracto respiratorio afectando en torno al 50 % de los pacientes pediátricos y con una prevalencia del 80 %, por lo que es comúnmente aislados de las vías respiratorias (8,15) . Es uno de los patógenos responsables de las infecciones adquiridas en los hospitales desarrollando con facilidad colonizaciones orofaríngeas con flora nosocomial. En Estados Unidos es el patógeno más aislado y el segundo organismo más común en América Latina y que puede persistir por tiempos prolongados (16).

En 2018 la prevalencia de *S. aureus* resistente a la meticilina (*SARM*) y *S. aureus* sensible a la meticilina (*SAMS*) en personas con FQ en los Estados Unidos fue del 25% y el 55,3%, respectivamente mientras que en Europa la *MRSA* es inferior al 10% y su prevalencia de *MSSA* es alta, sin embargo los pacientes infectado por *MRSA* manifiestan un peor funcionamiento pulmonar con mayor mortalidad siendo una amenaza para pacientes con FQ (17).

En un estudio realizado en Jordania por Nid'a Alshraiedeh donde se recolectaron hisopos faríngeos de 43 pacientes con fibrosis quística, entre febrero de 2018 y abril de 2019 donde la mayoría parte de pacientes eran de género masculino (26.69%) entre un rango

de edad de 5-31 años. Las muestras se inocularon en agar sangre, Agar Chocolate, Agar MacConkey, Agar Manitol Sal y Agar Cetrimida (Tabla 1) (18).

Para su prueba de susceptibilidad a antibióticos, se usó el método de difusión en disco de Kirby-Bauer. Se analizaron las cepas de *Staphylococcus aureus* para determinar su susceptibilidad a Ciprofloxacina, Gentamicina, Penicilina, Clindamicina, Eritromicina, Oxacilina, Rifampicina y Doxiciclina (18).

Todas las cepas de *S. aureus* fueron susceptibles a Gentamicina y Doxiciclina 12 aislados (67%) no fueron sensibles a Oxacilina, 14 (78%) a Penicilina, 4 (22%) a Clindamicina, 3 (17%) a Eritromicina, 2 (11%) a Rifampicina y 1 (6%) a Ciprofloxacina (18).

N= 18	
ANTIBIOTICOS	S. aureus %(n)
CIP	94,4 (17)
GEN	100 (18)
PE	11,11 (4)
RA	88,88 (16)
CLI	77,77 (14)
ERI	16,66 (3)
OXA	33,33 (6)
DOX	100 (18)

ABREVIATURAS: CIP: Ciprofloxacino; GEN: Gentamicina; PE: Penicilina; RA: Rifampicina; CLI: Clindamicina; ERI: Eritromicina; Oxa: Oxacillin; Dox: Doxiciclina

Tabla 1. Porcentaje de susceptibilidad a los antibióticos de *S.aureus* como principales bacterias más aisladas en pacientes con fibrosis quística

En un estudio realizado por Katarzyna Garbacz en 107 pacientes con FQ (de 1 mes a 47 años) entre 2012 y 2014, donde se analizaron 215 aislamientos de *S. aureus* de hisopos de garganta, esputo y lavado broncoalveolar, se visualizó su resistencia a la Oxacilina basándose en el crecimiento de colonias azules en el medio selectivo (ORSAB; Oxoid). Los aislados sospechosos de *MRSA* se examinaron más a fondo para detectar la presencia del gen *mec A* de *S. aureus* (Tabla 2) (19).

La resistencia a agentes antimicrobianos se realizó mediante difusión en disco y para la prueba se utilizaron los siguientes medicamentos: Penicilina, Eritromicina, Azitromicina, Roxitromicina, Clindamicina, Lincomicina, Ciprofloxacina, Ofloxacina, Levofloxacina, Tetraciclina, Amikacina, Tobramicina, Netilmicina, Gentamicina, Ácido Fusídico, Sulfametoxazol/Trimetoprima, Cloranfenicol, Vancomicina y Mupirocina (Tabla 2) (19).

ANTIBIOTICO	% SARM (n=12)	MSSA% (n=203)	TOTALS. aureus % (n=215)
PENICILINA	100 (n=12)	82,3 (n=167)	83,3 (n=179)
AZITROMICINA	100 (n= 12)	47,8 (n=97)	50,7 (n= 109)
ERITROMICINA	100 (n= 12)	46,8 (n=95)	49,8 (n= 107)
ROXITROMICINA	100 (n= 12)	46,8 (n=95)	49,8 (n= 107)
CLINDAMICINA	100 (n= 12)	40,4 (n=82)	43,7 (n=94)
CLINDAMICINA IND*	91,6 (n=11)	5,9 (n= 12)	10,7 (n=23)
LINCOMICINA	100 (n= 12)	40,4 (n=82)	43,7 (n=94)
CIPROFLOXACINA	50 (n=6)	10,8 (n=22)	13 (n=28)
OFLOXACINA	41,6 (n=5)	11,3 (n=23)	13 (n=28)
VANCOMICINA	0	0	0
LEVOFLOXACINA	41,6 (n=5)	7,4 (n=15)	9,3 (n=20)
TOBRAMICINA	50 (n=6)	3 (n=6)	6,1 (n= 13)
AMIKACINA	25 (n=3)	6,4 (n=13)	8,8 (n= 19)
NETILMICINA	25 (n=3)	4,9 (n=10)	6,1 (n= 13)
GENTAMICINA	41,6 (n=5)	4,4 (n=9)	5,6 (n= 12)
TETRACICLINA	33,3 (n=4)	6,4(13)	7,9 (n= 17)
ÁCIDO FUSIDICO	16,6(n=2)	3,4(n=7)	4,2 (n=9)
SULFAMETOXAZOL/TRIMETOPRIMA	16,6 (n=2)	2,5 (n=5)	3,3 (n=7)
CLORANFENICOL	0	2 (n=4)	1,9 (n=4)
MUPIROCINA	0	0	0
MULTIRRESISTENTE	100 (n=12)	41,9 (n=90)	47,4 (n= 102)

Nota: *Clindamicina ind: Resistencia Inducible a Clindamicina.

Abreviaturas: SARM: *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina; MSSA: *Staphylococcus aureus* susceptible a la meticilina.

Tabla 2. Resistencia a los antimicrobianos de *Staphylococcus aureus* aislados de pacientes con fibrosis quística

Los aislados mostraron resistencia a Penicilina (83,3%), Azitromicina (50,7%), Eritromicina (49,8%), Roxitromicina (49,8%), Clindamicina (43,7%), Lincomicina (43,7%), Ciprofloxacina (13%), Ofloxacina (13%), Levofloxacino (9,3%), Tetraciclina

(7,9%), Amikacina (8,8%), Tobramicina (6,1%), Netilmicina (6,1%) y Gentamicina (5,6%). La prueba D demostró que el 10,7% de los aislados de pacientes con FQ presentaron el fenotipo inducible de resistencia a Clindamicina (MLS_B i) (19). También se encontró resistencia al Ácido Fusídico, Sulfametoxazol/Trimetoprima y Cloranfenicol en el 4,2%, 3,3% y 1,9% de los aislados, respectivamente (Tabla 2) (19). Todos los aislados fueron sensibles a la Vancomicina y la Mupirocina, con CIM para el primer agente antimicrobiano que oscilaron entre 0,25 µg/ml y 1 µg/ml.

Se identificaron doce (5,6%) aislados de *S. aureus* como MRSA. Todos estos aislamientos fueron positivos para mec A (19).

2. *Pseudomona aeruginosa*.

P. aeruginosa es un patógeno oportunista gram negativo que constituye el 80 % de las infecciones que afectan de manera crónica a los pulmones a partir de los 18 años y puede llegar a alcanzar una prevalencia del 50 % durante el tercer año de vida (8). Varios estudios de registro indican que *P. aeruginosa* es más prevalente en pacientes por encima de los 24 años (20). De las múltiples bacterias oportunistas que infectan a pacientes con FQ, esta bacteria gram negativa se considera la más importante debido a que se encuentra relacionado con el empeoramiento del estado pulmonar (21).

Debido a la base fisiológica de FQ, la adquisición de este patógeno se produce desde el entorno inmediato a través del tracto gastrointestinal superior y del tracto respiratorio superior. (22).

A pesar de los tratamientos de *P. aeruginosa* con antibióticos, esta infección es difícil de erradicar ya que puede favorecer la aparición de resistencia a los antimicrobianos, por otra parte también se observa la aparición de la coexistencia de múltiples fenotipos resistentes al tratamiento de quimioterapias (21). Su infección se mantiene mediante la liberación de factores inmunosupresores (exoproteínas) como las elastasas LasA y LasB, que escinden la proteína elastina del tejido conectivo y la proteína surfactante inmunomoduladora D, aunque también muta en variantes de colonias pequeñas (SCV), cepas mucoides y forma biopelículas impenetrables, creando una barrera contra los agentes antimicrobianos y el sistema inmunológico del paciente (22).

Un estudio en la Universidad de Texas donde se recogió esputo de personas con FQ, de ≥18 años, que se sabía que estaban colonizadas con *P. aeruginosa* multirresistentes (MDR), y se analizó su susceptibilidad a 11 agentes antimicrobianos entre ellos Ceftazidima-Avibactam junto con otros antibióticos antipseudomonas estándar, incluidos

Ceftazidima, Cefepima, Aztreonam, Meropenem, Piperacilina-Tazobactam, Amikacina, Gentamicina, Colistina, Levofloxacin y Ciprofloxacin (23).(Tabla 3)

AGENTES ANTIMICROBIANOS	%S a (CLSI/US-FDA)	%I o R (CLSI/US-FDA)
CEFTAZIDIMA-AVIBACTAM	71.9	28.1
CEFTAZIDIMA	0	100
AZTREONAM	3.1	96.9
CEFEPIMA	0	100
MEROPENEM	34.3	65.7
PIPERACILINA/TAZOBACTAM	3.1	96.9
AMIKACINA	25.0	75.0
GENTAMICINA	12.5	87.5
COLISTINA	93.7	6.3
LEVOFLOXACINA	21.9	78.1
CIPROFLOXACINA	25.0	75.0

Abreviaturas: FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos; CLSI: Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio; R: Resistente; I: Intermedio; S, Sensible

Tabla 3. Susceptibilidad antimicrobiana de los aislamientos de *P. aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística

Se aplicaron puntos de corte clínicos de la FDA de EE. UU. Para Ceftazidima-Avibactam, Ceftazidima y Cefepima ($\geq 8/\leq 16$ $\mu\text{g/mL}$ para S / R para los tres medicamentos), y para los antimicrobianos restantes se aplicó la CLSI (Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio) (23).

El análisis de los datos de CIM (Concentración mínima inhibitoria) en todos los aislados demostró que Ceftazidima-Avibactam tenía la tasa más alta de susceptibilidad de todas las clases de antimicrobianos analizadas fuera de la Colistina, la que demostró una susceptibilidad del 93,7 % a los aislados respiratorios de *P. aeruginosa* resistentes a Ceftazidima (Tabla 3) (23).

Un estudio realizado por Dianiley García en Cuba en el “Hospital General de Camilo Cienfuegos” se evaluó una población de 47 muestras utilizando un sistema automatizado Vitek para determinar la susceptibilidad antimicrobiana de once antibióticos, dentro de los cuales se encuentran las Cefalosporinas, Aminoglucósidos, Carbapenémicos, entre otros (Tabla 4). (24)

		Antibióticos													
Autor	# De Aislamientos	CAZ	CRO	FEP	ATM	GEN	AMK	CIP	NOR	LVX	AZM	MEM	TOB		
<i>P. aeruginosa</i>	Saray Peña et.al	37	21.6 (n= 8)	5.7 (n= 2)	21.6 (n= 8)	29.7 (n= 11)	67.5 (n= 25)	29.7 (n= 11)	35.1 (n= 13)	32.4 (n=12)	24.3 (n=9)	48.6 (n=18)	24.3 (n=9)	0.0	
	Dianley Garcia	47	CAZ	CRO	FEP	FOX	GEN	AMK	MEM	IPM	SAM	TZP	CIP	TGC	COL
			48.9 (n=23)	100.0 (n=47)	21.2 (n=10)	74.4 (n=35)	38.2 (n=18)	21.2 (n=10)	55.3 (n=26)	46.8 (n=22)	100.0 (n=47)	57.4 (n=27)	31.9 (n=15)	6.32 (n=3)	2.12 (n=1)
	Baena Del Valle	40	AMK	FEP	CRO	CIP	GEN	MEM	TZP						
			70.0 (n= 28)	5.0 (n=2)	35.0 (n=14)	60.0 (n=24)	80.0 (n=32)	25.0 (n=10)	70.0 (n= 28)						

Ceftazidima (CAZ) – Ceftriaxona (CRO) – Cefepime (FEP) – Cefaxitin (FOX) – Aztreonam (ATM) – Amikacina (AMK) – Ciprofloxacino (CIP) – Gentamicina (GEN) – Meropenem (MEM) – Imipenem (IPM) – Norfloxacino (NOR) – Levofloxacino (LVX) - ampicilina/sulbactam (SAM) - Azitromicina (AZM) - Piperacilina/ Tazobactam (TZP)- Tobramicina (TOB) - Tigeciclina (TGC) - Colistina (COL)

Tabla 4. Resistencia a los antimicrobianos de *Pseudomona aeruginosa* en aislados de pacientes con fibrosis quística

Al analizar la resistencia antimicrobiana de *P. aeruginosa* a los aminoglucósidos, se observa que la mayor resistencia mostrada estuvo representada por la Gentamicina con 38.2% (n=18) seguido por Amikacina con 21.2% (n= 10). Referente a los carbapenémicos se puede observar que el mayor por ciento de resistencia correspondió a Meropenem con 55.3% (n= 26) mientras que Imipenem mostró una resistencia de un 46.8% (n= 22) (24). El análisis realizado por Saray Peña et.al en pacientes fibroquísticos atendidos en el Hospital Pediátrico “Octavio de la Concepción y la Pedraja” en una población de 18 pacientes en un total de 37 aislados, se analizó el porcentaje de resistencia de doce antibióticos donde se observó que la Gentamicina fué el medicamento con mayor resistencia con el 67.5% (n=25), seguido de la Azitromicina con 48.6% (n= 18). Sin embargo, Tobramicina no mostró resistencia en ningún aislado, pudiendo evidenciar una sensibilidad del 100% (n= 37) (25).

En la investigación efectuada por Baena del Valle en la ciudad de Cartagena de Indias se recolectaron 36 muestras de esputo de pacientes con FQ pertenecientes al programa de “Atención Integral del Paciente con Fibrosis Quística y su Familia” obteniendo un total de 40 aislados, en los cuales se evidenció la presencia de resistencia a Gentamicina con 80% (n= 32), Amikacina con 70% (n= 28), Piperacilina/ Tazobactam con 70% (n= 28), Ciprofloxacina con 60% (n= 24), Ceftriaxona con 35% (n= 14), Meropenem con 25% (n= 10) y finalmente Cefepime con 5% (n= 2) (26).

3. *Pseudomona aeruginosa*.

En las últimas décadas *Burkholderia cepacia* se ha convertido en un patógeno humano oportunista de suma importancia en pacientes inmunocomprometidos, particularmente en personas con fibrosis quística debido a que su colonización del tracto respiratorio inferior por BCC puede conducir a la disminución de la función respiratoria debido a la aparición de una neumonía necrotizante e infección sistémica aguda (27).

Los pacientes con FQ afectados por *BCC* presentan una deficiencia en su función pulmonar y elevadas tasas de mortalidad (28). Su patogenicidad es descrita por diferentes marcadores, como las porinas, homoserinas lactonas y factores como la amidasa, la cual promueve la supervivencia y persistencia de la bacteria in vivo, así mismo encontramos el SST4 el cual presenta el mecanismo distribuido para la transmisión de resistencia a antibióticos y de factores de virulencia (29).

El género *Burkholderia* comprende una amplia gama de bacterias Gram-negativas patógenas intrínsecamente resistentes a una amplia serie de antibióticos comunes y la formación de biopelículas in vivo, lo que complica el tratamiento; sin embargo se han estudiado vacunas profilácticas como una alternativa para proteger contra las infecciones por *Burkholderia* (30).

En estudio realizado con 91 cepas del complejo *BCC* aisladas de pacientes con fibrosis quística se analizó la susceptibilidad in vitro de Ceftazidima-Avibactam y Ceftolozanetazobactam con otros 13 antibióticos más. Se observó poca o ninguna actividad *in vitro* por parte de la Amikacina, Tobramicina, Colistina, Ciprofloxacina y Tigeciclina, sin embargo, la Trimetoprim-Sulfametoxazol mostró una susceptibilidad alta del 82 % seguido de Ceftazidima-Avibactam con el 81 % siendo el más alto de los antibióticos betalactámicos, seguido de Temocilina (67%), esto debido a que presenta actividad contra BLEE. Piperacilina- Tazobactam presentaron un 58 % de sensibilidad, a comparación de la Piperacilina sin combinación. debido a que el Tazobactam no afecta a las betalactamasas (Tabla 5) (31).

AUTOR	AI SLAM IENTOS	ANTIBIOTICOS	SUSCEPTIB ILIDAD No. (%)	INTERME DIO N°. (%)	RESISTENC IA N°.(%)
A. VAN DALEM (31).	91	AMIKACINA	3 %		
		TOBRAMICINA	3 %		
		COLISTINA	0		
		CIPROFLOXACINA	1 %		
		TIGECICLINA	1 %		

		TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL	82 %		
		CEFTAZIDIMA-AVIBACTAM	81 %		
		PIPERACILINA	47 %		
		PIPERACILINA-TAZOBACTAM	58 %		
		TEMOCILINA	67 %		
		CEFEPIMA	37 %		
		AZTREONAM	45 %		
		MEROPENEM	51 %		
		CEFTAZIDIMA	43 (65)	7 (11)	16 (24)
		MEROPENEM	57 (86)	0	9 (14)
		MINOCICLINA	60 (90)	3 (5)	3 (5)
SUNG-PIN TSENG (32).	66	TRIMETOPRIMA/SULFAMETOXAZOL	64 (97)	0	2 (3)
		TICARCILINA/ÁCIDO CLAVULÁNICO	0	0	66 (100)
		LEVOFLOXACINA	53 (80)	7 (11)	16 (9)
		CLORANFENICOL	30 (45)	15 (23)	21 (32)

Tabla 5. Susceptibilidad y resistencia antimicrobiana de los aislamientos de BCC en pacientes con FQ

Por otro lado, Sung-Pin presenta a Minociclina y Trimetoprima/Sulfametoxazol con las tasas más altas de susceptibilidad de entre los 66 aislados, respectivamente, mientras que la de Meropenem fue de 86 % y la de Levofloxacina del 80 %. El Cloranfenicol y la Ceftazidima presentaron tasas de no sensibilidad de un 55 % y 35 %. Todos los aislados presentaron resistencia a Ticarcilina/Ácido Clavulánico. (32)

Métodos de diagnóstico

Las infecciones respiratorias son la principal causa de morbilidad y mortalidad en la fibrosis quística. Ciertas bacterias se asocian con un peor resultado clínico que otras, pero pueden erradicarse por completo si se identifican y tratan a tiempo (33).

1.Métodos de Diagnóstico Convencionales

El diagnóstico y el seguimiento microbiológico cualitativo y cuantitativo de la colonización-infección de las vías respiratorias son una herramienta clave para el manejo clínico de los pacientes con FQ.

Según las últimas recomendaciones de la Fundación Americana de FQ, se deben obtener muestras respiratorias para el cultivo microbiológico que incluye medios generales y

selectivos-diferenciales para los patógenos habituales y una incubación algo más prolongada que la que se realiza con las muestras de otros pacientes (34).

En términos generales, para identificar los agentes etiológicos implicados pueden seguirse los procedimientos empleados habitualmente en cualquier otro proceso infeccioso, aunque es importante tener en cuenta consideraciones específicas (35).

2. Métodos microbiológicos convencionales

El método comúnmente utilizado es el cultivo de esputo, este sirve para la identificación de bacterias patógenas en las vías respiratorias de los pacientes con FQ (36). Adicionalmente se realizan tinciones de gram que son útiles para identificar la morfología de las bacterias presentes en la muestra de esputo, esto ayuda a proporcionar una indicación preliminar de la presencia de bacterias grampositivas o gram negativas (37).

3. Métodos de Diagnóstico Molecular

En cuanto al diagnóstico molecular se destaca la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), esta se utiliza para amplificar secuencias específicas del ADN bacteriano presentes en la muestra de esputo, esto permite la detección y la identificación precisa de bacterias, incluso en cantidades pequeñas con una alta sensibilidad y especificidad (36).

AUTOR	PARTICIPANTES	TIPO DE SECRECIÓN	MÉTODO DIAGNOSTICO	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD
BUSQUE TS ET AL (36).	50	ESPUTO - HISOPADO NASOFARÍNGEO	CULTIVO	40 - 60 %	
MARTIN A ET AL (37).	23	SECRECIONES BRONQUIALES	BOXPCR		
BOUTIN ET AL(38).	238	ESPUTO - HISOPADO NASOFARÍNGEO	QPCR	95.4%	83.9%
HAMED ET AL (39).	60	HISOPADO NASAL	PCR MULTIPLEX	80%	98.46%
MIRÓ ET AL (40).	33	HISOPADO NASOFARÍNGEO	PCR MULTIPLEX	80%	98.46%

SYRMIS ET AL (41).	598	ASPIRADO NASOFARINGE O	RT-PCR MÚLTIPLEX	90%	92.2%
--------------------------	-----	------------------------------	---------------------	-----	-------

Tabla 6. Sensibilidad y Especificidad de Métodos diagnósticos en pacientes con FQ

A partir de las bases de datos analizadas se describen varios métodos de diagnóstico para la identificación de especies bacterianas en pacientes con FQ, donde se destaca un estudio realizado por Boutin et al. el cual evidencia la especificidad (83.9%) y sensibilidad (95.4%) de la qPCR, continuando con el orden jerárquico el estudio llevado a cabo en el Hospital Infantil de la Universidad de El Cairo realizado por Hamed et al. evidenció una sensibilidad del 80% y una especificidad del 98.46%. Con respecto a las técnicas convencionales de diagnóstico se encuentra el cultivo el cual mostró una sensibilidad entre el 40 - 60 % (36,38–41).

Discusión

Los pacientes con FQ son susceptibles a la colonización crónica del tracto respiratorio por especies bacterianas y gradualmente desarrollan una infección que lleva a una pérdida irreversible de la función pulmonar determinando la alta morbi - mortalidad de esta enfermedad. Las infecciones bacterianas han sido desde siempre un problema que ha afectado significativamente a los pacientes con esta afección, reduciendo la calidad y esperanza de vida.

Los patógenos bacterianos que más colonizan la vía aérea en los pacientes con FQ, lo hacen frecuentemente siguiendo una secuencia más o menos establecida dependiente de la edad. De acuerdo con la literatura científica se describe a *S. aureus* y *P. aeruginosa* como las principales bacterias colonizadoras que comprometen significativamente la supervivencia de los pacientes y que en la actualidad siguen siendo consideradas patógenos oportunistas de alto riesgo para la evolución de la enfermedad.

El diagnóstico temprano es fundamental para evitar la a evolución de la infección impidiendo la cronificación temprana de la enfermedad. Previo a la utilización de métodos diagnósticos moleculares el cultivo microbiológico era la principal técnica implementada para la identificar microorganismos patógenos en las vías aéreas de los pacientes con FQ. Sin embargo, estos métodos no siempre proporcionaban un perfil completo de resistencia a los antibióticos a diferencia de los nuevos métodos modernos,

como la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) y su variedad de técnicas que permite identificar las bacterias y su perfil de resistencia y sensibilidad con mayor precisión y rapidez; permitiendo una selección más precisa y eficaz de la antibioticoterapia.

El esquema de tratamiento antimicrobiano varía según el patógeno colonizador. El tratamiento de primera línea para *S. aureus* es la gentamicina y Doxicilina, a diferencia de Tobramicina, ceftazidima-avibactam, y colistina que presentan una alta efectividad frente a *P. aeruginosa*. En BCC, entre los principales antibióticos que conforman el tratamiento de primera línea se encuentran la Minocilina, Trimetroprim Sulfametoxazol y ceftazidima-avibactam. Cabe mencionar que estos antibióticos ya formaban parte del esquema terapéutico en respuesta a las infecciones bacterianas que colonizaban las vías aéreas en pacientes Fibroquísticos.

Es importante tener en cuenta que esta terapia ha evolucionado considerablemente con el tiempo ya que hoy en día los tratamientos son mas individualizados y se utilizan protocolos más sofisticados que incluyen combinaciones de antibióticos inhalados, intravenosos y terapias dirigidas específicamente a bacterias multirresistentes. Si bien el tratamiento antimicrobiano existente en la FQ no puede considerarse óptimo, es importante resaltar que los enfoques actuales para la selección y el tratamiento de antibióticos es uno de los principales impulsores del aumento de la esperanza de vida de los pacientes con FQ en los últimos 30 años.

Estas opciones terapéuticas son fundamentales para el manejo efectivo de las infecciones en pacientes con fibrosis quística y contribuyen a mejorar su calidad de vida y su pronóstico a largo plazo (Tabla 7).

ESTRATEGIAS TERAPUETICAS	PATÓGENOS	ANTIMICROBIANO/RUTA DE ENTRADA	NOMBRE DE MEDICAMENTO
PROFILAXIS DE LA INFECCIÓN	<i>STAPHYLOCOCCUS AUREUS</i>	ORAL	FLUCLOXACILINA
TERAPIA DE ERRADICACIÓN TEMPRANA	<i>S. AUREUS, SARM, PSEUDOMONA S AERUGINOSA</i>	ORAL, INHALADO	INTRAVENOSO, COLISTINA NEBULIZADA, TOBRAMICINA Y CIPROFLOXACINO ORAL
TRATAMIENTO DE EXACERBACIÓN AGUDA	<i>S. AUREUS, SARM, P. AERUGINOSA, BURKHOLDERIA CEPACIA COMPLEX</i>	ORAL, INHALADO	INTRAVENOSO, ANTIBIÓTICOS INTRAVENOSOS (AMINOGLUCÓSID O Y UN B-LACTÁMICO)
TERAPIA SUPRESOR CRÓNICA	<i>P. AERUGINOSA</i>	ORAL, INHALADO	COLISTINA NEBULIZADA Y SOLUCIÓN PARA

Tabla 7. Estrategias terapéuticas en el tratamiento antimicrobiano de la infección respiratoria en la fibrosis quística

Conclusión

La coinfección bacteriana en pacientes con fibrosis quística presenta desafíos significativos debido a la alta frecuencia de resistencia bacteriana a los antibióticos. *S.aureus* es la principal bacteria aislada en pacientes pediátricos en Estados Unidos, pero la segunda en América Latina, a diferencia de *P.aeruginosa* que es más prevalente en la edad adulta que complican y cronifican la evolución de la enfermedad. En cuanto a la antibioticoterapia el antimicrobiano más efectivo para *Staphylococcus aureus* es la gentamicina y Doxicilina que presentan una alta sensibilidad frente al agente bacteriano. La Tobramicina y la Ceftazidima-avibactam son los fármacos de primera línea frente *P. aeruginosa* sin embargo la Colistina es utilizada como tratamiento de segunda línea. En BCC, la Minocilina, Trimetoprim Sulfametoxazol y Ceftazidima-avibactam son los principales esquemas terapéuticos. Este fenómeno complica el manejo clínico y requiere un enfoque integral que incluya estrategias de diagnóstico preciso, donde la mejor opción es la PCR cuantitativa. Además, es fundamental promover la investigación continua para desarrollar nuevos agentes antimicrobianos y abordar la resistencia bacteriana emergente en el contexto clínico complejo.

Bibliografía

1. Davis PB. Cystic Fibrosis Since 1938. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. marzo

- de 2006 [citado 24 de octubre de 2023];173(5):475-82. Disponible en: <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.200505-840OE>
2. Wilson LM, Saldanha IJ, Robinson KA. Active cycle of breathing technique for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2023 [citado 24 de octubre de 2023];(2). Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/es/web/cochrane/content?templateType=full&urlTitle=%2Fcdsr%2Fdoi%2F10.1002%2F14651858.CD007862.pub5&doi=10.1002%2F14651858.CD007862.pub5&type=cdsr&contentLanguage=es>
 3. Scotet V, L'Hostis C, Férec C. The Changing Epidemiology of Cystic Fibrosis: Incidence, Survival and Impact of the CFTR Gene Discovery. *Genes* [Internet]. junio de 2020 [citado 24 de octubre de 2023];11(6). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7348877/>
 4. ¿Qué es la Fibrosis Quística? - FEFQ [Internet]. 2015 [citado 24 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://fibrosisquistica.org/que-es-la-fibrosis-quistica/>
 5. Pezoa A, Jorquera P, Madrid R, Maturana P, Viviani P, Caussade S, et al. Caracterización espirométrica de pacientes con fibrosis quística. *Rev Chil Pediatría* [Internet]. junio de 2018 [citado 24 de octubre de 2023];89(3):332-8. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0370-41062018000300332&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 6. Kahl BC, Moreau K. Editorial: Co-Infection and Consequences in Cystic Fibrosis. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 1 de junio de 2022 [citado 24 de octubre de 2023];12:924527. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9199434/>
 7. Vargas-Roldán SY, Lezana-Fernández JL, Cerna-Cortés JF, Partida-Sánchez S, Santos-Preciado JI, Rosales-Reyes R. Fibrosis quística: patogenia bacteriana y moduladores del CFTR (regulador de conductancia transmembranal de la fibrosis quística). *Bol Méd Hosp Infant México* [Internet]. 2022 [citado 24 de octubre de 2023];79(4). Disponible en: https://www.bmhim.com/frame_esp.php?id=316
 8. Infección microbiana e implicación en fibrosis quística | British Society for Immunology [Internet]. [citado 24 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.immunology.org/es/public-information/inmunolog%C3%ADa->

bitesized/pathogens-disease/infeccion-microbiana-e-implicacion-en

9. Castellano González MJ, Perozo-Mena AJ. http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0075-52222010000100003&lng=es&nrm=iso&tlng=es. Ksmera [Internet]. junio de 2010 [citado 28 de febrero de 2024];38(1):18-35. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0075-52222010000100003&lng=es&nrm=iso&tlng=es
10. Brito A, Landaeta JM, Roldán Y, Marcano M, Santos JR, Guzmán M, et al. Resistencia de *Pseudomonas aeruginosa* a la gentamicina, tobramicina amikacina en Venezuela. *Rev Soc Venez Microbiol* [Internet]. 2000 [citado 28 de febrero de 2024];20(1):01-01. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1315-25562000000100009&lng=es&nrm=iso&tlng=es
11. Fielbaum Ó. MANEJO ACTUAL DE LA FIBROSIS QUÍSTICA. *Rev Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 1 de enero de 2017 [citado 28 de febrero de 2024];28(1):60-71. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-manejo-actual-de-la-fibrosis-S0716864017300159>
12. Boucher RC. An overview of the pathogenesis of cystic fibrosis lung disease. *Adv Drug Deliv Rev* [Internet]. 5 de diciembre de 2002 [citado 25 de octubre de 2023];54(11):1359-71. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169409X02001448>
13. Fernández JLL, Blanco JAG. Abordaje integral y manejo infeccioso.
14. Terán Peñafiel TA. Elaboración de un Manual de Buenas Prácticas de Manufactura (BPM) e Implementación del Programa de 5 S para la Planta de Alimentos Balanceados El Carmelo, Chambo. [Internet] [bachelorThesis]. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo; 2013 [citado 14 de noviembre de 2023]. Disponible en: <http://dspace.esPOCH.edu.ec/handle/123456789/2571>
15. Wieneke MK, Dach F, Neumann C, Görlich D, Kaese L, Thißen T, et al. Association of Diverse *Staphylococcus aureus* Populations with *Pseudomonas aeruginosa* Coinfection and Inflammation in Cystic Fibrosis Airway Infection. *mSphere*

- [Internet]. [citado 24 de octubre de 2023];6(3):e00358-21. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8265651/>
16. Tong SYC, Davis JS, Eichenberger E, Holland TL, Fowler VG. Staphylococcus aureus Infections: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Management. Clin Microbiol Rev [Internet]. julio de 2015 [citado 24 de octubre de 2023];28(3):603-61. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4451395/>
 17. Rumpf C, Lange J, Schwartbeck B, Kahl BC. Staphylococcus aureus and Cystic Fibrosis—A Close Relationship. What Can We Learn from Sequencing Studies? Pathogens [Internet]. 13 de septiembre de 2021 [citado 24 de octubre de 2023];10(9):1177. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8466686/>
 18. Alshraiedeh N, Atawneh F, Bani-Salameh R, Alsharedeh R, Al Tall Y, Alsaggar M. Identification and characterization of bacteria isolated from patients with cystic fibrosis in Jordan. Ann Med [Internet]. 31 de diciembre de 2022 [citado 28 de febrero de 2024];54(1):2795-803. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2131282>
 19. Garbacz K, Piechowicz L, Podkowik M, Mroczkowska A, Empel J, Bania J. Emergence and spread of worldwide Staphylococcus aureus clones among cystic fibrosis patients. Infect Drug Resist [Internet]. 2 de febrero de 2018 [citado 28 de febrero de 2024];11:247-55. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.2147/IDR.S153427>
 20. Fischer AJ, Singh SB, LaMarche MM, Maakestad LJ, Kienenberger ZE, Peña TA, et al. Sustained Coinfections with Staphylococcus aureus and Pseudomonas aeruginosa in Cystic Fibrosis. Am J Respir Crit Care Med [Internet]. 1 de febrero de 2021 [citado 25 de octubre de 2023];203(3):328-38. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7874317/>
 21. Baldan R, Cigana C, Testa F, Bianconi I, De Simone M, Pellin D, et al. Adaptation of Pseudomonas aeruginosa in Cystic Fibrosis Airways Influences Virulence of Staphylococcus aureus In Vitro and Murine Models of Co-Infection. PLoS ONE [Internet]. 6 de marzo de 2014 [citado 24 de octubre de 2023];9(3):e89614.

- Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3945726/>
22. Keown K, Reid A, Moore JE, Taggart CC, Downey DG. Coinfection with *Pseudomonas aeruginosa* and *Aspergillus fumigatus* in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev* [Internet]. 18 de noviembre de 2020 [citado 25 de octubre de 2023];29(158):200011. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9489137/>
 23. Atkin SD, Abid S, Foster M, Bose M, Keller A, Hollaway R, et al. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* from sputum of patients with cystic fibrosis demonstrates a high rate of susceptibility to ceftazidime-avibactam. *Infect Drug Resist* [Internet]. 9 de septiembre de 2018 [citado 28 de febrero de 2024];11:1499-510. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.2147/IDR.S173804>
 24. García Gómez D, Aguiar Díaz E, García Gómez D, Aguiar Díaz E. Caracterización de *Pseudomonas aeruginosa* en la Sala de Angiología. *Acta Médica Cent* [Internet]. marzo de 2022 [citado 28 de febrero de 2024];16(1):46-57. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S2709-79272022000100046&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 25. 244.pdf [Internet]. [citado 28 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://cisalud-ucmh.sld.cu/index.php/cisalud/2023/paper/viewFile/598/244>
 26. Valle JABD, Alegría CJG, Camargo DEG. Susceptibilidad antimicrobiana y genotipificación de *Pseudomonas aeruginosa* de pacientes con fibrosis quística y otras patologías en Cartagena (Colombia). *Salud Uninorte* [Internet]. 2014 [citado 28 de febrero de 2024];30(2):104-20. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=81732428003>
 27. Tomich M, Herfst CA, Golden JW, Mohr CD. Role of Flagella in Host Cell Invasion by *Burkholderia cepacia*. *Infect Immun* [Internet]. abril de 2002 [citado 25 de octubre de 2023];70(4):1799-806. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC127839/>
 28. Lauman P, Dennis JJ. Advances in Phage Therapy: Targeting the *Burkholderia cepacia* Complex. *Viruses* [Internet]. 9 de julio de 2021 [citado 25 de octubre de 2023];13(7):1331. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8310193/>
 29. Rojas-Rojas FU, López-Sánchez D, Meza-Radilla G, Méndez-Canarios A, Ibarra JA,

- Estrada-de los Santos P. El controvertido complejo *Burkholderia cepacia*, un grupo de especies promotoras del crecimiento vegetal y patógenas de plantas, animales y humanos. *Rev Argent Microbiol* [Internet]. 1 de enero de 2019 [citado 25 de octubre de 2023];51(1):84-92. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0325754118300038>
30. Wang G, Zarodkiewicz P, Valvano MA. Current Advances in *Burkholderia* Vaccines Development. *Cells* [Internet]. 11 de diciembre de 2020 [citado 25 de octubre de 2023];9(12):2671. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7762980/>
31. Tseng SP, Tsai WC, Liang CY, Lin YS, Huang JW, Chang CY, et al. The Contribution of Antibiotic Resistance Mechanisms in Clinical *Burkholderia cepacia* Complex Isolates: An Emphasis on Efflux Pump Activity. *PLOS ONE* [Internet]. 25 de agosto de 2014 [citado 28 de febrero de 2024];9(8):e104986. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0104986>
32. Van Dalem A, Herpol M, Echahidi F, Peeters C, Wybo I, De Wachter E, et al. In Vitro Susceptibility of *Burkholderia cepacia* Complex Isolated from Cystic Fibrosis Patients to Ceftazidime-Avibactam and Ceftolozane-Tazobactam. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 27 de agosto de 2018 [citado 28 de febrero de 2024];62(9):e00590-18. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6125557/>
33. Ahmed B, Bush A, Davies JC. How to use: bacterial cultures in diagnosing lower respiratory tract infections in cystic fibrosis. *Arch Dis Child - Educ Pract* [Internet]. 1 de octubre de 2014 [citado 25 de octubre de 2023];99(5):181-7. Disponible en: <https://ep.bmj.com/content/99/5/181>
34. Radiology (ACR) RS of NA (RSNA) and AC of. *Radiologyinfo.org*. [citado 25 de octubre de 2023]. Fibrosis quística. Disponible en: <https://www.radiologyinfo.org/es/info/cysticfibrosis>
35. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr* [Internet]. 1 de febrero de 2017 [citado 25 de octubre de 2023];181:S4-S15.e1. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022347616310484>

36. Oliver A, Alarcón T, Caballero E, Cantón R. Diagnóstico microbiológico de la colonización-infección broncopulmonar en el paciente con fibrosis quística. *Enferm Infecc Microbiol Clin* [Internet]. febrero de 2009 [citado 25 de octubre de 2023];27(2):89-104. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7103330/>
37. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr* [Internet]. 1 de febrero de 2017 [citado 25 de octubre de 2023];181:S4-S15.e1. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022347616310484>
38. Miró-Cañís S, Capilla-Rubio S, Marzo-Checa L, Fontanals-Aymerich D, Sanfeliu-Sala I, Espasa-Soley M, et al. Multiplex PCR reveals that viruses are more frequent than bacteria in children with cystic fibrosis. *J Clin Virol* [Internet]. 1 de enero de 2017 [citado 29 de febrero de 2024];86:1-4. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1386653216305893>
39. Boutin S, Weitnauer M, Hassel S, Graeber SY, Stahl M, Dittrich AS, et al. One time quantitative PCR detection of *Pseudomonas aeruginosa* to discriminate intermittent from chronic infection in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. mayo de 2018;17(3):348-55.
40. Busquets NP, Baroni MR, Ochoteco MC, Zurbriggen ML, Virgolini S, Meneghetti FG. Aislamientos bacterianos de muestras respiratorias de pacientes pediátricos con fibrosis quística y su distribución por edades. *Rev Argent Microbiol* [Internet]. marzo de 2013 [citado 29 de febrero de 2024];45(1):44-9. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0325-75412013000100008&lng=es&nrm=iso&tlng=es
41. Hamed DH, Soliman MS, Emam OS, Attar MME. Is there a role of viral infection in cystic fibrosis exacerbation in children? *Turk J Pediatr* [Internet]. 2022 [citado 29 de febrero de 2024];64(3):549. Disponible en: <http://www.turkishjournalpediatrics.org/doi.php?doi=10.24953/turkjpmed.2020.1926>

