



Red de Investigación Estudiantil de la Universidad del Zulia  
Revista Venezolana de Investigación Estudiantil

# REDIELUZ

Sembrando la investigación estudiantil

Vol. 12 N° 1

Enero - Junio 2022



ISSN: 2244-7334

Depósito Legal: pp201102ZU3769



VAC

Universidad del Zulia  
Vicerrectorado Académico



## INFECCIÓN POR *Pseudomonas aeruginosa* EN PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA

(*Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis)

Luis Moncayo-Molina<sup>1</sup>, Aleivi Pérez-Briceño<sup>2</sup>, Diana Moncayo-Rivera<sup>3</sup>,

Katherine Zeas-Nolivos<sup>3</sup>, María Rosas-Romero<sup>4</sup>, John González-Ortiz<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Universidad Católica de Cuenca, Docente Carrera de Enfermería, Extensión Cañar, Ecuador.

<sup>2</sup>Laboratorio de Microbiología General, FEC-LUZ. Zulia, Maracaibo, Venezuela.

<sup>3</sup>Ministerio de Salud Pública, Médico General, Cañar, Ecuador.

<sup>4</sup>Ministerio de Salud Pública, Médico General, Cuenca, Ecuador.

<sup>5</sup>Ministerio de Salud Pública, Médico General, H. Darío Machuca, La Troncal, Ecuador.

<https://orcid.org/0000-0002-4734-731>, <https://orcid.org/0000-0002-6914-3208>, <https://orcid.org/0000-0003-2615-8917>, <https://orcid.org/0000-0002-3364-8052>, <https://orcid.org/0000-0003-4682-1552>, <https://orcid.org/0000-0003-0610-4030>

lmoncayom@ucacue.edu.ec

### RESUMEN

*Pseudomonas aeruginosa* es el patógeno más prevalente de la enfermedad pulmonar por Fibrosis Quística (FQ), su larga persistencia en las vías respiratorias de la FQ se asocia a sofisticados mecanismos de adaptación, que incluyen la formación de biopelículas, la resistencia a los antibióticos, la hipermutabilidad y la patogenicidad personalizada en la que se expresan factores de virulencia, como el alginato, según, el estadio de la infección. La adaptación a la FQ se desencadena por la alta presión selectiva de los pulmones con FQ inflamados que se acelera con las infecciones crónicas y los tratamientos con antibióticos resistente. Las bacterias experimentan variaciones genéticas, fenotípicas y fisiológicas que están sujetas a la interacción repetida de mutación y selección, que la hace difíciles de detectar por métodos de cultivo convencionales. Durante el desarrollo de la infección bronquial crónica (IBC) por FQ, la *P. aeruginosa* cambia gradualmente de un patógeno virulento agudo de infección temprana a un patógeno de infección crónica adap-

tado al huésped, como la Infección Bronquial Crónica (IBC). La presente revisión sistemática tiene como objetivo analizar en la literatura científica el impacto de la infección crónica por *P. aeruginosa* en personas con fibrosis, como base teórica para generar tratamientos antimicrobianos más efectivos y medicamentos que prevengan la progresión de la infección a estadios crónicos.

**Palabras clave:** *Pseudomonas aeruginosa*; fibrosis quística; variación fenotípica; fenotipo mucóide; IBC.

### ABSTRACT

*Pseudomonas aeruginosa* is the most prevalent pathogen of Cystic Fibrosis (CF) lung disease, its long persistence in CF airways is associated with sophisticated adaptive mechanisms, including biofilm formation, antibiotic resistance, hypermutability and personalized pathogenicity in which virulence factors, such as alginate, are expressed depending on the stage of infection. Adaptation to CF is triggered by selective high pressure in inflamed CF lungs

1

2

3

4

that is accelerated by chronic infections and resistant antibiotic treatments. Bacteria undergo genetic, phenotypic, and physiological variations that are subject to the repeated interaction of mutation and selection, making them difficult to detect by conventional culture methods. During the development of CF chronic bronchial infection (CBI), *P. aeruginosa* gradually changes from an acutely infected virulent pathogen to a host-adapted chronic infecting pathogen such as Chronic Bronchial Infection (CBI). The objective of this systematic review is to analyze in the scientific literature the impact of chronic *P. aeruginosa* infection in people with fibrosis, as a theoretical basis to generate more effective antimicrobial treatments and medications that prevent the progression of the infection to chronic stages.

**Keywords:** *Pseudomonas aeruginosa*; cystic fibrosis; phenotypic variation; mucoid phenotype; IBC

---

**Recibido: 31-01-2023 Aceptado: 26-04-2023**

## INTRODUCCIÓN

La Fibrosis Quística (FQ) es una enfermedad hereditaria autosómica recesiva que afecta principalmente a la población blanca. Es una enfermedad con una tasa de supervivencia baja, en la que solo la mitad de los pacientes sobrevive hasta la tercera década de la vida. Ocurre debido a mutaciones en el gen RTFC (Regulador de la Conductancia Transmembrana de la Fibrosis Quística), que conduce a la codificación de la proteína RTFC modificada o incluso a su ausencia. La proteína RTFC es responsable de la salida de cloruro (Cl<sup>-</sup>), sodio (Na<sup>+</sup>) y agua a través de la membrana celular y, en consecuencia, responsable de mantener el equilibrio iónico y osmótico de la célula. Las alteraciones en su actividad, por mutación, conducen a la disfunción de las glándulas exocrinas de secreción, caracterizando la enfermedad como crónica, compleja y severa, ya que compromete los sistemas digestivo, respiratorio y reproductivo (Carrasco-Zanini, 2017; Contreras, 2017; Antunes, 2009). A pesar que las manifestaciones clínicas de la enfermedad son variables, del 80 al 95% de los pacientes sucumben por insuficiencia respiratoria (Banjar et al., 2020 Gartner, Salcedo y García, 2017).

En condiciones normales de salud, la superficie de las vías respiratorias está cubierta por una fina

película de líquido, llamada líquido periciliar, que desempeña un papel clave en el aclaramiento mucociliar. El líquido periciliar también participa en la captura y eliminación de patógenos inhalados sin desencadenar una respuesta inmune innata. En los pulmones de los pacientes con FQ, este líquido es más delgado que en condiciones normales y se deshidrata como resultado de una función alterada de RTFC. El cloruro no se elimina y para compensar este exceso y mantener el equilibrio iónico, la célula absorbe sodio y agua, lo que provoca la deshidratación de la superficie celular. Esto da como resultado una secreción de moco más espesa que en las personas normales y una disminución drástica en la eliminación del moco, lo que puede facilitar la colonización e infección bacteriana crónica y también la inflamación. En consecuencia, se produce un círculo vicioso de retención de moco, infección e inflamación. Los síntomas respiratorios más frecuentes en los pacientes con FQ se deben al deterioro progresivo de la función pulmonar por infecciones patógenas crónicas, principalmente por *Pseudomonas aeruginosa* con un fenotipo mucoid (Cilleros et al., 2021; Duchesneau, Waddell y Karoubi, 2020)

Se considera que la hipermutabilidad juega un papel importante en la evolución adaptativa de las bacterias, particularmente en las enfermedades infecciosas. La acumulación de mutaciones conduce a cambios fenotípicos en aislamientos de pacientes con FQ, como aumento de la producción de Alginato y aparición del fenotipo mucoid, pérdida de motilidad, pérdida del sistema de detección de quórum, reducción de la virulencia, reducción de la capacidad de formación de biopelículas *in vitro* y aumento de antibióticos resistencia (Camus, 2021; Tobares, 2017). Uno de los mecanismos de reparación del ADN más importantes en las bacterias es el MMR (sistema de reparación de errores de apareamiento), que incluye los genes *mutS* y *mutL*. La inactivación de este sistema conduce a un aumento en la tasa de mutación, debido a su incapacidad para reparar los errores de apareamiento de bases de nucleótidos de manera eficiente. La eliminación del sistema MMR aumenta la frecuencia de la transferencia horizontal de genes, un mecanismo importante para adquirir resistencia a los antibióticos en las bacterias (Hwang et al., 2021).

Los microorganismos que más afectan las vías respiratorias de los pacientes con FQ son *Staphylococcus aureus*, *P. aeruginosa* y bacterias del Complejo *Burkholderia cepacia* (CBc). También se han

aislado otros microorganismos de estos pacientes, se les llama patógenos emergentes (oportunistas), pero la importancia clínica de estos aislados aún se está investigando (Espinosa-Victoria et al., 2020; López De Volder et al., 2019). Los pacientes más jóvenes (hasta la primera década de vida) suelen tener infecciones causadas por *S. aureus*, *Haemophilus influenzae* y, en ocasiones, por *P. aeruginosa*. Cuando los pacientes llegan a la adolescencia, *P. aeruginosa* se vuelve más frecuente como agentes infecciosos en estos pacientes. Las infecciones por *P. aeruginosa* pueden volverse crónicas, principalmente debido al fenotipo mucóide, que se produce a través de la producción de una cápsula de polisacárido (Alginato mucóide) que protege a las bacterias de la fagocitosis y la acción de los antibióticos, pudiendo también, fijarla a las superficies celulares, especialmente en pacientes con FQ (Calero-Bernal, 2017; Murray, Rosenthal y Pfaller, 2017; Molina et al., 2018).

*P. aeruginosa*, puede sobrevivir en los pulmones de los pacientes con FQ durante años y sufrir varias adaptaciones a este entorno, incluidas las características de virulencia que se mencionan a continuación y la conversión al fenotipo mucóide (Folkesson et al., 2017). Los factores de la superficie bacteriana como el lipopolisacárido (LPS), los pílisis y el flagelo, así como los procesos activos como la detección de quórum, la formación de biopelículas y la secreción de toxinas (exotoxinas y citotoxinas) son determinantes de virulencia que afectan las infecciones. La interacción de estos determinantes con el sistema inmunológico del huésped controla las moléculas de señalización, modula la respuesta del huésped, lo que impacta en la gravedad de la enfermedad debido a su influencia en la tasa de eliminación bacteriana y porque causa daño colateral a los tejidos del huésped.

También, se secretan otros factores de virulencia, como piocianinas (pigmentos), proteasas (elastasas, por ejemplo) y fosfolipasas inespecíficas (Reynolds y Kollef, 2021; Dennis et al., 2018). Los factores de virulencia son necesarios en las infecciones agudas, sin embargo, durante las infecciones crónicas pueden sufrir mutación o regulación. La explicación de este hecho es presumiblemente la evasión de la respuesta inmune del huésped, ya que, el huésped reconoce varios factores de virulencia y trata de eliminar las células que los producen, seleccionando así células que tienen mutaciones en los factores de virulencia o reguladores, o aún, simplemente regular la expresión de estos

factores. (Borgatta, 2018; Faure, Kwong y Nguyen, 2018). La presencia de genes que determinan factores de virulencia, la presencia de mutaciones que afectan la biosíntesis, expresión y / o regulación de genes y la tipificación mediante análisis de macro-restricción de ADN genómico, proporcionan datos que abarcan la epidemiología molecular bacteriana y contribuyen en gran medida a la calidad del análisis de variabilidad genética de la aislamientos.

Los estudios han demostrado que la prevalencia de *P. aeruginosa* hipermutante aumenta con la persistencia de la infección crónica debido a la selección positiva de mutantes en los pulmones de estos pacientes (Camus, 2021; Tobares, 2017; D'Arcangelo, 2017). La inactivación del sistema MMR también, favorece la aparición in vitro de variantes fenotípicas consideradas marcadores típicos de infección en los pulmones de pacientes con FQ, como el fenotipo mucóide, debido a mutaciones en el gen *mucA* y pérdida del sistema de detección de quórum, debido a mutaciones en los genes *las* y *rhl* (Lin y Cheng, 2019; Zhang, 2018; Rac et al., 2017).

El inicio de la infección crónica de las vías respiratorias por *P. aeruginosa* en pacientes con FQ, suele estar precedido por un período de colonización intermitente recurrente de las vías respiratorias, con mayor frecuencia por cepas ambientales (Marvig et al., 2017; Folkesson et al., 2012). Durante la infección pulmonar crónica, *P. aeruginosa* puede persistir y sobrevivir durante décadas bajo la presión selectiva impuesta por una respuesta inflamatoria oscilante, exposición continua a antibióticos y disponibilidad variable de nutrientes. Esto se debe principalmente a un modo de crecimiento de biopelículas con contribuciones de factores de virulencia, como el Alginato, y la evolución adaptativa mediada por la variación genética. Las condiciones de estrés encontradas por *P. aeruginosa* provocan mutaciones en genes reguladores globales, como *mucA* y *lasR*, y estas cepas terminan siendo seleccionadas durante la fase de adaptación (Proctor, McCarron y Ternan, 2020; Folkesson et al., 2012).

Para una mejor comprensión de la formación de biopelículas, es importante enfatizar que el operón de biosíntesis de Alginato está bajo el control del promotor AlgD, que está controlado por genes de varios loci (Figura 1). Una proteína importante en la regulación de AlgD es AlgT (también, conocida como AlgU o 22), el factor sigma alternativo, que induce la expresión de AlgD y aumenta la expresión de proteínas reguladoras que aumentan la transcripción de AlgD (Candido, 2018; Wood; Oh-

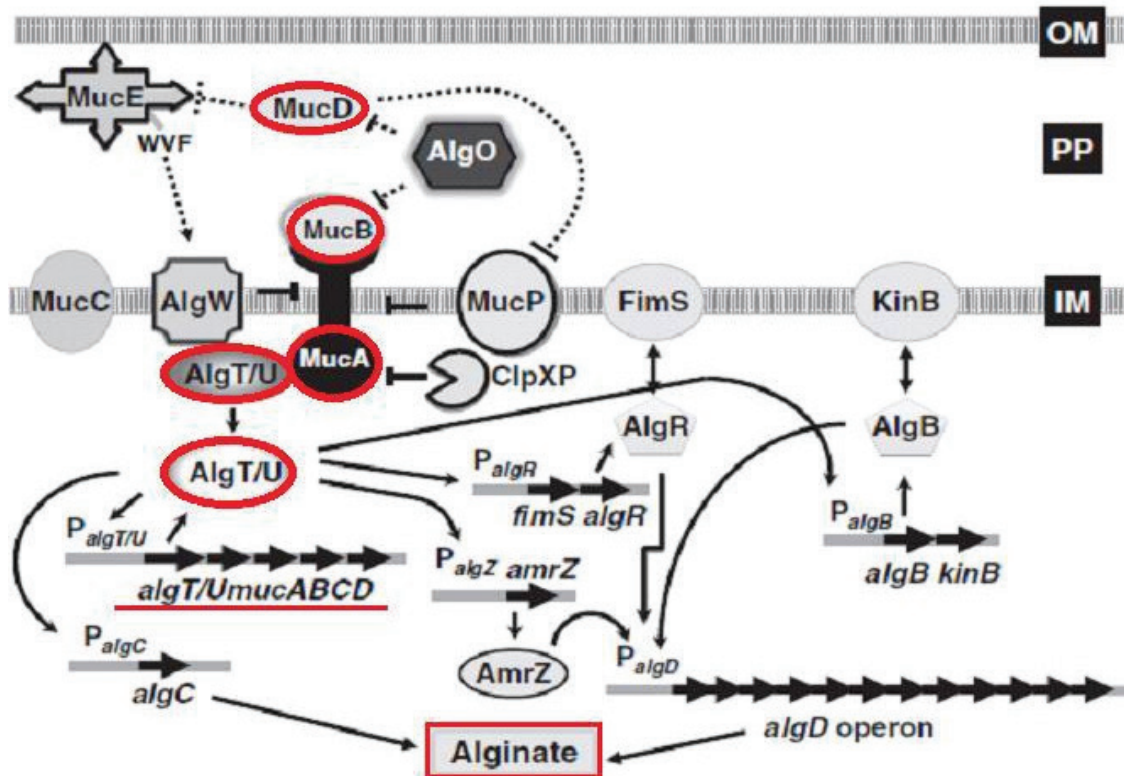


man, 2015). El gen *AlgT* pertenece a un operón con otros cuatro genes, *mucABCD*. *MucA*, *mucB* o *mucD* pueden conducir a la conversión al fenotipo mucoide, lo que sugiere que los productos de estos genes tienen un efecto regulador negativo sobre

*AlgT* (Arndal, 2021); Sautter et al., 2017). Los aislados con mutaciones en *mucA* tienen un fenotipo altamente mucoide, mientras que los mutantes en *mucB* o *mucD* son levemente mucoides y muestran producción de Alginato durante el crecimiento en

medios específicos, con inductores de Alginato (Proctor, McCarron y Ternan, 2020; Rac, 2017)

**Figura 1. Ilustración de la compleja regulación de la producción de alginato.**



Fuente: Moncayo-Molina et al., (2022)

Brevemente: la producción de alginato está controlada por el operón *AlgD*. La expresión de *AlgD* está regulada por *AlgR*, *AlgB*, *AmrZ* y el factor sigma *AlgT/U*. La actividad de *AlgT* es inhibida por *MucB*, *MucD* y el factor antisigma *MucA*. La actividad de *MucA* está regulada por *MucD* (entre otras proteasas). En una cepa mutada en *mucA*, como PDO300 (PAO*mucA22*), se elimina la inhibición de *AlgT* por *MucA*, *MucB* y *MucD*.

El *AlgT* libre activa todos los genes en el regulón Alg: operones *fimS-AlgR*, *AlgB-kinB*, *amrZ/AlgZ* y *AlgD*, incluido él mismo. Fuente: Sautter et al., 2012.

o en otros genes reguladores de Alginato (Camus, 2021; Tobares, 2017).

Además de la producción de Alginato, *AlgT* regula una gran cantidad de genes asociados a la virulencia y la respuesta al estrés y también participa en la regulación de la motilidad en *P. aeruginosa* (Folkesson et al., 2017). Por tanto, cuando no se controla *AlgT*, es decir, está en exceso, representa una ventaja selectiva para la bacteria y parece vital para que pueda persistir en pacientes con FQ con infección crónica (Rac, 2017). Sin embargo, es común ver *P. aeruginosa* mucoide en coinfecciones con aislados no mucoides revertidos que contienen una mutación en *mucA*. Los revertientes pueden ocurrir debido a mutaciones secundarias en *AlgT*

La infección crónica de las vías respiratorias por *P. aeruginosa* es la principal causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con FQ, debido a la degradación continua del tejido pulmonar, que conduce a una disminución de la función pulmonar, debido a la infección y al proceso inflamatorio generado (Burmolle et al., 2010). Para eliminar *P. aeruginosa* no mucoide y evitar (o retrasar) la transición al fenotipo mucoide, es inevitable el uso prolongado de antibióticos. Sin embargo, el uso continuo de estos medicamentos puede seleccionar bacterias resistentes de forma natural (Vásquez et al., 2020; Fernández, 2017)

*P. aeruginosa* tiene una notable resistencia intrínseca a diferentes clases de antimicrobianos, lo que restringe las opciones de terapia con antibióticos. Además de esta característica, las mutaciones en genes que confieren fenotipo de resistencia y la adquisición horizontal de genes de resistencia portadores de plásmidos han contribuido en gran medida a la selección de *P. aeruginosa* multiresistente. Los principales mecanismos de resistencia de esta bacteria son: (i) alteración en la permeabilidad de la membrana externa que dificulta o impide la entrada del antibiótico a la célula, (ii) sobreexpresión de los sistemas de eflujo que excretan el antibiótico del interior al exterior de la célula, (iii) alteración del sitio diana que dificulta o previene la unión del antibiótico y (iv) producción de enzimas que degradan o inactivan el antibiótico, como las  $\beta$ -lactamasas, que degradan los antibióticos  $\beta$ -lactámicos (Blanchard y Waters, 2019; Benry; Speert, 2011).

Las carbapenemasas constituyen el grupo más versátil de  $\beta$ -lactamasas, teniendo la capacidad de hidrolizar prácticamente todos los antibióticos  $\beta$ -lactamas, con énfasis en la clase de carbapenémicos (Queenan y Bush, 2017). La resistencia a quinolonas en *P. aeruginosa* suele estar causada por mutaciones cromosómicas y sobreexpresión de los sistemas de salida. Actualmente, los genes de resistencia a quinolonas mediados por plásmidos se han informado cada vez más en enterobacterias. La búsqueda de estos genes en *Pseudomonas* ha sido poco realizada y / o reportada, mereciendo mayor atención, ya que el amplio uso del antibiótico ciprofloxacino (fluoroquinolona) en el tratamiento de infecciones causadas por esta bacteria contribuiría a la selección de estos determinantes de resistencia (Santos, 2017)

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una investigación documental, sistemática, de diseño cuantitativo, mediante el método PRISMA, basado en publicaciones científicas, con información relevante y actualizada; en relación con el impacto de la infección crónica por *P. aeruginosa* en personas con fibrosis quística.

**Protocolo y registro:** Para esta revisión no fue definido ningún protocolo y registro, que acontezca en el lineamiento de desarrollo del estudio.

**Criterios de elegibilidad:** Se definieron, varios criterios de elegibilidad con el fin de determinar el aporte de información de calidad y relevancia para la investigación. Se verificaron los resultados de la

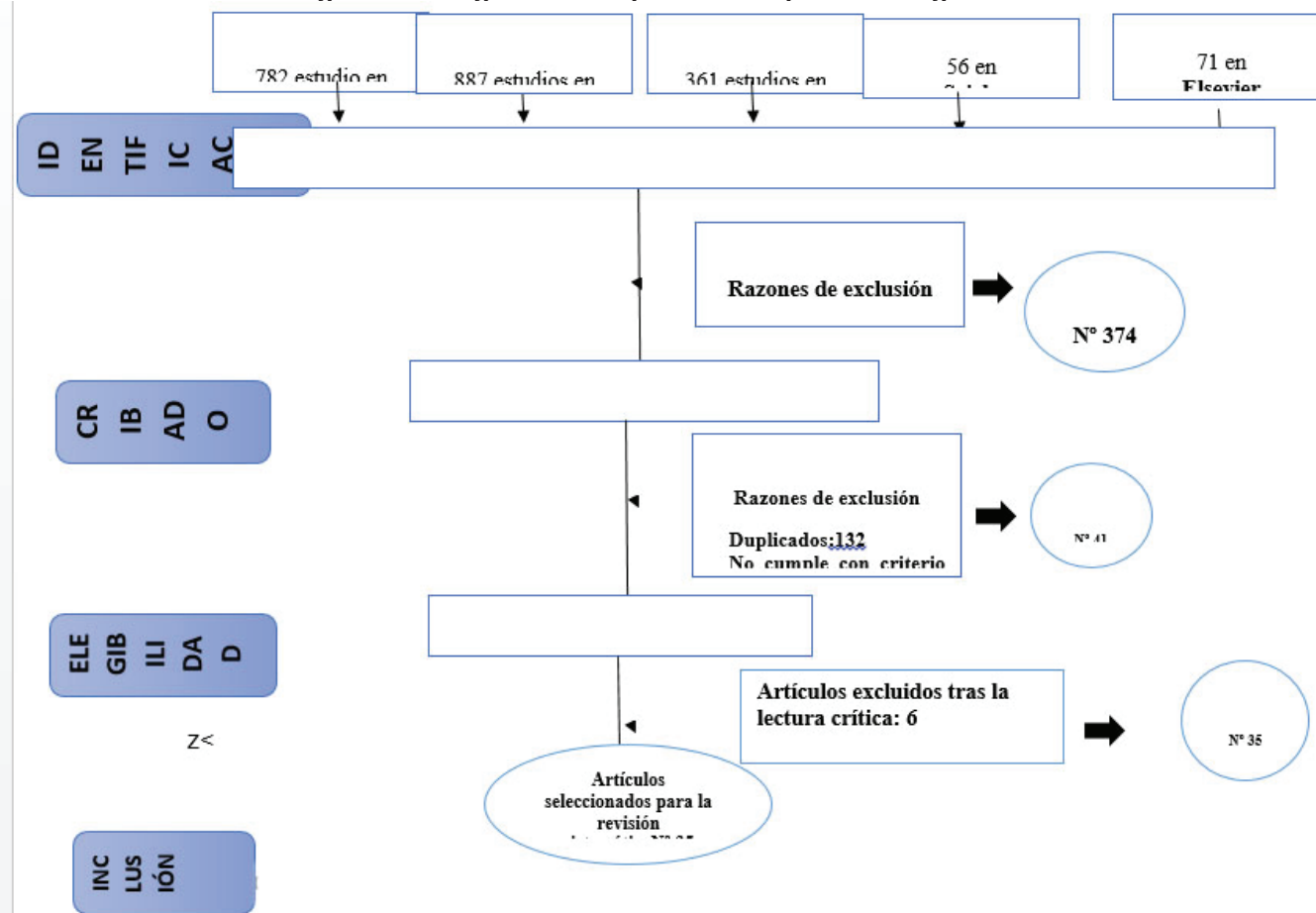
búsqueda en las bases de datos con las palabras clave relacionadas de forma independiente y analizaron los títulos, resúmenes y textos completos para solicitar la inclusión de acuerdo con los criterios de inclusión, y cualquier discrepancia se resolvió mediante consenso. Se incluyeron los estudios con los siguientes criterios de inclusión: a) publicaciones en español e inglés, en diferentes fechas y con acceso a texto completo; b) uso de métodos estándar para el aislamiento de *P. aeruginosa*; b) disponibilidad de datos sobre la prevalencia de *P. aeruginosa* entre muestras clínicas en pacientes con FQ. Se excluyeron los estudios en otros idiomas que no investigaron *P. aeruginosa* entre pacientes con FQ, artículos de revisión, informes de casos, artículos disponibles solo en forma de resumen, informes duplicados y estudios en los que los resultados de *P. aeruginosa* no estaban claros en ellos.

**Fuentes de información:** Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática utilizando una serie de bases de datos electrónicos, incluidos Web of Science, PubMed, Elsevier, Scopus, Scielo y Google Académico, para clasificar los estudios publicados hasta finales de 2021.

**Búsqueda:** Para base datos, se aplicó la ecuación de búsqueda: palabra clave + operadores + conjunción lógica Boleana, "AND", "OR" y filtros "\*", "?", y palabras clave como "Pseudomonas aeruginosa" O "P. aeruginosa" "Y" fibrosis quística " en combinación con "FC" AND "IBC", se realizaron búsquedas en los campos de título, resumen y palabras clave.o

**Extracción de datos:** Definidos los criterios de elegibilidad y propuestas de búsqueda, se efectuó la selección de los estudios, que consistió en un proceso de examen bibliográfico exhaustivo. En lo cual se realizó el filtrado y proceso de cribado respectivo, en las fuentes de datos prescritas. Pasando a la selección de aquellos artículos que correspondan con el objetivo de la revisión. La información requerida se seleccionó 35 artículos. De todos los estudios seleccionados se extrajeron los siguientes ítems: el nombre del primer autor, fecha y la ubicación del estudio, la fecha de publicación, la caracterización y tipo de los estudios poblacionales, el tamaño de la muestra, porcentaje de colonización, resultados encontrados. La Figura 1 muestra los resultados de la búsqueda realizada.

Figura N°1 Diagrama de flujo de la búsqueda bibliográfica



Esquema general del estudio método PRISMA Fuente: Elaboración propia

**Síntesis de resultados:** Los hallazgos de los estudios se combinaron a través de un resumen narrativo, dado que no es posible realizar un meta análisis por desigualdad de similitud de resultados de los estudios, que presentaron diferentes identificadores. Por lo cual, fueron unificados en categorías temáticas analizables en el propio texto, considerando los siguientes aspectos como relevantes.

**Relación entre los estudios:** Se procedió con base a criterios de similitud metodológica, correspondencia entre teorías y la complementariedad con otras nociones del ente científico, que permitieron la detección de distorsión en la veracidad de la evidencia que sustentan los estudios incluidos.

**Fibrosis quística y microorganismos potencialmente patógenos (MPP):** De los informes analizados, los MPP más frecuentemente aislados de pacientes con FQ son *Haemophilus influenzae* (20-40%), *P. aeruginosa* (10-30%) y, en menor medida, otros gramnegativos (*Moraxella catarrhalis*, *Escherichia spp* y *Klebsiella spp*) y bacterias grampositivas.

(*Streptococcus pneumoniae* y *Staphylococcus aureus*) (Ashish et al., 2012; Courtney et al., 2017). De todas ellas, la *P. aeruginosa* es la más significativa por sus características microbiológicas (factores de virulencia, formación de biofilms e hipermutabilidad) (Tabla 1) y sus consecuencias clínicas. En las fases iniciales de la FQ, existe una mayor diversidad de bacterias, y los principales patógenos asociados a la enfermedad son *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae*. Otros patógenos que aparecen a medida que avanza la enfermedad, como *Pseudomonas*, *Burkholderia*, *Stenotrophomonas* y *Achromobacter*, son menos prevalentes que los géneros centrales, pero tienen una fuerte tendencia a dominar la comunidad bacteriana una vez que están presentes (Ren et al., 2012)

**Fibrosis quística e infección Broncopulmonar crónica:** Las personas con FQ generalmente se infectan inicialmente por aislamiento único de *P. aeruginosa*. La IBC se produce después de un período posterior de aislamientos intermitentes en el tracto respiratorio inferior. Esta transición de una

infección intermitente a una crónica intensifica la inflamación tanto local como sistémica, lo que daña el pulmón. Esto se debe principalmente a un modo de crecimiento de biopelículas con contribuciones de factores de virulencia, como el Alginato, y la evolución adaptativa mediada por la variación genética. En consecuencia, se deben realizar esfuerzos inmediatos para erradicar la *P. aeruginosa* mediante tratamiento con antibióticos para evitar que adquiera el fenotipo mucoso y desarrolle las biopelículas que conducen a una infección crónica, momento en el que la erradicación se vuelve mucho más difícil (Sawicki et al., 2012; Ballmann, Rabsch y Von Der Hardt, 2018).

**Prevalencia y factores de riesgo de infección por *Pseudomona aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística:** *P. aeruginosa* es el microorganismo potencialmente patógeno (MPP) más prevalente en la FQ, varios estudios han informado de la aparición y el aumento de la incidencia de aislados de *P. aeruginosa* y las infecciones relacionadas asociadas con un aumento de la morbilidad y la mortalidad en los pacientes con FQ (Armstrong, et al., 1996; Breuer et al., 2019). En el presente estudio, se encontró que la prevalencia combinada de *P. aeruginosa* entre los pacientes con FQ era del 40,6% (IC del 95%: 32,4% -49,4%). La prevalencia descrita en el estudio actual está de acuerdo con la informada entre los pacientes con FQ en los Países Bajos (57%), Reino Unido, Estados Unidos (52,5%) y Australia (61,5%) (Douglas et al., 2019; Kirst et al., 2019). Las variaciones pueden atribuirse a las diferencias en la población estudiada, el tamaño de la muestra, el método de detección y el estadio de la infección (Breuer et al., 2019).

La mayoría de los pacientes con FQ estaban colonizados por un genotipo único de *P. aeruginosa*. Sin embargo, otros informes han detectado infecciones con múltiples cepas de *P. aeruginosa* en estos pacientes (Avendaño-Ortiz et al., 2019; Frayman et al., 2019). Además, el papel del medio ambiente como fuente de infección por *P. aeruginosa* en pacientes con FQ es difícil de probar y sigue siendo motivo de controversia (Stylemans et al., 2019). La tasa de infección aumenta con la edad, pero el porcentaje de personas con FQ con un cultivo de esputo positivo para *P. aeruginosa* ha disminuido en los últimos años, lo que podría deberse a la sustitución de otros patógenos oportunistas como *S. aureus*, *Acinetobacter baumannii* y *Stenotrophomonas maltophilia* (Mayer-Hamblett et al., 2017). Aunque los factores de riesgo de la infección

por AP no se conocen por completo, los que se han reconocido más ampliamente hasta la fecha son la infección bronquial crónica por *Staphylococcus aureus* (Maselli et al., 2003) y su tratamiento (West et al., 2002), el sexo femenino (Maselli et al., 2003), la edad en el momento del diagnóstico y los niveles de enzimas pancreáticas y el contacto con otras personas infectadas crónicamente por *P. aeruginosa* (Armstrong et al., 1996). Además, para controlar y prevenir las infecciones por *P. aeruginosa* entre los pacientes con FQ, es necesario determinar si existe una persistencia de la misma cepa o una reinfección por una nueva cepa (Avendaño-Ortiz et al., 2019). Aunque muchos estudios han investigado la prevalencia de *P. aeruginosa* aislada de pacientes con FQ, no existe información completa sobre la prevalencia de *P. aeruginosa* en Ecuador (Cárdenas y Mishel, 2019)

**Impacto de la infección:** La infección primaria por *P. aeruginosa* no parece precipitar ningún deterioro de la función pulmonar, por lo que en los primeros años sus manifestaciones clínicas pueden ser sutiles, desde un ligero deterioro de la función pulmonar (Nixon et al., 2017) hasta el deterioro clínico y radiológico (Douglas et al., 2019). Sin embargo, es sorprendente que la morbilidad asociada con la infección primaria no siempre se pueda revertir, ni siquiera mediante un tratamiento temprano y agresivo contra las pseudomonas (Burns et al., 2001). Según otros autores, es difícil distinguir entre la infección por *P. aeruginosa* como marcador del riesgo de enfermedad subyacente y el agente causal de la enfermedad. De hecho, aunque la erradicación de la primera infección por *P. aeruginosa* por FQ es el estándar de atención, hay poca evidencia de que esto proporcione un beneficio clínico (Mayer-Hamblett et al., 2017). Para Acosta et al., (2018), la *P. aeruginosa* muestra una resistencia significativa tanto a los efectos inmunitarios innatos como a los antibióticos. Esto se debe en parte a que expresa factores de virulencia significativos (por ejemplo antioxidantes y exopolisacáridos, crecimiento de biopelículas) y adquiere mutaciones espontáneas con una selección de variantes fenotípicamente más adecuadas para la colonización de las vías respiratorias a largo plazo (Burns et al., 2001)

Los factores que influyen en la composición del microbioma de la FQ incluyen la edad del paciente, el tratamiento con antibióticos y la terapia con proteínas (Styleman et al., 2019). En términos generales, la diversidad microbiana del pulmón disminuye con la edad en la FQ y la infección crónica es



provocada por uno o dos patógenos, más notablemente *P. aeruginosa*, mientras que esta diversidad, y la función pulmonar en sí, es mejor en niños menores de 10 años. (Caverly, Zhao y LiPuma, 2017). La diversidad reducida en la microbiota del pulmón y el predominio de *P. aeruginosa* se asocian con una mayor inflamación, exacerbaciones más frecuentes, una disminución rápida de la función pulmonar y la progresión a formas graves de FQ que requieren un trasplante, así como una mayor tasa de mortalidad (Acosta et al., 2018; Cuthbertson et al., 2020). En la tabla 2, se resumen los estudios que han analizado las diversas consecuencias de la infección por *P. aeruginosa* en personas con FQ.

Infección Bronquial Crónica (IBC), debida a *P. aeruginosa*: La Infección Bronquial Crónica (IBC), debida a *P. aeruginosa* es la causa más importante de morbilidad y mortalidad en personas con FQ (Coburn, B., et al., 2015; García-Clemente et al., 2020). Se asocia con más síntomas respiratorios (Caverly, Zhao y LiPuma, 2017), un aumento de la inflamación (con concentraciones más altas de elastasa

de neutrófilos en el esputo), niveles más altos de proteína C reactiva en suero (PCR) (Zemanick et al., 2017) y reducción de la respuesta de los monocitos a diversos estímulos (Avendaño, 2020). La función pulmonar también es más deficiente (Davis et al., 2019), con patrones funcionales más obstructivos (Stylemans et al., 2019) y un mayor deterioro (Konstan et al., 2007, Nixon et al., 2017). Se ha observado que las personas con FQ sin infección por AP, o una infección erradicada con éxito, presentan una pérdida anual de volumen espiratorio forzado en 1 s (FEV1) (como porcentaje del valor predictivo) de 1,65%, mientras que una caída de 4,74% se ha encontrado en pacientes con infección crónica (Taccetti et al., 2020). También, ha habido informes de un aumento del daño estructural en la TC (Folescu et al., 2012; Aliberti et al., 2016), con una mayor progresión del atrapamiento de aire y bronquiectasias (Mott et al., 2012), y de una estrecha correlación entre las puntuaciones de TC más bajas y la adquisición de *P. aeruginosa* (Aliberti et al., 2016; García-Clemente et al., 2020).

**Tabla 1. Estudios que han analizado las diversas consecuencias de la infección por *Pseudomonas aeruginosa* en personas con fibrosis quística**

Autor / Año	Análisis	Muestra investigada	Tipo de estudio	Resultados
(Taccetti et al., 2005)	Erradicación temprana de la AP.	Ciprofloxacina más colistina para erradicar la AP en 47 adultos con FQ,	Control de caso.	Después de la antibioticoterapia precoz: Período libre de PA de 18 (4-80) meses. Deterioro retardado de la función pulmonar en comparación con personas con infección crónica. Prevención de la aparición de cepas de AP resistentes a antibióticos. Nueva adquisición con diferentes genotipos de PA en el 73%.
(Restrepo-Gualteros, et al., 2006)	Complicaciones pulmonares en fibrosis quística.	125 niños con FQ	Transversal (2005-2006)	Prevalencia y factores de riesgo de infección inicial por PA. El uso de corticoides es controvertido, pero es útil en pacientes que cursan con IBC.
(Konstan et al., 2007)	Disminución de la función pulmonar.	4866 niños y adolescentes con FQ.	Longitudinal. Seguimiento de 3 a 6 años.	La colonización por AP se asoció con un aumento en la tasa de Pérdida de VEF1 (0,31% anual en el grupo de 6 a 8 años y 0,22% en el grupo de 9-12).
(Robinson et al., 2009)	PA y CT.	25 niños con FQ leve-moderada CT, FRT, cultivos.	Transversal.	Las puntuaciones de la TC tuvieron una alta correlación con la adquisición de PA, que es una medida clínicamente significativa de la progresión de la enfermedad pulmonar.

**(Continuación) Tabla 1. Estudios que han analizado las diversas consecuencias de la infección por Pseudomonas aeruginosa en personas con fibrosis quística**

(Rosenfeld et al., 2010)	Factores asociados con la adquisición temprana de PA en niños pequeños con FQ,	1117 niños con FQ pero sin PA (PA-Nunca) 583 niños con FQ y PA erradicada (PA-Pasado).	Longitudinal: EPIC, seguimiento de 2004 a 2006.	Las personas PA ninguno tenían una mejor función pulmonar y menos síntomas que aquellos con antecedentes remotos de infección por AP.
(Gangell et al., 2011)	PA e inflamación.	653 muestras 215 personas con FQ de hasta 7 años,	BAL prospectivo.	PA y Aspergillus se asociaron con niveles más altos de inflamación, particularmente PA.
(Pillariseti et al., 2011)	Disminución de la función pulmonar asociada con inflamación e infección.	37 lactantes con FQ en programa de detección FRT / BAL	Longitudinal	Cuanto más elastasa de neutrófilos haya en BAL, peor será la función pulmonar. Mayor deterioro de la función pulmonar en personas infectadas por S. aureus y PA.
(Konstan et al., 2012)	Disminución de la función pulmonar.	4161 adultos con FQ.	Longitudinal. Seguimiento de 3 a 25 años.	Las tasas medias de reducción del VEF1 fueron -1,92 de 18 a 24 años de edad y -145 ≥ 25 años. En el grupo de 18 a 24 años, B. cepacia, el uso de enzimas pancreáticas, PA multirresistente, PA mucoide y el sexo femenino predijeron una mayor disminución de la función pulmonar.
Taylor-Robinson [62] 2012	Disminución de la función pulmonar.	479 personas con FQ.	Longitudinal (1969-2010)	La infección por AP se asoció con un aumento significativo en la tasa de deterioro de la función pulmonar (alrededor del 0,5% / año).
(Folescu et al., 2012)	TC en personas con PA.	41 personas con FQ, 26 con infección crónica por PA.	Transversal, retrospectiva.	Las puntuaciones radiológicas más altas en el grupo de PA mostraron evidencia de mayor deterioro de la función pulmonar.
(Dill, et al., 2013)	Calidad de vida y PA.	333 adultos con FQ.	Longitudinal.	En presencia de S. Aureus, Burkholderia y PA no fueron predictores de ninguno de los dominios físicos de la calidad de vida.
(Zemanick et al., 2013)	Consecuencias de la infección primaria por AP.	838 personas con FQ <12 años, sin aislamientos de PA antes de inclusión.	Longitudinal: EPIC, seguimiento de 2004 a 2006.	La adquisición de PA se asoció con un aumento significativo en las tasas de exacerbaciones, crepitantes y sibilancias.
(Ramsey et al., 2014)	Función pulmonar, TC, inflamación por BAL.	68 personas con FQ 48 controles sanos.	Longitudinal de 3 a 7 años. Control de caso.	Las personas con FQ tenían una función pulmonar más deficiente. La infección bronquial por diversos microorganismos como la AP se asoció con una función pulmonar deficiente.
(Mayer-Hamblett et al., 2014)	Influencia de los fenotipos de PA en las exacerbaciones graves.	649 niños con FQ infección primaria por PA 2594 aislamientos.	Longitudinal: EPIC, 5,4 años de seguimiento.	Fenotipos de motilidad mucoide y alterada predijeron la aparición de exacerbaciones graves.
(Zemanick et al., 2015)	Relación de la microbiota, la inflamación y la función pulmonar en las exacerbaciones.	21 personas con FQ. Esputo, FRT y sangre antes y después de la exacerbación.	Transversal.	Los anaerobios identificados en el esputo mediante secuenciación se asociaron con menos inflamación y mejor función pulmonar en comparación con la AP en una exacerbación temprana.

**(Continuación) Tabla 1. Estudios que han analizado las diversas consecuencias de la infección por *Pseudomonas aeruginosa* en personas con fibrosis quística**

(Coburn et al., 2015)	Microbioma: secuenciación del ARN ribosómico.	Muestras de esputo de 269 personas con FQ.	Transversal.	Mayor diversidad en el microbioma a menor edad. Una menor diversidad se correlacionó con una función pulmonar más deficiente. Mayor prevalencia y abundancia relativa de AP y Burkholderia en personas mayores. La PA se asoció con una función pulmonar más deficiente.
(De Dios-Caballero et al., 2016)	Patrones de colonización infecciosa en personas con FQ en España 24 CF en España.	Muestras de esputo de 341 personas con FQ.	Transversal.	Infección bronquial crónica por PA en el 46% de las personas (29% en niños y 63% en adultos). La infección bronquial crónica por AP y <i>S. aureus</i> resistente a la meticilina se asocia con una función pulmonar deficiente.
(López-Causapé et al., 2017)	Caracterización de aislamientos de AP en España.	24 unidades de FQ en España Muestras de esputo de 341 personas con FQ.	Transversal	Los aislamientos de AP son muy diversos y sin relación genética en España, con múltiples combinaciones de factores de virulencia y altos niveles de resistencia a los antimicrobianos (aparte de la colistina)
(Somayaji et al., 2017)	Impacto de la cepa epidémica de la pradera de PA (PES) en la morbilidad-mortalidad.	274 adultos con FQ,	Longitudinal (1980-2014)	La infección por PES se asoció con un aumento de la morbilidad del paciente durante tres décadas, manifestado por un mayor riesgo de muerte respiratoria y / o trasplante de pulmón.
(Acosta et al., 2018)	Microbiota, factores asociados a la progresión.	Muestra de esputo de 104 personas con FQ de 18 a 22 años.	Longitudinal	La diversidad reducida y una mayor presencia de AP dan lugar a un deterioro más rápido de la función pulmonar y una mayor progresión a formas graves que conducen a un trasplante o la muerte. Ningún otro microorganismo aumentó el riesgo de progresión.
(Styleman et al., 2019)	Patrones de función pulmonar.	60 CF > 16 años	Transversal	La infección por AP se asocia a una mayor obstrucción.
(Avendaño-Ortiz et al., 2019)	Respuesta inmune.	32 personas con FQ, 19 con PA, 15 sanas.	Caso/control	La infección por PA da lugar a una respuesta reducida de los monocitos a diversos estímulos.
(Cuthbertson et al., 2020)	Diversidad del microbioma y la función pulmonar.	Muestras de esputo de 299 personas con FQ en EE. UU. Y Europa.	Transversal	Cuanto menor es la diversidad de la microbiota, peor es la función pulmonar. A medida que disminuye la función pulmonar, los patógenos reconocidos, en particular la AP, predominan en la FQ. La PA se asocia con una función pulmonar más deficiente.

**Fuente:** Elaboración propia

PA: *Pseudomonas aeruginosa*; LES: cepa epidémica de Liverpool; TC: tomografía computarizada; X-R: radiografía de tórax; RTFC: regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística de la fibrosis quística; CFQ: cuestionario de calidad de vida para la fibrosis quística; BAL: lavado broncoalveolar; FRT: pruebas funcionales respiratorias; VEF1: volumen espiratorio forzado en 1s; FEF: flujo espiratorio forzado; EPIC: Estudio observacional de control temprano de la infección por *Pseudomonas*. Estudio de cohorte prospectivo que analiza factores de riesgo y resultados clínicos asociados a la adquisición precoz de PA en niños con Fibrosis Quística.



**Tabla 2. Principales estudios que muestran el impacto clínico de *Pseudomonas aeruginosa* en personas con bronquiectasia**

Autores Fecha	Diseño del estudio	Sitio / año de estudio	Edad media en años	Personas incluidas	Porcentaje de colonización por <i>P. aeruginosa</i>	Años de seguimiento	Resultado
(Loebinger et al., 2009)	Longitudinal	Reino Unido (1994-2009)	51,7	91	22	13	Mortalidad
				Reino Unido			
		2008 - 11	67	608	11,5	4	Exacerbaciones pulmonares, VEF1, CVF, CV, gravedad radiográfica, hospitalizaciones, mortalidad.
(Chalmers et al., 2014)	Prospectivo Cohorte.	2011 - 14	68	289	14	3	
(Goeminne et al., 2014)	Prospectivo Cohorte.	Bélgica	68	253	7,9	5,18	Agudizaciones pulmonares, VEF1, CVF, gravedad radiográfica, hospitalizaciones, mortalidad.
(Martínez-García et al., 2014)	Retrospectivo multicéntrico	España	58,7	819	31,8	5	Mortalidad
(Mc Donnell et al., 2015)	Retrospectivo	Reino Unido 2007–9	63	212	16	5	Exacerbaciones pulmonares hospitalización, VEF1, CVF, severidad radiográfica, mortalidad
(Finch et al., 2015)	Revisión sistemática de 21 estudios.	Europa y China (1990-2014)	51,7–68	36834	21;3	Transversal 13 años	Exacerbaciones pulmonares, VEF1, CVF, CV, gravedad radiográfica, hospitalización, mortalidad
(Aliberti et al., 2016)	Prospectivo Cohorte	5 países de Europa	60	1146	16	13	Clústeres, exacerbaciones pulmonares, CdV, mortalidad
(De La Rosa et al., 2018)	Retrospectivo Multicéntrico	España	67	457	37,3	3	Costos fruto del padecimiento, morbilidad.
(Araujo et al., 2017)	Retrospectivo Multicéntrico	Europa e Israel	68	2597	15	5	Pérdida de VEF1
(Martínez-García et al., 2021)	Prospectivo RIBRÖN	España	69,4	850	25,9	1-4	Pérdida de VEF1

**Fuente:** Elaboración propia.

VEF1: Volumen Espiratorio Forzado en 1s, CVF: Capacidad Vital Forzada; CV: Calidad de Vida.

## DISCUSIÓN

Hay algunos discrepancias en los resultados publicados sobre el impacto de la infección por AP en la calidad de vida (Kerem et al., 1990; Dill et al., 2013; Gangell et al., 2011; Somayaji et al., 2017), ya que algunos autores no encontraron diferencias entre personas infectadas y no infectadas con FQ (García-Clemente et al., 2020). Además, la aparición de variantes fenotípicas, como formas mucoides o colonias pequeñas que son rugosas o muestran una motilidad deficiente, agravan aún más rápido el estado de salud del paciente (West et al., 2002; Somayaji, et al., 2017). El cambio de un morfo tipo no mucoide a mucoide se asocia a un menor percentil de peso, un mayor número de exacerbaciones y hospitalizaciones, un mayor y más rápido deterioro de la función pulmonar, mayor progresión del daño estructural, empeoramiento de la calidad de vida, y mayor tasa de mortalidad; aunque estos análisis se confunden con la duración de la infección crónica. Por último, y lo que es más importante, muchos estudios han demostrado que la progresión a formas graves de FQ y luego la muerte es más rápida en personas con IBC por *P. aeruginosa*, en comparación con aquellas que permanecen sin infectar (Pamukcu, Bush y Buchdahl, 1995; Emerson et al., 2002; Li et al., 2005; Tramper et al., 2008)

Como se ha mencionado, el aislamiento de *P. aeruginosa* en personas con FQ da como resultado una mayor inflamación, que se manifiesta por niveles elevados de elastasa en los neutrófilos en el esputo y la PCR sérica, un mayor número de exacerbaciones, peor función pulmonar, y aumento de los síntomas respiratorios, empeoramiento de la calidad de vida, mayor daño estructural y mayor tasa de mortalidad (Taccetti et al., 2005; Konstan et al., 2012; López-Causapé et al., 2017); Cuthbertson et al., 2020). En consecuencia, la erradicación se ha convertido en el objetivo principal. Se ha demostrado que 2-3 semanas de tratamiento temprano con antibióticos inhalados ((Folescu et al., 2012; Zemanick et al., 2015; Acosta et al., 2018), generalmente en asociación con antibióticos sistémicos activos contra *P. aeruginosa* (Somayaji et al., 2017; Caballero et al., 2019), logra altas tasas de erradicación y retrasa la IBC.

## CONCLUSIÓN

Una infección inicial por *P. aeruginosa* a menudo se erradica tanto en jóvenes (68-93%) como en adultos (79%), utilizando una variedad de regímenes antipseudomonas, con un tiempo medio antes de la reaparición de la infección de 8 a 18 meses (Navarro et al., 2001; Folescu et al., 2012; Zemanick et al., 2013; Avendaño-Ortiz et al., 2019). Existe una mayor probabilidad de erradicación si el tratamiento se administra antes del desarrollo de IBC (De Dios-Caballero et al., 2016; Acosta et al., 2018). Cuando las bacterias no se pueden erradicar, se pueden hacer intentos para reducir la carga bacteriana (Mursaloglu, et al., 2021) y así prevenir el daño causado por la respuesta inflamatoria.

En relación al impacto en la función pulmonar, de todos los parámetros de la función pulmonar, el FEV1 es el más aceptado como marcador pronóstico de obstrucción del flujo aéreo. En el caso de las bronquiectasias, se ha informado una pérdida anual de FEV1 entre 39 y 55 ml / año [1,43% a 2,35%] (Araújo et al., 2018; Jacobs et al., 2020). Un estudio de (Oliveira et al., 2017) del registro histórico de bronquiectasias encontraron que los factores de riesgo asociados con el deterioro de la función pulmonar eran el sexo femenino, la edad, un IMC más bajo y la presencia de CBI. La mayoría de los estudios han observado valores de FEV1 más bajos en personas con *P. aeruginosa* (que van desde 1,4% a 29%) que en el resto de las personas.

En cuanto al impacto en la calidad de vida, es un parámetro muy importante en la evaluación del impacto global de la bronquiectasia (Coburn et al., 2015; Oliveira et al., 2017) y en consecuencia, ha sido uno de los principales resultados en muchos estudios clínicos de la enfermedad. Las personas con bronquiectasias tienden a presentar una peor calidad de vida que la población general. Varios factores se han relacionado con este hallazgo: edad, colonización crónica por *P. aeruginosa*, grado de disnea, peor función pulmonar, número de exacerbaciones, hiperreactividad bronquial, mayor daño estructural, broncorrea diaria, insuficiencia respiratoria y síntomas de ansiedad. y depresión (García-Clemente et al., 2020; Girón et al., 2020). Además, se ha observado una mayor proporción de síntomas de ansiedad y depresión en personas con bronquiectasias que en la población general, y esta morbilidad psicológica alterada repercute en su calidad de vida (Oliveira et al., 2017; Doña et al., 2018). Del mismo modo, las personas con CBI por *P. aeruginosa* han presentado puntuaciones más altas de ansiedad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Acosta, N., Heirali, A., Somayaji, R., Surette, MG, Workentine, ML, Sibley, CD, ... y Parkins, MD (2018). La microbiota del esputo predice los resultados clínicos a largo plazo en adultos jóvenes con fibrosis quística. *Tórax*, 73 (11), 1016-1025. Disponible en: [https://thorax.bmj.com/content/73/11/1016?paperoc=&utm\\_campaign=thorax&utm\\_content=consumer&utm\\_medium=cp-c&utm\\_source=trendmd&utm\\_term=1-A](https://thorax.bmj.com/content/73/11/1016?paperoc=&utm_campaign=thorax&utm_content=consumer&utm_medium=cp-c&utm_source=trendmd&utm_term=1-A)
- Ashish, A., Shaw, M., McShane, J., Ledson, MJ y Walshaw, MJ (2012). Calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con fibrosis quística infectados con cepas transmisibles de *Pseudomonas aeruginosa*: estudio de cohorte. *Informes breves del JRSM*, 3 (2), 1-7. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1258/shorts.2011.011119>
- Aliberti, S., Lonni, S., Dore, S., McDonnell, MJ, Goeminne, PC, Dimakou, K., ... y Chalmers, JD (2016). Fenotipos clínicos en pacientes adultos con bronquiectasias. *Revista respiratoria europea*, 47 (4), 1113-1122. Disponible en: <https://erj.ersjournals.com/content/47/4/1113.short>
- Antunes, E.T. Epidemiología. En: NETO, NL (Ed.). *Fibrosis quística: abordaje multidisciplinar*. dos. Florianópolis, 2009. cap. 1, p. 688
- Araújo, D., Shteinberg, M., Aliberti, S., Goeminne, PC, Hill, AT, Fardon, TC, ... y Chalmers, JD (2018). La contribución independiente de la infección por *Pseudomonas aeruginosa* a los resultados clínicos a largo plazo en la bronquiectasia. *Revista respiratoria europea*, 51 (2). Disponible en: <https://erj.ersjournals.com/content/51/2/1701953.short>
- Armstrong, DS, Grimwood, K., Carlin, JB, Carzino, R., Olinsky, A. y Phenlan, PD (1996). Lavado broncoalveolar o cultivos orofaríngeos para identificar patógenos de las vías respiratorias inferiores en lactantes con fibrosis quística. *Neumología pediátrica*, 21 (5), 267-275. Disponible en: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/\(SICI\)1099-0496\(199605\)21:5%3C267::AID-PPUL1%3E3.0.CO;2-K](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/(SICI)1099-0496(199605)21:5%3C267::AID-PPUL1%3E3.0.CO;2-K)
- Arndal (2021). Enfermedad global de las vías respiratorias en pacientes con discinesia ciliar primaria y enfermedad pulmonar obstructiva crónica: los senos paranasales se encuentran con los pulmones (Tesis doctoral, UNIVERSIDAD DE COPENHAGUE). Disponible en: [https://research.regionh.dk/files/67850707/Ph.D.\\_thesis\\_final\\_Elisabet\\_Arndal.pdf](https://research.regionh.dk/files/67850707/Ph.D._thesis_final_Elisabet_Arndal.pdf)
- Avendaño-Ortiz, J., Llanos-González, E., Toledano, V., Del Campo, R., Cubillos-Zapata, C., Lozano-Rodríguez, R., ... y López-Collazo, E. (2019). La colonización por *Pseudomonas aeruginosa* causa la sobreexpresión de PD-L1 en los monocitos, lo que altera la respuesta inmune adaptativa en pacientes con fibrosis quística. *Revista de fibrosis quística*, 18 (5), 630-635. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569199318309305>
- Avendaño Ortiz, J. (2020). Inmuno-checkpoints: PD-L1, una diana terapéutica más allá del cáncer. Stylemans, D., Verbanck, S., Vincken, S., Vincken, W., De Wachter, E. y Vanderhelst, E. (2019). Patrones de función pulmonar y su asociación con el genotipo y fenotipo en pacientes adultos con fibrosis quística. *Acta Clinica Belgica*, 74 (6), 386-392. Disponible en: <https://repositorio.uam.es/handle/10486/692120>
- Avendaño-Ortiz, J., Llanos-González, E., Toledano, V., Del Campo, R., Cubillos-Zapata, C., Lozano-Rodríguez, R., ... y López-Collazo, E. (2019). La colonización por *Pseudomonas aeruginosa* causa la sobreexpresión de PD-L1 en los monocitos, lo que altera la respuesta inmune adaptativa en pacientes con fibrosis quística. *Revista de fibrosis quística*, 18 (5), 630-635. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569199318309305>
- Banjar, H., Al-Qahtani, H., Yasin, W., Al-Wgait, W., Al-Amer, H., Al-Nakhli, A. y Karkour, K. (2020). El primer informe de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA) en pacientes con fibrosis quística (FQ) en Arabia Saudita. *Revista internacional de pediatría y medicina adolescente* 7 (4), 186-190. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352646719301292>
- Ballmann, M., Rabsch, P. y von der Hardt, H. (2018). Seguimiento a largo plazo de los cambios en el FEV1 y la intensidad del tratamiento durante la colonización por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística. *Tórax*, 53 (9), 732-737. Disponible en: <https://thorax.bmj.com/content/53/9/732.abstract>
- Breuer, O., Schultz, A., Turkovic, L., De Klerk, N., Keil, AD, Brennan, S., ... y Caudri, D. (2019). Cambio de la prevalencia de infecciones de las vías respiratorias inferiores en niños pequeños con fibrosis quística. *Revista estadounidense de medicina respiratoria y de cuidados críticos*, 200 (5), 590-599. Disponible en: <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.201810-1919OC>



- Blanchard, A. C., y Waters, V. J. (2019). Microbiology of cystic fibrosis airway disease. In *Seminars in respiratory and critical care medicine* (Vol. 40, No. 06, pp. 727-736). Thieme Medical Publishers. Disponible en: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0039-1698464>
- Borgatta Barz , B. (2018). Impacto clínico de la colonización e infección por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente en el paciente crítico . Universitat Autónoma de Barcelona.
- Burns, JL, Gibson, RL, McNamara, S., Yim, D., Emerson, J., Rosenfeld, M., ... y Ramsey, BW (2001). Evaluación longitudinal de *Pseudomonas aeruginosa* en niños pequeños con fibrosis quística. *Revista de enfermedades infecciosas*, 183 (3), 444-452. Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/CMR.00138-18>
- Burmolle, M. et al. Biofilms en infecciones crónicas - una cuestión de oportunidad - biofilms monoespecies en infecciones multiespecies. *FEMS Immunol Med Microbiol*, v. 59, no. 3, pág. 324-36, agosto de 2010
- Caballero Pérez, J. D. D. (2019). Aspectos microbiológicos del microbioma broncopulmonar y descripción clínica y demográfica de los pacientes con fibrosis quística: estudio multicéntrico en España. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/51258/>
- Calero-Bernal, M. D. L. L. (2017). Colonización fúngica en pacientes con fibrosis quísticas sometidos a trasplante pulmonar. Disponible en: <https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/73315/Memoria%20Tesis%20Doctoral.%20M.%20Luz%20CCaler%20Bernal.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
- Candido Ca ador, N. (2018). Paulino da Costa Cappizzani C, Gomes Monteiro Marin Torres LA, Galletti R, Ciofu O, da Costa Darini AL, et al.(2018) Adaptation of *Pseudomonas aeruginosa* to the chronic phenotype by mutations in the AlgTmu-cABD operon in isolates from Brazilian cystic fibrosis patients. *PLoS One*, 13(11), e0208013. Disponible en: <https://repositorio.usp.br/direct-bitstream/580eca70-5ade-47bd-a17d-8a4e-701feaa5/003041361.pdf>
- Camus, L., Vandenesch, F. y Moreau, K. (2021). From genotype to phenotype: adaptations of *Pseudomonas aeruginosa* to the cystic fibrosis environment. *Microbial genomics*, 7(3). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8190622/>
- Cárdenas, B., y Mishel, F. (2019). Prevalencia de *Aspergillus* spp. en muestras de esputo inducido en pacientes con fibrosis quística en Ecuador (Bachelors thesis, PUCE-Quito). Disponible en: <http://201.159.222.35/handle/22000/16224>
- Carrasco-Zanini, J. (2017). Las células troncales pluripotentes inducidas como modelo de estudio y posible terapia celular de la fibrosis quística. *Revista de Educación Bioquímica*, 35(2), 46-47. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revedubio/reb-2016/reb162e.pdf>
- Caverly, LJ, Zhao, J. y LiPuma, JJ (2017). Microbioma pulmonar de fibrosis quística: oportunidades para reconsiderar el manejo de la infección de las vías respiratorias. *Neumología pediátrica*, 50 (S40), S31-S38. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ppul.23243>
- Cilleros, E. R., Montes, J. V., Fernández, P. R., Rodríguez,  . F., & Alonso, J. C. L. (2021). Proyecto de Investigación: Impacto, eficacia, aplicabilidad y satisfacción de un programa de apoyo a los centros de Educación Infantil y Primaria de Cantabria con alumnado afectado por Fibrosis Quística. *Parainfo Digital*, e33043p-e33043p. Disponible en: <http://ciberindex.com/index.php/pd/article/view/e33043p>
- Coburn, B., Wang, PW, Caballero, JD, Clark, ST, Brahma, V., Donaldson, S., ... y Guttman, DS (2015). Microbiota pulmonar a lo largo de la edad y la etapa de la enfermedad en la fibrosis quística. *Informes científicos*, 5 (1), 1-12. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/srep10241?report=reade>
- Contreras Bolivar, V. (2017). Estado Nutricional y de vitaminas liposolubles en Fibrosis Quística y Bronquiectasias. Disponible en: <https://riuma.uma.es/xmlui/handle/10630/15133>
- Cuthbertson, L., Walker, A. W., Oliver, A. E., Rogers, G. B., Rivett, D. W., Hampton, T. H., ... & Van Der Gast, C. J. (2020). Lung function and microbiota diversity in cystic fibrosis. *Microbiome*, 8(1), 1-13. Disponible en: <https://microbiomejournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40168-020-00810-3>
- Courtney, JM, Bradley, J., Mccaughan, J., O'connor, TM, Shortt, C., Bredin, CP, ... y Elborn, JS (2007). Predictores de mortalidad en adultos con fibrosis quística. *Neumología pediátrica* , 42 (6), 525-532. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ppul.20619>
- Chalmers, JD, Goeminne, P., Aliberti, S., McDonnell, MJ, Lonni, S., Davidson, J., ... y Hill, AT (2014). El  ndice de gravedad de las bronquiectasias. Un estudio internacional de derivación y validación. *Revista estadounidense de medicina*

- respiratoria y de cuidados críticos, 189 (5), 576-585. Disponible en: <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.201309-1575OC>
- D'Arcangelo, S. (2017). Persistencia y adaptación de *Pseudomonas aeruginosa* en la vía aérea de la fibrosis quística (Tesis doctoral, Universidad de Trento). Disponible en: <http://eprints-phd.biblio.unitn.it/2719/>
- Davis, T. J., Karanjia, A. V., Bhebhe, C. N., West, S. B., Richardson, M. y Bean, H. D. (2020). Características y adaptaciones del volatilo de *Pseudomonas aeruginosa* en las infecciones pulmonares por fibrosis quística crónica. *mSphere* 5: e00843-20. Disponible en: [https://www.researchgate.net/profile/Trenton-Davis-2/publication/344610092\\_Pseudomonas\\_aeruginosa\\_Volatilome\\_Characteristics\\_and\\_Adaptations\\_in\\_Chronic\\_Cystic\\_Fibrosis\\_Lung\\_Infections/links/5fdd129692851c13fe9c395d/Pseudomonas-aeruginosa-Volatilome-Characteristics-and-Adaptations-in-Chronic-Cystic-Fibrosis-Lung-Infections.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Trenton-Davis-2/publication/344610092_Pseudomonas_aeruginosa_Volatilome_Characteristics_and_Adaptations_in_Chronic_Cystic_Fibrosis_Lung_Infections/links/5fdd129692851c13fe9c395d/Pseudomonas-aeruginosa-Volatilome-Characteristics-and-Adaptations-in-Chronic-Cystic-Fibrosis-Lung-Infections.pdf)
- De la Rosa Carrillo, D., Athanazio, R., Moreno, RMG, Carro, LM, Oliveira, C., de Gracia, J., ... y Martínez-García, MA (2018). La capacidad pronóstica anual de las puntuaciones FACED y E-FACED para predecir la mortalidad en pacientes con bronquiectasias. *Investigación abierta ERJ*, 4 (1). Disponible en: [https://openres.ersjournals.com/content/4/1/00139-2017?utm\\_source=TrendMD&utm\\_medium=cpc&utm\\_campaign=ERJ\\_Open\\_Res\\_TrendMD\\_1](https://openres.ersjournals.com/content/4/1/00139-2017?utm_source=TrendMD&utm_medium=cpc&utm_campaign=ERJ_Open_Res_TrendMD_1)
- Dennis, E. A., Coats, M. T., Griffin, S., Pang, B., Briles, D. E., Crain, M. J., y Swords, W. E. (2018). Hyperencapsulated mucoid pneumococcal isolates from patients with cystic fibrosis have increased biofilm density and persistence in vivo. *Pathogens and disease*, 76(7), fty073. Disponible en: <https://academic.oup.com/femspd/article/76/7/fty073/5110111?login=true>
- Dickinson, F. O., Battle, M. D. C., Razón Behar, R., Ramos Carpenter, L. T., y Pérez Monrás, M. (2005). Caracterización epidemiológica de pacientes pediátricos con fibrosis quística. *Revista Cubana de Pediatría*, 77(2), 0-0. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75312005000200001](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312005000200001)
- Dill, EJ, Dawson, R., Sellers, DE, Robinson, WM y Sawicki, GS (2013). Tendencias longitudinales en la calidad de vida relacionada con la salud en adultos con fibrosis quística. *Pecho*, 144 (3), 981-989. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0012369213606169>
- Doña, E., Oliveira, C., Palenque, FJ, Porras, N., Dorado, A., Martín-Valero, R., ... y Oliveira, G. (2018). Rehabilitación pulmonar solo versus con suplementos nutricionales en pacientes con bronquiectasia: un ensayo controlado aleatorio. *Revista de rehabilitación y prevención cardiopulmonar*, 38 (6), 411-418. Disponible en: [https://journals.lww.com/jcrjournal/Abstract/2018/11000/Pulmonary\\_Rehabilitation\\_Only\\_Versus\\_With.12.aspx](https://journals.lww.com/jcrjournal/Abstract/2018/11000/Pulmonary_Rehabilitation_Only_Versus_With.12.aspx)
- De Dios Caballero, J., Del Campo, R., Royuela, A., Solé, A., Máiz, L., Oliveira, C., ... & GEIFQ Study Group. (2016). Bronchopulmonary infection-colonization patterns in Spanish cystic fibrosis patients: Results from a national multicenter study. *Journal of Cystic Fibrosis*, 15(3), 357-365. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S156919931500212X>
- Douglas, T. A., Brennan, S., Gard, S., Berry, L., Gangel, C., Stick, S. M., ... y Sly, P. D. (2019). Acquisition and eradication of *P. aeruginosa* in young children with cystic fibrosis. *European Respiratory Journal*, 33(2), 305-311. Disponible en: <https://erj.ersjournals.com/content/33/2/305.short>
- Duchesneau, P., Waddell, TK y Karoubi, G. (2020). Enfoques terapéuticos basados en células para la fibrosis quística. *Revista Internacional de Ciencias Moleculares*, 21 (15), 5219. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/15/5219>
- Espinosa-Victoria, D., López-Reyes, L., Carcaño-Montiel, M. G., & Serret-López, M. (2020). El género *Burkholderia*: entre el mutualismo y la patogenicidad. *Revista mexicana de fitopatología*, 38(3), 337-359. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0185-33092020000300102](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0185-33092020000300102)
- Faure, E., Kwong, K. y Nguyen, D. (2018). *Pseudomonas aeruginosa* en infecciones pulmonares crónicas: ¿cómo adaptarse dentro del huésped?. *Fronteras en inmunología*, 9, 2416. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2018.02416/full>
- Emerson, J., Rosenfeld, M., McNamara, S., Ramsey, B. y Gibson, RL (2002). *Pseudomonas aeruginosa* y otros predictores de mortalidad y morbilidad en niños pequeños con fibrosis quística. *Neumología pediátrica*, 34 (2), 91-100. Dis-

- ponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ppul.10127>
- Fernández Olmos, A. (2017). Primoconización por "Pseudomonas aeruginosa" en la colonización patogénica broncopulmonar en fibrosis quística: diagnóstico por técnicas de microbiología molecular, estudio de clonalidad y crecimiento en biofilm. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/36109/>
- Folescu, T. W., Marques, E. D. A., Boechat, M. C. B., Daltro, P., Higa, L. Y. S., y Cohen, R. W. F. (2012). High-resolution computed tomography scores in cystic fibrosis patients colonized with Pseudomonas aeruginosa or Staphylococcus aureus. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 38, 41-49. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/jbpneu/a/88Hxj3HxG-VRRs7Lqgg6j5MM/abstract/?format=html&lang=en>
- Frayman, KB, Wylie, KM, Armstrong, DS, Carzino, R., Davis, SD, Ferkol, TW, ... y Rangathan, SC (2019). Diferencias en la microbiota de las vías respiratorias inferiores de los lactantes con y sin fibrosis quística. *Revista de fibrosis quística*, 18 (5), 646-652. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S156919931830941X>
- Folkesson, A., Jelsbak, L., Yang, L., Johansen, H. K., Ciofu, O., Høiby, N., & Molin, S. (2012). Adaptation of Pseudomonas aeruginosa to the cystic fibrosis airway: an evolutionary perspective. *Nature Reviews Microbiology*, 10(12), 841-851. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/nrmicro2907>
- García-Clemente, M., de la Rosa, D., Máiz, L., Girón, R., Blanco, M., Oliveira, C., ... y Martínez-García, MA (2020). Impacto de la infección por Pseudomonas aeruginosa en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas de las vías respiratorias. *Revista de medicina clínica*, 9 (12), 3800. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/12/3800>
- Gartner, S., Salcedo Posadas, A., y García Hernández, G. (2017). Enfermedad respiratoria en la fibrosis quística. *Protoc diagn ter pediatri*, 1, 299-319. Disponible en: [https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/19\\_enfermedad\\_fq\\_0.pdf](https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/19_enfermedad_fq_0.pdf)
- Gangell, C., Gard, S., Douglas, T., Park, J., De Klerk, N., Keil, T., ... y Sly, PD (2011). Respuestas inflamatorias a microorganismos individuales en los pulmones de niños con fibrosis quística. *Enfermedades infecciosas clínicas*, 53 (5), 425-432. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article/53/5/425/295982?login=true>
- Goeminne, PC, Nawrot, TS, Ruttens, D., Seys, S. y Dupont, LJ (2014). Mortalidad en bronquiectasias por fibrosis no quística: un análisis de cohorte prospectivo. *Medicina respiratoria*, 108 (2), 287-296. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0954611113005015>
- Girón, R.M.; Martínez-Vergara, A.; Yépez, G.O.; Martínez-García, M.A. (2020) Las bronquiectasias como enfermedad compleja. *Open Respir. Arch*, 2, 226-234.
- Hwang, W., Yong, J. H., Min, K. B., Lee, K. M., Pascoe, B., Sheppard, S. K., y Yoon, S. S. (2021). Genome-wide association study of signature genetic alterations among pseudomonas aeruginosa cystic fibrosis isolates. *PLoS pathogens*, 17(6), e1009681. Disponible en: <https://journals.plos.org/plospathogens/article?id=10.1371/journal.ppat.1009681>
- Hudson, VL, Wielinski, CL y Regelman, WE (1993). Implicaciones pronósticas de la flora bacteriana orofaríngea inicial en pacientes con fibrosis quística diagnosticados antes de los dos años. *Revista de pediatría*, 122 (6), 854-860. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022347609900075>
- Jacobs, DM, Ochs-Balcom, HM, Noyes, K., Zhao, J., Leung, WY, Pu, CY, ... y Sethi, S. (enero de 2020). Impacto del aislamiento de Pseudomonas aeruginosa en la mortalidad y los resultados en una cohorte ambulatoria de enfermedad pulmonar obstructiva crónica. En *Open forum infecciosas enfermedades* (Vol. 7, No. 1, p. Ofz546). Estados Unidos: Oxford University Press. Disponible en: <https://academic.oup.com/ofid/article/7/1/ofz546/5695914?login=true>
- Kirst, ME, Baker, D., Li, E., Abu-Hasan, M. y Wang, GP (2019). Microbioma y metagenoma de las vías respiratorias superiores versus inferiores en niños con fibrosis quística y su correlación con la inflamación pulmonar. *PloS uno*, 14 (9), e0222323. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0222323>
- Konstan, MW, Morgan, WJ, Butler, SM, Pasta, DJ, Craib, ML, Silva, SJ, ... e Investigadores y Coordinadores del Estudio Epidemiológico de Fibrosis Quística. (2007). Factores de riesgo para la tasa de disminución del volumen espiratorio forzado en un segundo en niños y adolescentes con fibrosis quística. *Revista de pediatría*, 151 (2), 134-139. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022347609900075>



- com/science/article/abs/pii/S0022347607002454
- Kerem, E., Corey, M., Gold, RT y Levison, H. (1990). Función pulmonar y curso clínico en pacientes con fibrosis quística tras colonización pulmonar por *Pseudomonas aeruginosa*. *Revista de pediatría*, 116 (5), 714-719. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022347605826538>
- Konstan, M. W., Wagener, J. S., VanDevanter, D. R., Pasta, D. J., Yegin, A., Rasouliyan, L., & Morgan, W. J. (2012). Risk factors for rate of decline in FEV1 in adults with cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*, 11(5), 405-411. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569199312000483>
- Kosorok, M. R., Zeng, L., West, S. E., Rock, M. J., Splaingard, M. L., Laxova, A., ... & Farrell, P. M. (2001). Acceleration of lung disease in children with cystic fibrosis after *Pseudomonas aeruginosa* acquisition. *Pediatric pulmonology*, 32(4), 277-287. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ppul.2009>
- Lin, J. y Cheng, J. (2019). Detección de quórum en *pseudomonas aeruginosa* y su relación con el desarrollo de biopelículas. En *Introducción a la ingeniería de biopelículas* (págs. 1-16). Sociedad Química Americana. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/bk-2019-1323.ch001>
- López-Causapé, C., de Dios-Caballero, J., Cobo, M., Escribano, A., Asensio, Ó., Oliver, A., ... y Suárez, L. (2017). Resistencia a los antibióticos y estructura de la población de aislamientos de *Pseudomonas aeruginosa* de fibrosis quística de un estudio multicéntrico español. *Revista internacional de agentes antimicrobianos*, 50 (3), 334-341. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857917302844>
- López De Volder, M.A., Pioli, V., Breglia, N., Teves, S., y Degrossi, J. (2019). Comparación de medios de cultivo selectivos para el aislamiento de especies del Taxón K perteneciente al complejo *Burkholderia cepacia*. *Ars Pharmaceutica (Internet)*, 60(2), 93-100. Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S2340-98942019000200093&script=sci\\_arttext&tlng=pt](https://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S2340-98942019000200093&script=sci_arttext&tlng=pt)
- Loebinger, MR, Wells, AU, Hansell, DM, Chinyanganya, N., Devaraj, A., Meister, M. y Wilson, R. (2009). Mortalidad en las bronquiectasias: un estudio a largo plazo que evalúa los factores que influyen en la supervivencia. *Revista respiratoria europea*, 34 (4), 843-849. Disponible en: <https://erj.ersjournals.com/content/34/4/843.short>
- Martínez-García, M. Á., De Gracia, J., Relat, MV, Girón, RM, Carro, LM, de la Rosa Carrillo, D., & Olveira, C. (2014). Abordaje multidimensional de las bronquiectasias por fibrosis no quística: la puntuación FACED. *Revista respiratoria europea*, 43 (5), 1357-1367. Disponible en: <https://erj.ersjournals.com/content/43/5/1357.short>
- Martínez-García, MA, Oscullo, G., Posadas, T., Zaldivar, E., Villa, C., Dobarganes, Y., ... & de la Rosa, D. (2021). *Pseudomonas aeruginosa* y deterioro de la función pulmonar en pacientes con bronquiectasias. *Microbiología clínica e infección*, 27 (3), 428-434. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1198743X20302123>
- Martínez-García, MA, Soler-Cataluña, JJ, Perpiñá-Tordera, M., Román-Sánchez, P., y Soriano, J. (2007). Factores asociados con el deterioro de la función pulmonar en pacientes adultos con bronquiectasias estables por fibrosis no quística. *Pecho*, 132 (5), 1565-1572. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0012369215512725>
- Marvig, R. L., Sommer, L. M., Molin, S., y Johansen, H. K. (2017). Convergent evolution and adaptation of *Pseudomonas aeruginosa* within patients with cystic fibrosis. *Nature genetics*, 47(1), 57-64. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/ng.3148?report=reader>
- Mayer-Hamblett, N., Kloster, M., Rosenfeld, M., Gibson, RL, Retsch-Bogart, GZ, Emerson, J., ... y Ramsey, BW (2017). Impacto de la erradicación sostenida de la nueva infección por *Pseudomonas aeruginosa* en los resultados a largo plazo de la fibrosis quística. *Enfermedades infecciosas clínicas* 61 (5), 707-715. Disponible en: <https://academic.oup.com/cid/article/61/5/707/304077?login=true>
- Mayer-Hamblett, N., Rosenfeld, M., Gibson, RL, Ramsey, BW, Kulasekara, HD, Retsch-Bogart, GZ, ... y Hoffman, LR (2014). Los fenotipos in vitro de *Pseudomonas aeruginosa* distinguen las etapas y los resultados de la infección por fibrosis quística. *Revista estadounidense de medicina respiratoria y de cuidados críticos*, 190 (3), 289-297. Disponible en: <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.201404-0681OC>
- Maselli, JH, Sontag, MK, Norris, JM, MacKenzie, T., Wagener, JS y Accurso, FJ (2003). Factores de riesgo para la adquisición inicial de *Pseudo-*

- monas aeruginosa en niños con fibrosis quística identificados mediante cribado neonatal. *Neumología pediátrica*, 35 (4), 257-262. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ppul.10230>
- McDonnell, MJ, Jary, HR, Perry, A., MacFarlane, JG, Hester, KL, Small, T., ... y De Soyza, A. (2015). Bronquiectasia sin fibrosis quística: un estudio de cohorte observacional retrospectivo longitudinal de la persistencia y resistencia de *Pseudomonas*. *Medicina respiratoria*, 109 (6), 716-726. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0954611114002844>
- Molina, B. M., Martínez, F. C., Vera, A. J. I., y Payá, J. M. (2018). Intervenciones terapéuticas para mejorar la calidad de vida en fibrosis quística: Revisión bibliográfica. In *Avances de Investigación en Salud a lo largo del Ciclo Vital: Volumen II* (pp. 71-76). Asociación Universitaria de Educación y Psicología (ASUNIVEP) Disponible en: <https://www.formacionasunivep.com/Vcice/files/libro%20avances%20de%20investigacion.pdf#page=71>
- Mott, L. S., Park, J., Murray, C. P., Gangell, C. L., de Klerk, N. H., Robinson, P. J., ... & Stick, S. M. (2012). Progression of early structural lung disease in young children with cystic fibrosis assessed using CT. *Thorax*, 67(6), 509-516. Disponible en: <https://thorax.bmj.com/content/67/6/509.short>
- Murray, P. R., Rosenthal, K. S., y Pfaller, M. A. (2017). *Microbiología médica*. Elsevier Health Sciences. Disponible en: [https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=GOaVDgAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=MURRAY++Microbiolog%C3%ADa+m%C3%A9dica.+Elsevier,+2009&ots=hRk\\_MMKVmI&sig=hlJCh4O8OjL4yd3-MICa-b18xazw#v=onepage&q=MURRAY%20%20Microbiolog%C3%ADa%20m%C3%A9dica.%20Elsevier%2C%202009&f=false](https://books.google.es/books?hl=es&lr=&id=GOaVDgAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP1&dq=MURRAY++Microbiolog%C3%ADa+m%C3%A9dica.+Elsevier,+2009&ots=hRk_MMKVmI&sig=hlJCh4O8OjL4yd3-MICa-b18xazw#v=onepage&q=MURRAY%20%20Microbiolog%C3%ADa%20m%C3%A9dica.%20Elsevier%2C%202009&f=false)
- Mursaloglu, H. H., Akin, C., Yegit, C. Y., Ergenekon, A., Uzunoglu, B., Tastan, G., ... & Karadag, B. (2021). Comparison of Intravenous and Non-Intravenous Antibiotic Regimens in Eradication of *P. aeruginosa* and MRSA in Cystic Fibrosis. Disponible en: <https://www.authorea.com/doi/full/10.22541/au.162030355.59876107>
- Nixon, GM, Armstrong, DS, Carzino, R., Carlin, JB, Olinsky, A., Robertson, CF y Grimwood, K. (2017). Resultado clínico después de la infección temprana por *Pseudomonas aeruginosa* en la fibrosis quística. *Revista de pediatría*, 138 (5), 699-704. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022347601521125>
- Navarro, J., Rainisio, M., Harms, HK, Hodson, ME, Koch, C., Mastella, G., ... y McKenzie, SG (2001). Factores asociados con una función pulmonar deficiente: análisis transversal de datos del ERCF. *Revista respiratoria europea*, 18 (2), 298-305. Disponible en: <https://erj.ersjournals.com/content/18/2/298.short>
- Olveira, C., Padilla, A., Martínez-García, M. Á., De la Rosa, D., Girón, RM, Vendrell, M., ... & de Gracia, J. (2017). Etiología de las bronquiectasias en una cohorte de 2047 pacientes. Análisis del registro histórico español de bronquiectasias. *Archivos de Bronconeumología* (edición inglesa), 53 (7), 366-374. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S157921291730174X>
- Proctor, C. R., McCarron, P. A., y Ternan, N. G. (2020). Furanone quorum-sensing inhibitors with potential as novel therapeutics against *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of medical microbiology*, 69(2), 195-206. Disponible en: <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jmm/10.1099/jmm.0.001144>
- Pillarsetti, N., Williamson, E., Linnane, B., Skoric, B., Robertson, C. F., Robinson, P., ... & Australian Respiratory Early Surveillance Team for Cystic Fibrosis (AREST CF)\*. (2011). Infection, inflammation, and lung function decline in infants with cystic fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 184(1), 75-81. Disponible en: <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.201011-1892OC>
- Queenan, A.M y Bush, K. (2017) Carbapenemasas: las beta-lactamasas versátiles. *Clin Microbiol Rev*, v. 20, no. 3, pág. 440-58. Disponible en: <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/CMR.00001-07>
- Quality of Life in Adults With Cystic Fibrosis. *Chest* 2013, 144, 981–989. Somayaji, R., Lam, JC, Surette, MG, Waddell, B., Rabin, HR, Sibley, CD, ... y Parkins, MD (2017). Resultados clínicos a largo plazo de la infección por *Pseudomonas aeruginosa* 'Prairie Epidemic Strain' en adultos con fibrosis quística. *Tórax*, 72 (4), 333-339. Disponible en: [https://thorax.bmj.com/content/72/4/333?paper-toc=&utm\\_source=TrendMD&utm\\_medium=cp-c&utm\\_campaign=Thorax\\_TrendMD-0](https://thorax.bmj.com/content/72/4/333?paper-toc=&utm_source=TrendMD&utm_medium=cp-c&utm_campaign=Thorax_TrendMD-0)
- Ramsey, K. A., Ranganathan, S., Park, J., Skoric,

- B., Adams, A. M., Simpson, S. J., ... & Hall, G. L. (2014). Early respiratory infection is associated with reduced spirometry in children with cystic fibrosis. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 190(10), 1111-1116. Disponible en: <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.201407-1277OC>
- Restrepo-Gualteros, S. M., Navarro, S. M., Muñoz, A. M., y Quevedo, J. P. (2016). Complicaciones pulmonares en fibrosis quística. *Repertorio de Medicina y Cirugía*, 25(1), 22-32. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0121737216000182>
- Santos, I. C. D. O. (2016). Estudio evolutivo da diversidade genética e resistência aos antimicrobianos em *Pseudomonas aeruginosa* ao longo de 21 anos (1995-2015) no Rio de Janeiro (Doctoral dissertation). Disponible en: [https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/23791/2/ivson\\_santos\\_ioc\\_mest\\_2016.pdf](https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/23791/2/ivson_santos_ioc_mest_2016.pdf)
- Stylemans, D., Verbanck, S., Vincken, S., Vincken, W., De Wachter, E. y Vanderhelst, E. (2019). Patrones de función pulmonar y su asociación con el genotipo y fenotipo en pacientes adultos con fibrosis quística. *Acta Clinica Belgica*, 74 (6), 386-392. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17843286.2018.1533716>
- Somayaji, R., Lam, JC, Surette, MG, Waddell, B., Rabin, HR, Sibley, CD, ... y Parkins, MD (2017). Resultados clínicos a largo plazo de la infección por *Pseudomonas aeruginosa* 'Prairie Epidemic Strain' en adultos con fibrosis quística. *Tórax*, 72 (4), 333-339. Disponible en: [https://thorax.bmj.com/content/72/4/333?paper=1&utm\\_source=TrendMD&utm\\_medium=cpc&utm\\_campaign=Thorax\\_TrendMD-0](https://thorax.bmj.com/content/72/4/333?paper=1&utm_source=TrendMD&utm_medium=cpc&utm_campaign=Thorax_TrendMD-0)
- Stylemans, D., Verbanck, S., Vincken, S., Vincken, W., De Wachter, E. y Vanderhelst, E. (2019). Patrones de función pulmonar y su asociación con el genotipo y fenotipo en pacientes adultos con fibrosis quística. *Acta Clinica Belgica*. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17843286.2018.1533716>
- Taccetti, G., Denton, M., Hayes, K., Bilton, D., Campana, S., Dolce, D., ... y Sermet-Gaudelus, I. (2020). Una revisión crítica de las definiciones utilizadas para describir el estado microbiológico de *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística para su aplicación en ensayos clínicos. *Revista de fibrosis quística*, 19 (1), 52-67. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1569199319308677>
- Tramper-Stranders, G.A.; Van Der Ent, C.K.; Wolfs, T.F.W.; Kimpen, J.L.L.; Fleer, A.; Johansen, U.; Johansen, H.K.; Høiby, N.; Tramper-Stranders, G.A. (2008). *Pseudomonas aeruginosa* diversity in distinct paediatric patient groups. *Clin. Microbiol. Infect.*, 14, 935–941.
- Klockgether, J., y Tümmler, B. (2017). Recent advances in understanding *Pseudomonas aeruginosa* as a pathogen. *F1000Research*, 6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5538032/>
- Sautter, R., Ramos, D., Schneper, L., Ciofu, O., Wassermann, T., Koh, CL, ... y Mathee, K. (2017). Un ataque complejo de niveles múltiples sobre la expresión de AlgT / U de *Pseudomonas aeruginosa* y la actividad de AlgT / U da como resultado la pérdida de producción de alginato. *Gene*, 498 (2), 242-253. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378111911006615>
- Sawicki, G. S., Signorovitch, J. E., Zhang, J., Latremouille-Viau, D., von Wartburg, M., Wu, E. Q., & Shi, L. (2012). Reduced mortality in cystic fibrosis patients treated with tobramycin inhalation solution. *Pediatric pulmonology*, 47(1), 44-52. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ppul.21521>
- Rac, H., Stover, K. R., Wagner, J. L., King, S. T., Warnock, H. D., y Barber, K. E. (2017). Time-kill analysis of ceftolozane/tazobactam efficacy against mucoid *Pseudomonas aeruginosa* strains from cystic fibrosis patients. *Infectious diseases and therapy*, 6(4), 507-513. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40121-017-0176-8>
- Ren, CL, Rosenfeld, M., Mayer, OH, Davis, SD, Kloster, M., Castile, RG, ... y Kerby, GS (2012). Análisis de las asociaciones entre la función pulmonar y las características clínicas en niños en edad preescolar con fibrosis quística. *Neumología pediátrica*, 47 (6), 574-581. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ppul.21590>
- Robinson, T. E., Leung, A. N., Chen, X., Moss, R. B., & Emond, M. J. (2009). Cystic fibrosis HRCT scores correlate strongly with *Pseudomonas* infection. *Pediatric pulmonology*, 44(11), 1107-1117. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ppul.21107>



- Rosenfeld, M. ; Emerson, J. ; Mn, S.M. ; Joubran, K. ; Retsch-Bogart, G. ; Gra, G.R. ; Gutiérrez, H.H. ; Kanga, J.F. ; Lahiri, T. ; Noyes, B, (2010) Características basales y factores asociados con el estado nutricional y pulmonar en el momento de la inscripción en la cohorte observacional EPIC de fibrosis quística. *Pediatr. Pulmonol*, 45, 934–944.
- Tobares, R. A. (2017). Bases moleculares e implicancia de la hipermutabilidad en la conversión y reversión a fenotipos adaptados al biofilm en *Pseudomonas aeruginosa*. Disponible en: <https://rdu.unc.edu.ar/handle/11086/18525>
- Reynolds, D., y Kollef, M. (2021). The Epidemiology and Pathogenesis and Treatment of *Pseudomonas aeruginosa* Infections: An Update. *Drugs*, 1-15. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40265-021-01635-6>
- Sautter, R., Ramos, D., Schneper, L., Ciofu, O., Wassermann, T., Koh, C. L., ... y Mathee, K. (2012). Un ataque complejo de niveles múltiples sobre la expresión de algT / U de *Pseudomonas aeruginosa* y la actividad de algT / U da como resultado la pérdida de producción de alginato. *Gene*, 498 (2), 242-253.
- Pamukcu, A., Bush, A. y Buchdahl, R. (1995). Efectos de la colonización por *Pseudomonas aeruginosa* sobre la función pulmonar y las variables antropométricas en niños con fibrosis quística. *Neumología pediátrica*, 19 (1), 10-15. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ppul.1950190103>
- Taccetti, G., Campana, S., Festini, F., Mascherini, M., & Döring, G. (2005). Early eradication therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *European Respiratory Journal*, 26(3), 458-461. Disponible en: <https://erj.ersjournals.com/content/26/3/458.short>
- Vásquez, C., Jurado, J., Rincón, L., Lung, N., y Ovalle, A. (2020). Evolución del estado nutricional y de la función pulmonar en una cohorte de pacientes con fibrosis quística seguidos en un centro de atención integral. *Neumología Pediátrica*, 15(4), 484-490. Disponible en: <https://neumologia-pediatrica.cl/index.php/NP/article/view/124/118>
- West, S. E., Zeng, L., Lee, B. L., Kosorok, M. R., Laxova, A., Rock, M. J., ... & Farrell, P. M. (2002). Respiratory infections with *Pseudomonas aeruginosa* in children with cystic fibrosis: early detection by serology and assessment of risk factors. *Jama*, 287(22), 2958-2967. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/195010>
- Zemanick, ET, Wagner, BD, Robertson, CE, Ahrens, RC, Chmiel, JF, Clancy, JP, ... y Harris, JK (2017). Microbiota de las vías respiratorias a lo largo de la edad y el espectro de enfermedades en la fibrosis quística. *Revista respiratoria europea*, 50 (5). Disponible en: <https://erj.ersjournals.com/content/50/5/1700832.short>
- Zemanick, ET, Harris, JK, Wagner, BD, Robertson, CE, Sagel, SD, Stevens, MJ, ... y Laguna, TA (2013). Inflamación y microbiota de las vías respiratorias durante las exacerbaciones pulmonares de la fibrosis quística. *PloS uno*, 8 (4), e62917. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0062917>
- Zemanick, E. T., Emerson, J., Thompson, V., McNamara, S., Morgan, W., Gibson, R. L., ... & EPIC Study Group. (2015). Clinical outcomes after initial *Pseudomonas* acquisition in cystic fibrosis. *Pediatric pulmonology*, 50(1), 42-48. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ppul.23036>
- Zhang, Y., Sass, A., Van Acker, H., Wille, J., Verhasselt, B., Van Nieuwerburgh, F., ... y Coenye, T. (2018). La cumarina reduce la virulencia y la formación de biopelículas en *Pseudomonas aeruginosa* al afectar la detección de quórum, la secreción de tipo III y los niveles de c-di-GMP. *Frontiers in Microbiology*, 9, 1952. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2018.01952/full>