

Revisión

Agentes bacterianos pulmonares y terapia antibiótica en pacientes con fibrosis quística: guía para el personal sanitario

Henrique Douglas M Coutinho^{1*}, Vivyanne S Falcão-Silva², Gregório Fernandes Gonçalves²

¹Laboratorio de Investigación de Productos Naturales, Departamento de Ciencias Físicas y Biológicas, Centro de Ciencias Biológicas y de la Salud, Universidad Regional de Cariri, Crato (CE), Brasil. *E-mail: hdmcoutinho@gmail.com

²Laboratorio de Genética de Microorganismos, Departamento de Biología Molecular, Centro de Ciencias Exactas de la Naturaleza, Universidad Federal de Paraíba, João Pessoa (PB), Brasil

Artículo Publicado en [International Archives of Medicine](#) 2008, 1:24 DOI: 10.1186/1755-7682-1-24

Versión en inglés disponible en: <http://www.intarchmed.com/content/1/1/24>

La fibrosis quística es la enfermedad genética más común y mejor conocida. Conlleva un defecto del transporte transepitelial de cloro debido a mutaciones en el gen CF del cromosoma 7, que codifica para la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR, por sus siglas en inglés). Los síntomas más graves se observan en los pulmones, aumentando el riesgo de infección bacteriana. El objetivo de esta revisión es describir los agentes patógenos bacterianos que colonizan a los pacientes con fibrosis quística. Para llevarlo a cabo, se realizó una revisión sistemática utilizando bases de datos internacionales que contienen bibliografía, tales como SCIELO, HIGHWIRE, PUBMED, SCIRUS y LILACS, de modo que se pueda ofrecer una evaluación útil y práctica para concienciar al personal sanitario sobre tales microorganismos. Hoy en día, los bacilos *B. cepacia*, *P. aeruginosa* y *S. aureus* se consideran los agentes infecciosos más prevalentes en los pacientes con fibrosis quística. No obstante, el personal sanitario ha de estar alerta ante nuevos agentes infecciosos emergentes en estos pacientes, ya que pueden constituir un serio problema en el futuro. De esta manera, los agentes patógenos aquí descritos han de señalarse como representativos de riesgo en los pacientes con fibrosis quística, y los centros sanitarios a nivel mundial deben estar preparados para detectar y combatir tales bacterias.

■ La fibrosis quística (CF, por sus siglas en inglés) es la enfermedad congénita de transmisión autosómica más común en Norteamérica afectando a 1:2000 individuos caucásicos [1]. La enfermedad se genera debido a mutaciones que afectan la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR), y se caracteriza por una disfunción pulmonar crónica, insuficiencia pancreática y altos niveles de cloruro en el sudor. Los altos niveles de mortalidad son evidentes cuando tanto el bazo como los pulmones están afectados, si bien también puede afectar a órganos adicionales. Los enfermos fallecen por bronquiectasia progresiva e insuficiencia respiratoria crónica [2, 3]. La enfermedad afecta a personas sin distinción de edad o sexo y puede ser asintomática en un gran número de casos

[3]. El fallo de los mecanismos de defensa innatos y la falta de despeje mucociliar en las vías respiratorias estimulan infecciones bacterianas primarias y recurrentes, la obstrucción de las vías respiratorias, inflamación y las infecciones bacterianas crónicas [4,5].

Durante la primera década de vida de los pacientes con CF, *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae* son las bacterias más comunes aisladas del esputo, pero en la segunda y tercera década de vida, la bacteria más prevalente es *Pseudomonas aeruginosa*. En Alemania y durante un período de 12 meses, los análisis del esputo de pacientes con CF mostraron la presencia de *P. aeruginosa* en el 50% de los casos, *S. aureus* en el 63,3%,

Haemophilus influenzae en el 16,6%, *Stenotrophomonas maltophilia* en el 15 % y de micobacterias no tuberculosas (MNT) en un 13,3% [6].

Debido a la sucesión de población bacteriana en los pacientes con CF y debido a la importancia de tales patógenos en el pronóstico, el objetivo del presente estudio es evaluar e identificar agentes patógenos, tanto conocidos como nuevos, que se asocian con los problemas pulmonares y la fibrosis quística. Para tal objetivo, se llevó a cabo una revisión sistemática utilizando bases de datos bibliográficas internacionales, tales como SCIELO, HIGHWIRE, PUBMED, SCIRUS y LILACS. Se realizó una búsqueda retrospectiva entre los años 1990 a 2007 utilizando los términos de búsqueda "fibrosis quística", "infección" y "terapia antibiótica". Se seleccionaron todos los artículos sobre este tema y que informaban sobre los agentes patógenos bacterianos asociados con los pacientes con CF, pero únicamente los artículos que describían a los agentes patógenos y la terapia antibiótica se utilizaron.

Agentes patógenos bacterianos asociados con riesgo pulmonar

Agentes patógenos comúnmente identificados

Mycobacterium sp

Las micobacterias no tuberculosas (MNTB) son un grupo de microorganismos muy comunes en las enfermedades pulmonares crónicas. El aumento de la expectativa de vida de los pacientes con CF también ha incrementado la prevalencia de *micobacterias* en la población con CF [7]. El impacto clínico de tales microorganismos en los pacientes con CF no está claro, ya que Oliver *et al.* [8] constataron que los pacientes con CF infectados con MNT y bajo observación durante 15 meses no mostraban un declive en la función respiratoria. Estos microorganismos fueron aislados en pacientes mayores, todos ellos mostrando una función respiratoria perfecta, y se asociaban con una alta frecuencia de *S. aureus* y con una menor de *P. aeruginosa* en relación a pacientes con MNT. Este descubrimiento hace plantearse que la presencia de esta bacteria pueda considerarse un signo pronóstico favorable [9].

Los MNT más comunes que afectan a los pacientes con CF son *Mycobacterium abscessus*, *Mycobacterium avium*, y *Mycobacterium intracellulare* [6]. No obstante, Sermet-Gaudelus *et al.* [10] identifican otros MNT en pacientes con CF, incluidos *M. fortuitum*, *M. goodnae* y *M. kansasii*. Hoy en día, el MNT más probablemente asociado con CF es *Mycobacterium abscessus* [11]. La identificación de las diferentes especies de MNT es fundamental y requiere técnicas genéticas [12]. El tratamiento depende de las especies micobacterianas. Para *M. Avium*, la terapia combinada de rifampicina, claritromicina y etambutol debe extenderse durante 12 meses tras la negativización. La infección con *M. abscessus* es particularmente resistente al tratamiento terapéutico. Normalmente, se prescribe imipenem por vía intravenosa durante un mes, o cefoxitina, además de amikacina, seguida de claritromicina y etambutol por vía oral por al menos 12 meses después de la negativización. Si existieran lesiones locales, la intervención quirúrgica es una de las opciones [12].

Staphylococcus aureus

En la mayor parte de los casos, este es el primer patógeno que infecta y coloniza las vías respiratorias de los pacientes con CF, por lo que es el agente más común [13]. El *Staphylococcus aureus*

es prevalente en los niños y puede ocasionar lesiones epiteliales, abriendo el paso a la adherencia de otros patógenos tales como *Pseudomonas aeruginosa* [14]. Sin embargo, algunos estudios posteriores indican que *S. aureus* es un patógeno coinfeccioso asociado con *P. aeruginosa*. Juntos, los procesos inflamatorios son más intensos debido al efecto aditivo de estos dos patógenos [15]. Antes del uso de antibióticos para el tratamiento de infecciones, *S. aureus* era el agente causante de algunos de los fallecimientos infantiles en pacientes con CF. Hoy en día, el riesgo no es tan grave, si bien a los pacientes con CF a los que no se les administra la terapia antibiótica correcta muestran una prevalencia más elevada de *S. aureus* en el epitelio nasal en comparación con los pacientes que han recibido tratamiento [16]. Con respecto a la prevalencia de este patógeno, la misma cepa del *S. aureus* permanece en el paciente durante 1-2 años [17].

El *S. aureus* resistente a la meticilina (SRAM) se ha convertido en un notable patógeno nosocomial con un aumento progresivo de prevalencia también en la población con CF. Inicialmente, la adquisición de SRAM se observaba sólo en los adultos [18]. En Europa, la propagación de SRAM varía ampliamente según los centros sanitarios, desde un 5% a un 14% [19]. SRAM es un patógeno notable en el ambiente sanitario, y genera infecciones graves que normalmente son muy resistentes a gran variedad de antibióticos. Además, el aumento de la frecuencia de estos organismos en la comunidad, especialmente si acarrear factores virulentos, como el marcador virulento *pvl*, es un tema de gran preocupación [20, 21].

Las pequeñas variantes colonizadoras (SCV, por sus siglas en inglés) de *S. Aureus* constituyen una población bacteriana con caracteres fenotípicos distintivos de las poblaciones *S. aureus* en los pacientes con CF [22]. Estas poblaciones están involucradas en la colonización de pacientes de edad más avanzada [23] pero Sadowska *et al.* [24] aíslan tales cepas de los niños entre 1,5 y 9 años con una prevalencia de respuesta vírica sostenida (SVR, por sus siglas en inglés) del 31,7%.

Pseudomonas aeruginosa

La *P. aeruginosa* es un bacilo Gram negativo, oxidasa positivo y móvil [25]. Vonberg & Gastmeier [26] indican que esta bacteria coloniza a pacientes con CF en más del 50% de los casos. Esta bacteria forma parte de la población microbiana normal en el tracto respiratorio, donde es un patógeno oportunista en los pacientes con CF. Es más prevalente en los pacientes adultos con CF, puesto que la infección se ha evidenciado en el 20% de pacientes con CF entre 0-2 años, comparado con el 81% de los grupos de adultos (> de 18 años) [27]. Aaron *et al.* [28] mantienen que todos los pacientes con CF con infecciones crónicas y mayores de 16 años están infectados con *P. aeruginosa*, y Burns *et al.* [29] observan que el 97.5% de los niños tienen *P. aeruginosa*. La capacidad de esta bacteria para desarrollar biofilme es una característica que le permite sobrevivir períodos muy prolongados en los pulmones de los pacientes con CF [30].

Cuando está aislado, es posible diferenciar el bacilo *Pseudomonas aeruginosa* gracias a sus morfotipos, incluido el mucoide, el no mucoide y los del biofilme, que varían sus formas de susceptibilidad a los antibióticos. Tal diferenciación genera diversos problemas en el seguimiento médico, debido a que es necesario primero identificar el morfotipo para elegir la estrategia del tratamiento [31,32].

Burkholderia ssp

El complejo *Burkholderia cepacia* (BCC, por sus siglas en inglés) es Gram-negativo, aeróbico, mesofílico y quimio-orgánico [33]. Se trata de un complejo bacteriano con nueve especies genotípicas (genomovares) [34,35]: Genomovar I (*B. cepacia*), II (*B. multivorans*), III (*B. cenocepacia*), IV (*B. stabilis*), V (*B. vietnamiensis*), VI (*B. dolosa*), VII (*B. ambifaria*), VIII (*B. anthina*), IX (*B. pyrrocinia*) [35,36].

Los pacientes infectados con CF muestran altos niveles de BCC en el fluido salival, indicando la posibilidad de transmisión indirecta mediante contacto bucal y sexual [36], pero los índices de transmisión, el pronóstico y la mortalidad son distintivamente característicos de cada genomovar, al igual que lo son las estrategias para el tratamiento [33,37]. Debido a las dificultades en el cultivo e identificación de los genomovares, se trata de uno de los patógenos bacterianos oportunistas más notables en los pacientes con CF [38,39]. En los pacientes con CF también se han detectado otras bacterias del mismo género *Burkholderia*, tales como *Burkholderia gladioli* y *Burkholderia pseudomallei*, aunque difieren del complejo *Burkholderia cepacia* [40-42]. Los miembros del complejo *B. cepacia* son muy resistentes a la terapia con antibióticos porque su genoma es muy plástico y sufre diversas mutaciones al adaptarse, obstaculizando de manera seria el tratamiento. Su resistencia se debe principalmente a la producción de enzimas con capacidad para inactivar las sustancias que se utilizan en el tratamiento [43]. Por este motivo, la precisión y la detención rápida de la *Burkholderia ssp* es esencial para evaluar el riesgo, el pronóstico y la epidemiología de la fibrosis quística [35].

Agentes patógenos menos conocidos

Achromobacter xylooxidans

Esta bacteria es un bacilo Gram-negativo, anaeróbico, móvil, oxidasa y catalasa positivo y no fermentador de lactosa. Normalmente se distribuye por vía aérea, pero puede también ser un patógeno humano generador de bacteriemia, meningitis y neumonía [44]. Se trata de un patógeno con una incidencia creciente en los pacientes con CF, y tiene un índice de coinfección alto con la *P. aeruginosa* [45,46].

Inquilinus limosus

En 2002, Coenye *et al.* [47] aislaron 8 cepas de las secreciones en las vías respiratorias en pacientes con CF en los Estados Unidos. Se identificaron como un nuevo género llamado *Inquilinus*, perteneciente a la α -proteobacteria y más tarde conocido como *I. limosus*. Se trata de una bacteria mesofílica, Gram-negativa y que no forma esporas. Debido a su reciente caracterización, tenemos poco conocimiento de su hábitat natural, su prevalencia y patogenicidad, pero se han identificado pacientes con CF que están infectados con esta bacteria en centros hospitalarios en Francia, España y Alemania [48,49].

Ralstonia sp

Se trata de un bacilo Gram-negativo, no fermentador. Se conoce poco sobre su ocurrencia natural y la patogenicidad de la bacteria originada del género *Ralstonia*, principalmente debido a las dificultades para identificarla, pues frecuentemente se confunde e identifica como *P. fluorescens* o un miembro del complejo *Burkholderia cepacia* [50,54].

Los informes indican una prevalencia baja de patógenos derivados de este género en los pacientes con CF, pero Coenye *et al.* [52]

mostraron la permanencia durante más de 20 meses del mismo en el esputo de pacientes con CF.

Pandoraea apista

Es una bacteria Gram-negativa y no fermentadora que con el paso del tiempo ha demostrado un aumento en la frecuencia de aislamiento entre los pacientes con CF, y representa un posible patógeno emergente en tales pacientes [55,56]. Atkinson *et al.* [57] analizaron los cultivos del esputo de 2 pacientes adultos con CF (de 30 y 36 años respectivamente), y encontraron que ambos estaban colonizados por esta bacteria y coinfectados con *P. aeruginosa*. Tal descubrimiento tiene una importancia notable debido al hecho de que estos pacientes han sido infectados primero con *P. aeruginosa*, lo que indica que tal patógeno puede actuar como un punto de partida para las infecciones con *P. apista*.

Streptococcus pneumoniae

Este microorganismo se considera un patógeno transiente en los pacientes con CF [58], y se presenta en su mayor parte aislado en los pacientes jóvenes con la misma enfermedad [59]. La incidencia en los pacientes con CF de doce o menos años es de 5,5%, pero en los niños sin dicha enfermedad, la frecuencia es de un 50% [60].

Stenotrophomonas maltophilia

Es un bacilo Gram-negativo, no fermentador que frecuentemente se aísla de los centros hospitalarios [61,62]. El *S. maltophilia* es un patógeno en los pacientes con CF con una incidencia muy constante [63]. Goss *et al.* [62] observan que los pacientes con *S. maltophilia* son más adultos, y presentan un índice elevado de coinfección previa con *P. aeruginosa* y *B. cepacia*, pero la prevalencia de este patógeno en los pacientes con CF ha aumentado en los últimos años [64].

Haemophilus influenzae

Normalmente, esta bacteria infecta a pacientes jóvenes que sufren de CF. En Brasil, 20,4% de los niños con CF entre las edades de 6 y 12 años están infectados con *H. influenzae* [65]. La bacteria sufre hipermutaciones, que se pueden relacionar con su resistencia a los antibióticos. Tal hecho dificulta más el tratamiento [66].

Bordetella bronchiseptica

Es un cocobacilo Gram-negativo, que no forma esporas, estrictamente anaeróbico, y catalasa y coagulasa positivo [67]. Esta bacteria forma parte de las microbiotas de la parte superior del tracto respiratorio de muchos animales [68]. Magalhães *et al.* [67] observaron su presencia en un paciente con CF de 27 años, y lo asocian con *S. aureus*, que puede ser un posible agente zoonótico que agrava la situación de los pacientes con CF.

Tratamiento

La fibrosis quística se caracteriza por una infección pulmonar crónica con una exacerbación aguda pulmonar (APEs, por sus siglas en inglés), y la terapia antibiótica resulta necesaria para combatir las infecciones oportunistas [69].

Las investigaciones indican que la presencia de *P. aeruginosa* mucóide constituye el factor de riesgo más importante para la deterioración pulmonar [70,71]. Por este motivo, varios estudios que sugieren métodos para controlar la descolonización de los patógenos en los pacientes con CF utilizan *P. aeruginosa* como un marcador microbiano.

La gentamicina y la tobramicina se consideran los antibióticos estándar para el tratamiento de los pacientes con CF infectados con *Pseudomonas aeruginosa*. Mulheran *et al.* [72] señalan que los pacientes pediátricos y los pacientes adultos utilizan frecuentemente gentamicina y tobramicina respectivamente. No obstante, los autores señalan el aumento de riesgo cóleotóxico asociado con la gentamicina. La tobramicina puede ser más o menos eficiente según la administración y dosis que se prescriban [73]. Cuando este medicamento se utilizó en una fórmula liposomal y se administró como un aerosol, aumentaron su biodisponibilidad y efectividad en el tejido pulmonar [74,75].

Los experimentos con animales han mostrado un aumento de la concentración de amikacina en el pulmón frente a la *Pseudomonas aeruginosa*, en aquellos casos en que la medicación se administra mediante un nebulizador ultrasónico o por vía intravenosa. Sin embargo, los niveles decrecen después de la segunda administración [76].

Las combinaciones de antibióticos para combatir la *P. Aeruginosa*, tales como polimisininas combinadas con un β -lactámico resultan terapias antipseudomonales efectivas, tal y como demuestran las investigaciones de Dong & Chung-Dar [77].

La azitromicina muestra resultados terapéuticos interesantes en el tratamiento de los pacientes con CF infectados con *P. aeruginosa*. Wagner *et al.* [78] señalan que la azitromicina inhibe el 80% de la síntesis proteica en la *P. aeruginosa* PA01, lo que afecta el crecimiento bacteriano y la expresión/exportación de productos que estimulan el sistema inmunológico, tales como la piocianina.

Otro aspecto a considerar es el objetivo del tratamiento de la infección con *P. aeruginosa*: ¿su erradicación total, mediante el uso de altas dosis de antibióticos con síntomas adversos, o el control de la infección, con un riesgo elevado de que se desarrolle resistencia a la misma? Hace unos años, la erradicación de la infección crónica con *P. aeruginosa* se consideraba una imposibilidad [79], pero Ho *et al.* [80] e Pitt *et al.* [81] muestran que las nuevas poblaciones de *P. aeruginosa* (tras la erradicación) difieren de las primeras y son más sensibles a los antibióticos. Señalan que, con el tiempo, la persistencia de poblaciones de *P. aeruginosa* en las vías respiratorias aumentan la resistencia a los antibióticos debido a la exposición prolongada a los mismos, como en el caso de que se intente controlar la infección. Esto indica que la erradicación es la estrategia más atractiva.

Para otros microorganismos, tales como *B. Cepacia*, que normalmente son resistentes a varios medicamentos antimicrobianos utilizados por los pacientes con CF, el mejor tratamiento resulta ser la combinación de medicamentos. La combinación de dos antibióticos de diferentes clases, tales como meropenem-minociclina, meropenem-amikacina y meropenem-ceftazidima, o tres antibióticos diferentes, tales como la tobramicina, meropenem y un antibiótico adicional son más efectivos que el uso exclusivo de cualquier antibiótico [78]. Dong *et al.* [77] observan resultados similares contra la *P. aeruginosa*, demostrando que el mejor tratamiento es la combinación de meropenem/tobramicina o ceftazidima/tobramicina.

No obstante, se necesitan nuevas perspectivas terapéuticas, tales como las propuestas de Zhang *et al.* [82], quienes evaluaron la efectividad in vitro de 150 péptidos antimicrobianos en cepas de *P. aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans* y *S. aureus* resistentes a varios medicamentos. Se

observó una actividad más positiva en los diversos péptidos, comparado con la mayoría de los antibióticos utilizados en la clínica. Etienne *et al.* obtuvieron resultados similares [83], al utilizar defensinas y observaron una reducción drástica en el crecimiento bacteriano. La calidad de vida y la expectativa de vida de los pacientes con CF han mejorado considerablemente como resultado del control ejercido sobre la colonización bacteriana broncopulmonar y sobre las exacerbaciones infecciosas agudas [82-85].

Los informes anteriores indican la necesidad de llevar a cabo más investigaciones sobre el descubrimiento y el diseño racional de los nuevos medicamentos antibacterianos que serán más eficientes a la hora de combatir las infecciones en los pacientes con fibrosis quística. Sin embargo, su uso debe establecerse adecuadamente. Nuestras investigaciones indican que la combinación de 2 o más antibióticos representa una alternativa interesante dentro del tratamiento de CF, sin estar determinada por la colonización de un patógeno bacteriano en particular.

Otro aspecto interesante es la indicación de que los medicamentos aerosolizados y que no inhiben el biofilme pueden controlar y evitar que varios de los agentes patógenos citados en el presente estudio colonicen el tracto respiratorio. Quizá, si se utilizan varias de las propuestas expuestas, podremos maximizar el control de los colonizadores y las infecciones que afectan a los pacientes con CF.

Conclusión

Existen varios factores que determinan la transmisión, tales como el tipo de cepa bacteriana, el estado inmunológico del paciente y la utilización de equipo sanitario contaminado. Por lo tanto, es necesario aislar a todos los pacientes con CF infectados o colonizados por los patógenos mejor conocidos y citados en este estudio, puesto que durante el tratamiento tales pacientes representan una fuente de transmisión nosocomial de los microorganismos a otros pacientes [17,55].

Aunque la epidemiología de los agentes patógenos en los pacientes con CF se ha vuelto más compleja, la expectativa de vida de tales pacientes continúa aumentando. Como resultado, en los diversos centros sanitarios ahora se controla mejor la transmisión de tales patógenos mediante la separación de adultos y de niños que sufren de CF. Además, tal control se facilita mediante la utilización de medidas preventivas básicas (el lavado de manos y el uso de máscaras, guantes y protectores), combinado con las técnicas de desinfección que se apliquen en el hogar o en los centros sanitarios. Tales precauciones ayudan a reducir el impacto de las infecciones en los pacientes con CF. Por otra parte, los programas educativos para apoyar las medidas administrativas, el control de las infecciones nosocomiales y la asistencia al personal sanitario y a las familias de los pacientes con CF, revelan la importancia de las medidas preventivas, que son un instrumento esencial para bloquear la transmisión de los agentes patógenos bacterianos en los pacientes con CF.

Intereses competitivos

Los autores declaran no tener intereses competitivos sobre esta publicación.

Contribuciones

VSFS y GFG contribuyeron a la concepción y el diseño de este artículo, confeccionaron el resumen y llevaron a cabo la investigación bibliográfica así como la preparación del manuscrito. HDMC contribuyó a la concepción y el diseño del artículo, editó y revisó el manuscrito. Todos los autores revisaron el artículo y aprobaron la versión publicada. ■

BIBLIOGRAFIA

- Chu KK, Davidson DJ, Halsey TK, Chung JW, Speert DP: Differential persistence among genotypes of the *Burkholderia cepacia* complex in a murine model of pulmonary infection. *Infect Immun* 2002, 70:2715-2720.
- Goldman L, Bennett JC: CECIL: Textbook of Medicine. 21st edition. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro; 2001.
- Chaparro C, Maurer J, Gutierrez C, Krajden M, Chan C, Winton T, Keshavjee S, Scavuzzo M, Tullis E, Hutcheon M, Kesten S: Infection with *Burkholderia cepacia* in cystic fibrosis: Outcome following lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001, 163:43-48.
- Boucher RC: New concepts of the pathogenesis of cystic fibrosis lung disease. *Eur Respir J* 2004, 23:146-158.
- Accurso FJ: Update in cystic fibrosis 2005. *Am J Respir Crit Care Med* 2006, 173:944-947.
- Valenza G, Tappe D, Turnwald D, Frosch M, König C, Hebestreit H, Abele-Horn M: Prevalence and antimicrobial susceptibility of microorganisms isolated from sputa of patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2008, 7(2):123-127.
- Cullen AR, Cannon CL, Mark EJ, Colin AA: Mycobacterium abscessus Infection in Cystic Fibrosis Colonization or Infection? *Am J Respir Crit Care Med* 2000, 161:641-645.
- Oliver A, Maiz L, Canton R, Escobar H, Baquero F, Gómez-Mampaso E: Nontuberculous mycobacteria in patients with cystic fibrosis. *Clin Infect Dis* 2001, 32:1298-1303.
- Oliver KN, Weber DJ, Wallace RJ, Escobar H, Baquero F, Gómez-Mampaso E: Nontuberculous mycobacteria I: multicenter prevalence study in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003, 167:828-34.
- Sermet-Gaudelus I, Le Bourgeois ML, Pierre-Audigier C, Offredo C, Guillemot D, Halley S, Akoua-Koffi C, Vincent V, Sivadon-Tardy V, Ferroni A, Berche P, Scheinmann P, Lenoir G, Gaillard JL: Mycobacterium abscessus and Children with Cystic Fibrosis. *Emerg Infect Dis* 2003, 9:1587-1591.
- Jönsson BE, Gilljam M, Lindblad A, Ridell M, Wold AE, Welinder-Olsson C: Molecular Epidemiology of Mycobacterium abscessus, with Focus on Cystic Fibrosis. *J Clin Microbiol* 2007, 45:1497-1504.
- Le Bourgeois M, Sermet-Gaudelus I, Catherinot E, Gaillard JL: Mycobactéries atypiques et mucoviscidose. *Archiv Pediatr* 2005, 12(Suppl 2):S117-S121.
- Saiman L, Siegel J: Infection control in Cystic Fibrosis. *Clin Microbiol Rev* 2004, 17:57-71.
- Lyczak JB, Cannon CL, Pier GB: Lung Infections Associated with Cystic Fibrosis. *Clin Microbiol Rev* 2002, 15:94-222.
- Sagel SD, Gibson RL, Emerson J, McNamara S, Burns JL, Wagener JS, Ramsey BW: Impact of *Pseudomonas* and *Staphylococcus* Infection on Inflammation and Clinical Status in Young Children with Cystic Fibrosis. *J Pediatr* in press. doi:10.1016/j.jpeds.2008.08.001.
- Goerke C, Kraning K, Stern M, Döring G, Botzenhart K, Wolz C: Molecular epidemiology of community-acquired *Staphylococcus aureus* in families with and without cystic fibrosis patients. *J Infect Dis* 2000, 181:984-989.
- Branger C, Gardye C, Lambert-Zechovsky N: Persistence of *Staphylococcus aureus* strains among cystic fibrosis patients over extended periods of time. *J Med Microbiol* 1996, 45:294-301.
- Spicuzza L, Sciuto C, Vitaliti G, Di Dio G, Leonardi S, La Rosa M: Emerging pathogens in cystic fibrosis: ten years of follow-up in a cohort of patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* in press. DOI 10.1007/s10096-008-0605-4
- Campana S, Taccetti G, Ravenni N, Masi I, Audino S, Sisi B, Repetto T, Döring G, Martino M: Molecular epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia* complex and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a cystic fibrosis center. *J Cyst Fibros* 2004, 3:159-163.
- Yang JA, Park DW, Sohn JW: Novel PCR-restriction fragment length polymorphism analysis for rapid typing of staphylococcal cassette chromosome mec elements. *J Clin Microbiol* 2006, 44:236-238.
- Tristan A, Bes M, Meugnier H: Global distribution of Pantone-Valentine leukocidin-positive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Emerg Infect Dis* 2007, 13:594-600.
- Kahl B, Herrmann M, Everding AS, Koch HG, Becker K, Harms E, Proctor RA, Peters G: Persistent infection with small colony variant strains of *Staphylococcus aureus* in patients with cystic fibrosis. *J Infect Dis* 1998, 177:1023-1029.
- Vergison A, Denis O, Deplano A, Casimir G, Claeys G, DeBaets F, DeBoeck K, Douat N, Franckx H, Gigi J, Ieven M, Knoop C, Lebeque P, Lebrun F, Malfroot A, Paucquay F, Pierard D, Van Eldere J, Struelens MJ: National survey of molecular epidemiology of *Staphylococcus aureus* colonization in Belgian cystic fibrosis patients. *J Antimicrob Chemother* 2007, 59:893-999.
- Sadowska B, Bonar A, von Eiff C, Proctor RA, Chmiela M, Rudnicka W, Różalska B: Characteristics of *Staphylococcus aureus*, isolated from airways of cystic fibrosis patients, and their small colony variants. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2002, 32:191-197.
- Hart CA, Winstanley C: Persistent and aggressive bacteria in the lungs of cystic fibrosis children. *Br Med Bull* 2002, 61:81-96.
- Vornberg RP, Gastmeier P: Isolation of Infectious Cystic Fibrosis Patients: Results Of A Systematic Review. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2005, 26:401-409.
- Tramper-Stranders GA, Ent CK van der, Sliker MG, Terheggen-Lagro SW, Teding van Berkhout F, Kimpen JL, Wolfs TF: Diagnostic value of serological tests against *Pseudomonas aeruginosa* in a large cystic fibrosis population. *Thorax* 2006, 61:689-693.
- Aaron SD, Kottachchi D, Ferris WJ, Vandemheen KL, St Denis ML, Plouffe A, Doucette SP, Saginur R, Chan FT, Ramotar K: Sputum versus bronchoscopy for diagnosis of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2004, 24:631-637.
- Burns JL, Gibson RL, McNamara S, Yim D, Emerson J, Rosenfeld M, Hiatt P, McCoy K, Castile R, Smith AL, Ramsey BW: Longitudinal assessment of *Pseudomonas aeruginosa* in young children with cystic fibrosis. *J Infect Dis* 2002, 183:444-452.
- Costerton JW: Cystic fibrosis pathogenesis and the role of biofilms in persistent infection. *Trends Microbiol* 2001, 9:50-52.
- Martin DW, Schurr MJ, Mudd MH, Govan JR, Holloway BW, Deretic BW: Mechanism of conversion to mucoid in *Pseudomonas aeruginosa* infecting cystic fibrosis patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993, 90:8377-8381.
- Saiman L, Mehar F, Niu WW, Neu HC, Shaw KJ, Miller G, Prince A: Antibiotic susceptibility of multiply resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolated from patients with cystic fibrosis, including candidates for transplantation. *Clin Infect Dis* 1996, 23:532-537.
- Wallet F, Perez T, Armand S, Wallaert B, Courcol RJ: Pneumonia Due to *Bordetella bronchiseptica* in a Cystic Fibrosis Patient: 16S rRNA Sequencing for Diagnosis Confirmation. *J Clin Microbiol* 2002, 40:2300-2301.

34. Ner Z, Ross LA, Horn MV, Keens TG, MacLaughlin EF, Starnes VA, Woo MS: *Bordetella bronchiseptica* infection in pediatric lung transplant recipients. *Pediatr Transplantation* 2003, 7:413-417.
35. Melo-Coutinho HD: *Burkholderia cepacia* complex: Virulence characteristics, importance and relationship with cystic fibrosis. *Indian J Med Sci* 2007, 61:422-429.
36. LiPuma JJ, Dulaney BJ, McMenamin JD, Whitby PW, Stull TL, Coenye T, Vandamme P: Development of rRNA-based PCR assays for identification of *Burkholderia cepacia* complex isolates recovered from cystic fibrosis patients. *J Clin Microbiol* 1999, 37:3167-3170.
37. Soni R, Marks G, Henry DA, Robinson M, Moriarty C, Parsons S, Taylor P, Mahenthalingam E, Speert DP, Bye PT: Effect of *Burkholderia cepacia* infection in the clinical course of patients with cystic fibrosis: A pilot study in a Sydney clinic. *Respirology* 2002, 7:241-245.
38. Vermis K, Coenye T, Lipuma JJ, Mahenthalingam E, Nelis HJ, Vandamme P: Proposal to accommodate *Burkholderia cepacia* genomovar VI as *Burkholderia dolosa* sp. nov. *Int J Syst Evol Microbiol* 2004, 54:689-691.
39. Mahenthalingam E, Vandamme P, Campbell ME, Henry DA, Gravelle AM, Wong LT, Davidson AG, Wilcox PG, Nakielna B, Speert DP: Infection with *Burkholderia cepacia* complex genomovars in patients with cystic fibrosis: Virulent transmissible strains of genomovar III can replace *Burkholderia multivorans*. *Clin Infect Dis* 2001, 33:1469-1475.
40. Kennedy MP, Coakley RD, Donaldson SH, Aris RM, Hohneker K, Wedd JP, Knowles MR, Gilligan PH, Yankaskas JR: *Burkholderia gladioli*: Five year experience in a cystic fibrosis and lung transplantation center. *J Cyst Fibros* 2007, 6:267-273.
41. O'Carroll M, Kidd T, Coulter C, Smith H, Rose B, Harbour C, Bell S: *Burkholderia pseudomallei*: another emerging pathogen in cystic fibrosis. *Thorax* 2003, 58:1087-1091.
42. Barth AL, Abreu e Silva FA, Hoffmann Vieira M, Zavascki P, Ferreira PAC, Cunha LG Jr.,3, Albano RA, Marques EA: Cystic Fibrosis patient with *Burkholderia pseudomallei* infection acquired in Brazil. *J Clin Microbiol* 2007, 45:4077-4080.
43. Miller MB, Gilligan PH: Laboratory aspects of management of chronic pulmonary infections in patients with cystic fibrosis. *J Clin Microbiol* 2003, 41:4009-4015.
44. Liu L, Coenye T, Burns JL, Whitby PW, Stull TL, LiPuma JJ: Ribosomal DNA-Directed PCR for Identification of *Achromobacter* (*Alcaligenes*) *xylosoxidans* Recovered from Sputum Samples from Cystic Fibrosis Patients. *J Clin Microbiol* 2002, 40:1210-1213.
45. Tan K, Conway SP, Brownlee KG, Etherington C, Peckham DG: *Alcaligenes* infection in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002, 34:101-104.
46. Van Daele S, Verhelst R, Claeys G, Verschraegen G, Franckx H, Van Simaey L, de Ganck C, De Baets F, Vanechoutte M: Shared Genotypes of *Achromobacter xylosoxidans* Strains Isolated from Patients at a Cystic Fibrosis Rehabilitation Center. *J Clin Microbiol* 2005, 43:2998-3002.
47. Coenye T, Goris J, Spilker T, Vandamme P, LiPuma JJ: Characterization of Unusual Bacteria Isolated from Respiratory Secretions of Cystic Fibrosis Patients and Description of *Inquilinus limosus* gen. nov., sp. nov. *J Clin Microbiol* 2002, 40:2062-2069.
48. Chiron R, Marchandin H, Counil F, Jumas-Bilak E, Freydière AM, Bellon G, Husson MO, Turck D, Brémont F, Chabanon G, Segonds C: Clinical and Microbiological Features of *Inquilinus* sp. Isolates from Five Patients with Cystic Fibrosis. *J Clin Microbiol* 2005, 43:3938-3943.
49. Wellinghausen N, Essig A, Sommerburg O: *Inquilinus limosus* in patients with cystic fibrosis, Germany. *Emerg Infect Dis* 2005, 11:3390-3397.
50. Yabuuchi E, Kosako Y, Yano I, Hotta H, Nishiuchi Y: Transfer of two *Burkholderia* and an *Alcaligenes* species to *Ralstonia* gen. nov.: proposal of *Ralstonia pickettii* (*Ralston*, *Palleroni* and *Doudouhoff* 1973) comb. nov., *Ralstonia solanacearum* (*Smith* 1896) comb. nov. and *Ralstonia eutropha* (*Davis* 1969) comb. nov. *Microbiol Immunol* 1995, 39:897-904.
51. Coenye T, Vandamme P, Lipuma JJ: Characterisation of unusual bacteria isolated from CF sputum. *Pediatr Pulmonol* 2001, 22:297.
52. Coenye T, Vandamme P, Lipuma JJ: Infection by *Ralstonia* Species in Cystic Fibrosis Patients: Identification of *R. pickettii* and *R. mannitolilytica* by Polymerase Chain Reaction. *Emerg Infect Dis* 2002, 8:692-696.
53. Burns JL, Emerson J, Stapp JR, Yim DL, Krzewinski J, Loudon L, Ramsey BW, Clausen CR: Microbiology of sputum from patients at cystic fibrosis centers in the United States. *Clin Infect Dis* 1998, 27:158-163.
54. Ferroni A, Sermet-Gaudelus I, Abachin E, Quesne G, Lenoir G, Berche P, Gaillard JL: Use of 16S rRNA gene sequencing for identification of nonfermenting Gram-negative bacilli recovered from patients attending a single cystic fibrosis center. *J Clin Microbiol* 2002, 40:3793-3797.
55. Coenye T, Falsen E, Hoste B, Ohlén M, Goris J, Govan JR, Gillis M, Vandamme P: Description of *Pandoraea* gen. nov. with *Pandoraea apista* sp. nov., *Pandoraea pulmonicola* sp. nov., *Pandoraea pnomenusa* sp. nov., *Pandoraea sputorum* sp. nov., and *Pandoraea norimbergensis* comb. nov. *Int J Syst Evol Microbiol* 2000, 50:887-99.
56. Jorgensen IM, Johansen HK, Frederiksen B, Pressler T, Hansen A, Vandamme P, Høiby N, Koch C: Epidemic spread of *Pandoraea apista*, a new pathogen causing severe lung disease in cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol* 2003, 36:439-446.
57. Atkinson RM, Lipuma JJ, Rosenbluth DB, Dunne WM Jr: Chronic Colonization with *Pandoraea apista* in Cystic Fibrosis Patients Determined by Repetitive-Element-Sequence PCR. *J Clin Microbiol* 2006, 44:833-8336.
58. Renders N, Verbrugh H, van Belkum A: Dynamics of bacterial colonization in the respiratory tract of patients with cystic fibrosis. *Infect Genet Evol* 2001, 1:29-39.
59. del Campo R, Morosini MI, de la Pedrosa EG, Fenoll A, Muñoz-Almagro C, Máiz L, Baquero F, Cantón R: Population Structure, Antimicrobial Resistance, and Mutation Frequencies of *Streptococcus pneumoniae* Isolates from Cystic Fibrosis Patients. *J Clin Microbiol* 2005, 43:2207-2214.
60. Muñoz C, Juncosa T, Gené A, Fortea J, Séculi JL, Latorre C: Microbiological study of the respiratory tract in children with cystic fibrosis. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1996, 14:142-144.
61. Denton M, Kerr KG: Microbiological and clinical aspects of infection associated with *Stenotrophomonas maltophilia*. *Clin Microbiol* 1998, 11:57-80.
62. Goss CH, Otto K, Aitken ML, Rubenfeld GD: Detecting *Stenotrophomonas maltophilia* does not reduce survival of patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002, 166:356-361.
63. Goss CH, Mayer-Hamblett N, Aitken ML, Rubenfeld GD, Ramsey BW: Association between *Stenotrophomonas maltophilia* and lung function in cystic fibrosis. *Thorax* 2004, 59:955-959.
64. Bauernfeind A, Emminger G, Horl G, Ott S, Przyklenk B, Weisslein-Pfister C: Bacteriological effects of anti-*Pseudomonas aeruginosa* chemotherapy in cystic fibrosis. *Infection* 1987, 15:403-406.
65. Peltroche-Llacsahuanga H, Haase G, Kentrup H: Persistent airway colonization with *Alcaligenes xylosoxidans* in two brothers with cystic fibrosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998, 17:132-134.
66. De Baets F, Schelstraete P, Van Daele S, Haerynck F, Vanechoutte M: *Achromobacter xylosoxidans* in cystic fibrosis: Prevalence and clinical relevance. *J Cyst Fibros* 2007, 6:75-78.
67. Magalhães M, Britto MCA, Bezerra PGM, Veras A: Prevalence of potentially pathogenic bacteria in respiratory specimens of cystic fibrosis patients from Recife. *J Bras Patol Med Lab* 2004, 40:223-227.

68. Román F, Cantón R, Pérez-Vázquez M, Baquero F, Campos J: Dynamics of Long-Term Colonization of Respiratory Tract by Haemophilus influenzae in Cystic Fibrosis Patients Shows a Marked Increase in Hypermutable Strains. *J Clin Microbiol* 2004, 42:1450-1459.
69. Ledson MJ, Gallagher MJ, Corkill JE, Hart CA, Walshaw MJ: Cross infection between cystic fibrosis patients colonized with Burkholderia cepacia. *Thorax* 1998, 53:432-436.
70. Li Z, Kosorok MR, Farrell PM: Longitudinal development of mucoid Pseudomonas aeruginosa infection and lung disease progression in children with cystic fibrosis. *JAMA* 2005, 293:581-588.
71. Parad RB, Gerard CJ, Zurakowski D, Nichols DP, Pier GB: Pulmonary outcome in cystic fibrosis is influenced primarily by mucoid Pseudomonas aeruginosa infection and immune status and only modestly by genotype. *Infect Immun* 1999, 67:4744-4750.
72. Mulheran M, Degg C, Burr S, Morgan DW, Stableforth DE: Occurrence and Risk of Cochleotoxicity in Cystic Fibrosis Patients Receiving Repeated High-Dose Aminoglycoside Therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 2001, 9:2502-2509.
73. Coenye T, Lipuma JJ: Multilocus restriction typing: A novel tool for studying global epidemiology of Burkholderia cepacia complex infection in cystic fibrosis. *J Infect Dis* 2002, 185:1454-1462.
74. Blumer JL, Saiman L, Konstan MW, Melnick D: The Efficacy and Safety of Meropenem and Tobramycin vs Ceftazidime and Tobramycin in the Treatment of Acute Pulmonary Exacerbations in Patients With Cystic Fibrosis. *Chest* 2005, 128:2336-2346.
75. Burkhardt O, Lehmann C, Madabushi R, Kumar V, Derendorf H, Welte T: Once-daily tobramycin in cystic fibrosis: better for clinical outcome than thrice-daily tobramycin but more resistance development? *J Antimicrob Chemother* 2006, 58:822-829.
76. Marier JF, Brazier JL, Lavigne J, Ducharme MP: Liposomal tobramycin against pulmonary infections of Pseudomonas aeruginosa : a pharmacokinetic and efficacy study following single and multiple intratracheal administrations in rats. *J Antimicrob Chemother* 2003, 52:247-252.
77. Dong HK, Chung-Dar L: Polyamines Increase Antibiotic Susceptibility in Pseudomonas aeruginosa. *Antimicrob Agents Chemother* 2006, 50:1623-1627.
78. Wagner T, Soong G, Sokol S, Saiman L, Prince A: Effects of Azithromycin on Clinical Isolates of Pseudomonas aeruginosa From Cystic Fibrosis Patients. *Chest* 2005, 128:912-919.
79. Doring G, Conway SP, Heijerman HG, Hodson ME, Hoiby N, Smyth A: Antibiotic therapy against Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis: a European consensus. *Eur Respir J* 2000, 16:749-767.
80. Ho AS, Lee TWR, Denton M, Conway SP, Brownlee KG: Regimens for eradicating early Pseudomonas aeruginosa infection in children do not promote antibiotic resistance in this organism. *J Cyst Fibros* in press. doi:10.1016/j.jcf.2008.08.001
81. Pitt TL, Sparrow M, Warner M, Stefanidou M: Survey of resistance of Pseudomonas aeruginosa from UK patients with cystic fibrosis to six commonly prescribed antimicrobial agents. *Thorax* 2003, 58:794-796.
82. Zhang L, Parente J, Harris SM: Antimicrobial Peptide Therapeutics for Cystic Fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother* 2005, 49:2921-2927.
83. Etienne O, Picart C, Taddei C, Haikel Y, Dimarcq JL, Schaaf P, Voegel JC, Ogier JA, Egles C: Multilayer Polyelectrolyte Films Functionalized by Insertion of Defensin: a New Approach to Protection of Implants from Bacterial Colonization. *Antimicrob Agents Chemother* 2004, 48:3662-3669.
84. Ratjen F, Doring G: Cystic fibrosis. *Lancet* 2003, 361:681-689.
85. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW: Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003, 168:918-951.

Publicado por **iMedPub Journals**

<http://www.imedpub.com>

ARCHIVOS DE MEDICINA es una revista en español de **libre acceso**

Publica artículos originales, casos clínicos, revisiones e imágenes de interés sobre todas las áreas de la medicina

ARCHIVOS DE MEDICINA se hace bilingüe

Para la versión en inglés los autores podrán elegir entre publicar en Archives of Medicine (<http://archivesofmedicine.com>) o International Archives of Medicine (<http://www.intarchmed.com>)

Pulmonary bacterial pathogens in cystic fibrosis patients and antibiotic therapy: a tool for the health workers

Abstract

Cystic fibrosis is the most common and best known genetic disease involving a defect in transepithelial Cl-transport by mutations in the CF gene on chromosome 7, which codes for the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein (CFTR). The most serious symptoms are observed in the lungs, augmenting the risk of bacterial infection. The objective of this review was to describe the bacterial pathogens colonizing patients with cystic fibrosis. A systematic search was conducted using the international bibliographic databanks SCIELO, HIGHWIRE, PUBMED, SCIRUS and LILACS to provide a useful and practical review for healthcare workers to make them aware of these microorganisms. Today, *B. cepacia*, *P. aeruginosa* and *S. aureus* are the most important infectious agents in cystic fibrosis patients. However, healthcare professionals must pay attention to emerging infectious agents in these patients, because they represent a potentially serious future problem. Therefore, these pathogens should be pointed out as a risk to these patients, and hospitals all over the world must be prepared to detect and combat these bacteria.

Key words: cystic fibrosis, antibiotic, bacterial infection