

## Microorganismos patógenos aislados en muestras respiratorias de niños con fibrosis quística

M.M. ANZAUDO\*, N.P. BUSQUETS, S. RONCHI, C. MAYORAL

Sección Bacteriología del Hospital de Niños "Dr. Orlando Alassia", Mendoza 4151, 3000, Santa Fe, Argentina.

\*Correspondencia: milanzaudo@yahoo.com.ar

### RESUMEN

La fibrosis quística (FQ) se caracteriza por disfunciones en las glándulas de secreción exocrina del organismo. Las primeras manifestaciones suelen observarse en el sistema respiratorio, constituyendo una de las causas más importantes de morbimortalidad en los pacientes afectados. Los microorganismos patógenos que colonizan frecuentemente el tracto respiratorio de estos pacientes son *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus* spp., y *Pseudomonas aeruginosa*. Entre noviembre de 2001 y agosto de 2004 se estudiaron 222 muestras respiratorias de pacientes con FQ de entre 4 meses y 11 años de edad. Se aislaron *S. aureus* (38,7%), *P. aeruginosa* (37,4%) y *Haemophilus* spp., (15,3%). En *S. aureus* la meticilina-resistencia fue del 25,9% y se asoció con altas resistencias a eritromicina (35,0%) y clindamicina (29,4%). El mayor porcentaje de resistencia observado en las cepas de *P. aeruginosa* fue frente a gentamicina (31,0%). Los aislamientos de *Haemophilus* spp. fueron resistentes a ampicilina (23,0%) debido a la presencia de beta-lactamasas, y a trimetoprima/sulfametoxazol (59,0%).

**Palabras clave:** fibrosis quística, niños, patógenos respiratorios

### SUMMARY

**Isolated pathogen microorganisms in respiratory samples from children with cystic fibrosis.** Cystic Fibrosis (CF) is characterized by a dysfunction of the exocrine secretion glands. The first symptoms often appear in the respiratory system which constitutes one of the most important morbimortality causes in these patients. Chronic respiratory tract colonization is caused mainly by bacteria such as *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus* spp. and *Pseudomonas aeruginosa*. Respiratory samples from patients with CF (age group: 4 months to 11 years) were analyzed from November 2001 to August 2004. The most frequently isolated microorganisms were *S. aureus* (38.7%), *P. aeruginosa* (37.4%) and *Haemophilus* spp. (15.3%). A high resistance to erythromycine (35.0%) and clindamicine (29.4%) was observed in *S. aureus* strains and 25.9% of them were methicillin-resistant. *P. aeruginosa* strains were mainly gentamicin-resistant (31.0%). The rate of ampicillin-resistant *Haemophilus* spp. was 23.0% and it was due to the presence of beta-lactamases, but a high trimethoprim-sulfamethoxazole resistance was observed in this microorganism (59.0%).

**Key words:** cystic fibrosis, children, respiratory pathogen microorganisms

### INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) o mucoviscidosis es una enfermedad caracterizada por una disfunción de las glándulas de secreción exocrina del organismo (sudoríparas, bronquiales, intestinales, pancreáticas, salivares, hepáticas, etc.) (24). Se transmite como un rasgo autosómico recesivo, y es la enfermedad genética letal más frecuente en la población blanca (5). Se debe a mutaciones en un gen situado en el brazo largo del cromosoma 7, el cual codifica una proteína reguladora de la conductancia transmembrana: *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR) (7, 12). Este regulador interviene en el balance de fluidos a través de las células epiteliales, actuando como un canal para el paso de cloro e inhibiendo la absorción de sodio. La deficiencia del CFTR se asocia al transporte disminuido de cloro, sodio y agua a través de las células, dando lugar a desórdenes funcionales en varios órganos y sistemas (16, 37).

La mayoría de los pacientes son diagnosticados durante los primeros años de vida debido a las manifestaciones del aparato respiratorio y/o insuficiencia pancreática (35).

En el sistema respiratorio el defecto genético determina la producción de secreciones bronquiales espesas, viscosas y adherentes. Estas características dificultan la normal depuración mucociliar y predisponen a la obstrucción e infecciones en las vías aéreas (35). Esta alteración resulta ser una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad en el paciente con FQ (2, 3).

La infección con microorganismos característicos, especialmente *Pseudomonas aeruginosa*, induce un proceso inflamatorio persistente y no controlado, produciendo un círculo vicioso que conduce a la tríada característica de la enfermedad (inflamación, infección y obstrucción), daño pulmonar irreversible con bronquiectasias, insuficiencia respiratoria y muerte (3).

Durante los primeros años los pacientes se infectan con *Staphylococcus aureus*, microorganismo que coloniza frecuentemente las fosas nasales, o *Haemophilus* spp. (30). Este último forma parte de la flora normal en el 60-90 % de los niños sanos (35). *Haemophilus* spp. aumenta la expresión de las moléculas de adhesión intercelular I (ICAM-I) en las células epiteliales (9), por lo que el daño epitelial debido a este microorganismo podría aumentar la susceptibilidad a la infección por *S. aureus* y *P. aeruginosa*.

En los estadios iniciales de la enfermedad es frecuente la infección intermitente por *S. aureus*, aunque es posible el desarrollo de infección crónica. En general, son cepas meticilina-sensibles y las exacerbaciones pueden ser controladas con antibióticos por vía oral. Según el grado de exposición al medio hospitalario, pueden desencadenar exacerbaciones e infecciones posteriores con *S. aureus* meticilina-resistentes (SAMR) de difícil tratamiento (1).

En FQ, la colonización con *P. aeruginosa* casi siempre termina en infección persistente (12). Inicialmente pueden aislarse en forma intermitente cepas no mucosas. En la mayoría de los casos con infección crónica la característica principal es la producción de alginatos y la formación de microcolonias en las vías aéreas. La infección por las cepas mucosas de *P. aeruginosa* es casi exclusiva de los pacientes con FQ y raramente se observa en otras enfermedades (8, 22). Una vez producida la infección crónica por este microorganismo, es casi imposible su erradicación, a pesar del uso agresivo de antibióticos sistémicos o inhalados (3). Su adquisición temprana se asocia con un grave compromiso de la función pulmonar y mortalidad precoz (6).

El aislamiento de *Burkholderia cepacia* de las secreciones respiratorias no es habitual. La infección por este microorganismo determina aumento de la morbilidad por deterioro rápido y progresivo de la función pulmonar, con mal pronóstico (11, 23). Generalmente se aísla de pacientes adultos. La resistencia a los antimicrobianos es precoz y más temprana que la observada en *P. aeruginosa* (10). Existe evidencia que los pacientes con FQ pueden transmitir *B. cepacia* a otros, tanto en instituciones hospitalarias como fuera de ellas (15). Una vez establecida la infección es muy difícil su erradicación con antibióticos.

Otros patógenos aislados menos frecuentemente son: *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, micobacterias no tuberculosas, enterobacterias, hongos (*Aspergillus* spp., *Candida* spp.) y virus.

En adolescentes y adultos aumenta la prevalencia de *P. aeruginosa*, *B. cepacia*, *S. maltophilia*, especies de *Aspergillus* y micobacterias no tuberculosas, mientras que disminuye la de *S. aureus* y *Haemophilus* spp. (35).

El objetivo de este trabajo fue determinar la prevalencia de los microorganismos patógenos más frecuentemente aislados en muestras respiratorias de niños con

fibrosis quística que concurren al Hospital de Niños "Dr. Orlando Alassia" de la ciudad de Santa Fe, y estudiar la sensibilidad de los mismos frente a distintos antimicrobianos.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Durante el período comprendido entre noviembre de 2001 y agosto de 2004 se realizó un estudio retrospectivo sobre 222 muestras de secreciones respiratorias provenientes de 17 pacientes pediátricos con FQ, 9 varones y 8 niñas, con una edad media de 5 años (rango de edad: 4 meses-11 años). Las muestras estudiadas se obtuvieron en el curso de las visitas de control de cada paciente, realizadas cada uno o dos meses. Por tratarse de un trabajo retrospectivo de muchos meses se dificulta la obtención de los datos clínicos, y por ende diferenciar si los niños se encontraban cursando un episodio infeccioso o simplemente estaban colonizados con los patógenos investigados.

Para los cultivos bacteriológicos se procesaron muestras de esputo y en los niños pequeños, incapaces de expectorar, se utilizaron aspirados nasofaríngeos. Se consideraron muestras aptas para cultivo aquellas que a la observación microscópica presentaban más de 25 polimorfonucleares y menos de 10 células epiteliales por campo de 100x.

Las muestras fueron sembradas en agar tripticasa de soja con 5% de sangre de carnero con y sin el agregado de gentamicina (25 µg/ml) y colistina (70 µg/ml), agar chocolate y agar CLDE (cistina-lactosa deficiente en electrolitos) e incubadas a 37 °C durante 72 hs. para aumentar la recuperación de las cepas mucosas de *P. aeruginosa*. Los dos primeros medios de cultivos se incubaron en atmósfera de CO<sub>2</sub> al 5% y el agar CLDE en aerobiosis.

La identificación bioquímica de los distintos microorganismos se realizó según Kilian para *Haemophilus* spp. (18), según Hugh y Gilardi para *P. aeruginosa* (17); y según Kloos y Smith para *S. aureus* (19). Ante la sospecha de *P. aeruginosa* se tipificaron varias colonias de cada medio de cultivo aunque tuvieran un aspecto similar. Para la identificación bioquímica de los demás microorganismos aislados en menor proporción se siguieron los algoritmos descritos según Koneman (20).

Las pruebas de sensibilidad a los distintos antibacterianos se realizaron por el método de difusión con discos, según las normas del Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (ex NCCLS) (25). En el caso particular de colistina, cuyos puntos de corte no están incluidos en el CLSI, se utilizaron los establecidos por la subcomisión de antimicrobianos de la Sociedad Argentina de Bacteriología (SADEBAC). Para el control de calidad se utilizaron las siguientes cepas ATCC: *S. aureus* 25923, *P. aeruginosa* 27853 y *H. influenzae* 49766. La detección de beta-lactamasas se determinó por el método acidimétrico.

## RESULTADOS

De 222 muestras, en 32 (14,4%) no se halló ningún germen patógeno. En las 190 restantes (85,6%) se aislaron uno (n=121) o más (n=69) microorganismos patógenos. Los más frecuentemente aislados, con respecto al número total de muestras estudiadas, fueron: *S. aureus* 38,7% (n=86), *P. aeruginosa* 37,4% (n=83), y *Haemophilus* spp. 15,3% (n=34). Dentro del género *Haemophilus*, se aislaron cepas de *H. influenzae* en el 91,2% de los casos. Otros microorganismos patógenos aislados en menor proporción fueron: enterobacterias (n=23), *Streptococcus pneumoniae* (n=20), *Candida* spp. (n=17),

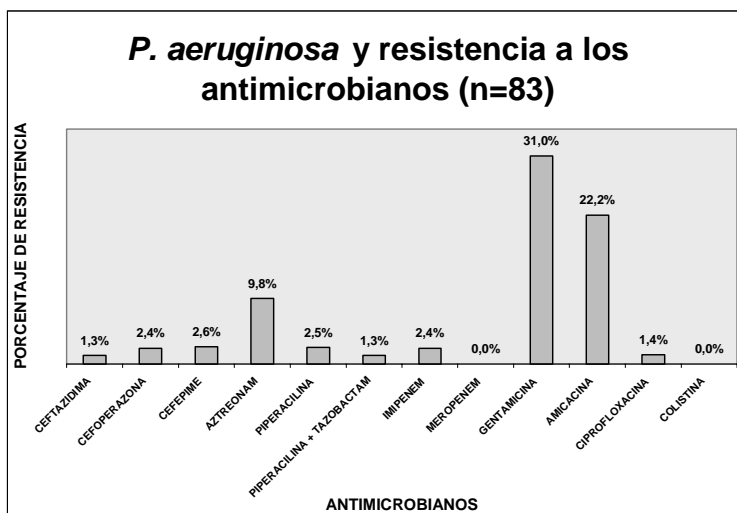


Figura 1. Porcentaje de resistencia a los antimicrobianos ensayados frente a *P. aeruginosa*.

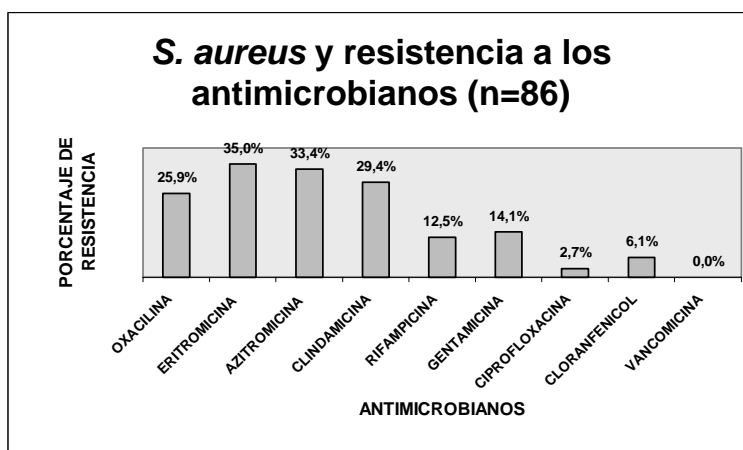


Figura 2. Porcentaje de resistencia a los antimicrobianos ensayados frente a *S. aureus*.

*Aspergillus* spp. (n=4), *S. maltophilia* (n=3), *B. cepacia* (n=3), *Acinetobacter baumannii* (n=2), *Alcaligenes xylooxidans* (n=1) y *Chryseobacterium indologenes* (n=1). El número total de aislamientos patógenos fue de 277.

En el 31,1% (n=69) de las muestras se aislaron dos o más microorganismos, siendo las asociaciones más frecuentemente encontradas: *S. aureus* y *P. aeruginosa*, con un 29,0% (n=20) y *S. aureus* y *Haemophilus* spp. con un 18,8% (n=13), de los aislamientos multibacterianos.

En todos los niños fibroquísticos estudiados, se aislaron en forma intermitente *S. aureus* y *Haemophilus* spp. y en el 58,8% de ellos, *P. aeruginosa*.

El 33,7% (n=28) de los aislamientos de *P. aeruginosa*, presentó el fenotipo mucoso.

Los porcentajes de resistencia a los antimicrobianos presentados por *P. aeruginosa* y por *S. aureus* se muestran en las Figuras 1 y 2, respectivamente.

Los aislamientos de *Haemophilus* spp. presentaron una sensibilidad del 100,0% frente a azitromicina, cefuroxima, cloranfenicol y amoxicilina/ácido clavulánico. Se observó una resistencia del 23,0% frente a ampicilina debido a la presencia de beta-lactamasas, y del 59,0% frente a trimetoprima/sulfametoxazol.

## DISCUSIÓN

La colonización por microorganismos patógenos del tracto respiratorio de los pacientes con FQ, ocurre a eda-

des tempranas y representa un serio problema de salud, ya que es considerada una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad. La evolución en el tiempo, la calidad de vida y las expectativas de supervivencia del niño con FQ, dependen del número anual de exacerbaciones y de la carga de microorganismos en las secreciones respiratorias.

Cuando el diagnóstico de FQ se realiza tempranamente se tienen más posibilidades de supervivencia si se instaura el tratamiento adecuado y oportuno. En nuestro país, la edad media al realizar el diagnóstico supera, en muchos casos, los dos años (5). Se suelen colonizar primero con *S. aureus* y *Haemophilus* spp., y más tarde, habitualmente entre los 5 y los 10 años de edad ya se encuentran colonizados con *P. aeruginosa* (16). Cuanto más tarde se colonice el tracto respiratorio con este último patógeno, disminuye la probabilidad de infección crónica y aumentan las expectativas de vida.

En este trabajo no se pretendió definir los episodios de infección y/o exacerbaciones agudas de cada paciente, ya que para ello se deben tener en cuenta, entre otros, criterios clínicos, espirométricos, analíticos y radiológicos.

Se debe tener en cuenta que los cultivos de los aspirados nasofaríngeos tienen sus limitaciones, ya que el valor pronóstico de estas muestras en los pacientes con FQ oscila entre el 57% y el 83%, pero en pacientes pequeños, menores de tres años, que no saben expectorar y donde no se pueden hacer broncoscopias seriadas, se considera una muestra válida desde el punto de vista práctico (8).

Los resultados obtenidos se asemejan a los que informan otros autores. Macri encontró para la población fibroquística de América Latina un 46,1% de *P. aeruginosa* y un 32,4% de *S. aureus* (12). Según datos de la Cystic Fibrosis Foundation (Estados Unidos) para el año 2001, los cultivos de secreciones respiratorias fueron positivos para *P. aeruginosa* en el 58,8% de los casos y para *S. aureus* en el 48,0% (4).

Del total de los aislamientos de *P. aeruginosa*, sólo el 33,7% presentó el fenotipo mucoso, lo cual podría indicar que la mayoría de estas cepas aún no estarían causando infección crónica en estos pacientes, por tratarse de niños en edades donde muy posiblemente se hayan colonizado recientemente. En un estudio realizado en México se aislaron cepas mucosas de *P. aeruginosa* en sólo el 36,0% de las muestras respiratorias de pacientes fibroquísticos de entre 2 meses y 22 años de edad. Estos hallazgos podrían señalar que efectivamente pueden presentarse variaciones en el fenotipo bacteriano según el sitio del tracto respiratorio de donde se obtienen las muestras clínicas, de tal forma que las cepas no mucosas estarían mejor adaptadas a regiones más profundas del árbol respiratorio, mientras que las cepas mucosas colonizarían mejor las regiones superiores (28).

Los pacientes con FQ reciben varios tipos de tratamientos para aliviar la obstrucción bronquial, ayudar a la depu-

ración mucociliar y prevenir infecciones. Los antibióticos nebulizados pueden ser indicados en las exacerbaciones o como preventivos de éstas; se practica la aerosolterapia con colistina y gentamicina (31, 36). En algunos casos se instaura el tratamiento endovenoso domiciliario, el cual se indica en los enfermos con exacerbaciones respiratorias moderadas, o como terapia cíclica en pacientes colonizados crónicamente con *P. aeruginosa* (33).

Los antibióticos han mejorado la sobrevida de estos pacientes, aunque su rol es limitado. Deben asociarse a una vigorosa kinesioterapia respiratoria que asegure la depuración de las vías aéreas.

En el hospital "Dr. Orlando Alassia" se utiliza la azitromicina en la prevención de las exacerbaciones respiratorias. Para el tratamiento de las reagudizaciones por *P. aeruginosa* se utiliza colistina (en nebulizaciones o, en los casos más graves, en forma endovenosa), observándose una sensibilidad del 100,0% en la población estudiada. Ceftazidima no es la droga de elección para el tratamiento de dicho microorganismo, esto explicaría la baja resistencia encontrada (1,3%). La resistencia frente a imipenem, meropenem y piperacilina no es elevada, lo que indicaría que en estos pacientes aún no se han detectado cepas multirresistentes, por lo que el pronóstico es más favorable. Se observó una alta resistencia a gentamicina (31,0%), probablemente debido a que es una de las drogas de elección para el tratamiento en niños mayores de dos años.

Con respecto a *S. aureus*, la meticilina-resistencia encontrada fue del 25,9%. Estudios realizados en diferentes países de América Latina muestran una resistencia a oxacilina variable: 29,2% según Sader y Jones (32); 15,0% según el estudio Artemis y Resist Net (13); 32,0% según Nercelles (27). Si bien el promedio de resistencia a este antimicrobiano en Argentina supera el 45,0%, es importante destacar que estos pacientes se colonizan con cepas de *S. aureus* de la comunidad, y generalmente no se los trata con antibióticos, salvo que la función pulmonar esté deteriorada o se los aisle junto a otros patógenos, como *P. aeruginosa*. La mayor resistencia encontrada frente a eritromicina (35,0%) que a meticilina en estas cepas, podría deberse a que los niños fibroquísticos reciben principalmente macrólidos como tratamiento.

En los aislamientos de *Haemophilus* spp. se encontraron cepas resistentes a ampicilina en el 23,0% de los casos. La droga de elección para el tratamiento de las infecciones respiratorias por este microorganismo es amoxicilina/ácido clavulánico, observándose una sensibilidad del 100,0% en las cepas estudiadas. Se detectó un alto porcentaje de cepas resistentes a trimetoprima/sulfametoxazol (59,0%). Estudios realizados en Perú muestran una resistencia mucho menor, 20,0%, frente a este antimicrobiano (14).

La resistencia a ciprofloxacina (1,4%) fue baja, probablemente debido a su escaso uso en esta población fibroquística.

No se observó incremento de la resistencia frente a los distintos antimicrobianos en los microorganismos aislados de cada paciente durante el transcurso del período estudiado.

La utilización de antibióticos como profilaxis en los estadios iniciales de la enfermedad es controvertida, ya que no existen evidencias claras de los beneficios derivados de esta actitud, puesto que podría adelantarse la colonización por *P. aeruginosa* (26, 29).

La colonización por cepas de SAMR no parece aumentar la morbimortalidad en la FQ, pero limita las opciones terapéuticas. No ocurre lo mismo con los aislamientos de *P. aeruginosa* multiresistentes, donde las implicancias clínicas y terapéuticas son muy desfavorables (2). En el presente estudio no se encontraron esas cepas de *P. aeruginosa*, lo que mejora el pronóstico de los pacientes.

La evolución clínica de los pacientes colonizados con *S. maltophilia* o *B. cepacia* es difícil de controlar, ya que las opciones terapéuticas son muy limitadas. Las infecciones de las vías respiratorias por este último microorganismo pueden producir, en los casos más graves, una neumonía necrotizante rápidamente progresiva y fatal, que se denomina "Síndrome cepacia" (15, 21). Es fundamental realizar la identificación de los genotipos de *B. cepacia* implicados en las infecciones respiratorias, ya que de esto depende el rechazo del paciente para un trasplante pulmonar (21). Hacia el final del período de estudio del presente trabajo falleció una niña de cinco meses, que se encontraba en lista de espera para un trasplante pulmonar, a la cual se le había aislado de sus secreciones, en dos muestras consecutivas, *S. maltophilia* y *B. cepacia*. Esto demuestra la gravedad de las infecciones por estos microorganismos de extrema virulencia en los pacientes con FQ.

En la actualidad se están estudiando varias estrategias en el campo de la investigación clínica para mejorar la calidad de vida del paciente con FQ y aumentar su supervivencia. Uno de los campos más investigado es la terapia génica y el empleo de vacunas anti-pseudomonas (34).

Los estudios microbiológicos de las secreciones respiratorias se deben realizar en todo niño con diagnóstico de FQ, aún sin manifestaciones en el aparato respiratorio, ya que resulta imprescindible evitar la colonización con microorganismos patógenos que alteren la estructura y funcionalidad pulmonar. De esto dependerá, a largo plazo, la sobrevida de estos pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Branger C, Fournier J, Loulergue J (1994) Epidemiology of *Staphylococcus aureus* in patients with cystic fibrosis. *Epidemiol. Infect.* 112: 489-500.
2. Cantón R, Girón R, Martínez-Martínez L, Oliver A, Solé A, Valdezate S, et al (2002) Patógenos multiresistentes en la fibrosis quística. *Arch. Bronconeumonol.* 38: 376-385.
3. Castañón C, Rentería F (2004) Fisiopatología de la enfermedad respiratoria. En: Segal E, Fernández A, Rentería F (Ed), *Fibrosis quística*. Ed Journal, Buenos Aires, p. 79-100.
4. Cystic Fibrosis Foundation (2002). Patient registry 2001 annual report. Bethesda, Maryland, USA.
5. Segal E, Grenville M, Macri CN, Fernández A, et al (1999). Consenso de fibrosis quística. *Arch. Arg. Pediatr.* 97: 188-224.
6. Demko C, Byard P, Davis P (1994) Gender differences in cystic fibrosis: *Pseudomonas aeruginosa* infection. *J. Clin. Epidemiol.* 48: 1041-1049.
7. Escobar H, Sojo A (2001) Fibrosis quística. En: *Protocolos diagnósticos y terapéuticos de la AEP*, p. 99-110.
8. Farrel P M, Shen G, Splaingard M et al (1997) Adquisición de *Pseudomonas aeruginosa* en niños con fibrosis quística. *Pediatrics* 100: 2.
9. Frich A, Joseph T, Pang L, Rabe A, St Geme J, Look D (2000) *Haemophilus influenzae* stimulates ICAM-1 expression on respiratory epithelial cells. *J. Immunol.* 164: 4185-4196.
10. Geddes DM (1998) Antimicrobial therapy against *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, and *Burkholderia cepacia*. *Chest Med.* 94 (Suppl): 140S-144S.
11. Goldman G, Connor PJ, Williams RF, David TJ (1992) Controlled study of *Pseudomonas cepacia* and *Pseudomonas maltophilia* in cystic fibrosis. *Arch. Dis. Chil.* 192-195.
12. González Valdez J, Abreu Suárez G (2000) Infecciones respiratorias en la fibrosis quística. *Acta Médica* 9: 39-43.
13. Grupo colaborativo Resist Net (2000) La resistencia a los antibióticos en América Latina: importancia de los programas Artemis y Resist Net. En: *Salvatierra-González R, Yehuda B (Ed), Resistencia antimicrobiana en las Américas: magnitud del problema y su contención*, OPS, p. 39-53.
14. Grupo Multifuncional de Neumonías (2003) Vigilancia epidemiológica centinela de *Haemophilus influenzae* y *Streptococcus pneumoniae* en menores de 5 años en el Perú. *Rev. Per. Med. Exp. Salud Pública* 20: 150-155.
15. Herrera J (2002) *Burkholderia cepacia*. *Arch. Arg. Pediatr.* 100: 279.
16. Hilman BC (1997) Genetic and immunologic aspects of cystic fibrosis. *Ann. Allergy Asthm. Immunol.* 79: 379-393.
17. Hugh R, Gilardi GL (1980) Bacilos gramnegativos no fermentadores. En: Lennette EH, Balows A, Hausler WJ Jr., Truant JP (Ed) *Manual of Clinical Microbiology*. 3<sup>rd</sup> Ed, Washington, DC, American Society for Microbiology, p. 271-272.
18. Kilian M (1980) Bacterias gram negativas cocobacilares. En: Lennette EH, Balows A, Hausler WJ Jr. Truant JP (Ed) *Manual of Clinical Microbiology*. 3<sup>er</sup> Ed, Washington, DC, American Society for Microbiology, p. 287-288.
19. Kloos WE, Lambe DW Jr (1991) *Staphylococcus*. En: Balows A, Hausler WJ Jr. Herrman KL, et al (Ed) *Manual of Clinical Microbiology*. 5<sup>th</sup> Ed, Washington, DC, American Society for Microbiology, p. 222-237.
20. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC (Ed) (1999) *Diagnóstico microbiológico*. 5<sup>th</sup> Ed, Ed Panamericana, Buenos Aires.
21. Lentini E, Rosaenz L, Lores AM, Pesciullesi MR, Stran C (2002) Prevalencia de *Burkholderia cepacia* en un centro de atención de fibrosis quística. *Arch. Arg. Pediatr.* 100: 316-320.
22. Lierdt C, Williams R (1975) Serotyping of *Pseudomonas aeruginosa* isolates from patients with cystic fibrosis of the pancreas. *Clin. Microb.* 1: 521-526.
23. Li Puma JJ (1998) *Burkholderia cepacia* management issues and new insight. *Clin. Chest Med.* 19: 473-486.
24. Macri CN, Gentile AS, Masterola A, Torrezoli S, Galanternik L (1990) Fibrosis Quística: veintidós años de seguimiento clínico. *Rev. Htal. Niños* 33: 176-183.

25. National Committee for Clinical Laboratory Standards (2004). Methods for disk diffusion. Antimicrobial susceptibility test for bacteria that grow aerobically. Approved standard M<sub>100</sub>S<sub>14</sub> (M2 A7). Wayne, Pennsylvania, USA.
26. Navarro Gómez ML, Gómez Campderá JA (1997) Fibrosis quística: nuevas formas de tratamiento. Acta Pediatr. Esp. 55: 2-7.
27. Nercelles P, Gaete E, Gil ME, Peralta G (2000) Tendencias de la susceptibilidad antimicrobiana de cepas aisladas en un hospital de alta complejidad en Chile, 1991 a 1998. En: Salvatierra-González R, Yehuda B (Ed), Resistencia antimicrobiana en las Américas: magnitud del problema y su contención, OPS, p. 135-140.
28. Ortiz-Herrera M, Jerónimo-Gallegos A, Cuevas-Schacht F, Pérez-Fernández L, Coria-Giménez R (2004) Caracterización, por RAPD-PCR, de aislados de *Pseudomonas aeruginosa* obtenidos de pacientes con fibrosis quística. Salud Pública de México 6: 149-157.
29. Ratjen F, Comes G, Paul K, Posselt H, Wagner T, Hanus K (2001) Effect of continuous antistaphylococcal therapy on the rate of *Pseudomonas aeruginosa* acquisition in patients with cystic fibrosis. Pediatr. Pulmonol. 31: 13-16.
30. Rosenfeld M, Gibson R, Mc Namara S, Emerson J, Burns J, Castile R et al (2001) Early pulmonary infection, inflammation, and clinical outcomes in infants with cystic fibrosis. Pediatr. Pulmonol. 32: 356-366.
31. Ryan G, Mukhopadhyay S, Singh M (2004) Antibióticos antipseudomonas nebulizados para la fibrosis quística. Revisión Cochrane traducida. En: La Cochrane Library plus en español, N° 4, Update Software Ltd., Oxford.
32. Sader HS, Jones RN (2000) Resistencia a los antimicrobianos de los agentes patógenos causantes de infecciones nosocomiales y comunitarias en América Latina: reseña general de las estadísticas de 1997. En: Salvatierra-González R, Yehuda B (Ed), Resistencia antimicrobiana en las Américas: magnitud del problema y su contención, OPS, p. 54-73.
33. Salcedo A, Girón RM, Beltrán B, Martínez A, Máiz L, Suárez L (2003) Conferencia de consenso. Tratamiento antibiótico intravenoso domiciliario en la fibrosis quística. Arch. Bronconeumonol. 39: 469-475.
34. Schidlow D (2004) Tratamiento. En: Segal E, Fernández A, Rentería F (Ed), Fibrosis quística, Ed Journal, Buenos Aires, p. 159-204.
35. Segal E, Rentería F, D'Alessandro V (2004) Manifestaciones clínicas y evaluación. En: Segal E, Fernández A, Rentería F (Ed), Fibrosis quística, Ed Journal, Buenos Aires, p. 101-134.
36. Smyth A, Walters S (2004) Antibióticos profilácticos para la fibrosis quística. Revisión Cochrane traducida. En: La Cochrane Library plus en español, N° 4, Update Software Ltd. Oxford.
37. Stern RC (1997) The diagnosis of cystic fibrosis. N. Engl. J. Med. 336: 487-491.