

# Terapias utilizadas contra *Pseudomona aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística.

**DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD**  
**LICENCIATURA: QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGICA**  
**PROYECTO DE SERVICIO SOCIAL**

**Lugar de realización:** En casa

**Asesor Interno:** Dr. Felipe Mendoza Pérez

**No. Económico:** 07183

**PRESENTA**

**BÁRCENA MÁRQUEZ RODRIGO**

**MATRICULA**

**2162033634**

**Fecha inicio:** 14 de febrero del 2022

**Fecha Término:** 14 de agosto del 2022

Fecha entrega: 15 de agosto del 2022

## Índice

1	Introducción.....	3
2	Objetivos.....	4
2.1	Objetivo General.....	4
2.2	Objetivos Específicos.....	4
3	Marco teórico.....	4
3.1	Pseudomona aeruginosa.....	4
3.1.1	Bacteriología y epidemiología.....	4
3.1.2	Identificación y medios de cultivo.....	5
3.1.3	Factores de virulencia.....	6
3.1.4	Patogenicidad.....	7
3.1.5	Resistencia a los antibióticos.....	8
3.2	Fibrosis quística y su relación con Pseudomona aeruginosa.....	9
4	TERAPIAS UTILIZADAS CONTRA <i>PSEUDOMONA AERUGINOSA</i> .....	10
4.1	Antimicrobianos.....	10
4.1.1	Levofloxacino nebulizado MP-376.....	10
4.1.2	Tobramicina, inhalación en polvo seco. (DPI).....	12
4.1.3	Sitafloxacina, Prulifloxacina, tosufloxacina y sisomicina.....	14
4.1.4	Delafloxacina y Ciprofloxacina.....	18
5	Nuevos fármacos creados a partir de la medicina de precisión: Potenciadores, correctores, estabilizadores, agentes de lectura y amplificadores.....	20
6	La importancia de los aptámeros como agentes terapéuticos.....	23
6.1.1	Aptámeros acoplados a nanopartículas para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades infecciosas.....	23
7	Objetivos y metas alcanzadas.....	24
8	Discusión.....	25
9	Conclusión.....	26
10	Referencias.....	28

## 1 Introducción.

*Pseudomona aeruginosa* es un patógeno oportunista, perteneciente a la familia de las enterobacterias. Es un bacilo aerobio gramnegativo que muestra resistencia intrínseca a muchos de los antibióticos de manera consistente que el resto de las bacterias de importancia médica, además, es el patógeno pulmonar predominante en pacientes diagnosticados con fibrosis quística. (Akkerman et. al. 2020)

La fibrosis quística es una enfermedad progresiva crónica cuya principal causa de muerte es la insuficiencia respiratoria que resulta de una inflamación e infección pulmonar crónica. A principios de los años 2000, un alto porcentaje de los pacientes con FQ moría por las alteraciones en el aparato digestivo asociadas a la enfermedad y el 70% de los niños afectados fallecía antes de cumplir su primer año de vida.

Actualmente se ha convertido en una enfermedad crónica con una esperanza de vida media de los 40 años en países desarrollados (Corriveau et al., 2018) y se sabe que las complicaciones más importantes se relacionan con la infección bacteriana crónica broncopulmonar. (Cantón et al., 2005).

En los últimos años, la mortalidad de muchas de las infecciones producidas por bacterias ha ido en aumento, esto se debe al incremento de bacterias resistentes a múltiples antimicrobianos (MDR). (Siddiqi et. al. 2018; Zazo et. al 2016) y que representan un problema importante de salud para la población general en cualquier parte del mundo.

La resistencia a los antibióticos ha sido ocasionada principalmente por el uso inadecuado de los antibióticos, así como por el diagnóstico convencional realizado mediante cultivo y prueba bioquímicas, que identifica los agentes infecciosos tras varios días. (Gutiérrez et al., 2019)

Es por este motivo que el presente trabajo, se centra analizar y conocer las diferentes terapias que actualmente han tenido éxito a nivel clínico así como en pruebas de laboratorio, que ayudan a controlar la infección bronquial y han mejorado la calidad de vida y las expectativas de supervivencia de los pacientes con fibrosis quística, además, se determina la relevancia que actualmente tiene la bacteria *Pseudomona aeruginosa*, así como los nuevos datos acerca de los procesos que determinan el desarrollo de resistencia a los antimicrobianos en este microorganismo.

## 2 Objetivos

### 2.1 Objetivo General.

Aplicar los conocimientos adquiridos durante la carrera Química Farmacéutica Biológica para desarrollar un proyecto bibliográfico sobre las nuevas terapias que han resultado eficaces contra *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística.

### 2.2 Objetivos Específicos.

- Efectuar una revisión bibliográfica de los antimicrobianos que actualmente se usen para combatir a la *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística.
- Conocer los aspectos patológicos más importantes de la bacteria *Pseudomonas aeruginosa*.
- Explicar el mecanismo de acción y efectos farmacológicos de los antibióticos utilizados actualmente para el tratamiento de la fibrosis quística.
- Identificar la importancia que poseen los aptámeros como agentes terapéuticos dirigidos a bacterias patógenas como *Pseudomonas aeruginosa*.
- Analizar nuevos estudios sobre terapias efectivas que actualmente se estén llevando a cabo para la erradicación de *Pseudomonas aeruginosa*.

## 3 Marco teórico.

### 3.1 *Pseudomonas aeruginosa*

#### 3.1.1 Bacteriología y epidemiología

*Pseudomonas aeruginosa* es un tipo de bacilo aerobio, móvil, gramnegativo, no formador de esporas y es considerado un patógeno oportunista perteneciente a la familia de las enterobacterias. Miden de 0.5-0.8 mm por 1.5-3.0 mm y se diferencian de otro tipo de bacterias, ya que producen pigmentos hidrosolubles que son resistentes a muchos antimicrobianos que hoy en día se utilizan para combatir las infecciones que producen. (Motarjemi et.al., 2014)

*Pseudomonas aeruginosa* se caracteriza por su versatilidad en cuanto a sus necesidades nutrimentales extremadamente bajas y la capacidad de reproducirse a temperaturas incluso por debajo de 15°C. Se puede encontrar en todo tipo de superficies, en el suelo, así como en frutas y verduras. Se ha reportado la colonización grifos de agua, tubos, lavabos etc. (Bédard, 2016) así como en intercambiadores de iones, sistemas de mangueras, materiales de filtro y partes de equipos médicos que transportan agua. (Schauer, 2019). A menudo pueden colonizar y proliferar en medicamentos, soluciones de lentes de contacto e incluso en algunos desinfectantes. Por lo que en ambientes hospitalarios se debe tener extrema precaución. (Ryan and Ray, 2014)

*Pseudomona aeruginosa* representa el 11-13,8 % de las infecciones en hospitales y es una de las bacterias responsables de infecciones en el tracto urinario (ITU) (Lizioli, 2003)

### 3.1.2 Identificación y medios de cultivo

Se debe utilizar diferentes tipos de cultivos microbiológicos, cuando se procede a identificar las secreciones respiratorias de los pacientes con fibrosis quística. Se recomienda incubar por lo menos 48 h, de las cuales, las primeras 24 h se someterán a una temperatura de 35-37°C y luego a 30°C para facilitar el crecimiento de posibles bacilos gramnegativos no fermentadores. (Oliver et. al. 2009)

Inicialmente, los microorganismos cultivados en la fibrosis quística son: *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* y principalmente *Pseudomonas aeruginosa*. Esta última puede presentarse desde la infancia, aunque se ha reportado casos en lactantes de cero a un año.

En la siguiente tabla se especifican los medios de cultivos más empleados, así como las condiciones y el objetivo de cada uno de estos.

**Tabla 1.** Medios de cultivos más empleados, características y objetivos.

Medio de cultivo	Temperatura de incubación	Objetivo
Agar Sangre	35°C por 48 h o 35°C por 24h a temperatura ambiente	Permite visualizar morfotipos de <i>P.aeruginosa</i> , así como de <i>S.aureus</i> y <i>S.pneumoniae</i> .
Agar Chocolate	35°C por 48h más CO <sub>2</sub>	Su objetivo es aislar <i>H.influenzae</i> . Si hay colonización por <i>P.aeruginosa</i> , se recomienda incubar en anaerobiosis o sustituir estos medios por agar chocolate suplementado con bacitracina y colistina.
Agar sal-manitol	35° C por 48 h	Medio selectivo diferencial para <i>S. aureus</i> . En pacientes cuyas cepas se hayan identificado por presentar resistencia a meticilina puede utilizarse, además, una placa con medio específico para

		aislarlo (medio cromogénico suplementado con cefoxitina)
Agar MacConkey	35°C por 48h o 35°C por 24h a temperatura ambiente	Tipo de medio selectivo diferencial para bacilos gramnegativos, incluidos <i>P.aeruginosa</i> y otros bacilos gramnegativos no fermentadores.
Agar cetrimida	35°C por 48h o 35°C por 24h a temperatura ambiente	Medio selectivo diferencia para <i>P.aeruginosa</i> .

En cuanto a la identificación, las colonias de *Pseudomona aeruginosa* se caracterizan por presentar un brillo metálico y un olor a frutas. Poseen un pigmento conocido como pioverdina o pseudobactina que da el color amarillo verdoso, la piocianina que es responsables de color azul verdoso a las colonias y la piomelanina que produce color marrón rojizo en el medio de cultivo. (Hocquet, et al. 2017.) En agar sangre comúnmente producen hemolisis. Se diferencian de otras enterobacterias por dar un resultado positivo en la prueba de oxidasa y son lactosa negativa en agar MacConkey. (Motarjemi et al. 2014)

### 3.1.3 Factores de virulencia

Se conoce que durante la infección pulmonar hay dos fases, la infección temprana (aguda) y la infección crónica. En los aislados de infección aguda, se expresan diversos factores de virulencia por lo que es en esta etapa donde se secretan la mayoría de las toxinas y enzimas de la bacteria. (Pier, 2007). El lipopolisacárido (LPS) es el factor clave de virulencia de *Pseudomona aeruginosa* ya que permite ser una barrera física que puede proteger a la bacteria de las defensas del huésped y puede desencadenar la señalización celular probando la alteración celular y la bacteriemia (Erridge, 2002) a menudo son la causa de la fiebre. Estas se presentan como proteínas de porina, ubicadas en la membrana externa, ofreciendo menos permeabilidad a una gran variedad de moléculas como lo son los antibióticos. (Ryan and Ray, 2014)

Se conocen tres dominios para la molécula de lipopolisacárido, la cual consiste en el núcleo, el lípido A y el O-antígeno. Siendo el lípido A el causante del anclaje a la membrana interna y confiriéndole la característica de endotoxicidad al lipopolisacárido (Alhazmi, 2015.)

Por otra parte, existen diversos mecanismos por lo cual ocurre la adhesión de la bacteria a la membrana del huésped como la TFP (Pili tipo IV), cuando esta entra en contacto un receptor, esta se modificará y se producirán señales celulares en la bacteria, aunque aún no está del todo esclarecido como se lleva a cabo esto. Después las proteínas quimiosensoriales (PilJ y PilA) traducirán las señales dentro

de la bacteria, produciendo AMPc. Una vez ocurrido esto el AMPc se unirá al Vfr (regulador del factor de virulencia) lo que finalmente desencadenará la activación de los sistemas de secreción tipo II y III y conduciendo el inicio de la fase aguda de la enfermedad (Wolfgang, 2003) provocando espasmos, virulencia, formación de biopelículas entre otras. (Hahn, 1997; Kalusen et al. 2003; Leighton, 2015). El TFP junto con las lectinas, participan en el proceso de formación de biopelículas de la bacteria, confiriéndole resistencia antimicrobiana (Persat, 2015.)

Las lectinas (LecA y LecB) tienen como característica la adhesión de la bacteria a las células del huésped, provocando daño en los tejidos al unirse con alguno de los monosacáridos (D-galactosa o N-acetil-D-galactosamina). Si la bacteria se une con éxito, provocara colonización e invasión en las células del hospedero.

La FliD ha considerado una proteína dentro de los flagelos de la bacteria la cual juega un papel importante en la adhesión a las vías respiratorias, aunque no tenga relación con el desarrollo de la enfermedad que produce *Pseudomonas aeruginosa*. (Balloy, Verma y Kuravi, 2007.)

Por otra parte, la piocianina está estrechamente relacionada con la patogenicidad causada por *Pseudomonas aeruginosa* ya que se vincula con diversos tipos de infección, alteración de las células epiteliales en el sistema respiratorio y daño tisular durante la patogénesis. Mientras que la pseudobactina, es la responsable de la supervivencia de la bacteria cuando existe unos escasos de nutrientes. (Cézard, 2015)

La mayor parte de las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* producen productos extracelulares como las exotoxinas. La exotoxina A (Exo A) es un tipo de proteína y el factor de virulencia predominante de la bacteria. Es causante de inhibición de la síntesis de proteínas, de la supresión del sistema inmunológico y produce la interrupción la traducción y ocasionando la muerte celular. La exotoxina S (Exo S) junto a otras proteínas como la ExoT, ExoY, ExoU son inyectados mediante el sistema de secreción tipo III en las células epiteliales del huésped, afectando el citoesqueleto, las vías de señalización e inducen la apoptosis (Ryan and Ray, 2014)

### 3.1.4 Patogenicidad

*Pseudomonas aeruginosa* es considerado un patógeno oportunista lo cual es de suma importancia entre los hospitales y los pacientes con algún tipo de inmunodeficiencia e inmunocomprometidos, pues tienen un alto riesgo de sufrir afecciones por esta bacteria.

Algunos de los tipos de enfermedades causados por *Pseudomonas aeruginosa* son la bacteriemia; esta ocurre cuando la bacteria se propaga desde el sitio de infección al torrente sanguíneo (Kurahashi et al. 1999) aquí la fagocitosis puede evitar la diseminación de bacterias en la sangre. En pacientes que padecen neutropenia,

puede ocurrir ectima gangrenosa, que a su vez se relaciona con la leucopenia y es una de las principales causas de mortalidad (Baltch et al 1996.)

También se relaciona con pacientes con heridas profundas, fracturas, personas diabéticas y pacientes con otitis maligna (oído de nadador). En esta última destruye el conducto auditivo externo y la base del cráneo.

La queratitis es otro tipo de afección causada por *Pseudomonas aeruginosa*, se asocia por el uso de lentes de contacto y es capaz de afectar de manera grave la vista. Algunas infecciones que también se asocian a esta bacteria es la celulitis orbitaria y fascitis necrosante orbitaria y en el peor de los casos este efecto conduce a la panoftalmía que es la pérdida de la vista.

La neumonía es la primera causa de infección por *Pseudomonas aeruginosa*, los pacientes que son más susceptibles a esta enfermedad son los que padecen fibrosis quística. En el transcurso de la infección, el daño a los pulmones se asocia con *S. aureus* o *H. influenzae*. (Moghaddan, 2011; Defres, 2009) El aumento de las proteasas en la mucina provoca que se elimine la fibronectina de la superficie de las células epiteliales, por lo cual se disponen receptores de gangliósidos, permitiendo que *Pseudomonas aeruginosa* se adhiera a estos. Además, *Pseudomonas aeruginosa* utiliza el CFTR (regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística) como receptor en las células epiteliales y entrar en estas (Riquelme et al. 2017.) Así mismo la bacteria se adaptará al medio respiratorio y formará un biofilm, desencadenando el inicio de la infección crónica. Una de las infecciones relacionadas al tracto respiratorio es la panbronquiolitis que puede convertirse en bronquiectasia provocando fallos en tractos respiratorio y la muerte. (Keicho, 2002)

Las infecciones del tracto urinario causadas por *Pseudomonas aeruginosa* representan un 7-10%. Existen factores predisponentes, el más importante es por el uso de catéteres. Esto último además, permite que otros organismos entren y produzcan infecciones urinarias como *E.coli*, *Proteus mirabilis*, *K. pneumoniae* y *S. fecalis*. (Mittal et al. 2009) Además de esto se ha reportado que *Pseudomonas aeruginosa* puede producir daños al sistema nervioso central (SNC), ocasionar mastitis e infección entérica como la fiebre de Shanghái.

### 3.1.5 Resistencia a los antibióticos.

De acuerdo con la organización mundial de la salud (OMS), la *Pseudomonas aeruginosa* se clasificó en el 2017, como una de las bacterias que necesita con mayor urgencia, nuevos tipos de antibióticos debido a su alta resistencia a los antibióticos convencionales. Su resistencia innata a los antibióticos y su baja capacidad para que los antibióticos atraviesen su membrana externa, la hace una de las bacterias más llamativas para los investigadores. *Pseudomonas aeruginosa* es resistente a los aminoglucósidos, polimixinas, quinolonas, carbapenémicos y  $\beta$ -lactámicos produciendo enzimas específicas para inactivarlos. Entre los mecanismos de resistencia destacan los que reprimen o inactivan la porina OprD,



permitiéndole ser resistente a los carbapenémicos o los conducen a la hiperproducción de la cefalosporinasa cromosómica que conducen a la inactivación de AmpD, provocando resistencia a las penicilinas y cefalosporinas actuales. Además de esto, se ha encontrado que forma células conocidas como “persistentes” cuando la bacteria ya ha formado su biopelícula, haciendo aún más inaccesible la entrada de los antibióticos. (Chatterjee, 2016)

En un inicio, la penicilina fue utilizada como tratamiento para combatir a la *Pseudomonas aeruginosa*, sin embargo, la adaptabilidad por parte de la bacteria hizo que muchas de sus cepas se volvieran resistentes. Poco después se comenzó a utilizar los aminoglucósidos como la kanamicina, estreptomina y la tobramicina (Clark et al. 1988) sin embargo, sucedió lo mismo que con la penicilina. De igual forma, se empezó a optar por utilizar cefalosporinas de tercera generación como la ceftazidima, cefotaxima y ceftriaxona. Sin embargo, al poco tiempo esta solución no fue eficaz por lo que lo más viable fue usar una dosis combinada de aminoglucósidos con cefalosporinas de tercera generación. Finalmente se empezó a utilizar imipenem y meropenem, este tipo de antibióticos pertenecientes a la familia de las carbapenémicos se utiliza como última opción en el tratamiento de infecciones graves por bacterias gramnegativas multirresistentes. (Elshamy, 2020) Sin embargo la producción de las enzimas carbapenemasas y metalobetalactamasas por parte de la bacteria, ha producido resistencia a estos antibióticos. (Queenan y Bush, 2007)

En conclusión, *Pseudomonas aeruginosa* es resistente a la mayoría de los antimicrobianos. Aunque estudios recientes, demostraron que algunos medicamentos nuevos como POL7001, plazomicina y doripenem están resultando efectivos para combatir contra bacterias gramnegativas y grampositivas en condiciones in vitro. Aunque se ha descubierto que la plazomicina puede tener efectos nefrotóxicos. (Pang, Raudonis y Glick, 2019)

### 3.2 Fibrosis quística y su relación con *Pseudomonas aeruginosa*.

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética autosómica recesiva. Se conoce que el defecto de la enfermedad se produce como consecuencia de la alteración del gen CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) situado en el brazo largo del cromosoma 7 debido a una delección de la fenilalanina 508 ( $\Delta F508$ ). Esta proteína es de la cual depende el equilibrio hidroeléctrico en el lumen de las vías respiratorias y de otros epitelios (Fielbaum, 2011). Además, participa en el transporte de cloro, la liberación de ATP y la regulación del transporte de iones. Su alteración se ve directamente en la disfunción de diversas glándulas exocrinas y se manifestará en el aumento de electrolitos en el sudor. La insuficiencia pancreática y la inflamación e infección de las vías respiratorias. (Cantón et al., 2005)

Inicialmente la infección por *Pseudomona aeruginosa* comienzan por cepas no mucoides, en este punto se dice que la bacteria tiene sensibilidad a los antibióticos convencionales. Sin embargo, si no se dispone de un tratamiento adecuado o no es eliminada en esta fase, adquirirá un fenotipo mucóide, capaz de formar un biofilm que protege a la bacteria de los antimicrobianos y de la respuesta inmune del cuerpo. Es en este punto donde la infección se vuelve crónica y su eliminación es casi imposible. (Hoybi, 2005)

Además de esto *Pseudomona aeruginosa* es considerado por algunos autores, el agente infeccioso más persistente de las infecciones nosocomiales, que complica la evolución de la fibrosis quística. La infección causada por la colonización de las vías respiratorias es la principal causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con esta enfermedad (Shale y Elborn, 1996) y una de las principales causas por las cuales *Pseudomona aeruginosa* coloniza con rapidez la zona bronquial, se debe a que las células de los pacientes poseen menos ácido siálico que las células epiteliales normales, lo que propicia más receptores para la unión de *Pseudomona aeruginosa*.

Una vez que los bronquios han sido colonizados, el microorganismo permanece formando una biopelícula que contiene micro colonias de bacterias. La característica más notable de esta asociación es la presencia singular de cepas con múltiples mutaciones en genes reguladores cuyo resultado final es la producción excesiva de polímero de alginato. La alta osmolaridad de las secreciones viscosas de la fibrosis quística facilita la expresión de estos mutantes con producción excesiva de alginato y participan en la formación de la biopelícula. Las ventajas selectivas de esta biopelícula incluyen la inaccesibilidad del sistema inmunitario (complemento, anticuerpos, fagocitos) y fármacos antimicrobianos.

La infección respiratoria causada por la colonización de las vías respiratorias por *Pseudomonas aeruginosa* (PA) es la principal causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con fibrosis quística. (Shale y Elborn, 1996), y una vez que se ha establecido que la infección es muy difícil de eliminar, incluso con el uso de antibióticos (Kollberg et al., 2003).

## 4 TERAPIAS UTILIZADAS CONTRA *PSEUDOMONA AERUGINOSA*.

### 4.1 Antimicrobianos.

#### 4.1.1 Levofloxacino nebulizado MP-376.

Este modelo antimicrobiano utilizado en la Universidad de Utah en USA evaluó la seguridad y la eficacia del levofloxacino inhalado para el tratamiento de las

exacerbaciones pulmonares agudas de la fibrosis quística. Se realizaron dos ensayos para determinar la seguridad del levofloxacino MP-376.

El levofloxacino es el isómero L del racemato ofloxacina [Croom y Goa, 2003]. Es una fluoroquinolona de tercera generación que presenta actividad contra bacterias Grampositivas y Gramnegativas de amplio espectro incluida la *P. aeruginosa* [Stockmann et al. 2013].

El mecanismo de acción se basa en el que las fluoroquinolonas ejercen su efecto bactericida al interrumpir la replicación del ADN [Crumplin et al. 1984]. Esto ocurre principalmente a través de interacciones de fluoroquinolonas y ADN girasa (topoisomerasa II) [Gellert, 1981]. Esta última crea sitios específicos en el ADN a los que se unen fácilmente los agentes de fluoroquinolonas lo que inhibe el resellado de roturas de cadenas de ADN [Wolfson y Hooper, 1989]. Este mecanismo permite que las fluoroquinolonas detengan rápidamente la síntesis de ADN e inhiban la iniciación y propagación de la réplica de ADN.

El ensayo de Fase I se llevó a cabo con 40 pacientes con Fibrosis quística, durante los primeros 6 meses se aleatorizaron para recibir levofloxacino MP-376 cada 12 horas durante 14 días (Geller, 2008). En esta primera fase se aumentó la dosis a los pacientes de 78 mg a 175 mg y luego a 260 mg cada 12 horas. Cabe mencionar que solo 2 sujetos (5%) se retiraron del estudio debido a efectos adversos externos, el resto de los pacientes no interrumpieron el tratamiento. Se observó que a mayor dosis suministrada hubo un aumento en los efectos adversos, entre los cuales destaca la disgeusia (47%) pero se consideró que no estaba relacionado con el tratamiento del estudio.

En un estudio de fase IIB evaluó la seguridad y la eficacia de MP-376 entre 151 pacientes con FQ y una infección confirmada por *P. aeruginosa* en los 6 meses anteriores [Geller et al. 2011b]. Los pacientes se sometieron al tratamiento durante 28 días, ninguno de los pacientes abandonó el tratamiento y se obtuvieron resultados similares a los en ensayo de fase I, dado que los efectos adversos informados con mayor frecuencia entre los pacientes tratados con MP-376 en este ensayo incluyeron disgeusia (40 %).

Para evaluar la eficacia que tuvo el antimicrobiano se realizó una nueva solución de levofloxacina inhalada (MP-376), se evaluó en un estudio de fase IIB realizado entre pacientes con FQ estable y evidencia de infección pulmonar crónica por *P. aeruginosa* (Tabla 2). Donde los participantes fueron asignados al azar a una de tres dosis de MP-376 o placebo durante 28 días. El criterio principal de valoración de la eficacia fue el cambio en la densidad de *P. aeruginosa* en el esputo.

**Tabla 2. Características de los ensayos de seguridad y eficacia de levofloxacino inhalado**

<b>Método</b>	Un ensayo de fase IIB, aleatorizado, realizado en 51 centros de FQ en los Estados Unidos y Europa desde junio de 2008 hasta junio de 2009.
<b>Intervenciones</b>	Asignación aleatoria a uno de los cuatro ensayos (1:1:1:1), incluidos: MP-376 (solución para inhalación de levofloxacino) dosificado a 120 mg cada 24 h, 240 mg cada 24 h, 240 mg cada 12 h y placebo diariamente durante 28 días.
<b>Participantes</b>	180 examinados, 151 aleatorizados y 143 completados. Diagnóstico de FQ y <i>P. aeruginosa</i> positivo. 85 participantes masculinos y 66 femeninos. Edad media: 28.7 + 9.0 años.
<b>Resultados</b>	El resultado primario fue el cambio en la densidad de <i>P. aeruginosa</i> en el esputo (UFC/gramo de esputo). Los resultados secundarios incluyeron cambios en la función pulmonar, tiempo hasta la necesidad de otros antimicrobianos antipseudomónicos y cambios en los síntomas clínicos.

Como se observa en 51 centros de FQ en los Estados Unidos y Europa, se reclutaron y aleatorizaron 151 participantes. De estos, 143 (95%) completaron el ensayo. Seis participantes se retiraron del ensayo debido a eventos adversos que ocurrieron durante el período de tratamiento de 28 días.

Se concluye que la densidad de *P.aeruginosa* en el esputo disminuyó desde el inicio, después de 28 días de tratamiento con todos los regímenes de dosificación de MP-376. Siendo mayor para el régimen de dosificación de 240 mg de MP-376. Además, hubo mejoras en la reducción del riesgo del 61% al 79% en la necesidad de usar otros antibióticos anti-pseudomonas, así mismo los síntomas respiratorios mejoraron en los pacientes cuya dosis administrada de 240 mg cada 12 horas, aunque esto no resultó significativamente estadístico ( $p=0.09$ ). No hubo evidencia que sugiriera que se desarrolló resistencia a la levofloxacina inhalada durante el periodo de 28 días o posterior a este. En este estudio, más de la mitad de los pacientes tenían otras especies bacterianas que se aislaron del esputo, entre ella se incluye *S.aureus*, *S. maltophilia* y *A. xylosoxidans*. Después del tratamiento con MP-376, no se percibió ningún cambio en la composición microbiana de estos organismos en la vía respiratoria de los pacientes. Esto sugiere el MP-376 en aerosol no ejerce presión selectiva contra otras especies bacterianas.

Finalmente se concluye que la eficacia y seguridad de la solución de levofloxacino MP-376 por inhalación son favorables puesto que se disminuyó la densidad de *Pseudomona aeruginosa* en el esputo, se redujo la necesidad de usar otros antibióticos anti-pseudomona y el mejoramiento de los resultados en las pruebas de función pulmonar sugieren que el levofloxacino inhalado representa una terapia prometedora para los pacientes con fibrosis quística.

#### 4.1.2 Tobramicina, inhalación en polvo seco. (DPI)

Este estudio se llevó a cabo en el Centro Médico Universitario de Groningen (UMCG) de los Países Bajos en un periodo del 2010 al 2017 en Pacientes adultos con fibrosis quística con aislamiento de *Pseudomona aeruginosa*.

El objetivo del estudio fue comparar los resultados de erradicar la *Pseudomona aeruginosa* con tobramicina en polvo seco (DPI) con tobramicina nebulizada. Cuya ventaja de usar antibióticos inhalados, es facilitar altas concentraciones del fármaco en el sitio diana del pulmón, lo que se traduce en una disminución de probable toxicidad y exposición sistémica. También se ha demostrado que la combinación de tobramicina y colistina o la administración intravenosa, a veces combinada con ciprofloxacino oral conlleva a mejores resultados para erradicar a la bacteria (Doring et al. 2000; Langton y Smyth, 2017).

Uno de los métodos más usados y que resulta ser más eficiente al momento de administrar antibióticos inhalados, es a través de nebulización húmeda, aunque hoy en día algunos países como Europa, han optado por la inhalación de polvo seco de algunos antibióticos (Geller 2011; Konstan et al. 2011). Esto conlleva a tener grandes ventajas comparado con la nebulización: deposición pulmonar más efectiva, tiempo de administración reducido y menos riesgo de auto reinfección cuando se use un inhalador desechable.

En cuanto a los resultados, se realizó un estudio retrospectivo comparando la tobramicina en polvo seco (DPI) con tobramicina nebulizada, las características del estudio y de los pacientes se pueden ver en la tabla 3 y 4

**Tabla 3.** Características del estudio.

Pacientes iniciales	Excluidos	Causa
113 Pacientes adultos con fibrosis quística	- 53 (76.8%)	- Infección crónica por <i>Pseudomona aeruginosa</i> .
	- 15 (21.7%)	- Sufrieron trasplante de pulmón antes del inicio del estudio.
	- 1 (1.5%)	- No se tomaron cultivos de esputo debido a Fibrosis quística leve.

De los 44 pacientes incluidos, 18 (40.9%) presentaron una o más infecciones durante el periodo de estudio y otras 14 fueron excluidos debido a que recibieron tratamiento diferente a la inhalación de tobramicina.

**Tabla 4.** Características de los pecientes tratados con DPI tobramicina y Tobramicina nebulizada.

Pacientes tratados	Tratamiento con DPI Tobramicina	Tratamiento con Tobramicina por Nebulización.
--------------------	---------------------------------	-----------------------------------------------

13 pacientes	7 pacientes (3 hombres y 4 mujeres), el tratamiento consistió en 112 mg (dos veces al día por 28 días)	6 pacientes (1 hombre y 5 mujeres), el tratamiento consistió en 300 mg dos veces al día por 28 días)
--------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------

De los 7 aislamientos de *Pseudomona aeruginosa* tratados con DPI tobramicina, la erradicación fue exitosa en 6 pacientes (85.7%), en cinco de los siete casos, DPI tobramicina se utilizó sin más medicación y en uno de los siete casos se añadió ciprofloxacino oral (20mg/kg dos veces al día con una dosis total máxima de 1500 mg al día durante 2 semanas) a la tobramicina DPI y en un caso se combinó DPI con ceftazidima intravenosa (8 g/24 h, durante 14 días.) Por otra parte, a los pacientes que se les trato con Tobramicina nebulizada se logró la erradicación de *Pseudomona aeruginosa* en tres de los seis casos tratados (50%), en dos de ellos se combinó con ciprofloxacino oral. El análisis estadístico mediante la prueba exacta de Fisher no mostro diferencia en la tasa de erradicación entre el tratamiento con DPI y la nebulización (P=0.266) Ningún paciente tratado con DPI tobramicina desarrolló una infección crónica frente a dos pacientes en el grupo de nebulización. La prueba exacta de Fisher no mostró diferencia significativa (p = 0,192). Se concluye que el tratamiento con DPI tobramicina es más efectivo ya que se erradicación hasta el 85% de *Pseudomona aeruginosa*, comparado con el 50% que logro la nebulización (Akkerman et al., 2020).

Comparado con la literatura, el éxito de la erradicación con Tobramicina nebulizada varia ampliamente. Este estudio se comparó con los de Gibson ya que encontró una eficacia de erradicación general del 74% evaluada de 1 a 3 meses después de finalizar el tratamiento, puesto que 14 de 15 personas (93%) permanecieron libres de *Pseudomona aeruginosa* con tobramicina nebulizada (Gibson et al., 2007). Mientras que Proesmans encontró un éxito de erradicación del 79.3% evaluado al final del tratamiento con tobramicina nebulizada. Al año del seguimiento, el 44.8% seguía libre de *Pseudomona aeruginosa* (Proesmans et al., 2013). Un estudio de Taccetti registró un éxito de erradicación del 65% con tobramicina nebulizada durante 28 días combinada con ciprofloxacino oral, erradicación definida como tres cultivos negativos durante 6 meses. (Taccetti et al., 2005).

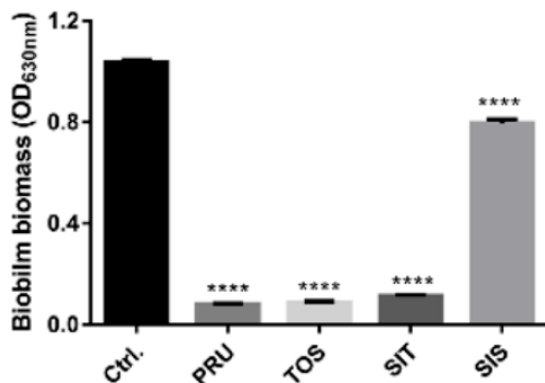
En este estudio solo se evaluó a adultos, a diferencia de la mayoría de los estudios mencionados anteriormente. Se sabe que conforme la edad del paciente sea mayor, más difícil será la erradicación y de acuerdo con los datos que se obtuvieron, la tasa de éxito del 85.7% es comparable con los ya reportados en la literatura. Por lo tanto, se concluye que la DPI tobramicina resulta ser una buena alternativa a la tobramicina nebulizada para la erradicación de la *Pseudomona aeruginosa*. (Akkerman et al., 2020).

#### 4.1.3 Sitafloxacin, Prulifloxacin, tosufloxacin y sisomicina

Un estudio llevado a cabo en el 2021 por Pengfei She y colaboradores en el Hospital de la Universidad Central en la Republica China, evaluó el potencial bactericida que poseen las fluoroquinolonas (sitafloraxina, prulifloraxina, y tosufloraxina) y el de un aminoglucósido (sisomicina) que se encuentran entre los medicamentos aprobados por la FDA por poseer actividad bactericida significativa contra *P. aeruginosa*.

A través de un ensayo de detección de alto rendimiento y de un ensayo XTT se confirmó que las fluoroquinolonas usadas, así como el aminoglucósido, exhibieron una fuerte actividad de erradicación de las biopelículas de *P. aeruginosa* después de haberlas sometido por 24 horas de tratamiento con los antibióticos a concentraciones de 2 a 4  $\mu\text{M}$  (figura 1) Además, se observó que, con los resultados del análisis colorimétrico, se logró reducir la biomasa total del biofilm en los grupos tratados con sitafloraxina, prulifloraxina y tosufloraxina a concentraciones de 8x MIC. Así como biopelículas menores después del tratamiento con sisomicina con 2x MIC de sitafloraxina.

Por otra parte, las concentraciones para erradicar las biopelículas estaban muy cercanas los valores de la concentración mínima inhibitoria (MIC), lo que indicaba que habría pocos efectos secundarios de la administración de antibióticos en la persistencia de esta bacteria, demostrando el potencial clínico de los antibióticos.



**Figura 1.** Actividad de erradicación de los antibióticos usados 24 horas después del tratamiento con prulifloraxina (PRU), tosufloraxina (TOS), sitafloraxina (SIS) y sisomicina (SIS). Imagen reproducida del artículo “*Repurposing Sitafloraxin, Prulifloraxin, Tosufloraxin, and Sisomicin as Antimicrobials Against Biofilm and Persister Cells of Pseudomonas aeruginosa*” de Pengfei She et al. 2021.

Así mismo, usando un Microscopio Confocal Laser de Barrido, por sus siglas en inglés (CLSM), se realizó un comparativo con una alta concentración de amikacina (16  $\mu\text{M}$ ) y se demostró que la tosufloraxina exhibo la mayor actividad de erradicación de biopelículas contra *P. aeruginosa* en la concentración indicada, seguido de la prulifloraxina y sisomicina respectivamente. (Figura 2c)



Para confirmar aún más la erradicación que tiene los antibióticos contra diferentes modelos de biopelículas, establecieron biopelículas preformadas de 24 h en una placa de 12 pocillos. Se incubaron los con antibióticos a concentraciones de 2-8x MIC durante 24 h y quedó demostrado que la amikacina mostró una actividad de erradicación débil pero significativa. Sin embargo, las fluoroquinolonas del estudio mostraron que podrían romper significativamente la integridad de la biopelícula y reducir aún más la biomasa total de la biopelícula de la *P. aeruginosa* de manera dependiente de la dosis (figura 2a).

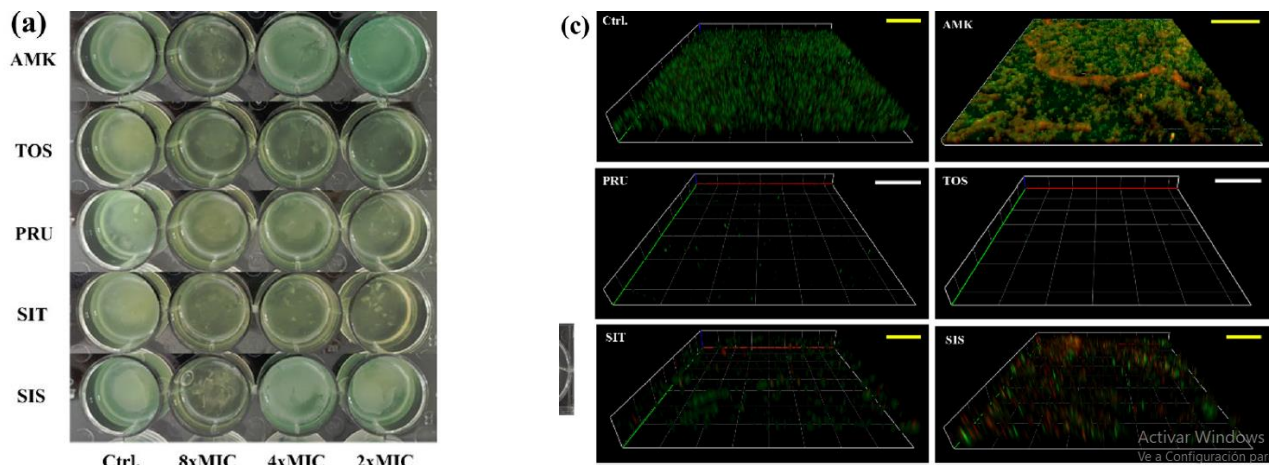


Figura 2a. Efecto de eliminación de biopelículas tras cultivarse 24 horas en una placa de 12 pocillos y ser tratadas con los antibióticos durante otras 24 h. 2c. Análisis del CLSM. Demostrando que la tosufloxacin erradica a la biopelícula de *P.aeruginosa* en comparación con el grupo control. “Repurposing Sitafloracin, Prulifloracin, Tosufloracin, and Sisomicin as Antimicrobials Against Biofilm and Persister Cells of *Pseudomonas aeruginosa*” de Pengfei She et al. 2021.

Para determinar la eficacia anti-biopelícula de los antibióticos contra *P. aeruginosa*, se estableció un modelo de implantación subcutánea murina. Se implantó un gel de silicona con una biopelícula preformada de 24 h en la región dorsal superior de los ratones para desencadenar una infección subcutánea. Se evaluó la eficacia terapéutica de cada antibiótico vía intraperitoneal (i.p.) en una dosis de 30mg/kg, demostrando que todos los antibióticos seleccionados exhibieron una gran actividad de erradicación de biopelículas *in vivo* (Fig 3b). La tosufloxacin mostró la mayor eficacia contra las biopelículas de *P. aeruginosa* con una reducción de 4.54  $\Delta\text{Log}_{10}$  CFU/mL comparándola con el grupo vehículo, seguido de la prulifloracin, sitafloracin y sisomicina con reducciones de 3.56, 2.36 y 2.21  $\Delta\text{Log}_{10}$  CFU/mL respectivamente en el recuento de células viables. En agar sangre de oveja, exhibieron disminuciones obvias en los recuentos de UFC después del tratamiento con antibióticos (Fig. 3c)



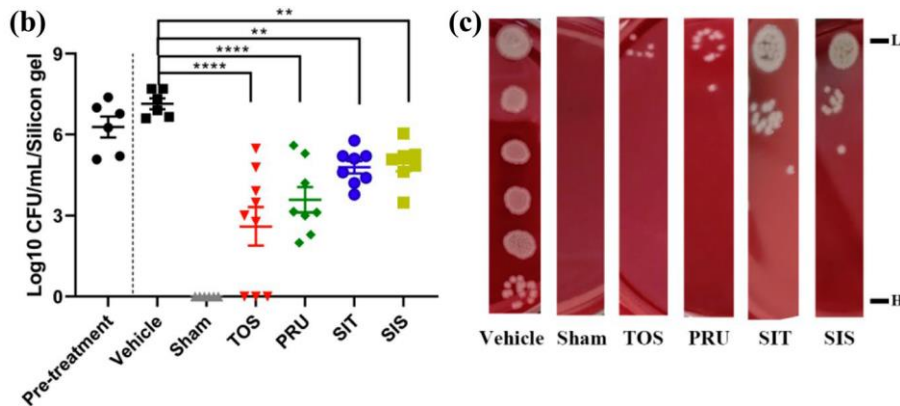


Fig 3b. Eficacia anti-biopelícula *in vivo* de antibióticos contra *P. aeruginosa* en un modelo de implantación de gel de silicona. Los gels de silicona se retiraron y homogeneizaron después de 2 dosis de 30 mg/kg de tratamiento antibiótico con un intervalo de 12 h. Las bacterias viables en los gels de silicona se contaron mediante el método de dilución en serie. Se implantaron gels vehículo con biopelículas y los ratones recibieron 2 dosis de 1x PBS. Fig 3c Recuentos de bacterias viables en los homogeneizados de agar sangre de oveja. Se implantaron gels vehículo con biopelículas y los ratones recibieron 2 dosis de 1x PBS. Se implantaron gels de silicona estériles simulados y los ratones se trataron con 2 dosis de 1 x PBS. L, pliegue bajo de diluciones. H, alto pliegue de diluciones. \* $P < 0,5$ ; \*\* $P < 0,05$ ; \*\*\* $P < 0,01$ ; \*\*\*\*  $P < 0,001$ . Imagen reproducida del artículo “Repurposing Sitaflloxacin, Prulifloxacin, Tosufloxacin, and Sisomicin as Antimicrobials Against Biofilm and Persister Cells of *Pseudomonas aeruginosa*” de Pengfei She et al. 2021.

Aunque los antibióticos utilizados en este estudio no son nuevos, se desconocen sus actividades anti-biopelícula y anti-células persistentes. Por lo tanto, en este estudio se demostró una actividad anti-biopelícula eficaz *in vitro* contra *Pseudomonas aeruginosa* para todos los antibióticos de manera dependiente de la dosis y el tiempo. Se demostró que SIS (sisomicina) fue el más eficaz contra las células persistentes de *Pseudomonas aeruginosa*. Por otra parte, se ha reportado que SIT (sitafloraxina) es una alternativa eficaz contra la infección por *Helicobacter pylori* ya que esta forma biopelículas en el tracto gastrointestinal lo que causa una infección crónica. (Gisbert, 2020) así como en algunas variantes de *Staphylococcus aureus* y biopelículas establecidas. Los efectos demostrados en este estudio también demostraron ser eficaces contra las biopelículas y las células persistentes de *P. aeruginosa*, teniendo efectos de amplio espectro lo que refleja su potencial para usos clínico. La prulifloxacin (PRU) así como las TOS (tosufloxacin) también demostraron su eficacia contra el biofilm formado por *P. aeruginosa* en el modelo en ratas *in vivo*. La prulifloxacin demostró una mejor eficacia cuando se combinó con fosfomicina. Finalmente, la SIS (sisomicina) es un antibiótico que guarda relación con los de la gentamicina, además de tener una eficacia similar a la de la TOB (tobramicina). En este trabajo SIS demostró ser altamente efectivo para la erradicación de biopelículas y la eliminación de células persistentes. Por lo tanto, reutilizar el SIS para el tratamiento persistente de *P. aeruginosa* puede ser viable, ya que el trabajo actual proporciona una base relevante. En resumen, SIT, PRU, TOS y SIS, exhibieron una gran actividad antimicrobiana contra las células

persistentes de *Pseudomona aeruginosa* con una concentración mínima inhibitoria (MIC) de 0,5 a 2  $\mu$ M y una concentración bactericida mínima (MBC) de 2 a 8  $\mu$ M. Estos antimicrobianos tiene potencial como agentes para el tratamiento de infecciones por *Pseudomona aeruginosa* relacionas con biopelículas y su persistencia, además de ser comprobados en el estudio murino, demostrando su actividad bactericida frente a biopelículas in vivo.

#### 4.1.4 Delafloxacin y Ciprofloxacina

Un estudio del 2020 por parte de Cherie y colaboradores evaluó el potencial in vitro de una nueva fluoroquinolona (Delafloxacin) aprobada por la FDA en 2017 por poseer actividad contra *Pseudomona aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística (FQ). El objetivo consistió en examinar la susceptibilidad tanto de la delafloxacin como la de la ciprofloxacina, para evaluar como la delafloxacin puede agregar beneficios en el tratamiento de la fibrosis quística con *Pseudomona aeruginosa*.

Se evaluó la susceptibilidad in vitro de la delafloxacin contra una población de 52 aislamientos clínicos de pacientes adultos con fibrosis quística en el Centro Regional de Fibrosis Quística para Adultos de Irlanda del Norte, así como la cepa ATCC 27853. Se reportó que la susceptibilidad actual de los aislados de fibrosis quística dentro del centro de pruebas es que el 45.5% de pacientes son resistentes a la ciprofloxacina y el 54.5% son sensibles a esta.

Los rangos de la concentración mínima inhibitoria (CIM) para la ciprofloxacina y la delafloxacin se detallan a continuación en la tabla 5, 6 y en la figura 4.

Tabla 5. Rangos MIC para delafloxacin y ciprofloxacina

MIC	0,064 → 32 mg/L
MIC50	0,56 mg/L
MIC 90	2,19 mg/L

Tabla 6. Rangos MIC para la ciprofloxacina

MIC	0,047 → 32 mg/L
MIC50	1,69 mg/L
MIC 90	8,0 mg/L

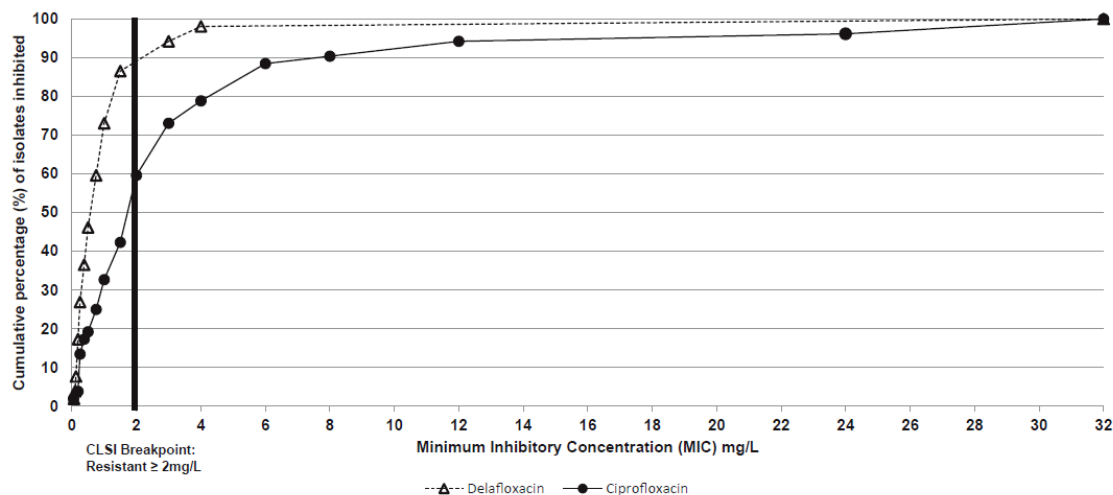


Figura 4. Determinación de MIC50 y MIC90 para delafloxacino y ciprofloxacino contra CF *Pseudomonas aeruginosa*. Imagen reproducida del trabajo “Delafloxacin—A novel fluoroquinolone for the treatment of ciprofloxacin-resistant *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cystic fibrosis, 2020.”

Los resultados mostraron que los aislados fueron estadísticamente más sensibles a la delafloxacina ( $p=0,0005$ ) que a la ciprofloxacina. Cabe destacar que el 33.3% de los aislamientos que presentaron resistencia intermedia a la ciprofloxacina fueron sensibles a la delafloxacina y el 35.7% de los asilamientos resistentes a ciprofloxacina fueron sensibles a la delafloxacino. Siendo solo un 17.9% de los aislados resistentes a ciprofloxacina resistentes a la delafloxacina (Cherie et al., 2020)

La importancia del estudio radica en que, en algunos casos, no se cuenta con un antibiótico oral anti-pseudomonas en algunos hospitales por eso evaluar de manera efectiva alguna otra alternativa siempre es importante. Se sabe que el uso crónico de la ciprofloxacina en el tratamiento de la infección por *P. aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística, puede conducir a la aparición de resistencia a los antimicrobianos (RAM) (Gramegna et al 2018; Lucca et al. 2018). Además, se ha informado que la delafloxacina tiene buena actividad contra *Staphylococcus aureus* (Ocheretyaner, 2018) que también es un organismo clínicamente significativo en la FQ.

De manera general los datos demostraron que la delafloxacina tiene una mayor actividad in vitro que la ciprofloxacina con estos aislados. En este estudio, basado en datos de susceptibilidad in vitro, se observó varios aislamientos de *Pseudomona aeruginosa* que tenían una mayor resistencia a la ciprofloxacina, que puede tratarse de manera más efectiva con delafloxacina. Aun así, cabe resaltar que la delafloxacina y la ciprofloxacina son igual de efectivas in vitro con aislados sensibles, el valor de la delafloxacina se notó con aislados más resistentes a la ciprofloxacina por lo que se demuestra el uso potencial de la delafloxacina en el

tratamiento de *Pseudomonas aeruginosa* resistente a la ciprofloxacina. (Cherie et al., 2020)

## 5 Nuevos fármacos creados a partir de la medicina de precisión: Potenciadores, correctores, estabilizadores, agentes de lectura y amplificadores

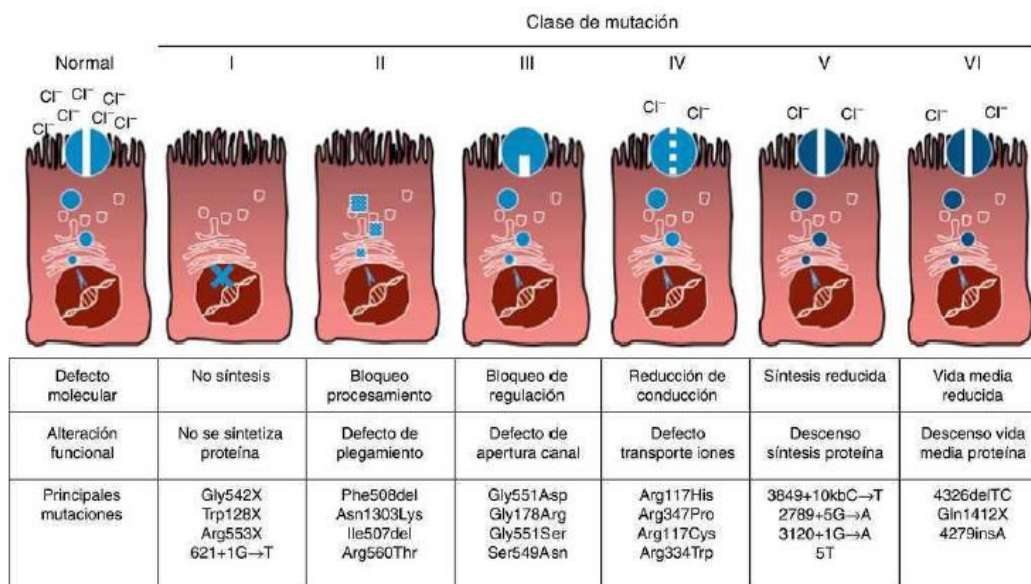
Actualmente los avances tecnológicos han permitido profundizar en el conocimiento de la estructura y función del CFTR, ya que este es el gen regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística. Hoy en día, se han identificado 2106 mutaciones en el gen CFTR donde 382 son reconocidas como causantes de fibrosis quística (patogénicas) (Andrade & Pizarro, 2021). Es aquí donde la medicina de precisión entra en juego ya que se han desarrollado nuevos fármacos conocidos como moduladores (Lopes, 2019; Marson 2017). Entre los cuales destacan los potenciadores y correctores por tener aplicación clínica directa.

Según la consecuencia en la mutación del gen en la síntesis, estructura o función de la proteína CFTR, las mutaciones se pueden clasificar en grupos como a continuación se describe en la tabla 7 y figura 5

**Tabla 7. Clases de mutaciones en la fibrosis quística.**

<b>Clase</b>	<b>Tipo</b>	<b>Descripción</b>
<b>I</b>	Defecto de síntesis	Mutación que resulta por la pérdida total o parcial de una proteína funcional. Se ocasiona por la introducción de un codón prematuro o como parte de la delección parcial o completa del gen CFTR.
<b>II</b>	Defecto en el procesamiento de la proteína debido al mal plegamiento de ella	Tipo de mutación que ocasiona que la proteína se retenga en el retículo endoplásmico con posterior degradación. F58del (p.Phe508del) es la variante patogénica más frecuente a nivel mundial.
<b>III</b>	Defecto de regulación del canal CFTR	Tipo de mutación sin sentido ( <i>missense</i> ) en que la proteína se produce y se inserta en la membrana, pero es resistente a la activación y permanece cerrada
<b>IV</b>	Disminución de conductancia del canal	Mutación sin sentido que disminuye la conductancia del canal con la consecuente alteración en el transporte de iones a través de este
<b>V</b>	Disminución de síntesis proteica	Se reduce el número total de proteínas CFTR debido a alteraciones en el empalme de mRNA o cambios puntuales en la región promotora del gen.
<b>VI</b>	Disminución de la estabilidad proteica	Se reduce la estabilidad del CFTR en la membrana plasmática al aumentar su endocitosis o al reducir su

retorno a la superficie celular. (Andrade & Pizarro, 2021).



**Figura 5.** Mutaciones en la fibrosis quística. Reproducido del trabajo “Tratamientos reparadores de la proteína CFTR en la fibrosis quística” de Quintana-Gallego et al., 2014.

Los moduladores poseen la característica de mejorar o restaurar la expresión, función y estabilidad de un CFTR defectuosos. (Lopes, 2010). En la tabla 8 se clasifican los 5 grupos de moduladores, según su efecto sobre las mutaciones del CFTR.

**Tabla 8.** Clasificación y nuevos fármacos moduladores.

Grupo	Descripción del grupo	Fármaco	Descripción y resultados obtenidos del fármaco
<b>Potenciadores</b>	Son moléculas que restauran o aumentan la probabilidad de apertura del canal permitiendo la conductancia. (mutaciones tipo III y IV) (Lopes, 2020)	Ivacaftor (VX-770; Farmacéutica Vertex)	Restaura parcialmente la actividad de CFTR al unirse a la interfaz entre dominios de transmembrana de CFTR y promueve el desacople entre el ciclo de activación del canal y la hidrólisis del ATP. (Jih, 2013). Fue el primer modulador aprobado por la FDA y la EMA en 2012 en pacientes con 6 años edad debido a que redujo los valores de cloro en el sudor, así como la reducción en el deterioro y las exacerbaciones pulmonares hasta en un 55% (Ramsey et al., 2011; Skilton, 2019). Disminuyó el número de días de uso de antibiótico (Salvatore et al., 2020) y el número de hospitalizaciones. Skilton, 2019). Se mejoró el IMC de los pacientes, tanto en niños como adultos y la calidad de vida. (Bailey et al., 2021; Quittner et al., 2015)
		Lumacaftor (VX-809; farmacéutica Vertex)	El uso sinérgico con ivacaftor mostró resultados eficaces en pacientes mayores de 18 años con mutaciones F508del homocigótica y en 2015 la FDA y EMA autorizaron el uso en conjunto para niños mayores de 2 años desde el 2018.

<p><b>Correctores</b></p>	<p>Tipos de compuestos que corrige el tráfico de la proteína que presentan defectos en el plegamiento, mejorando la estabilidad conformacional de la proteína durante el proceso del plegado en el retículo endoplasmático.</p>	<p>Tezacaftor (VX-661; farmacéutica Vertex)</p> <p>Trikafta (Farmacéutica Vertex)</p>	<p>Corrector aprobado en 2018 por la FDA y EMA en pacientes mayores de 12 años con mutación homocigótica de F58del y heterocigótica. El uso sinérgico de tezacaftor/ivacaftor demostró una disminución en las exacerbaciones en un 35% de los pacientes. Además, en un estudio con 70 niños entre 6 a 11 años el fármaco demostró seguridad, la función pulmonar y la calidad de vida se mantuvieron estables. Dado los resultados obtenidos con las combinaciones de estos correctores se desarrollaron nuevos correctores; bamocaftor (VX-659) y elexacaftor (VX-445) (Lopes, 2020)</p> <p>Es una combinación de tezacaftor/ivacaftor/elexacaftor. Aprobado en 2019 para persona mayores de 12 años con al menos una mutación F58del. Permitiendo ser una nueva opción terapéutica cerca del 90% de los pacientes con fibrosis quística. (Egan, 2020). En un estudio con 403 pacientes mayores de 12 años heterocigóticos F58del analizados durante 24 semana, se apreció una disminución en las exacerbaciones respiratorias en un 6.3%. (Middleton et al., 2019)</p> <p>Por otra parte, Zemanick y colaboradores evaluaron la eficacia de este corrector, en 66 niños de entre 6 a 11 años con al menos una copia de F58del, Tras 24 semanas de observación, se demostró una mejora en la función pulmonar de los pacientes con un mínimo de efectos adversos.</p>
<p><b>Estabilizadores</b></p>	<p>Son agentes que anclan el CFTR a la membrana celular, previniendo su eliminación y degradación por lisosomas. Aquellos pacientes con mutaciones de tipo IV, pueden ser beneficiados con esta terapia. (Andrade &amp; Pizarro, 2021).</p>	<p>Cavosonstat (N91115; Nivalis)</p>	<p>Fue el primer estabilizador evaluado en estudios clínicos y aunque no demostró problemas de seguridad en los pacientes, si se observó una disminución de cloro en el sudor de los pacientes homocigóticos F58del (Lopes,2020)</p>
<p><b>Agentes de lectura</b></p>	<p>Compuesto que inducen una sobre lectura ribosómica de un codón de terminación prematura, permitiendo un intercambio de un aminoácido para continuar con la traducción y</p>	<p>Ataluren (PTC124; Terapéutica PTC)</p> <p>ELX-02 (NB124; Farmacéutica Eloxx)</p>	<p>Aunque aún no se han puesto a prueba en humanos, por seguir estudiando sus propiedades farmacocinéticas. Los estudios en animales demostraron restaurar la expresión y función de CFTR, aunque no exhibieron beneficios en las funciones pulmonares ni en el número de exacerbaciones. (Konstan et al., 2014; Kerem et al., 2014)</p>

	posteriormente a la transcripción. Están diseñados para pacientes con mutaciones de clase I. (Andrade & Pizarro, 2021).		
<b>Amplificadores</b>	Compuestos que aumentan la expresión de mRNA del CFTR. Estos fármacos están destinados a los pacientes con mutaciones tipo V. (Andrade & Pizarro, 2021).	PTI-428 (Nesolicaftor; Terapéutica Proteostasis)	Los estudios clínicos siguen en desarrollo, sin embargo, se ha demostrado que aumentan de forma selectiva la expresión de la proteína CFTR inmadura sin provoca cambios en la expresión de genes de respuesta al estrés celular (Andrade & Pizarro, 2021).

Estos nuevos fármacos ponen en evidencia los avances tecnológicos que se tienen sobre las enfermedades como la fibrosis quística. El conocimiento genético es clave para el desarrollo de nuevas terapias más específicas contra bacterias resistentes a múltiples antimicrobianos. Mejorando la calidad de vida de los pacientes, el estado nutricional y las hospitalizaciones.

Un detalle importante a destacar es la accesibilidad que se tiene a estas nuevas terapias, sus altos costos hacen que resulte inaccesible para los países en vías de desarrollo. Por lo que solo una pequeña parte de la población general podría ser beneficiada con estas terapias.

Sin embargo, aún queda mucho material e investigaciones que realizar para mejorar las alternativas terapéuticas que se tienen contra *Pseudomonas aeruginosa* y poder ser más efectivos para erradicar a esta bacteria en miles de pacientes con fibrosis quística.

## 6 La importancia de los aptámeros como agentes terapéuticos.

### 6.1.1 Aptámeros acoplados a nanopartículas para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades infecciosas

Los aptámeros son ácidos nucleicos monocatenarios que pueden ser útiles como agentes terapéuticos dirigidos contra bacterias patógenas. Los aptámeros son seleccionados a partir de la metodología SELEX (evolución sistemática de ligandos por enriquecimiento exponencial) (Ellington y Szostak, 1990). Debido a sus propiedades, pueden ser modificados químicamente y formar estructuras secundarias estables que les permiten unirse a su objetivo con una alta afinidad y especificidad, induciendo un efecto terapéutico (Soundy y Day, 2017)



Por otra parte, las nanopartículas son fragmentos de no más de 100nm, cuyas propiedades dependen de su forma, distribución y formulación química (artículo aptámeros). Existen cierto tipo de nanopartículas que junto a cationes metálicos pueden adentrarse dentro de la bacteria y producir un efecto antimicrobiano. Estas nanopartículas destacan por no poseer efectos tóxicos para las células humanas.

Así mismo, se encuentran las nanopartículas de oro que son empleadas para la generación de biosensores bacterianos, estas se han utilizado junto a los aptámeros para la detección de *Salmonella enteritidis* para que, posteriormente se inmovilicen sobre un electrodo de carbón. Si el electrodo se introduce en una solución con la bacteria, la resistencia eléctrica aumentara debido a la formación del complejo aptámero-bacteria pudiendo medirse por el método de espectroscopia y asentar las bases para el desarrollo de nuevos métodos para la detención de patógenos.

Por otra parte, están las nanopartículas magnéticas que pueden ocasionar cambios de coloración de una solución en presencia de un sustrato colorimétrico, permitiendo así detectar otro tipo de bacterias patógenas. A demás se puede usar perlas magnéticas en conjunto con los aptámeros para desarrollar métodos de captura-separación magnética de patógenos presentes en una muestra.

Ciertamente los aptámeros y las nanopartículas pueden utilizarse de forma independiente para detectar microorganismos específicos y a pesar de sus características antimicrobianas, aun no se han empleado para desarrollar estrategias terapéuticas. Solo se han usado como nanoportadores de fármacos para aumentar la eficacia de los antibióticos disponibles.

Esto demuestra la gran aplicabilidad que poseen los aptámeros y las nanopartículas para el diagnóstico de enfermedades, puesto que el uso sinérgico ha permitido detectar microorganismos patógenos de manera rápida y específica. Así mismos, estudios *in vivo* de nanoestructuras constituidas por aptámeros y nanopartículas han mostrado su eficacia frente a la resistencia de los antibióticos que microorganismos como *Pseudomona aeruginosa* poseen. (Gutiérrez et al., 2020)

## 7 Objetivos y metas alcanzadas

En el presente trabajo de investigación, se logró hacer un análisis de artículos comparando y resaltando el avance que ha tenido la medicina para tratar enfermedades producidas por bacterias resistentes a múltiples antimicrobianos, en este caso, se enfocó a *Pseudomona aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística. Se desarrollo y fomento el pensamiento crítico, así como los conocimientos y las habilidades adquiridas durante la carrera en Química Farmacéutica Biológica.



La pandemia causada por COVID-19 ha restringido las actividades académicas presenciales en México y alrededor del mundo, incluyendo el uso de laboratorios. Se sabe que es de suma importancia para la educación realizar actividades prácticas, sobre todo en carreras relacionadas al área de la salud, es por esto por lo que, en el presente trabajo realizado aún en periodo de confinamiento, se diseñó un proyecto de investigación que refleja el comportamiento responsable y el compromiso que como egresado tengo, ante una de las problemáticas en el ámbito farmacéutico que afectan a nivel mundial.

## 8 Discusión

Como se ha podido analizar en todos los casos de estudio, una vez que se ha confirmado la presencia de *Pseudomonas aeruginosa*, el tiempo comienza a ser un factor clave para combatir a la bacteria, pues esta comienza una destrucción acelerada del tejido pulmonar. La habilidad que posee *Pseudomonas aeruginosa* de formar biopelículas, le confiere un alto nivel de resistencia a los antibióticos y la formación de células persistente hacen aún más difícil controlar las infecciones provocadas por la bacteria. Por lo cual, la efectividad de las terapias dependerá en gran medida de la evolución que ha tenido la *Pseudomonas aeruginosa* en los pacientes que padecen fibrosis quística. Es decir, si la infección está en fase aguda, otorgara más posibilidades para su erradicación, ya que en esta etapa hay una

carga bacteriana baja o si se ha complicado a una infección crónica la cual será más difícil de erradicar.

El desarrollo de antibióticos inhalados como la levofloxacina MP-376 y la tobramicina en polvo seco, brindan la oportunidad de maximizar las concentraciones locales de los antibióticos en los tejidos pulmonares, aumentando la tasa de eliminación de la bacteria. Se observó que estos antibióticos inhalados son capaces de penetrar eficazmente en las biopelículas de *pseudomona aeruginosa* y lograr su erradicación.

Así mismo las fluoroquinolonas (sitafloxacina, prulifloxacina, tosufloxacina) y el aminoglucósido (sisomicina) analizados en este estudio, exhibieron una gran actividad bactericida contra las células persistentes de *Pseudomona aeruginosa* y una gran actividad de erradicación en la biopelícula de esta.

En algunos casos la terapia combinada dio mejores resultados para combatir la infección como la prulifloxacina y fosfomicina. Aunado a su baja toxicidad, los hace una terapia prometedora como agentes para el tratamiento de infecciones por *Pseudomona aeruginosa*.

Así mismo se requiere de una terapia óptima para restablecer la función pulmonar de los pacientes con fibrosis quística y esto debe guiarse por los resultados de susceptibilidad *in vitro* de los antibióticos utilizados. De igual manera, la selección del antibiótico deberá guiarse por los datos del cultivo, la susceptibilidad *in vitro* mostrada y el conocimiento de la concentración mínima inhibitoria (MIC) para optimizar los regímenes de dosificación de los antibióticos

Por otra parte, se encuentran los antibióticos creados a partir de la medicina de precisión, lo cual refleja el avance tecnológico en el apartado genético. Esto ha permitido que se desarrollen nuevas terapias eficaces que pueden ofrecer cambios en el aspecto nutricional, función pulmonar y en general, en la calidad de vida de pacientes que sufren enfermedades como la fibrosis quística. Esto es un avance importante, sin embargo, la limitación que tiene debido a su alto costo lo hace inaccesible para países en desarrollo.

## 9 Conclusión

A través de este trabajo de investigación, se logró realizar un análisis de los antimicrobianos que recientemente se han utilizado para combatir a la bacteria *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística, comparándola entre diversos estudios y casos clínicos de diferentes países. Así mismo se destacó las características más importantes de esta bacteria, entre ellas su identificación, los factores de virulencia, patogenicidad y cuáles son las causas por lo cual es una de las bacterias más resistentes a los antibióticos convencionales.

Por otra parte, se menciona la importancia que poseen los aptámeros como una herramienta eficaz para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades producidas por bacterias resistentes a múltiples antimicrobianos. Aunque hoy en día, no hay muchos estudios que evalúen esto en el apartado clínico, se hace ver como una terapia poderosa frente a la crisis de resistencia a los antibióticos que enfrenta el mundo entero.

Finalmente se mencionan nuevos fármacos que han sido creados gracias al avance y el conocimiento que se tiene sobre las estructuras del gen y la respuesta a las terapias que hoy en día han dificultado la erradicación de la *Pseudomonas aeruginosa*. Permitiendo crear nuevas terapias eficaces para aquellos pacientes que actualmente luchan contra la fibrosis quística. Así que los objetivos que un principio se plantearon en este trabajo se han cumplido de manera satisfactoria.

## 10 Referencias.

1. Akkerman, A., Yousofi, M., Rottier, B., & Van der Vaart, H. (2020). *Eradication of Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis patients with inhalation of dry powder tobramycin* [Ebook] (pp. 1-5). Therapeutic Advances in Respiratory Disease.
2. Akkerman-Nijland, A. M., Yousofi, M., Rottier, B. L., Van der Vaart, H., Burgerhof, J. G. M., Frijlink, H. W., Touw, D. J., Koppelman, G. H., & Akkerman, O. W. (2020). Eradication of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients with inhalation of dry powder tobramycin. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*.
3. Alhazmi A. *Pseudomonas aeruginosa*-pathogenesis and pathogenic mechanisms. *Int J Biol* 2015; 7(2): 44.
4. Andrade, A., & Pizarro, M. (2021). *Medicina de precisión en fibrosis quística* [Ebook] (pp. 1-7)., from <https://www.journals.elsevier.com/revista-medica-clinica-las-condes>.
5. Bailey J, Rozga M, McDonald CM, Bowser EK, Farnham K, Mangus M, et al. Effect of CFTR Modulators on Anthropometric Parameters in Individuals with Cystic Fibrosis: An Evidence Analysis Center Systematic Review. *J Acad Nutr Diet*. 2021; 121(7):1364-1378.e2. doi: 10.1016/j.jand.2020.03.014
6. Balloy V, Verma A, Kuravi S, Si-Tahar M, Chignard M, Ramphal R. The role of flagellin versus motility in acute lung disease caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *J Infect Dis* 2007; 196(2): 289-96. [http://dx.doi.org/10.1086/518610] [PMID: 17570117]
7. Baltch AL, Franke M, Smith RP, et al. Serum antibody concentrations of cytotoxin, exotoxin, A, lipopolysaccharide, protease, and elastase and survival of patients with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia. *Clin Infect Dis* 1996; 23(5): 1109-16. [http://dx.doi.org/10.1093/clinids/23.5.1109] [PMID: 8922810]
8. Bédard E, Prévost M, Déziel E. *Pseudomonas aeruginosa* in premise plumbing of large buildings. *MicrobiologyOpen* 2016; 5(6): 937-56. [http://dx.doi.org/10.1002/mbo3.391] [PMID: 27353357]
9. Cantón, R., Cobos, N., de Gracia, J., Baquero, F. and Álvarez, A., 2005. *Tratamiento antimicrobiano frente a la colonización pulmonar por Pseudomonas aeruginosa en el paciente con fibrosis quística*. [online] ScienceDirect. Available at: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300289605707316>>
10. Chatterjee M, Anju CP, Biswas L, Anil Kumar V, Gopi Mohan C, Biswas R. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and alternative therapeutic options. *Int J Med Microbiol* 2016; 306(1): 48- [http://dx.doi.org/10.1016/j.ijmm.2015.11.004] [PMID: 26687205]

11. Cherie, B., McCaughan, J., Rendall, J., & Moore, J. (2020). *Delafloxacin—A novel fluoroquinolone for the treatment of ciprofloxacin-resistant Pseudomonas aeruginosa in patients with cystic fibrosis* [Ebook]. EBSCO. <http://DOI: 10.1111/crj.13262>.
12. Clark RB, Sanders CC, Pakiz CB, Hostetter MK. Aminoglycoside resistance among *Pseudomonas aeruginosa* isolates with an unusual disk diffusion antibiogram. *Antimicrob Agents Chemother* 1988; 32(5): 689-92. [<http://dx.doi.org/10.1128/AAC.32.5.689>] [PMID: 3134846]
13. Corriveau S, Sykes J, Stephenson AL. Cystic fibrosis survival: the changing epidemiology. *Curr Opin Pulm Med*. 2018;24(6):574-578. doi: 10.1097/MCP.0000000000000520
14. Croom K, Goa K. Levofloxacin: a review of its use in the treatment of bacterial infections in the United States. *Drugs*. 2003; 63:2769–2802. [PubMed: 14664657]
15. Defres S, Marwick C, Nathwani D. MRSA as a cause of lung infection including airway infection, community-acquired pneumonia and hospital-acquired pneumonia. *Eur Respir J* 2009; 34(6): 1470-6. [<http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00122309>] [PMID: 19948913]
16. Döring G, Conway SP, Heijerman HG, *et al*. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. *Eur Respir J* 2000; 16: 749–767.
17. Egan ME. Cystic fibrosis transmembrane conductance receptor modulator therapy in cystic fibrosis, an update. *Curr Opin Pediatr*. 2020; 32:384- 388. doi: 10.1097/MOP.0000000000000892
18. Ellington AD, Szostak JW, *In vitro* selection of RNA molecules that bind specific ligands. *Nature*. 1990; 346(6287): 818±22. <https://doi.org/10.1038/346818a0> PMID: 1697402
19. Elshamy AA, Aboshanab KM. A review on bacterial resistance to carbapenems: epidemiology, detection and treatment options. *Future Sci OA* 2020; 6(3): FSO438. [<http://dx.doi.org/10.2144/fsoa-2019-0098>] [PMID: 32140243]
20. Erridge C, Bennett-Guerrero E, Poxton IR. Structure and function of lipopolysaccharides. *Microbes Infect* 2002; 4(8): 837-51. [[http://dx.doi.org/10.1016/S1286-4579\(02\)01604-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1286-4579(02)01604-0)] [PMID: 12270731]
21. Fielbaum, O., 2011. *Update in cystic fibrosis*. [online] ScienceDirect. Available at: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864011704072>>
22. Geller D, Flume P, Staab D, Fischer R, Loutit J, Conrad D. Levofloxacin inhalation solution (MP-376) in patients with cystic fibrosis with *Pseudomonas aeruginosa*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011b; 183:1510–1516. [PubMed: 21471106]
23. Geller D. The science of aerosol delivery in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2008; 43(Suppl. 9):S5–S17.

24. Geller DE, Weers J and Heuerding S. Development of an inhaled dry-powder formulation of tobramycin using PulmoSphere technology. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2011; 24: 175–182.
25. Gellert M. DNA topoisomerases. *Annu Rev Biochem.* 1981; 50:879–910. [PubMed: 6267993]
26. Gisbert JP (2020) Optimization strategies aimed to increase the efficacy of *Helicobacter pylori* eradication therapies with quinolones. *Molecules* 25:5084. <https://doi.org/10.3390/molecules25215084>
27. Gramegna A, Moore JE, McCaughan J, et al. Increasing burden of antimicrobial resistance in *Pseudomonas aeruginosa* from adult patients with cystic fibrosis (CF) in Northern Ireland: Then and now. *Ulster Med J.* 2018;87(2):129-130.
28. Gutiérrez, J., Toscano, J., López, M., & Coria, V. (2019). *Aptámeros acoplados a nanopartículas para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones microbianas* [Ebook]. from <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2019.12.004>.
29. Gutiérrez, J., Toscano, J., López, M., & Coria, V. (2020). *Aptámeros acoplados a nanopartículas para el diagnóstico y tratamiento de las infecciones microbianas* [Ebook]. ELSEVIER. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2019.12.004> [http://dx.doi.org/10.1128/CMR.00001-07] [PMID: 17630334]
30. Hahn HP. The type-4 pilus is the major virulence-associated adhesin of *Pseudomonas aeruginosa*-a review. *Gene* 1997; 192(1): 99-108. [http://dx.doi.org/10.1016/S0378-1119(97)00116-9] [PMID: 9224879]
31. Hocquet D, Petitjean M, Rohmer L, et al. Pyomelanin-producing *Pseudomonas aeruginosa* selected during chronic infections have a large chromosomal deletion which confers resistance to pyocins. *Environ Microbiol* 2016; 18(10): 3482-93. [http://dx.doi.org/10.1111/1462-2920.13336] [PMID: 27119970]
32. Hoiby N, Frederiksen B, Pressler T. Eradication of early *Pseudomonas aeruginosa* infection. *J Cyst Fibros* 2005; 4: 49-54.
33. Jih KY, Hwang TC. Vx-770 potentiates CFTR function by promoting decoupling between the gating cycle and ATP hydrolysis cycle. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2013;110(11):4404-4409. doi: 10.1073/pnas.1215982110
34. Keicho N, Kudoh S. Diffuse panbronchiolitis: role of macrolides in therapy. *Am J Respir Med* 2002; 1(2): 119-31. [http://dx.doi.org/10.1007/BF03256601] [PMID: 14720066]
35. Kerem E, Konstan MW, de Boeck K, Accurso FJ, Sermet-Gaudelus I, Wilschanski M, et al. Ataluren for the treatment of nonsense-mutation cystic fibrosis: A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2014; 2(7): 539-547. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70100-6.

36. Klausen M, Heydorn A, Ragas P, et al. Biofilm formation by *Pseudomonas aeruginosa* wild type, flagella and type IV pili mutants. *Mol Microbiol* 2003; 48(6): 1511-24. [<http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2958.2003.03525.x>] [PMID: 12791135]
37. Kollberg H, Xarlander D, Olesen H, Wejaker P E, Johannesson M and Larsson A (2003), Oral administration of specific yolk antibodies (IgY) may prevent *Pseudomonas aeruginosa* infections in patients with cystic fibrosis: a phase I feasibility study. *Pediatr Pulmonol*, 35, 433–440.
38. Konstan MW, Flume PA, Kappler M, et al. Safety, efficacy and convenience of tobramycin inhalation powder in cystic fibrosis patients: the EAGER trial. *J Cyst Fibros* 2011; 10: 54–61.
39. Konstan MW, VanDevanter DR, Rowe SM, Wilschanski M, Kerem E, Sermet-Gaudelus I, et al.; ACT CF Study Group. Efficacy and safety of ataluren in patients with nonsense-mutation cystic fibrosis not receiving chronic inhaled aminoglycosides: The international, randomized, double-blind, placebo-controlled Ataluren Confirmatory Trial in Cystic Fibrosis (ACT CF). *J Cyst Fibros*. 2020;19(4):595-601. doi: 10.1016/j.jcf.2020.01.007.
40. Kurahashi K, Kajikawa O, Sawa T, et al. Pathogenesis of septic shock in *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia. *J Clin Invest* 1999; 104(6): 743-50. [<http://dx.doi.org/10.1172/JCI7124>] [PMID: 10491409]
41. Langton Hewer SC and Smyth AR. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 4: CD004197.
42. Leighton TL, Buensuceso RN, Howell PL, Burrows LL. Biogenesis of *Pseudomonas aeruginosa* type IV pili and regulation of their function. *Environ Microbiol* 2015; 17(11): 4148-63. [<http://dx.doi.org/10.1111/1462-2920.12849>] [PMID: 25808785]
43. Lizioli A, Privitera G, Alliata E, et al. Prevalence of nosocomial infections in Italy: result from the Lombardy survey in 2000. *J Hosp Infect* 2003; 54(2): 141-8. [[http://dx.doi.org/10.1016/S0195-6701\(03\)00078-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0195-6701(03)00078-1)] [PMID: 12818589]
44. Lopes-Pacheco M. CFTR Modulators: The Changing Face of Cystic Fibrosis in the Era of Precision Medicine. *Front. Pharmacol*. 2020; 10:1662. doi: 10.3389/fphar.2019.01662.
45. Lucca F, Guarnieri M, Ros M, Muffato G, Rigoli R, Da Dalt L. Antibiotic resistance evolution of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosi
46. Marson FAL, Bertuzzo CS, Ribeiro JD. Personalized or Precision Medicine? The Example of Cystic Fibrosis. *Front Pharmacol*. 2017;8:390. doi: 10.3389/fphar.2017.00390
47. Middleton PG, Mall MA, Devínek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, et al.; VX17-445-102 Study Group. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *N Engl J Med*. 2019;381(19):1809-1819. doi: 10.1056/NEJMoa1908639.



48. Mittal R, Aggarwal S, Sharma S, Chhibber S, Harjai K. Urinary tract infections caused by *Pseudomonas aeruginosa*: a minireview. *J Infect Public Health* 2009; 2(3): 101-11. [<http://dx.doi.org/10.1016/j.jiph.2009.08.003>] [PMID: 20701869]
49. Moghaddam SJ, Ochoa CE, Sethi S, Dickey BF. Nontypeable Haemophilus influenzae in chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2011; 6: 113-23. [<http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S15417>] [PMID: 21407824]
50. Motarjemi, Yasmine Moy, Gerald Todd, Ewen. (2014). *Encyclopedia of Food Safety - 7.23.2.6 Genetic Factors of Virulence*. (pp. 491-492). Elsevier. Retrieved from <https://app.knovel.com/hotlink/pdf/id:kt00C6C9J5/encyclopedia-food-safety/genetic-factors-virulence>
51. Ocheretyaner ER, Park TE. Delafloxacin: a novel fluoroquinolone with activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and *Pseudomonas aeruginosa*. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2018;16(7):523-530
52. Oliver, A., Alarcón, T., Caballero, E. and Cantón, R., 2009. *Diagnóstico microbiológico de la colonización -infección broncopulmonar en el paciente con fibrosis quística*. [ebook] ELSEVIER DOYMA, pp.97-98. Available at: <<http://www.elsevier.es/eimc>> [Accessed 10 May 2022].
53. Pang Z, Raudonis R, Glick BR, Lin T-J, Cheng Z. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. *Biotechnol Adv* 2019; 37(1): 177-92. [<http://dx.doi.org/10.1016/j.biotechadv.2018.11.013>] [PMID: 30500353]
54. Persat A, Inclan YF, Engel JN, Stone HA, Gitai Z. Type IV pili mechanochemically regulate virulence factors in *Pseudomonas aeruginosa*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112(24): 7563-8. [<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1502025112>] [PMID: 26041805]
55. Pier GB. *Pseudomonas aeruginosa* lipopolysaccharide: a major virulence factor, initiator of inflammation and target for effective immunity. *Int J Med Microbiol* 2007; 297(5): 277-95. [<http://dx.doi.org/10.1016/j.ijmm.2007.03.012>] [PMID: 17466590]
56. Proesmans M, Vermeulen F, Boulanger L, et al. Comparison of two treatment regimens for eradication of *Pseudomonas aeruginosa* infection in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2013; 12: 29–34.
57. Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev* 2007; 20(3): 440-58.
58. Quittner A, Suthoff E, Rendas-Baum R, Bayliss MS, Sermet-Gaudelus I, Castiglione B, et al. Effect of ivacaftor treatment in patients with cystic fibrosis and the G551D-CFTR mutation: patient-reported outcomes in the STRIVE randomized, controlled trial. *Health Qual Life Outcomes*. 2015;13:93. doi: 10.1186/s12955-015-0293-6.



59. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Devínek P, et al. A CFTR Potentiator in Patients with Cystic Fibrosis and the G551D Mutation. *N Engl J Med* 2011; 365:1663-1672. doi: 10.1056/NEJMoa1105185
60. Riquelme SA, Hopkins BD, Wolfe AL, DiMango E, Kitur K, Parsons R, et al. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator attaches tumor suppressor PTEN to the membrane and promotes anti *Pseudomonas aeruginosa* immunity. *Immunity* 2017; 47(6): 1169-81. [http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2017.11.010]
61. Ryan, K. and Ray, C., 2014. *Sherris microbiologia medica*. 5th ed. México: Mcgraw-Hill Interamericana Editores, S.A. de C.V., pp.470-474.
62. Salvatore D, Terlizzi V, Francalanci M, Taccetti G, Messori B, Biglia C, et al. Ivacaftor improves lung disease in patients with advanced CF carrying CFTR mutations that confer residual function. *Respir Med*. 2020;171:106073. doi: 10.1016/j.rmed.2020.106073.
63. Schauer et al, C.. (2019). *REHVA Guidebook No. 30 - Hygiene in Potable Water Installations in Buildings, Requirements for Design, Deployment, Operation and Maintenance - 1.2.5 Escherichia coli or Enterococci*. (pp. 8). REHVA, the Federation of European Heating, Ventilation and Air Conditioning Associations. Retrieved from <https://app.knovel.com/hotlink/pdf/id:kt012KKS32/rehva-guidebook-no-30/escherichia-coli-or-enterococci>
64. Shale D J and Elborn J S (1996), Lung injury, in Shale D J, Cystic Fibrosis, London, BMJ Publishing Group, 62-78.
65. Siddiqi KS, Husen A, Rao RAK. A review on biosynthesis of silver nanoparticles and their biocidal properties. *J Nanobiotechnology*. 2018;16:14.
66. Skilton M, Krishan A, Patel S, Sinha IP, Southern KW. Potentiators (specific therapies for class III and IV mutations) for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;1(1):CD009841. doi: 10.1002/14651858. CD009841.pub3.
67. Soundy, J., & Day, D. (2017). *Selection of DNA aptamers specific for live Pseudomonas aeruginosa* [Ebook]. Abdelwahab Omri, Laurentian, CANADA. [doi.org/10.1371/journal.pone.0185385](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0185385).
68. Stockmann C, Sherwin C, Zobell J, Young D, Waters C, Spigarelli M, et al. Optimization of anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis pulmonary exacerbations: III. fluoroquinolones. *Pediatr Pulmonol*. 2013; 48:211–220. [PubMed: 22949224]
69. Taccetti G, Campana S, Festini F, et al. Early eradication therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *Eur Respir J* 2005; 26: 458–461.
70. Wolfson J, Hooper D. Fluoroquinolone antimicrobial agents. *Clin Microbiol Rev*. 1989; 2:378–424. [PubMed: 2680058]
71. Zazo H, Colino CI, Lanao JM. Current applications of nanoparticles in infectious diseases. *J Control Release*. 2016;224:86–102.

72. Zemanick ET, Taylor-Cousar JL, Davies J, Gibson RL, Mall MA, McKone EF, et al. A Phase 3 Open-Label Study of Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor in Children 6 through 11 Years of Age with Cystic Fibrosis and at Least One F508del Allele. Am J Respir Crit Care Med. 2021;203(12):1522-1532. doi: 10.1164/rccm.202102-0509OC.

Vo.Bo. del asesor respecto al contenido académico

---

**Dr. Felipe Mendoza Pérez**  
**Prof. Titular**  
**Departamento de Sistemas Biológicos,**  
**Universidad Autónoma Metropolitana-**  
**Xochimilco**  
**Asesor Interno**  
**No. Económico 07183**

# Terapias utilizadas contra *Pseudomona aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística.

**DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD**  
**LICENCIATURA: QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGICA**  
**PROYECTO DE SERVICIO SOCIAL**

**Lugar de realización:** En casa

**Asesor Interno:** Dr. Felipe Mendoza Pérez

**No. Económico:** 07183

**Alumno:** BÁRCENA MÁRQUEZ RODRIGO

**Matricula:** 2162033634

**Correo electrónico:** [rodrigo.marquez18@gmail.com](mailto:rodrigo.marquez18@gmail.com)

**Teléfono:** 55-74-85-64-23

**Fecha inicio:** 14 de febrero del 2022

**Fecha Término:** 14 de agosto del 2022

Fecha entrega: 15 de agosto del 2022

## RESUMEN:

El presente trabajo muestra un análisis de estudios tanto clínicos, preclínicos, así como de laboratorio, donde se evalúa el potencial de algunos antimicrobianos, entre ellos el levofloxacino, tobramicina, sitafloxacina, prulifloxacina, tosufloxacina, sisomicina, delafloxacino y ciprofloxacino, los cuales han demostrado tener actividad antimicrobiana contra *Pseudomona aeruginosa* en pacientes con fibrosis quística.

Así mismo, se resalta las características y la importancia que poseen los aptámeros, al ser capaces de reconocer con gran precisión a microorganismos específicos, convirtiéndose en una herramienta eficaz y prometedora para enfrentar a las bacterias resistentes a múltiples antimicrobianos (RAM).

Finalmente se hace un análisis de nuevos fármacos que utilizan como base la farmacogenómica. Aquí se destacan antibióticos conocidos como "moduladores", los cuales poseen la característica de mejorar o restaurar la expresión, función y estabilidad de un CFTR defectuosos, esto permite ofrecer nuevas terapias más específicas, ayudando a que los pacientes tengan una mejor calidad de vida un mejor estado nutricional y disminuyendo índice de hospitalizaciones en pacientes con fibrosis quística.

## ABSTRACT:

The present work shows an analysis of clinical, preclinical and laboratory studies, where the potential of some antimicrobials is evaluated, among them levofloxacin, tobramycin, sitafloxacin, prulifloxacin, tosufloxacin, sisomycin, delafloxacin and ciprofloxacin, which have shown antimicrobial activity against *Pseudomona aeruginosa* in patients with cystic fibrosis.

Likewise, the characteristics and importance of aptamers are highlighted, since they are capable of recognizing specific microorganisms with great precision, becoming an effective and promising tool to face bacteria resistant to multiple antimicrobials (AMR).

Finally, an analysis is made of new drugs that use pharmacogenomics as a basis. Here we highlight antibiotics known as "modulators", which have the characteristic of improving or restoring the expression, function and stability of a defective CFTR, this allows offering new more specific therapies, helping patients to have a better quality of life, a better nutritional status and decreasing the rate of hospitalizations in patients with cystic fibrosis.