

ARTÍCULO DE REVISIÓN**Uso y duración de terapia antibiótica en la exacerbación pulmonar aguda de la fibrosis quística: un tema aún sin definir*****Use and duration of antibiotic therapy in acute pulmonary exacerbation of cystic fibrosis: an as yet undefined issue*****Ivan D. Lozada-Martínez^{1,2}, Fredy L. Carreño-Hernández³, Deiner Y. Muñoz-Delgado⁴, Álvaro E. Marroquín-Murcia⁵, Juan F. Sánchez-Eraza⁶, Erick L. Rubio-Cano⁷, Lina M. Acosta⁸, John H. Cabrera-Ortiz⁵, Lina M. Dueñas-Triana⁹**¹Centro de Investigaciones Médico-Quirúrgicas, Capitulo Futuros Cirujanos, Asociación Colombiana de Cirugía, Bogotá, Colombia²Grupo Prometheus y Biomedicina Aplicada a las Ciencias Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia³Grupo de de Medicina Crítica y Cuidado Crítico FSB, Universidad de Los Andes, Bogotá, Colombia⁴Facultad de Medicina, Universidad Surcolombiana, Neiva, Colombia⁵Facultad de Medicina, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia⁶Facultad de Medicina, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia⁷Facultad de Medicina, Universidad del Tolima, Ibagué, Colombia⁸Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana, Bogotá, Colombia⁹Facultad de Medicina, Fundación Universitaria Juan N Corpas, Bogotá, Colombia**Resumen**

La fibrosis quística es una enfermedad sobre la que aún no se sabe mucho y sigue siendo un tema candente en la medicina traslacional y pulmonar. La evidencia sobre el manejo de las exacerbaciones es limitada, con pocos ensayos clínicos y revisiones sistemáticas. Por ejemplo, se desconoce el uso y la duración de los antibióticos en esta enfermedad. Teniendo en cuenta que se trata de una enfermedad que supone un elevado coste sanitario y que disminuye sustancialmente la capacidad funcional del afectado, es necesario establecer rápidamente algoritmos prácticos basados en la evidencia. En base a lo anterior, el objetivo de esta revisión narrativa es sintetizar evidencia sobre el uso y la duración del tratamiento antibiótico en las exacerbaciones pulmonares agudas en pacientes con fibrosis quística. Para esto, se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en los motores de búsqueda y bases de datos bases de datos PubMed, ScienceDirect, Embase, EBSCO y MEDLINE. Se definió que cualquier artículo relacionado con la evaluación del uso y duración de antibioticoterapia en la exacerbación aguda pulmonar del paciente con fibrosis quística, sería incluido, dando prioridad a los estudios originales y a las revisiones sistemáticas y meta-análisis. Posterior a la revisión del título y resumen de todos los resultados, se incluyeron 42 artículos. Se encontró que instaurar antibioticoterapia 10 días posterior al tratamiento estándar, por vía intravenosa, ya sea de doxiciclina o azitromicina más colistimetato, permite obtener mayor recuperación de la función pulmonar perdida, alargar el tiempo hasta la próxima exacerbación y solucionar sintomatología rápidamente.

Palabras clave: fibrosis quística; antibacterianos; brote de los síntomas; enfermedades pulmonares; literatura de revisión como asunto (Fuente: DeCS BIREME).

Abstract

Cystic fibrosis is a condition about which not much is yet known and remains a hot topic in translational and pulmonary medicine. Evidence on the management of exacerbations is limited, with few clinical trials and systematic reviews. For example, the use and duration of antibiotics in this condition is unknown. Considering that this is a disease that entails high health costs and substantially decreases the functional capacity of the affected person, it is necessary to quickly establish practical algorithms based on evidence. Based on the above, the objective of this narrative review is to synthesize evidence on the use and duration of antibiotic therapy in acute pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis. For this, a bibliographic search was carried out in the search engines and databases PubMed, ScienceDirect, Embase, EBSCO and MEDLINE. It was defined that any article related to the evaluation of the use and duration of antibiotic therapy in acute pulmonary exacerbation in patients with cystic fibrosis would be included, giving priority to original studies and systematic reviews and meta-analyses. After the review of the title and the summary of all the results, 42 articles were finally included. It was found that antibiotic therapy 10 days after standard treatment, by intravenous route, either doxycycline or azithromycin plus colistimethate, allows greater recovery of lost pulmonary function, lengthens the time until the next exacerbation and resolves symptoms quickly.

Keywords: cystic fibrosis; anti-bacterial agents; symptom flare up; lung diseases; review literature as topic (Source: MeSH BIREME).

Citar como: Lozada-Martínez ID, Carreño-Hernández FL, Muñoz-Delgado DY, Marroquín-Murcia AE, Sánchez-Eraza JF, Rubio-Cano EL, Acosta LM, Cabrera-Ortiz JH, Dueñas-Triana LM. Uso y duración de terapia antibiótica en la exacerbación pulmonar aguda de la fibrosis quística: un tema aún sin definir. Rev. Peru. Investig. Salud. [Internet]; 2022; 6(3): 181-190.
<https://doi.org/10.35839/repis.6.3.1440>

Correspondencia a: Ivan Lozada-Martínez. Correo: ilozadam@unicartagena.edu.co

Orcid: Lozada-Martínez I.D.: <https://orcid.org/0000-0002-1960-7334>
Carreño-Hernández F.L.: <https://orcid.org/0000-0002-0190-9959>
Muñoz-Delgado D.Y.: <https://orcid.org/0000-0001-6599-3830>
Marroquín-Murcia A.E.: <https://orcid.org/0000-0001-5478-6465>
Sánchez-Eraza J.F.: <https://orcid.org/0000-0002-7730-1499>
Rubio-Cano E.L.: <https://orcid.org/0000-0001-5696-1781>
Acosta L.M.: <https://orcid.org/0000-0002-3203-5553>
Cabrera-Ortiz J.H.: <https://orcid.org/0000-0001-8479-4562>
Dueñas-Triana L.M.: <https://orcid.org/0000-0003-2678-8476>

Conflicto de interés: Los autores niegan conflictos de interés.

Financiamiento: Autofinanciado.

Editor: Jarvis Raraz, UNHEVAL

Recibido: 27 de abril de 2022
Aprobado: 10 de julio de 2022
En línea: 30 de julio de 2022

Coyright: 2616-6097/©2022. Revista Peruana de Investigación en Salud. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC-BY (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0>). Permite copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato. Usted debe dar crédito de manera adecuada, brindar un enlace a la licencia, e indicar si se han realizado cambios.

Introducción

La fibrosis quística es una enfermedad severa causada por la deficiencia del regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (identificado con las siglas CFTR en inglés, que representan *cystic fibrosis trans-membrane conductance regulator*), por afectación del gen CFTR, que ocasiona alteraciones en las vías de señalización dependientes de AMPc de células epiteliales, encargadas de la liberación de cloruro y bicarbonato para regular el flujo y movimiento de secreciones, inmunidad y metabolismo⁽¹⁻³⁾. Este proceso genera una disregulación de la producción y liberación de moco a nivel local (a expensas de la interacción entre las mucinas y la superficie celular), disminuyendo el pH en la zona y precipitando la colonización de microorganismos patógenos⁽⁴⁾. El sistema respiratorio es uno de los que expresa de forma masiva esta proteína transmembrana, por lo tanto, es uno de los más afectados y que desarrolla mayor número y severidad de síntomas⁽¹⁻⁴⁾.

Las complicaciones respiratorias en la fibrosis quística, son la principal causa de morbilidad, mortalidad, y discapacidad⁽⁵⁻⁸⁾. Del mismo modo, acarrea elevados costos en salud por fallo terapéutico, progresión, y reingreso hospitalario^(9,10). Sin embargo, a medida que se han ido desarrollando nuevas terapias para mejorar la supervivencia de estos pacientes, particularmente se ha incrementado la frecuencia de exacerbaciones pulmonares por infecciones a repetición de la vía aérea y progresión/persistencia del proceso fisiopatológico que ocasiona destrucción tisular, inflamación crónica y sistémica (por afectación de otros sistemas que también poseen CFTR), y dificultad respiratoria^(5,7,9). Estas exacerbaciones comprometen la capacidad funcional del individuo, aceleran la aparición de próximas exacerbaciones y empeoran el estado de las vías respiratorias^(8,10). El manejo común en el departamento de urgencias, radica en la administración de terapia anti-inflamatoria e inmunomoduladora, tipo corticoides, para el control de la crisis aguda⁽²⁻⁴⁾. Por otra parte, el uso de moduladores de la señalización intracelular, inhibidores del influjo de neutrófilos y productos neutrofílicos, entre otros; es un esquema establecido y modificado por especialistas, por lo que escapa a la disponibilidad y viabilidad por parte del médico de atención primaria^(6,7).

No obstante, la antibioticoterapia (con o sin propiedades anti-inflamatorias) es una opción a considerar de acuerdo al proceso fisiopatológico y posible causa de la exacerbación pulmonar de la fibrosis quística^(1,3). En algunos estudios, han demostrado el impacto que tiene sobre la sobrevida y calidad de vida de estos pacientes, siendo una posible salida al control de las crisis pulmonares^(5,10). Ahora bien, el tipo de antibiótico y la duración del tratamiento, son aspectos que en la actualidad poseen muchos vacíos en la evidencia, lo cual dificulta decidir con certeza cual es el más seguro, eficaz y eficiente, tomando en cuenta otras variables como el grupo etario, comorbilidades asociadas, cronicidad del cuadro, etc^(5,10). Es poca la evidencia disponible, y realmente no es del todo extrapolable a ciertos contextos como el de los países de bajos y medianos ingresos, donde no existen muchos estudios de datos primarios ni del mayor nivel de evidencia, que hayan evaluado este problema. Empero, en la práctica clínica se necesita dar una solución a una crisis que pueda comprometer la vida del afectado⁽¹¹⁻¹⁵⁾. Por lo tanto, el objetivo de esta revisión consiste en resumir evidencia de acuerdo a su diseño y nivel, que permita conocer los desenlaces del uso y tiempo de duración de la antibioticoterapia en el manejo de la exacerbación pulmonar de la fibrosis quística.

Estrategia de búsqueda y selección

Se realizó una búsqueda bibliográfica utilizando términos de búsqueda como "Antibiotic Therapy", "Acute Pulmonary Exacerbation" y "Cystic Fibrosis", así como sinónimos, que se combinaron con los operadores booleanos "AND" y "OR", en los motores de búsqueda y bases de datos PubMed, ScienceDirect, Embase, EBSCO y MEDLINE. Como criterio de inclusión, se definió que cualquier artículo relacionado con la evaluación del uso y duración de antibioticoterapia en la exacerbación aguda pulmonar del paciente con fibrosis quística, sería incluido, dando prioridad a los estudios originales y a las revisiones sistemáticas y meta-análisis. Además, debían estar disponibles en texto completo. Como criterios de no inclusión, se estableció que no se incluirían los artículos publicados en un idioma distinto al español y al inglés. Teniendo en cuenta la amplitud del tema y la gran variedad de publicaciones, se incluyeron los artículos publicados entre 2000 y 2022. Se identificaron un total de 338 artículos potencialmente relevantes, con una revisión del título y el resumen de todos ellos, de los que finalmente se incluyeron 42 artículos, tras su discriminación según los criterios de inclusión y no inclusión. Se incluyeron otras referencias de utilidad para la discusión de conceptos generales. Las estimaciones y cálculos encontrados se expresaron en sus medidas originales, ya sean frecuencias, porcentajes, intervalos de confianza (IC), diferencia de medias (DM), riesgo relativo (RR), *odds ratio* (OR) o *hazard ratio* (HR).

Resultados

Impacto de las exacerbaciones pulmonares sobre los desenlaces en fibrosis quística

Las exacerbaciones pulmonares en pacientes con fibrosis quística, son eventos que afectan considerablemen-

te la calidad de vida, capacidad funcional y expectativa de vida de este grupo. Se han descrito cambios estructurales, funcionales y fisiológicos con cada exacerbación, identificados por medio de alteraciones en biomarcadores inflamatorios tanto bioquímicos como imagenológicos. El microambiente generado por la deficiencia en la inmunomodulación a nivel local, ocasiona una respuesta inflamatoria aberrante sostenida, con la participación de abundantes moléculas pro-inflamatorias y cambios crónicos que alteran la función celular. Horsley et al⁽¹⁶⁾ realizaron un ensayo clínico donde evaluaron cinco dominios relacionados con la estructura, función y estado inmunológico en pacientes con fibrosis quística al sufrir exacerbaciones y ser manejadas con antibioticoterapia, para analizar cambios en estos parámetros. El volumen espiratorio forzado en 1 segundo (VEF₁) ($p < 0,001$), el índice de aclaramiento pulmonar ($p < 0,01$), los síntomas ($p < 0,0001$), el atrapamiento aéreo ($p < 0,01$), puntuaciones en el grosor de la pared de las vías respiratorias ($p < 0,01$), presencia de tapones de moco ($p = 0,0001$), proteína C reactiva ($p < 0,0001$), interleucina-6 sérica ($p < 0,0001$), y calprotectina sérica ($p < 0,0001$), presentaron cambios significativos, y en este caso, con la administración de antibióticos, mejoraron sustancialmente⁽¹⁶⁾. Por lo tanto, los cambios estructurales, funcionales e inmunológicos se pueden evidenciar a través de estos y otros biomarcadores⁽¹⁷⁻²²⁾.

La proteína secretada por células club (o también llamadas células clara), es un producto generado por células epiteliales bronquiales no ciliadas, con un efecto anti-inflamatorio e inmunomodulador. Laguna et al⁽¹⁷⁾ estudiaron la concentración de esta proteína en esputo de pacientes con exacerbaciones pulmonares, evidenciando que, al ingreso, durante y al final de la atención en urgencias, los valores fueron significativamente menores en comparación a aquellos que se encontraban estables ($p = 0,0021$, $p = 0,0005$ y $p = 0,0274$, respectivamente). Aquellos pacientes con presencia de *Pseudomonas aeruginosa*, también presentaron reducción en estos valores ($p = 0,0129$)⁽¹⁷⁾. Esto, se correlaciona con la inmunosupresión local que precipita la aparición de mediadores inflamatorios y posterior exacerbación.

Particularmente, la velocidad de eritrosedimentación globular y la proteína C reactiva, se han descrito como marcadores útiles en la predicción de exacerbación y necesidad de antibioticoterapia⁽¹⁹⁾, aunque se conoce que estos biomarcadores no son específicos⁽¹⁸⁾. A lo largo de la década del 2010, se dio a conocer que en función de nuevos hallazgos en la fisiopatología y comportamiento inmunogenético de esta enfermedad, era plausible encontrar o biomarcadores más específicos, como lo son la interleucina-18, CD14, HMGB-1, 2-heptyl-4-hidroxiquinolina (péptido bacteriano), así como micro-RNA⁽¹⁸⁾. El uso y promoción de tecnología genómica, proteómica y metabolómica, es un campo necesario de explotar, para el descubrimiento de biomarcadores útiles y con un rendimiento predictivo razonable. Quinn et al⁽²¹⁾ al intentar personalizar la naturaleza de la exacerbación pulmonar en la fibrosis quística, encontrando más de 4000 metabolitos relacionados, lo que supone un largo recorrido por hacer respecto a la búsqueda de nuevos biomarcadores⁽²¹⁾.

Recientemente, a través de proteómica, se identificó que más de 40 proteínas plasmáticas cambian su concentración a lo largo de los días bajo tratamiento antibiótico, correlacionándose con el score de síntomas y solución de la crisis⁽²⁰⁾. Tales proteínas, pertenecen a vías de señalización relacionadas a respuesta inmune de tipo inflamatoria y a activación del complemento⁽²⁰⁾. Todo lo anterior, sugiere cambios de tipo modelado celular y molecular con cada exacerbación, con el potencial de ser medible y controlable en un futuro.

Estudios multicéntricos, específicamente en población pediátrica, han evaluado los cambios con cada exacerbación pulmonar, observando que aproximadamente solo el 10% no presentan cambios en el volumen espiratorio forzado predicho en el primer segundo (VEFP1), y aquellos que sí, aproximadamente un tercio desarrollan un descenso a lo largo del seguimiento⁽²²⁾. Del mismo modo, este grupo de personas posee dificultades en la recuperación de la función pulmonar previa, y esto se hace más intenso a medida que incrementa en frecuencia las exacerbaciones⁽²²⁾. Actualmente siguen existiendo brechas sobre los cambios en la función pulmonar con cada exacerbación, puesto que se han observado ciertas diferencias de acuerdo a ciertos factores, tales como la presencia de tratamiento estable, tipo de antibiótico administrado durante la exacerbación y seguimiento, grupo etario, comorbilidades, entre otros más^(23,24). Sin embargo, es evidente el impacto de la exacerbación en los cambios estructurales y funcionales, y el rol que juega la inflamación y la microbiota en este proceso⁽²⁵⁻²⁷⁾. Hoy por hoy, se habla incluso de la micobioma, del papel que desempeña la variedad de especies fúngicas en el cuerpo humano, y del efecto que tiene particularmente a nivel pulmonar y en la dinámica de esta enfermedad⁽²⁶⁾.

Evidencia disponible sobre el uso y duración de antibioticoterapia en el manejo de exacerbaciones pulmonares aguda de la fibrosis quística

Estudios observacionales

La mayoría de la evidencia disponible en la actualidad que ha intentado dar respuesta a esta pregunta problema, consiste en estudios observacionales^(22,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37), y en su totalidad, son datos primarios provenientes de países de altos ingresos (Estados Unidos y Canadá) (Tabla 1).

Tabla 1. Resumen de las características de los estudios observacionales incluidos sobre el uso y duración de terapia antibiótica en la exacerbación pulmonar aguda de la fibrosis quística^(22,28,29,30,31,32,33,34,35,36,37)

Autores	Objetivo	Diseño del estudio	Tamaño de la muestra y desenlace evaluado	Resultados
Wagener et al⁽²²⁾	Determinar cambios en la función pulmonar antes de la exacerbación pulmonar con tratamiento antibiótico en pediátricos	Estudio de corte transversal	15.147 exacerbaciones. Cambios en el volumen espiratorio forzado predicho en el 1 segundo, y factores asociados a recuperación pulmonar	Alrededor del 10% de los pacientes no presentaron caída del VEF ₁ , y más de un tercio presentaron caída de la función pulmonar. Edad joven, ausencia de aspergillus, niveles de base bajos de VEF ₁ , menores exacerbaciones en el año, menor tiempo desde la medida hasta el inicio del tratamiento y tratamiento con terapia no intravenosa fueron predictores de recuperación de la función pulmonar.
Castner et al⁽²⁸⁾	Comparar desenlaces en pacientes tratados con antibióticos con actividad contra anaerobios vs sin actividad contra anaerobios	Estudio retrospectivo de corte transversal	182 participantes con 514 exacerbaciones. Se evaluó el cambio entre el porcentaje de base y el de cambio del VEF ₁	La cobertura contra anaerobios fue de 27%, usado más frecuentemente en adultos mayores y con peores desenlaces (p < 0.001). Del mismo modo, este tipo de cobertura no fue un predictor significativo de la siguiente exacerbación.
Espel et al⁽²⁹⁾	Evaluar el impacto de la duración antibiótica y cambios en la función pulmonar, sobre la siguiente exacerbación en adultos	Estudio retrospectivo de corte transversal	59 participantes con 221 exacerbaciones. Se examinaron factores asociados con la siguiente exacerbación pulmonar	La caída del VEF ₁ , la recuperación del VEF ₁ , y la duración de la antibioticoterapia (mediana 16 días), no se asoció con el tiempo hasta la siguiente exacerbación (mediana 93 días).
Schechter et al⁽³⁰⁾	Examinar diferencias entre los regímenes de tratamiento antibiótico y desenlace durante las exacerbaciones pulmonares	Estudio de corte transversal	2773 participantes con 4497 exacerbaciones. Se analizó tiempo total de duración de tratamiento y desenlaces obtenidos	La mediana de tasa de éxito fue del 74%. Se encontró un aumento absoluto del 9% en la recuperación del VEF ₁ mayor o igual al 90% del valor de base.
Cogen et al⁽³¹⁾	Comparar desenlaces clínicos del uso de antibiótico antipseudomona singular vs doble en el tratamiento de exacerbaciones pulmonares en pediátricos	Estudio retrospectivo de cohorte	1080 participantes con 2578 exacerbaciones, de las cuales 455 y 2123 exacerbaciones fueron tratadas con 1 y 2 antibióticos, respectivamente.	No se evidenciaron diferencias en ambos grupos al examinar cambios pre y post-exacerbación en VEF ₁ (-0.84%; IC 95% -2.25 - 0.56, p =0.24). La probabilidad de volver a más del 90% de la VEF ₁ de base fue de 0.83 (IC 95% CI 0.61 -1.13, p =0.24).
Cogen et al⁽³²⁾	Evaluar el impacto de la antibioticoterapia inhalada adicional sobre la función pulmonar vs. terapia estándar en pediátricos en exacerbación pulmonar	Estudio retrospectivo de cohorte	3253 participantes con 9040 exacerbaciones. Se evaluó los desenlaces sobre la función pulmonar	Se utilizó antibioticoterapia inhalada en el 23% de los pacientes. No se evidenció mejora en el porcentaje de VEF ₁ antes y posterior a la exacerbación (MD 1.11%; IC 95% -1.83 a -0.38, p =0.003).

Cogen et al⁽³³⁾	Valora desenlaces clínicos de pacientes con antibioticoterapia intravenosa con tobramicina más azitromicina en pediátricos con exacerbación pulmonar	Estudio retrospectivo de cohorte	2294 participantes con 5022 exacerbaciones. Se estimaron los cambios en la función pulmonar	Usar azitromicina más tobramicina intravenosa se asoció con una mejora significativamente menor del VEF ₁ (-0.93%; IC 95% -1.78 a -0.07, p =0.033). Del mismo modo se asoció con un tiempo más corto hasta la próxima exacerbación (HR 1.22; IC 95% 1.14 -1.31, p <0.001)
Somayaji et al⁽³⁴⁾	Determinar el impacto del uso crónico concomitante de azitromicina a terapia intravenosa en exacerbación pulmonar	Estudio retrospectivo de cohorte	207 pacientes (121 tobramicina vs 86 colistimetato), 220 exacerbaciones en el grupo de tobramicina vs 207 colistimetato.	Usar azitromicina en individuos con tobramicina, se asoció con menor recuperación del VEF ₁ (-3% VEF ₁ relativo recuperado). Por el contrario, se observó una mejora significativa al combinarse con colistimetato (+3% VEF ₁ relativo recuperado; IC 95% CI -0.1 a 7).
Nichols et al⁽³⁵⁾	Examinar desenlaces pulmonares en exacerbaciones entre individuos con azitromicina crónica vs. control, y azitromicina más tobramicina o aztreonam inhalado	Estudio retrospectivo de cohorte	8177 participantes. Se evaluó la tasa de declive de la función pulmonar	El descenso del VEF ₁ fue aproximadamente un 40% menor en aquellos positivos con <i>Pseudomonas aeruginosa</i> vs. controles (Diferencia 0,88; IC 95% 0,30 - 1,47). Usar antibioticoterapia intravenosa no cambió el desenlace entre el grupo de intervención de azitromicina y los controles.
Sanders et al⁽³⁶⁾	Describir la presentación clínica y manejo antibiótico de pacientes admitidos con exacerbaciones pulmonares	Estudio prospectivo de cohorte	220 participantes. Se evaluó el objetivo del tratamiento y desenlaces clínicos	48% de los pacientes estaba recibiendo antibioticoterapia oral/inhalado antes de la terapia intravenosa. 85% presentaron síntomas por más de una semana antes del ingreso.
West et al⁽³⁷⁾	Evaluar practicas de manejo de los médicos tratantes y los desenlaces obtenidos durante las exacerbaciones pulmonares	Estudio prospectivo de cohorte	220 participantes. Se revisaron las practicas de manejo de los médicos y desenlaces en la función pulmonar	Los objetivos de mejora reportados de los médicos fueron un 10% más bajos en aquellos con una VEF ₁ basal menor al 50% a los 6 meses. Solo el 39% de los pacientes recuperaron la función pulmonar perdida, y el 65%, más del 90% de la función perdida.

Fuente: revisión de artículo citados.

Este es un tema de interés en neumología e investigación traslacional, puesto que no tiene más de 5 años de estarse estudiando con solidez. Los primeros estudios representativos fueron publicados en el año 2017, y desde entonces, han ido dando respuesta a algunos vacíos en la evidencia. Uno de los primeros fue el de Espel et al⁽²⁹⁾, quienes evidenciaron que la antibioticoterapia y el cambio en VEF1 no se encuentra asociada a la próxima exacerbación⁽²⁹⁾. Esto, luego de estudiar por 3 años consecutivos a 53 pacientes jóvenes quienes tuvieron en promedio una exacerbación cada 3 meses, y que paradójicamente, por cada año de edad, tuvieron menos riesgo de sufrir más exacerbaciones (HR 0.97, p = 0.03)⁽²⁹⁾. En el mismo año, Sanders et al⁽³⁶⁾ y West et al⁽³⁷⁾ publicaron análisis del estudio STOP (*Standardized Treatment of Pulmonary Exacerbations*), donde se evaluaron 220 pacientes y desenlaces del uso de antibioticoterapia intravenosa^(36,37). Más de la mitad de los pacientes fueron pacientes y 7 de cada 10 estaban infectados por *Pseudomonas aeruginosa*, el promedio de la VEF1 fue de 51% el inicio, más del 80% presentó síntomas por más de 7 días previo al ingreso y aproximadamente el 50% había recibido antibioticoterapia oral o inhalada previamente^(36,37). Se evidenció una mejora clínica y funcional significativa desde el inicio de la antibioticoterapia intravenosa y hasta 1 mes después. El aumento de la VEF1 al final del tratamiento fue de aproximadamente el 10%, y solo el 39% recuperó la función

pulmonar perdida^(36,37). Por ende, se puede deducir que la investigación del uso y tiempo de duración de la antibioticoterapia en las exacerbaciones pulmonares, es un tópico caliente en los departamentos de urgencias, al observar que incluso con la administración de este plan de tratamiento, solo 4 de cada 10 pacientes recuperan la función pulmonar perdida, y que de acuerdo a los mecanismos fisiopatológicos, con cada exacerbación y severidad de esta, existe mayor lesión y posibilidad de colonización de microorganismos perjudiciales.

Un año después, Schechter et al⁽³⁰⁾ realizaron un análisis de 4497 exacerbaciones de 2773 individuos registrados en el *Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis* provenientes de decenas de instituciones. Los autores evidenciaron que existe una correlación fuerte entre el éxito de tratamiento y el tiempo de estancia hospitalaria. Específicamente, administrar antibioticoterapia incrementa de forma absoluta un 9% el retorno del porcentaje de VEF1 a igual o más del 90% del valor de base, en comparación a no administrar antibióticos⁽³⁰⁾. Estudios recientes, han ido respondiendo preguntas específicas y dando mayor robustez a la evidencia existente, confirmando que el uso de antibióticos, es fundamental para solucionar la sintomatología y mejorar la función pulmonar perdida^(28,31,32,33,34,35).

Castner et al⁽²⁸⁾ particularmente evaluaron si utilizar esquema antibiótico contra anaerobios se asociaba con mejora de los desenlaces de las exacerbaciones, al establecer este tipo de cobertura antibiótica en el 27% de 182 pacientes estudiados, observando resultados no significativos (HR 0.89; IC 95% 0.7-1.13, $p = 0.35$)⁽²⁸⁾. Cogen et al⁽³¹⁾, buscaron si existía asociación entre el número de antibióticos antipseudomona y desenlaces en las exacerbaciones en pacientes pediátricos con fibrosis quística, encontrando que no existen diferencias importantes respecto al cambio del VEF1 al usar 2 vs 1 esquema antibiótico⁽³¹⁾. Otro estudio que exploró el rol de la antibioticoterapia inhalada adicionada a la terapia intravenosa, tampoco evidenció mejora en la función pulmonar y en el tiempo hasta la siguiente exacerbación⁽³²⁾. Sobre el uso concomitante de azitromicina y tobramicina, Cogen et al⁽³³⁾ analizaron las exacerbaciones de más de 2000 pacientes pediátricos, de las cuales, el 45% fueron tratadas con antibioticoterapia concomitante, evidenciando que este grupo tuvo menor recuperación del VEF1 (-0.93%; IC 95% -1.78 a -0.07, $p = 0.033$) y acortamiento del tiempo hasta la próxima exacerbación (HR 1.22; IC 95% 1.14 - 1.31, $p < 0.001$). Por lo tanto, se concluyó que este esquema empeora desenlaces clínicos⁽³³⁾.

No obstante, Somayaji et al⁽³⁴⁾ estudiaron el uso de azitromicina oral junto a tobramicina o colistimetato, encontrando que al adicionarse colistimetato, si existe una asociación significativa con la recuperación de la función pulmonar al usar azitromicina (+3% recuperación del VEF1 relativo). Así mismo, se encontró mayor probabilidad de recuperar la VEF1 de base⁽³⁴⁾. Entonces, los estudios observacionales sugieren que azitromicina podría ser útil dependiendo de la combinación de antibiótico, y claro está, sujeto a la microbiota activa, detectada mediante estudios microbiológicos y epidemiológicos. De aquí, que sea necesario de disponer datos primarios de otras regiones, para conocer el comportamiento del manejo de las exacerbaciones pulmonares si se utiliza terapia estándar o no. Por ejemplo, el uso crónico de azitromicina de forma individual en aquellos con *Pseudomonas aeruginosa*, provoca un descenso del VEF1 cercano al 40% a 3 años en comparación a grupos controles⁽³⁵⁾. Es decir, no existe claridad sobre que terapia es más segura y eficaz en el control de las exacerbaciones pulmonares agudas y a largo plazo, que sea extrapolable en todos los contextos y que no provoque declive de la VEF1 con el paso de los años.

Ensayos clínicos

En la actualidad, solo existen 3 ensayos clínicos que han evaluado el uso y duración de antibioticoterapia en exacerbaciones pulmonares de la fibrosis quística⁽³⁸⁻⁴⁰⁾. Al igual que los estudios observacionales, fueron realizados en países de altos ingresos (USA), y también fueron publicados recientemente (Tabla 2).

Tabla 2. Resumen de las características de los ensayos clínicos incluidos sobre el uso y duración de terapia antibiótica en la exacerbación pulmonar aguda de la fibrosis quística⁽³⁸⁻⁴⁰⁾

Autores	Objetivo	Diseño del estudio	Tamaño de la muestra y desenlace evaluado	Resultados
Goss et al ⁽³⁸⁾	Evaluar diferencias en tiempos de duración de antibioticoterapia intravenosa para exacerbación pulmonar en la fibrosis quística	Ensayo clínico aleatorizado controlado multicéntrico	982 participantes (277 a terapia de 10 o 14 días vs. 705 a terapia de 14 o 21 días). Se evaluó el cambio de porcentaje de VEF1 predicho desde el inicio del tratamiento hasta 2 semanas después de haberlo finalizado	Los participantes tratados con antibioticoterapia intravenosa tuvieron una mejor respuesta a la recuperación de VEF1 predicho por día (0.72; IC 95% 0.24 -1.20), que el grupo con terapia oral, quienes mostraron una mínima recuperación.

Lozada-Martínez ID, et al.

VanDevanter et al⁽³⁹⁾	Comparar respuesta de antibioticoterapia oral vs. intravenosa para exacerbación pulmonar diagnosticada por espirometría y sintomatología	Ensayo clínico aleatorizado	87 exacerbaciones (62 terapia oral vs. 25 terapia intravenosa). Se evaluó la recuperación de la función pulmonar, dada por el cambio de VEF1 predicho	El cambio promedio de VEF1 predicho fue de 12.8 y 13.4 en los días 10 y 14 respectivamente (DM:0.65; IC 95% -3.3 a 2.0). Los grupos de 21 y 14 días, experimentaron cambios de 3.3 y 3.4, respectivamente (DM: -0.10; IC 95% -1.3 a 1.1)
Xu et al⁽⁴⁰⁾	Explorar el efecto de doxiciclina en la exacerbación pulmonar de la fibrosis quística en tratamiento con MMP-9	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego controlado con placebo	39 participantes (20 grupo intervención vs 19 grupo control). Se evaluaron los niveles de esputo de MMP-9, seguridad y tolerabilidad, así como cambio en la función pulmonar	Doxiciclina redujo los niveles de MMP-9 en esputo en un 63.2% (p<0.05), así como los niveles activos (56.5%, p<0.05). Se observó mejora de VEF1 y un incremento en el tiempo hasta la próxima exacerbación (p<0.01)

Fuente: revisión de artículo citados.

El primer ensayo, realizado por Xu et al⁽⁴⁰⁾, utilizó Doxiciclina al demostrarse previamente que este agente reducía la actividad de la metaloproteínasa 9 de la matriz (MMP9). Se obtuvieron grupos equiparables (20 en el grupo intervención y 19 en el grupo control) y se les realizó seguimiento durante su hospitalización (8 días). Se evidenció que doxiciclina redujo los valores de MMP9 en esputo en un 63.2% (p<0.05), mejoró el VEF1 (p<0.05) e incrementó el tiempo hasta la siguiente exacerbación (p<0.01)⁽⁴⁰⁾. El estudio STOP2 (*Standardized Treatment of Pulmonary Exacerbations 2*) demostró que instaurar tratamiento antibiótico de manera precoz (10 días) mejora la duración de la exacerbación y la VEF1 (Diferencia -0.65; IC 95% CI -3.3 a 2.0)⁽³⁸⁾. También, demostró que aquellos que tienen menor recuperación en la función pulmonar, 21 días de duración de terapia no es superior a los 14 días⁽³⁸⁾. Sobre la vía de administración, VanDevanter et al⁽³⁹⁾ realizaron un ensayo clínico aleatorizado donde examinaron el efecto de la antibioticoterapia oral vs intravenosa (62 individuos vía oral vs 25 vía intravenosa), evidenciando que aquellos pertenecientes al grupo de administración intravenosa, tuvieron una mayor recuperación del VEF1 por día. Aquellos sujetos que recibieron antibiótico vía oral, obtuvieron una recuperación mínima o ninguna de la función pulmonar.

Aunque contados los ensayos clínicos recientes, han obtenido resultados que han dilucidado algunas dudas sobre el tiempo de duración y uso de agentes antimicrobianos, aunque el peso de la evidencia sigue siendo vago, puesto que los estudios son pocos y heterogéneos. Parece ser que la administración a los 10 días posterior al tratamiento estándar de antibioticoterapia por vía intravenosa, ya sea de doxiciclina o de azitromicina + colistimetato, promueven los desenlaces clínicos y funcionales de los pacientes con fibrosis quística que sufren exacerbaciones pulmonares agudas.

Revisiones sistemáticas y meta-análisis

El mayor nivel de evidencia disponible sobre este tópico, ha sido sintetizado por el grupo Cochrane de fibrosis quística en el 2012 y 2018^(41,42) (Tabla 3).

Tabla 3. Resumen de las características de las revisiones sistemáticas y meta-análisis incluidos sobre el uso y duración de terapia antibiótica en la exacerbación pulmonar aguda de la fibrosis quística(41,42).

Autores	Objetivo	Diseño del estudio	Tamaño de la muestra y desenlace evaluado	Resultados
Ryan et al⁽⁴¹⁾	Determinar si la antibioticoterapia en el manejo de exacerbaciones pulmonares en la fibrosis quística, mejora calidad de vida, reduce el tiempo de incapacidad y supervivencia a largo plazo	Revisión sistemática y meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados	208 individuos. Se evaluó calidad de vida, tiempo de incapacidad, necesidad de ingreso hospitalario y supervivencia	Se evidenció que utilizar antibióticos inhalados, disminuye el riesgo de necesidad de ingreso hospitalario, de antibioticoterapia intravenosa adicional y de desarrollo de farmacoresistencia

Smith et al⁽⁴²⁾	Determinar si la antibioticoterapia en el manejo de exacerbaciones pulmonares en la fibrosis quística, mejora calidad de vida, reduce el tiempo de incapacidad y supervivencia a largo plazo	Revisión sistemática y meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados	167 individuos. Se evaluó calidad de vida, tiempo de incapacidad, necesidad de ingreso hospitalario y supervivencia	Se percibió una mejoría en la calidad de vida en el grupo intervención, hubo mejora en la función pulmonar en ambos grupos, el tiempo hasta la siguiente exacerbación fue mucho mayor en el grupo intervención, y no se reportaron eventos adversos.
-----------------------------------	--	--	---	--

Fuente: revisión de artículo citados.

Ryan et al⁽⁴¹⁾ realizaron la primera revisión sistemática, con el objetivo de determinar si la antibioticoterapia inhalada en las exacerbaciones pulmonares mejoraba calidad de vida, reducía tiempo de incapacidad y aumentaba la supervivencia⁽⁴¹⁾. Para aquel entonces, solo se incluyeron 6 ensayos clínicos con un total de 208 participantes. Se encontró que los ensayos fueron heterogéneos, con alto riesgo de sesgo y poca potencia estadística. Solamente 4 ensayos resultados sobre los cambios en el VEF1 y no se observaron diferencias significativas entre los grupos de intervención (tobramicina inhalada) y control. Ahora bien, tampoco se evidenció reporte de efectos adversos⁽⁴¹⁾.

6 años después, Smith et al⁽⁴²⁾ intentaron responder nuevamente la misma pregunta problema, pero, esta vez solo se incluyeron 4 ensayos con un total de 167 individuos. Reiteradamente, los estudios incluidos fueron heterogéneos en diseño, intervención y desenlaces, con un alto riesgo de sesgo. Tampoco se evidenció diferencias significativas entre los grupos, respecto a calidad de vida, recuperación de la función pulmonar y supervivencia⁽⁴²⁾. A la fecha, sigue sin conocerse con precisión cual es el estimado de la duración y tipo de antibiótico más seguro, eficaz y eficiente en la práctica clínica, para el manejo de las exacerbaciones pulmonares agudas en pacientes con fibrosis quística. Causa curiosidad que no existan más revisiones sistemáticas y meta-análisis, o estudios originales provenientes de países de bajos y medianos ingresos, que hayan caracterizado este tipo de intervenciones y conocer el comportamiento de tal fenómeno, el cual es de interés en la salud global.

Es necesario divulgar la necesidad e impacto de poseer evidencia de calidad que permita el control de una condición que genera carga de enfermedad y elevados costos en salud, así como afectación de la calidad de vida de aquellos que padecen de fibrosis quística. Dentro de los objetivos de la salud global y de desarrollo sostenible, está la búsqueda y avance en la terapia de enfermedades huérfanas. Por lo tanto, es imperativo diseñar equipos multidisciplinarios en la búsqueda y seguimiento estricto de estos pacientes, para obtener datos de calidad, que permitan desarrollar soluciones prácticas y costo-efectivas.

Conclusiones

La evidencia sobre el uso y duración específica de antibioticoterapia en las exacerbaciones pulmonares de la fibrosis quística, sigue siendo limitada e imprecisa. Indudablemente, en comparación a grupos control, utilizar antibióticos mejora los desenlaces globales. No obstante, dentro de la literatura existente, parece ser que la instauración de antibioticoterapia 10 días posterior al tratamiento estándar, por vía intravenosa, ya sea de doxiciclina o azitromicina más colistimetato, permite obtener mayor recuperación de la función pulmonar perdida, alargar el tiempo hasta la próxima exacerbación y solucionar sintomatología rápidamente. Pero, no se conoce si este esquema mejora supervivencia o calidad de vida.

Contribución de los autores

1. Concibió la idea del manuscrito: Ivan David Lozada-Martínez, Fredy Leonardo Carreño-Hernández, Deiner Yivelson Muñoz-Delgado, Álvaro Enrique Marroquín-Murcia, Juan Felipe Sánchez-Erazo, Erick Leonardo Rubio-Cano, Lina María Acosta, John Henry Cabrera-Ortiz, Lina María Dueñas Triana
2. Realizó los análisis del estudio: Ivan David Lozada-Martínez, Fredy Leonardo Carreño-Hernández, Deiner Yivelson Muñoz-Delgado, Álvaro Enrique Marroquín-Murcia,
3. Escribió el primer borrador del artículo: Juan Felipe Sánchez-Erazo, Erick Leonardo Rubio-Cano, Lina María Acosta, John Henry Cabrera-Ortiz, Lina María Dueñas Triana
4. Metodología: Ivan David Lozada-Martínez
5. Recolección de datos: Ivan David Lozada-Martínez
6. Realizó la edición crítica del artículo: Ivan David Lozada-Martínez, Fredy Leonardo Carreño-Hernández, Deiner Yivelson Muñoz-Delgado, Álvaro Enrique Marroquín-Murcia, Juan Felipe Sánchez-Erazo, Erick

Leonardo Rubio-Cano, Lina María Acosta, John Henry Cabrera-Ortiz, Lina María Dueñas Triana

7. Acepto el contenido final del artículo: Ivan David Lozada-Martínez, Fredy Leonardo Carreño-Hernández, Deiner Yivelson Muñoz-Delgado, Álvaro Enrique Marroquín-Murcia, Juan Felipe Sánchez-Erazo, Erick Leonardo Rubio-Cano, Lina María Acosta, John Henry Cabrera-Ortiz, Lina María Dueñas Triana
8. Aprobaron versión para publicación: Ivan David Lozada-Martínez, Fredy Leonardo Carreño-Hernández, Deiner Yivelson Muñoz-Delgado, Álvaro Enrique Marroquín-Murcia, Juan Felipe Sánchez-Erazo, Erick Leonardo Rubio-Cano, Lina María Acosta, John Henry Cabrera-Ortiz, Lina María Dueñas Triana

Referencias bibliográficas

1. Goss CH. Acute Pulmonary Exacerbations in Cystic Fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019; 40(6):792-803. doi: 10.1055/s-0039-1697975
2. Cantin AM, Hartl D, Konstan MW, Chmiel JF. Inflammation in cystic fibrosis lung disease: Pathogenesis and therapy. *J Cyst Fibros*. 2015; 14(4):419-30. doi: 10.1016/j.jcf.2015.03.003
3. Turcios NL. Cystic Fibrosis Lung Disease: An Overview. *Respir Care*. 2020; 65(2):233-251. doi: 10.4187/respcare.06697
4. Waters V, Stanojevic S, Atenafu EG, Lu A, Yau Y, Tullis E, et al. Effect of pulmonary exacerbations on long-term lung function decline in cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2012; 40(1):61-6. doi: 10.1183/09031936.00159111
5. Sagel SD, Thompson V, Chmiel JF, Montgomery GS, Nasr SZ, Perket E, et al. Effect of treatment of cystic fibrosis pulmonary exacerbations on systemic inflammation. *Ann Am Thorac Soc*. 2015; 12(5):708-17. doi: 10.1513/AnnalsATS.201410-493OC
6. Goss CH, Burns JL. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. *Thorax*. 2007; 62(4):360-7. doi: 10.1136/thx.2006.060889
7. Cantin AM, Hartl D, Konstan MW, Chmiel JF. Inflammation in cystic fibrosis lung disease: Pathogenesis and therapy. *J Cyst Fibros*. 2015; 14(4):419-30. doi: 10.1016/j.jcf.2015.03.003
8. Cohen-Cymbberknoh M, Kerem E, Ferkol T, Elizur A. Airway inflammation in cystic fibrosis: molecular mechanisms and clinical implications. *Thorax*. 2013; 68(12):1157-62. doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-203204
9. Jacquot J, Tabary O, Le Rouzic P, Clement A. Airway epithelial cell inflammatory signalling in cystic fibrosis. *Int J Biochem Cell Biol*. 2008; 40(9):1703-15. doi: 10.1016/j.biocel.2008.02.002
10. Lechtzin N, West N, Allgood S, Wilhelm E, Khan U, Mayer-Hamblett N, et al. Rationale and design of a randomized trial of home electronic symptom and lung function monitoring to detect cystic fibrosis pulmonary exacerbations: the early intervention in cystic fibrosis exacerbation (eICE) trial. *Contemp Clin Trials*. 2013; 36(2):460-9. doi: 10.1016/j.cct.2013.09.004
11. Silva-Rueda ML, Ramírez-Romero A, Guerra-Maestre LR, Forero-Hollmann AM, Lozada-Martínez ID. The need to develop specialized surgical centers: the evidence that surgical diseases cannot wait. *Int J Surg*. 2021; 92:106036. doi: 10.1016/j.ijssu.2021.106036
12. Pérez-Fontalvo NM, De Arco-Aragón MA, Jimenez-García JDC, Lozada-Martínez ID. Molecular and computational research in low- and middle-income countries: Development is close at hand. *J Taibah Univ Med Sci*. 2021; 16(6):948-949. doi: 10.1016/j.jtumed.2021.06.010
13. Lozada-Martínez ID, Acevedo-Aguilar LM, Mass-Hernández LM, Matta-Rodríguez D, Jiménez-Filigrana JA, Garzón-Gutiérrez KE, et al. Practical guide for the use of medical evidence in scientific publication: Recommendations for the medical student: Narrative review. *Ann Med Surg (Lond)*. 2021; 71:102932. doi: 10.1016/j.amsu.2021.102932
14. Miranda-Pacheco JA, De Santis-Tamara SA, Parra-Pinzón SL, González-Monterroza JJ, Lozada-Martínez ID. Medical interest groups and work policies as emerging determinants of a successful career: A student perspective - Correspondence. *Int J Surg*. 2021; 92:106020. doi: 10.1016/j.ijssu.2021.106020
15. Lozada-Martínez ID, Suarez-Causado A, Solana-Tinoco JB. Ethnicity, genetic variants, risk factors and cholelithiasis: The need for eco-epidemiological studies and genomic analysis in Latin American surgery. *Int J Surg*. 2022; 99:106589. doi: 10.1016/j.ijssu.2022.106589
16. Horsley AR, Davies JC, Gray RD, Macleod KA, Donovan J, Aziz ZA, et al. Changes in physiological, functional and structural markers of cystic fibrosis lung disease with treatment of a pulmonary exacerbation. *Thorax*. 2013; 68(6):532-9. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-202538
17. Laguna TA, Williams CB, Brandy KR, Welchlin-Bradford C, Moen CE, Reilly CS, et al. Sputum club cell protein concentration is associated with pulmonary exacerbation in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2015; 14(3):334-40. doi: 10.1016/j.jcf.2014.10.002
18. Scott LK, Toner R. Clinically Promising Biomarkers in Cystic Fibrosis Pulmonary Exacerbations. *Lung*. 2017; 195(4):397-401. doi: 10.1007/s00408-017-0024-3
19. Loh G, Ryaboy I, Skabelund A, French A. Procalcitonin, erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in acute pulmonary exacerbations of cystic fibrosis. *Clin Respir J*. 2018; 12(4):1545-1549. doi: 10.1111/crj.12703
20. Dong K, Moon KM, Chen V, Ng R, Foster LJ, Tebbutt SJ, et al. Identification of novel blood biomarkers of treatment response in cystic fibrosis pulmonary exacerbations by label-free quantitative proteomics. *Sci Rep*. 2019; 9(1):17126. doi: 10.1038/s41598-019-53759-1
21. Quinn RA, Lim YW, Mak TD, Whiteson K, Furlan M, Conrad D, et al. Metabolomics of pulmonary

- exacerbations reveals the personalized nature of cystic fibrosis disease. *PeerJ*. 2016; 4:e2174. doi: 10.7717/peerj.2174
22. Wagener JS, VanDevanter DR, Konstan MW, Pasta DJ, Millar SJ, Morgan WJ. Lung function changes before and after pulmonary exacerbation antimicrobial treatment in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2020; 55(3):828-834. doi: 10.1002/ppul.24577
 23. Magréault S, Roy C, Launay M, Sermet-Gaudelus I, Jullien V. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Optimization of Antibiotic Therapy in Cystic Fibrosis Patients: Current Evidences, Gaps in Knowledge and Future Directions. *Clin Pharmacokinet*. 2021; 60(4):409-445. doi: 10.1007/s40262-020-00981-0
 24. Ng C, Nadig T, Smyth AR, Flume P. Treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2020; 26(6):679-684. doi: 10.1097/MCP.0000000000000730
 25. Houston CJ, Taggart CC, Downey DG. The role of inflammation in cystic fibrosis pulmonary exacerbations. *Expert Rev Respir Med*. 2020; 14(9):889-903. doi: 10.1080/17476348.2020.1778469
 26. Soret P, Vandenborgh LE, Francis F, Coron N, Enaud R, Avalos M, et al. Respiratory mycobiome and suggestion of inter-kingdom network during acute pulmonary exacerbation in cystic fibrosis. *Sci Rep*. 2020; 10(1):3589. doi: 10.1038/s41598-020-60015-4
 27. Skolnik K, Quon BS. Recent advances in the understanding and management of cystic fibrosis pulmonary exacerbations. *F1000Res*. 2018; 7:F1000 Faculty Rev-575. doi: 10.12688/f1000research.13926.1
 28. Castner LM, Zimbric M, Cahalan S, Powell C, Caverly LJ. Outcomes of cystic fibrosis pulmonary exacerbations treated with antibiotics with activity against anaerobic bacteria. *J Cyst Fibros*. 2021; 20(6):926-931. doi: 10.1016/j.jcf.2021.02.001
 29. Espel JC, Palac HL, Cullina JF, Clarke AP, McColley SA, Prickett MH, et al. Antibiotic duration and changes in FEV1 are not associated with time until next exacerbation in adult cystic fibrosis: a single center study. *BMC Pulm Med*. 2017; 17(1):160. doi: 10.1186/s12890-017-0503-6
 30. Schechter MS, VanDevanter DR, Pasta DJ, Short SA, Morgan WJ, Konstan MW, et al. Treatment Setting and Outcomes of Cystic Fibrosis Pulmonary Exacerbations. *Ann Am Thorac Soc*. 2018; 15(2):225-233. doi: 10.1513/AnnalsATS.201702-111OC
 31. Cogen JD, Faino AV, Onchiri F, Hoffman LR, Kronman MP, Nichols DP, et al. Association Between Number of Intravenous Antipseudomonal Antibiotics and Clinical Outcomes of Pediatric Cystic Fibrosis Pulmonary Exacerbations. *Clin Infect Dis*. 2021; 73(9):1589-1596. doi: 10.1093/cid/ciab525
 32. Cogen JD, Faino AV, Onchiri F, Hoffman LR, Kronman MP, Nelson M, et al. Association of Inhaled Antibiotics in Addition to Standard Intravenous Therapy and Outcomes of Pediatric Inpatient Pulmonary Exacerbations. *Ann Am Thorac Soc*. 2020; 17(12):1590-1598. doi: 10.1513/AnnalsATS.202002-179OC
 33. Cogen JD, Faino AV, Onchiri F, Gibson RL, Hoffman LR, Kronman MP, et al. Effect of Concomitant Azithromycin and Tobramycin Use on Cystic Fibrosis Pulmonary Exacerbation Treatment. *Ann Am Thorac Soc*. 2021; 18(2):266-272. doi: 10.1513/AnnalsATS.202002-176OC
 34. Somayaji R, Russell R, Cogen JD, Goss CH, Nick SE, Saavedra MT, et al. Oral Azithromycin Use and the Recovery of Lung Function from Pulmonary Exacerbations Treated with Intravenous Tobramycin or Colistimethate in Adults with Cystic Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2019; 16(7):853-860. doi: 10.1513/AnnalsATS.201811-773OC
 35. Nichols DP, Odem-Davis K, Cogen JD, Goss CH, Ren CL, Skalland M, et al. Pulmonary Outcomes Associated with Long-Term Azithromycin Therapy in Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; 201(4):430-437. doi: 10.1164/rccm.201906-1206OC
 36. Sanders DB, Solomon GM, Beckett VV, West NE, Daines CL, Heltshe SL, et al. Observations at the initiation of intravenous antibiotics for cystic fibrosis pulmonary exacerbations. *J Cyst Fibros*. 2017; 16(5):592-599. doi: 10.1016/j.jcf.2017.04.005
 37. West NE, Beckett VV, Jain R, Sanders DB, Nick JA, Heltshe SL, et al. Standardized Treatment of Pulmonary Exacerbations (STOP) study: Physician treatment practices and outcomes for individuals with cystic fibrosis with pulmonary Exacerbations. *J Cyst Fibros*. 2017; 16(5):600-606. doi: 10.1016/j.jcf.2017.04.003
 38. Goss CH, Heltshe SL, West NE, Skalland M, Sanders DB, Jain R, et al. A Randomized Clinical Trial of Antimicrobial Duration for Cystic Fibrosis Pulmonary Exacerbation Treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021; 204(11):1295-1305. doi: 10.1164/rccm.202102-0461OC
 39. VanDevanter EJ, Heltshe SL, Skalland M, Lechtzin N, Nichols D, Goss CH. The effect of oral and intravenous antimicrobials on pulmonary exacerbation recovery in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2021; 20(6):932-936. doi: 10.1016/j.jcf.2021.02.012
 40. Xu X, Abdalla T, Bratcher PE, Jackson PL, Sabbatini G, Wells JM, et al. Doxycycline improves clinical outcomes during cystic fibrosis exacerbations. *Eur Respir J*. 2017; 49(4):1601102. doi: 10.1183/13993003.01102-2016
 41. Ryan G, Jahnke N, Remington T. Inhaled antibiotics for pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 12:CD008319. doi: 10.1002/14651858.CD008319.pub2
 42. Smith S, Rowbotham NJ, Charbek E. Inhaled antibiotics for pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 10(10):CD008319. doi: 10.1002/14651858.CD008319.pub3