

Utilidad de los criterios de Murray para el procesamiento de esputo en pacientes con fibrosis quística. Laboratorio de Infectados de la Universidad de Antioquia (Medellín/Colombia)

>>> La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad autosómica recesiva, progresiva y potencialmente mortal, caracterizada por aumento en la viscosidad del moco, inflamación y colonización/infección de la vía aérea. En los pacientes con FQ la persistencia del fenómeno inflamatorio en la vía aérea aún sin colonización bacteriana, genera dificultades para el reconocimiento de una muestra respiratoria de "calidad". En el siguiente trabajo se aborda la utilidad de los criterios de Murray para el procesamiento de esputo en fibroquísticos.

>>> AUTORES

Olga Lucía Morales-Múnera^{1*}, Carolina Andrea Rosero-Ascuntar², Martha Cuellar-Santaella³, Edison Alberto Aristizábal-Serna⁴, Laura Fernanda Niño-Serna⁵, Aracelly Villegas-Castaño⁶

Neumóloga pediatra, Facultad de Medicina, Departamento de Pediatría. Grupo Pediencias. Hospital Universitario San Vicente Fundación. <http://orcid.org/0000-0003-3184-8963>

Microbióloga. Laboratorio de Infectados Universidad de Antioquia. Facultad de Medicina. Departamento de Pediatría y puericultura.

Neumóloga pediatra, Clínica Noel, Clínica Somer, Departamento de Pediatría y puericultura.

Residente de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

Pediatra, epidemióloga. Hospital Pablo Tobon Uribe. Universidad de Antioquia. Facultad de Medicina. Departamento de Pediatría y puericultura. Grupo Pediencias. Hospital Pablo Tobon Uribe, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. <https://orcid.org/0000-0001-7650-6057>
Facultad de Medicina. Grupo bacterias y cáncer. Universidad de Antioquia

>>> CORRESPONDENCIA.

Olga Lucía Morales-Múnera
Email: neumoped.udea@gmail.com

Universidad de Antioquia Facultad de Medicina. Departamento de Pediatría Calle 64 # 51D – 154 Hospital San Vicente de Paúl Policarriño. Segundo piso. Medellín Antioquia ZP 050010 Colombia

Cómo citar este artículo: O.L. Morales-Múnera, *et al.* Utilidad de los criterios de Murray para el procesamiento de esputo en pacientes con fibrosis quística. Laboratorio de Infectados de la Universidad de Antioquia (Medellín/Colombia). *Infectio* 2020; 24(4): 229-23

>>> RESUMEN

Introducción: la fibrosis quística (FQ) es una enfermedad autosómica recesiva que aumenta la viscosidad de las secreciones, en especial las del

Tecnología escalable que acompaña su crecimiento

Módulo WEB, parte de la familia de NextLAB, que permite gestionar amigablemente a Pacientes, Doctores y Laboratorios derivantes



- Consulta de Resultados on line
- Ingresar órdenes en entorno Web
- Solicitar análisis a pie de cama



Detalle del módulo WEB.
Concentra la información del laboratorio en un solo sitio de internet.

p-WEB Brinda la posibilidad para que el paciente, desde cualquier lugar, acceda a sus resultados/ descargar/ imprimir, ingresando un usuario y clave de acceso.

i-WEB Módulo que permite la solicitud a pie de cama de nuevos análisis.
d-WEB Permite administrar la carga, el seguimiento y el resultado, siendo la mejor herramienta para los laboratorios derivantes.



SOFTWARE INTELIGENTE

NextLAB BY Genetrics S.A
Av. del Libertador 8630 6to Piso°1°
C1429EIB Núñez Buenos Aires
T. (+5411)52 63 02 75 Rot
F. (+5411)52 63 02 75 Ext 100
info@nextlab.com.ar

árbol respiratorio; genera inflamación crónica y colonización/infección por microorganismos, conduciendo a deterioro de la función pulmonar y muerte. Nuestro estudio evaluó la calidad del esputo de pacientes con FQ que ingresaron al Laboratorio de Infectados de la UdeA con base a los criterios de Murray.

Metodología: estudio descriptivo con información retrospectiva, incluyendo todos los esputos de pacientes con FQ, recolectados entre enero de 2015 a diciembre de 2018.

Resultados: se analizaron 686 muestras de 85 pacientes, de las cuáles se obtuvo cultivo positivo en 501 (73 %) y el 21 % no cumplían los criterios de calidad según Murray. De 908 aislamientos identificados, 823 (90.6 %) corresponden a microorganismos considerados como patógenos en la vía aérea de los pacientes con FQ donde se incluyen *S aureus*, *Pseudomonas spp*, *H influenzae*, *Burkholderia spp*, *A. xylosoxidans*, *S maltophilia*, *A fumigatus*, entre otras.

Conclusiones: los criterios de Murray no se deben utilizar para definir el procesamiento o no del esputo en pacientes con FQ.

Palabras clave: Fibrosis quística, esputo, criterios de Murray.

>>> INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad autosómica recesiva, progresiva y potencialmente mortal¹, caracterizada por aumento en la viscosidad del moco, inflamación y colonización/infección de la vía aérea^{1,2}; lo que lleva a bronquiectasias, exacerbaciones frecuentes con deterioro en la función pulmonar y muertes prematuras^{1,2,3}. El seguimiento de las muestras respiratorias debe ser cuidadoso dado que los gérmenes que infectan y colonizan la vía aérea, modifican sus características morfológicas⁴.

La coloración de Gram en las muestras respiratorias es indispensable para evaluar su calidad en los laboratorios de microbiología; siendo una técnica rápida, económica y fácil de realizar². Para establecer parámetros de calidad en el esputo en pacientes sin FQ, se han reportado diferentes formas⁵; la más aceptada es la descrita

por Murray, quien considera un esputo de buena calidad, cuando tiene menos de 10 células epiteliales y más de 25 leucocitos por campo de alto poder (CAP)⁶. Existen otros criterios como los de Barlett y Kalim, siendo menos usados^{7,8,9}.

En los pacientes con FQ la persistencia del fenómeno inflamatorio en la vía aérea aún sin colonización bacteriana, genera dificultades para el reconocimiento de una muestra respiratoria de "calidad". Nair et al., aplicaron los criterios de Barlett en un grupo de pacientes con FQ y se encontró que el 41 % de las muestras respiratorias serían rechazadas, de las cuales, en el 90 % obtuvieron un cultivo positivo para patógenos Gram negativos¹⁰.

Los criterios de Murray, Barlett (Q) y Kalim, fueron establecidos para pacientes con neumonía y a pesar de su aceptación en pacientes con FQ por la Asociación Americana de FQ¹¹, en la literatura⁹ y en nuestra experiencia, se rechazan muestras respiratorias consideradas de "no calidad" que pueden aportar información microbiológica relevante a la hora de tomar decisiones con el paciente^{12,13}. El objetivo de este estudio fue identificar las muestras de esputo que se dejarían de procesar utilizando los criterios de calidad de Murray y el crecimiento bacteriano obtenido.

>>> MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional descriptivo de corte transversal, con recolección de la información de forma retrospectiva. Se incluyeron los esputos de los pacientes con FQ, de enero de 2015 a diciembre de 2018, analizados en el laboratorio de infectados de la Universidad de Antioquia (U de A), este laboratorio recibe aproximadamente 320 muestras respiratorias de pacientes con FQ por año provenientes de Antioquia, Chocó, Córdoba y Sucre (Colombia). Se excluyeron los aspirados nasofaríngeos y lavado broncoalveolar (LBA) y las muestras que no tenían los datos completos de las variables del estudio.

Las muestras son recolectadas por profesional en microbiología y/o auxiliar de laboratorio, siendo procesadas en su totalidad, independientemente de su "calidad". Los pacientes ambulatorios se citan trimestralmente en diferentes horarios para evitar contaminación cruzada y en

los hospitalizados se toma al ingreso y según evolución clínica. Las muestras de esputo son sembradas inmediatamente o refrigeradas máximo por dos horas a 8 °C. La coloración de Gram se utilizó según el protocolo del laboratorio con recuento semicuantitativo de microorganismos observados y la calidad del esputo, según los criterios de Murray.

Posteriormente en las muestras se evalúa la morfología y predominio microbiológico (campo de 100X); los cultivos utilizados fueron medios primarios (agar sangre y agar chocolate) y un medio selectivo (agar Macconkey) con incubación a temperatura de 37 °C y atmósfera de CO₂. La lectura se realizó a las 24, 48 y 72 horas con seguimiento hasta 8 días por el lento crecimiento de algunas bacterias; para la recuperación más efectiva de los microorganismos se utilizó caldo BHI (Caldo Infusión Cerebro Corazón). Finalmente se realizó aislamiento, identificación y antibiograma.

La información de variables demográ-

ficas, calidad y resultado de cultivos fue recolectada en una base de datos prediseñada para esta investigación en Excel. Las variables cuantitativas se analizaron según la normalidad de cada variable evaluada por la prueba Shapiro-Wilk y se presentan como medidas de tendencia central (media o mediana) con su respectiva medida de dispersión (desviación estándar y rango intercuartílico). Las variables cualitativas se presentan como frecuencias absolutas y porcentajes.

Los datos se procesaron en el programa SPSS 20.

El estudio fue aprobado por el comité de ética de la U de A (Medellín - Colombia), de acuerdo con las regulaciones locales, clasificándola como investigación con riesgo mínimo.

>>> RESULTADOS

Las muestras que cumplían los criterios de elegibilidad fueron 713. Se excluyeron 27 por información incompleta, quedando para el análisis

Análisis multidisciplinarios de alta complejidad.

Clínico humano
Bromatológico
Veterinario
Agronómico
Bioanalítica
Industrial y Medio Ambiente

De Bahía Blanca para todo el país.

IACA
LABORATORIOS

www.iaca.com.ar

en total 686 muestras. Estos especímenes corresponden a 85 pacientes con FQ. Las características generales de la población se observan en la Tabla 1. La mediana de la edad fue de 11 años, con un rango intercuartílico de 7 a 16 años. Las muestras procedentes de pacientes ambulatorios fueron de 582 (84,8%).

Del total de las muestras procesadas, 539 (78.6 %) cumplían los criterios de Murray. Las características de los especímenes se reportan en la Tabla 2. El cultivo fue positivo para algún germen en 501 (73 %) muestras de buena calidad. De las 147 (21.4 %) muestras que no tenían criterios de calidad, se encontró que en 105 (71 %), el cultivo fue positivo para algún germen.

El número de microorganismos aislados por cada esputo según los criterios de Murray, se reportan en la Tabla 3 con ningún cultivo con más de 3 microorganismo en muestras de no calidad.

De 908 aislamientos identificados, 823 (90.6 %) corresponden a microorganismos considerados como patógenos en la vía aérea de los pacientes con FQ donde se incluyen *S aureus*, *Pseudomonas spp.*, *H influenzae*, *Burkholderia spp.*, *A. xylooxidans*, *S maltophilia*, *A fumigatus*, entre otras. Dentro de las bacterias patógenas, 138 (15.1 %) crecieron en especímenes sin criterios de calidad. La identificación de los demás microorganismos se puede apreciar en la Tabla 4.

En las muestras de mala calidad (105 muestras), se realizaron 138 aislamientos de los cuales, los bacilos Gram negativos fueron 71 (51.4 %) y 30 (21.7 %) aislamientos fueron para *Pseudomonas spp.* que correspondían a 17 pacientes. Los cocos Gram positivos se hallaron en 59 (42.7 %) aislamientos, con presencia de *S. aureus* en 55 (93 %) de estos que corresponden a 33 pacientes. En 7 (5 %) pacientes se encontró crecimiento de *Aspergillus fumigatus* y en uno de estos adicionalmente *Aspergillus niger*. Se debe tener en cuenta que una muestra puede tener más de un aislamiento.

Al comparar la edad, número y tipo de gérmenes aislados en cultivo, se encontró que, en menores de 5 años, 4 (4,7 %) muestras fueron positivas, de las cuales 2 correspondieron a alguna especie de *Pseudomonas spp.*

>> Tabla 1. Características generales de los pacientes con FQ atendidos en el Laboratorio de Infectados de la U de A.

Laboratorio de Infectados de la U de A.

Variable	n(%)
Sexo, n (%)	
Masculino	42 (49.4)
Femenino	43 (50.6)
Grupo etario, n (%)	
2 a 4 años	4 (4.7)
5 a 11 años	31 (36.5)
Mayor de 12 años	50 (58.8)
Servicio, n (%)	
Consulta Externa	582 (84.8)
Hospitalización	104 (15.2)

>> Tabla 2. Características de los especímenes respiratorios.

Variable	n(%)
Número de muestras por paciente, mediana y RIC	5 (2 - 11)
Muestra de buena calidad	539 (78.6)
Cultivo positivo	606 (88.3)
Número de gérmenes por muestra	
Ninguno	81 (11.8)
1	341 (49.7)
2	225 (32.8)
3	34 (5)
4	5 (0.7)

RIC: rango intercuartílico.

>>> DISCUSIÓN

Este es el primer estudio en Latinoamérica sobre la utilidad de los criterios de Murray en muestras respiratorias de pacientes con FQ. Dichos criterios están aceptados en esta población^{5,7,9,11} aunque originalmente fueron establecidos para pacientes con neumonía bacteriana⁶. En FQ, el crecimiento de algunos microorganismos está relacionado con el deterioro de la función pulmonar, como se evidencia con *Pseudomonas aeruginosa*^{14,15}, donde independientemente de los síntomas, detectar su crecimiento es médicamente relevante e implica tratamiento antibiótico^{1,2,3}.

En nuestro estudio, el 21.4 % de las muestras respiratorias no cumplían los criterios de calidad según Murray y no serían procesadas para cultivo según los estándares de calidad de los laboratorios en general^{16,17}. La calidad del esputo en pacientes de FQ es poco estudiada en la literatura mundial y los criterios utilizados son diferentes a los de Murray, con unos porcentajes de rechazo de



PORQUE UN DIAGNÓSTICO PRECISO NECESITA RESULTADOS CONFIABLES.

Nuestro laboratorio integral está al servicio del profesional, brindando resultados confiables y asesoramiento en su interpretación, facilitando información precisa para colaborar en el diagnóstico, seguimiento y prevención de las enfermedades.

Nuestro compromiso: brindar un servicio personalizado a través de un equipo de especialistas, cumplir con los más exigentes estándares de calidad, y garantizar confiabilidad y exactitud en los resultados.

/ Biología Molecular / Hematología y Hemostasia / Microbiología / Endocrinología
/ Citometría de Flujo / Inmunoserología / Química Clínica / Virología



Consultar alcance en
www.oaa.org.ar



RIQAS



PLANTA DE LABORATORIO
Av. Scalabrini Ortiz 676

DPTO. COMERCIAL
4858-7061 al 63
laboratorio@stamboulian.com.ar

2206-6000

WWW.STAMBOULIAN.COM.AR

STAMBOULIAN
SERVICIOS DE SALUD

muestras que van entre el 41 % para el grupo de Nair et al, al aplicar el índice de calidad (Q) vs concepto subjetivo de purulencia por parte del técnico del laboratorio (10) y un 23 % con los criterios de Kalim que evalúa la relación entre leucocitos/células escamosas epiteliales lo que compensa las diferencias en el grosor del frotis o en la distribución desigual de las células dentro de la preparación⁹. El valor clínico de los esputos que se rechazan por no ser de buena calidad, independiente del criterio utilizado, radica en la pérdida de la oportunidad de aislar bacilos gram negativos y cocos gram positivos como patógenos para pacientes con FQ.

Para la presente investigación, la mayoría de las muestras recolectadas en los 3 años del estudio, fueron positivas y como era de esperarse, se obtuvieron más cultivos positivos en las muestras con criterios de Murray, pero el objetivo del estudio, radica en aquellos esputos que aun siendo sin calidad aportaron un germen patógeno en pacientes con FQ. Para el caso específico de *Pseudomonas* spp., se encontraron 17 pacientes con muestras de no calidad. Si estas muestras se procesaran según los estándares de un laboratorio convencional, estos aislamientos no serían identificados de manera oportuna y por lo tanto los pacientes no recibirían tratamiento, llevándolos a deterioro de la función pulmonar y menor supervivencia^{2,3,13,14}. Esto sugiere que más que la calidad de la muestra es más relevante el tipo de germen identificado a la hora de tomar decisiones con respecto al tratamiento. Lo anterior, se explica por las características del moco de los pacientes con FQ ya que tiene mayor densidad y viscosidad con disminución de la fluidez, mayor concentración de microorganismos, con desplazamiento de la microbiota, por presencia de biopelículas y uso frecuente de antibióticos^{1,2}.

El estudio microbiológico de los especímenes respiratorios en pacientes con FQ, es indispensable^{18,19} y hace parte del adecuado seguimiento desde el momento del diagnóstico y debe realizarse cada 3 meses y en los momentos de agudización independientemente de la edad. En nuestro estudio la gran mayoría (84.8 %) de los esputos obtenidos procedían de pacientes no hospitalizados y solo 4 pacientes (4.7 %) menores de 5 años fueron incluidos y en 2 de ellos se aisló *Pseudomonas* spp. Este número reducido de niños

menores de 5 años se debe a la dificultad de expectorar en este grupo de edad. Se ha identificado *Pseudomonas* spp. en más del 80 % de los pacientes al llegar a los 4 años y en el 29 % de los pacientes menores de 6 meses²⁰. Tener este aislamiento en edades tempranas, ofrece mayor probabilidad de erradicación exitosa y aplaza el tiempo de colonización crónica con *Pseudomonas* spp. con fenotipo mucóide²⁰ por lo que se deben emplear otros métodos para la recolección de muestras respiratorias como el aspirado nasofaríngeo o el esputo inducido en los pacientes que no expectoran. Lo anterior cobra importancia en la población menor de 5 años, ya que son los que tiene menos defectos estructurales de la vía aérea y por la fisiopatología de la enfermedad, no es necesaria la alteración anatómica para la colonización bacteriana¹⁸.

>> **Tabla 3.** Comparación entre la calidad y el número de microorganismos.

Número de microorganismo	Muestras de Calidad n (%)	Muestras sin criterios de calidad n (%)
1	269 (45)	72 (11.9)
2-3	226 (37)	33 (5.5)
4	5 (1)	0

Ya se ha establecido que los aislamientos microbiológicos de la vía aérea superior (aspirado nasofaríngeo), se correlacionan con los de la vía aérea inferior en pacientes con FQ^{21,22,23}.

P. aeruginosa se detecta 88 veces más en muestras de vía aérea superior de pacientes con cultivos positivos en especímenes representativos de vía aérea inferior, en comparación con pacientes en quienes nunca se ha detectado este microorganismo²¹. Otro autor, identificó *P. aeruginosa* solo en vía aérea superior²⁴ y explica que puede existir cierto tipo de infección cruzada donde los senos paranasales y la faringe sirven de reservorio de patógenos que luego se extienden a tráquea y bronquios a través del escurrimiento posterior, microaspiraciones o uso de sondas²⁴. El tratamiento antibiótico temprano ante un aislamiento de *Pseudomonas* spp. en especímenes respiratorios, incluso solo de vía aérea superior, puede prevenir la colonización de la vía aérea inferior²⁴. Esto reafirma, la utilidad de muestras respiratorias diferentes al esputo, incluyendo muestras que podrían clasificarse como de mala calidad en el

seguimiento de pacientes con FQ.

Para Murray, la razón de calificar la calidad en las muestras respiratorias fue la de garantizar la procedencia del espécimen de las vías aéreas inferiores y disminuir la posibilidad de crecimiento microbiano por contaminación⁶; sin embargo, en nuestro estudio, el 43.5 % de los cultivos positivos con o sin criterios de calidad, tuvieron crecimiento polimicrobiano. Para los pacientes con FQ, este tipo de aislamiento múltiple es el reflejo de las características del moco y del proceso inflamatorio permanente de la vía aérea que permiten la presencia de varios microorganismos por lo que no se debe considerar como espécimen contaminado. El clínico debe ser el que determine la relevancia de los gérmenes identificados.

Por todo lo anterior, ninguna muestra respiratoria del paciente con FQ debe rechazarse por su calidad puesto que así sean de vía aérea superior, la relevancia clínica va a depender del tipo de microorganismo que se aísla. Los criterios para evaluar la calidad de una muestra respiratoria

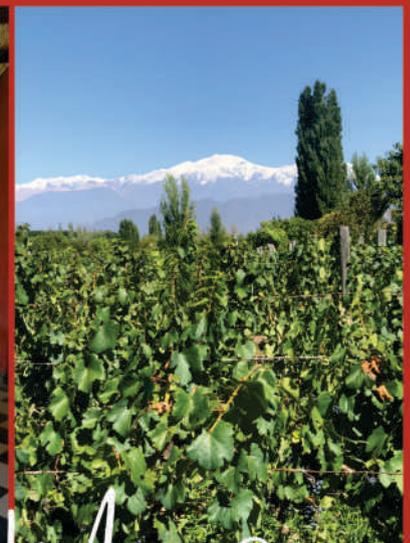
no son útiles en pacientes con FQ y ya algunos autores han propuesto el procesamiento de todas las muestras respiratorias con o sin criterios de calidad⁹; esta condición es la utilizada en nuestro laboratorio, que es de referencia para muestras respiratorias.

La principal limitación del estudio está dada por las fuentes de información secundarias con datos retrospectivos, debido a que no se pueden controlar los potenciales sesgos de información.

>> Tabla 4. Microorganismos patógenos aislados en muestras respiratorias con y sin criterios de calidad en pacientes con FQ.

Microorganismo	Muestras de calidad	Muestras de no calidad
<i>S. aureus</i>	341	55
<i>Pseudomonas spp.</i>	215	30
<i>S. maltophilia</i>	31	10
<i>S. marcescens</i>	29	2
<i>A. xylosoxidans</i>	28	4
<i>A. fumigatus</i>	27	7

fincarossa
CASA DE VINOS

@fincarossa

Descubrí Mendoza

<i>H influenzae</i>	16	15
<i>K pneumoniae</i>	16	1
<i>E coli</i>	15	2
<i>A baumannii</i>	10	4
<i>Burkholderia spp</i>	8	0
<i>E cloacae</i>	8	1
<i>K oxytoca</i>	5	0
<i>M catarrhalis</i>	4	0
<i>A haemolitycus</i>	3	0
<i>E gergoviae</i>	2	2
<i>S pneumoniae</i>	2	3
<i>Neisseria spp</i>	2	0
<i>S pyogenes</i>	1	1
<i>K. aerogenes</i>	1	0
<i>M morgani</i>	1	0
<i>S agalactiae</i>	1	0
<i>B bronchiseptica</i>	1	0
<i>P esputorum</i>	1	0
<i>Haemophilus spp</i>	1	0
<i>P dispersa</i>	1	0
<i>A niger</i>	0	1

En conclusión, todas las muestras respiratorias de pacientes con FQ deben ser procesadas para cultivo, independiente del cumplimiento o no de los criterios de calidad utilizados en los laboratorios. La mayoría de los microorganismos aislados en la totalidad de las muestras, fueron patógenos para pacientes con FQ, por lo que a la hora de tomar decisiones terapéuticas, es más relevante el tipo de germen aislado que la calidad de la muestra. El aspirado nasofaríngeo debe considerarse como una opción confiable para la recolección de la muestra en el paciente que no pueda expectorar.

>>> RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas y animales. Los autores declaran que en este artículo no se hicieron experimentos con humanos o animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este

artículo no aparecen datos de pacientes.

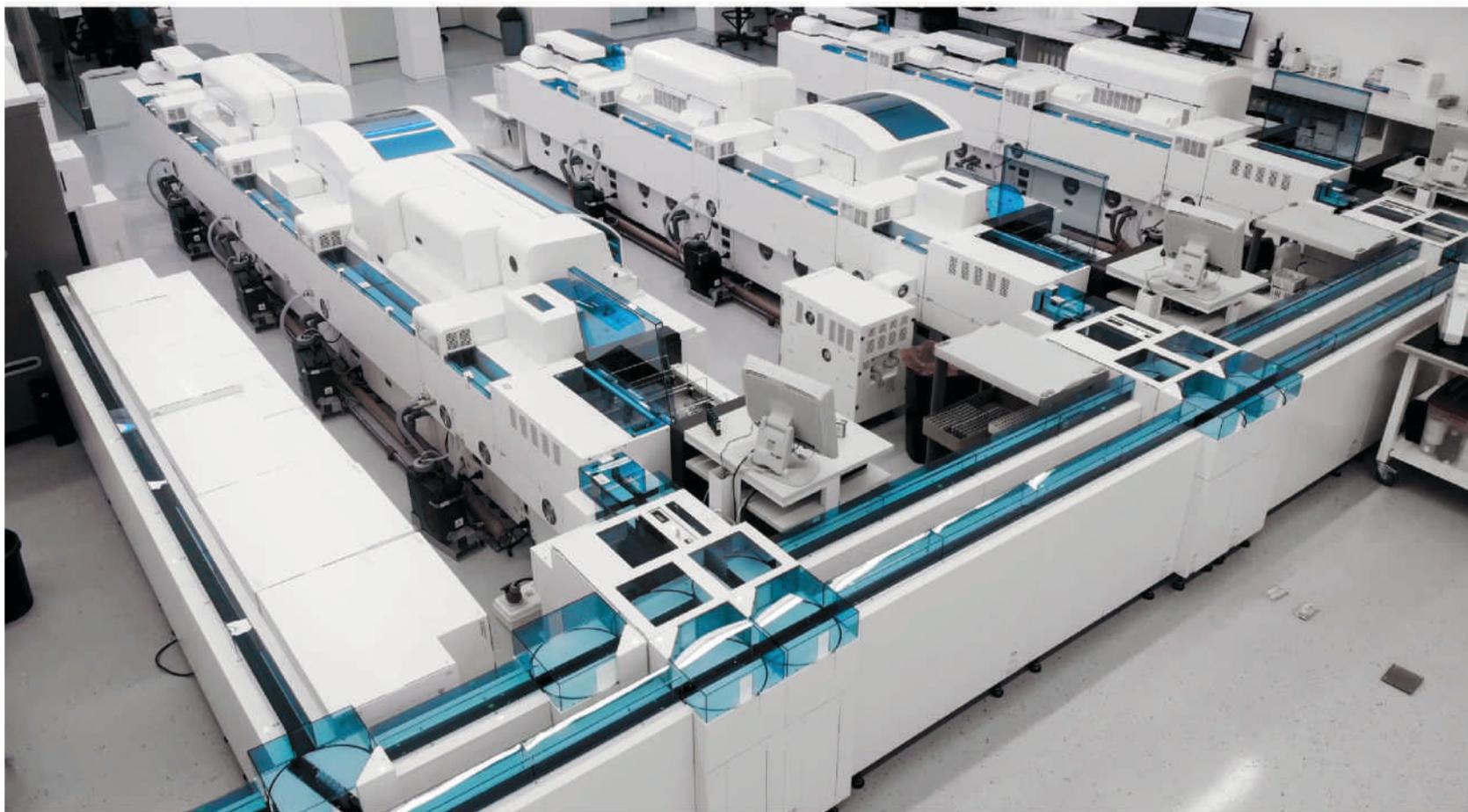
Conflictos de interés. Los autores declaran no tener conflictos de interés

Financiación. Los autores declaran no haber recibido ningún tipo de financiación

>>> BIBLIOGRAFÍA

- Fernández O, Arcega R, Maza MD La. Guía de práctica clínica para la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de Fibrosis Quística. 2016;17(6):3-22.
- Alarcón T, Caballero E, Cantón R, Antonio O. Diagnóstico microbiológico de la colonización-infección broncopulmonar en el paciente con fibrosis quística [Internet]. Cercenado E, Cantón R, editors. Sociedad española de Enfermedades infecciosas y Microbiología clínica; 2013. 548-552 p. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9788480869713000899>
- Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, Ramsey B, Gibson Ronald. Pseudomonas Aeruginosa and Other Predictors of Mortality and Morbidity in Young Children With Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2002;34:91-100.
- Wilmott R, Bush A, Deterding R, Ratjen F. Genetics and pathophysiology of Cystic fibrosis. In: Kendig and Chernick's, editor. *Disorders of the Respiratory Tract in Childrens.* 8th ed. 2012.
- Wong L, Barry A, Horgan S. Comparison of six different criteria for judging the acceptability of sputum specimens. *J Clin Microbiol.* 1982;16(4):627-31.
- Murray P, Washington J. Microscopic and bacteriologic analysis of expectorated sputum. *Mayo Clin Proc.* 1975;50(6):339-44.
- Barlett R, Tetreault J, Evers J, Officer DJ. Quality assurance of gram-stained direct smears. *Am J Clin Pathol.* 1979;72(6):984-8.
- Lee Y, Shin S, Roh E, Yoon J, Kim D, Chung H, et al. Acceptability of sputum specimens for diagnosing pulmonary tuberculosis. *J Korean Med Sci.* 2015;30(6):733-6.
- Kalim, M. Lindberg A. Etiological diagnosis of bacterial pneumonia by Gram stain and quantitative culture of expectorates. *Scand J Infect Dis.* 1983;15:153-60.
- Nair B, Stapp J, Stapp L, Bugni L, Van Daltsen J, Burns J. Utility of Gram staining for evaluation of the quality of cystic fibrosis sputum samples. *J Clin Microbiol.* 2002;40(8):2791-4.
- Foundation. CF. Microbiology and infectious disease in cystic fibrosis. In 1994. p. 1-26.
- Carmody L, Zhao J, Schloss P, Petrosino J, Murray S, Young V, et al. Changes in cystic fibrosis airway microbiota at pulmonary exacerbation. *Ann Am Thorac Soc.* 2013;10(3):179-87.
- Zemanick E, Harris J, Wagner B, Robertson C, Sagel S, Stevens M, et al. Inflammation and Airway Microbiota during Cystic Fibrosis Pulmonary Exacerbations. *PLoS One.* 2013;8(4).
- Lyczak J, Cannon C, Pier G. Lung Infection Associated Cystic Firosis.pdf. 2002;15(2):194-222.
- Antonio O, Cantón R, Campo F, Blázquez J. High Frequency of Hypermutable Pseudomonas aeruginosa in Cystic Fibrosis Lung Infection. *Science (80-).* 2000;288(5469):1251-3.
- Wilmont R, Bush M. Diagnóstico microbiológico. Texto y atlas color. 6ta ed. Panamerica M, editor. Buenos Aires; 2008.
- Gloria M. La coloración de gram y su importancia en el diagnóstico microbiológico. *Rev Microbiol y Parasitol.* 2013;
- Colciencias. M de salud y protección social. Guía de Práctica Clínica para la prevención, diagnóstico, tratamiento y rehabilitación de Fibrosis Quística. Guía No. 38. 2014;
- Lairi T, Hempstead SE, Brady C. Clinical Practice Guidelines From the Cystic Fibrosis Foundation for Preschoolers With Cystic Fibrosis. *Pediatrics.* 2016;134(4).
- Liz Z, Kosorok M, Farrel P. Longitudinal Development of mucoid Pseudomonas aeruginosa Infection and lung disease progression in children with cystic fibrosis. *JAMA.* 2005;293(5).
- Mainz J, Schien M. Concordant genotype of upper and lower airways P aeruginosa and S aureus isolates in cystic fibrosis. *Thorax.* 2009;64:535-40.
- Man W. The microbiota of the respiratory tract: gatekeeper to respiratory health. *Rev Microbiol.* 2017;15:259-270.
- Ramsey B, Wentz k, Smith A. Predictive value of oropharyngeal cultures for identifying lowe airway bacteria in cystic fibrosis patients. *Am Rev Respir Dis.* 1991;144:533-7.
- Bonestroo H , Karim M, Cornelis K. . Upper and lower airway cultures in

MÁS DE 40 AÑOS DE TRAYECTORIA
EXCELENCIA DIAGNÓSTICA AL SERVICIO DE LA SALUD



Un laboratorio de vanguardia internacional en la Argentina.

Tecnología y profesionales con los más altos valores humanos abocados a ofrecer la máxima precisión y calidad diagnóstica para el bienestar de nuestros pacientes.

Labmedicina
ANÁLISIS CLÍNICOS

Acreditado: NORMA - ISO 15189*

Alcances de acreditación en: www.oaa.org.ar

 (+011) 154 092 2001  (+011) 5263 9911  info@labmedicina.com labmedicina.com