TRATAMIENTO DE LA PATOLOGÍA RESPIRATORIA

Mª Isabel Barrio Gómez de Agüero, Mª del Carmen Martínez Carrasco, Carmen Antelo Landeira

RESUMEN

La fibrosis quística es una enfermedad muy compleja que afecta a varios sistemas orgánicos y precisa un tratamiento integral y multidisciplinar. A pesar de que actualmente carecemos de un tratamiento curativo, el pronóstico no ha dejado de mejorar hasta ahora y hay esperanzas justificadas en que la terapia génica, sola o en combinación con la terapia farmacológica, logren corregir el defecto fundamental del transporte iónico.

Mientras esto llega, todo el esfuerzo deberá dedicarse a conseguir que todos los pacientes se diagnostiquen precozmente y reciban un tratamiento óptimo, para que puedan obtener el máximo beneficio de los tratamientos futuros.

INTRODUCCIÓN

Las múltiples mutaciones genéticas responsables de esta enfermedad dan lugar a la formación de una proteína anómala cuya función es ser un canal para el transporte de iones a través de las membranas celulares de distintas células del organismo.

La alteración del transporte de iones a través de la membrana de las células que recubren las vías aéreas del paciente con fibrosis quística (FQ) provoca que las secreciones bronquiales sean más densas y adherentes de lo normal y ello facilita la infección bronquial crónica. A su vez, el organismo responde enviando una gran cantidad de células inflamatorias a las vías aéreas, provocando lesiones inflamatorias en las mismas.

Se mantiene así un círculo vicioso de obstrucción, infección e inflamación, que alterará de manera progresiva la función del aparato respiratorio.

El tratamiento de la afectación pulmonar deberá enfocarse a la prevención y enlentecimiento de dicho deterioro. Para ello, es imprescindible en primer lugar que la enfermedad sea diagnosticada precozmente, con el fin de establecer un estrecho control clínico del paciente por unidades hospitalarias multidisciplinares con experiencia en el tratamiento de la FQ, ya que se trata de una enfermedad en la cual se están produciendo continuos avances que incrementan la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes.

Tradicionalmente, el tratamiento de la FQ estaba dirigido a un tratamiento sintomático, soporte nutricional, movilización de las secreciones y tratamiento antibiótico agresivo. A raíz del descubrimiento del defecto genético, con un mejor conocimiento de las bases moleculares, se ha abierto la oportunidad a otras vías terapéuticas basadas en la terapia génica o en la modulación farmacológica de los procesos fisiológicos alterados.

Por lo tanto, en la actualidad, el tratamiento iría dirigido a:

1. Intentar corregir el defecto genético –terapia génica.
2. Corregir la función de la proteína defectuosa.
3. Mejorar los síntomas de la enfermedad (obstrucción, infección e inflamación).

Los primeros serían los indicados en pacientes con escasa afectación y el último estaría orientado a enlentecer el deterioro progresivo de la enfermedad.

TRATAMIENTO

Terapia génica

La identificación y clonación del gen de la FQ abrió un camino al desarrollo de la terapia génica mediante la cual se pudiera transferir una copia normal del gen a las células de los pacientes con FQ restableciendo una función celular normal. Además, la administración de esta terapia por vía inhalada debido a la fácil accesibilidad del aparato respiratorio convierte a este tratamiento en el ideal para evitar el deterioro pulmonar responsable de la mayor morbilidad y mortalidad de esta enfermedad.

En los últimos años se han producido importantes avances en el campo de la investigación genética y en el caso concreto de la fibrosis quística[1]. La meta es conseguir la transferencia de un gen normal a las células del aparato respiratorio. Para ello, se están investigando diferentes vehículos de transporte del gen normal, buscando el más eficaz y seguro. Hasta la fecha se han utilizado distintos tipos de vectores.

Determinados virus (adenovirus, virus adenoasociados) conseguirían transferir una copia normal del gen a la vía aérea de una persona con fibrosis quística. Los adenovirus causan inflamación dosis dependiente y provocan la formación de anticuerpos neutralizantes que hacen disminuir su eficacia con el tiempo. Hasta ahora sólo se ha conseguido una eficacia moderada[2] pero está en marcha un nuevo ensayo.

Los liposomas son partículas no virales que envuelven el ADN y facilitan su entrada en la célula. Se han utilizado en diversos ensayos clínicos. La administración repetida no implica pérdida de eficacia[3], pero el factor limitante es la baja eficacia de la transferencia genética *in vivo*.

Actualmente se están iniciando los primeros ensayos empleando DNA compactados (no virales) para introducir la copia de gen en la vía aérea de enfermos con fibrosis quística.

Se buscan métodos para poder vencer las barreras biológicas intracelulares (degradación citoplásmica para introducirse en el núcleo) y extracelulares (esputo y moco infectado, aclaramiento mucociliar...) que limitan el acceso a la membrana basolateral[4].

No obstante, la terapia génica precisará del paso aún de algunos años antes de que sea un tratamiento disponible. Su aplicación sería curativa.

Drogas modificadoras de la proteína alterada

En algunas de las mutaciones causantes de FQ se forma proteína transportadora de cloro pero, o bien la cantidad es insuficiente, o bien tiene defectos de funcionamiento, o no llega a situarse en el lugar adecuado de la célula para llevar a cabo su función. Teóricamente existen drogas que podrían corregir, al menos parcialmente, estos defectos, por lo que también se están realizando estudios en este sentido. La curcumina[5], gentamicina y el fenibutirato están en distintas fases de ensayos clínicos. El vértex/UCSF está aun en fase de investigación.

Sustancias modificadoras del transporte iónico

Se utilizan distintas sustancias que modifican el transporte iónico alterado, bien estimulando canales de cloro alternativos o bien frenando el aumento de reabsorción del sodio.

La situación actual de las diferentes terapias en fase de investigación están reflejadas en la página de la CF Foundation (http//www.cff.org).

Tratamiento sintomático de la enfermedad

Medidas generales de tratamiento de la afectación respiratoria

– Los pacientes deben recibir todas las vacunaciones comprendidas en el calendario vacunal y es recomendable la administración de la vacuna antigripal todos los otoños.

– Es muy importante evitar el tabaquismo activo o pasivo.

– Es deseable que el niño no acuda a guardería, ya que ello le expone a infeccio-

nes virales frecuentes que perjudicarían su evolución.

– Debe evitarse el contacto con personas que presenten infecciones respiratorias y, en el caso de ingresar en el hospital, no deberá compartir habitación con otros pacientes con procesos virales ni con fibrosis quística.

– Es muy recomendable que el paciente con FQ evite los establos, las zonas con estiércol, abonos o vegetación en descomposición ya que ello le expone a la inhalación de grandes cantidades de hongos microscópicos, que podrían desencadenar una reacción inmunológica que empeoraría su evolución respiratoria.

– Es muy importante lograr un estado nutritivo óptimo.

Tratamiento de la obstrucción

Fisioterapia y deporte

Fisioterapia

La fisioterapia es un elemento fundamental en el tratamiento de la fibrosis quística. Su finalidad es la movilización y expulsión de unas secreciones espesas del interior de una vía aérea inflamada, infectada y obstruida. Con ella se pretende conseguir el enlentecimiento de la progresión de la infección pulmonar y, en fases posteriores, la limpieza de la vía aérea para intentar mantener una buena función respiratoria y reducir la sintomatología.

En la actualidad, se plantea la necesidad o no de iniciar la fisioterapia en el mismo momento del diagnóstico (en algunos casos por detección neonatal), en un paciente aún asintomático[6]. En general, se aconseja que desde el primer momento se debe entrenar a los padres, para que el niño la acepte dentro de su rutina diaria, como la comida o la limpieza, ya que sabemos que puede haber ya inflamación de la vía aérea incluso en las primeras cuatro semanas de vida[7]. Uno de los marcadores utilizados para detectar esta inflamación es el aumento de elastasa de los neutrófilos que a su vez daña el epitelio respiratorio, con la consiguiente alteración en el transporte mucociliar con retención de las secreciones infectadas[8].

Las técnicas de fisioterapia respiratoria empleadas difieren ligeramente en distintos países. Deben de ir variándose en relación a la edad del paciente y en función de su colaboración, debiendo permitirse una adaptación individual ya que a veces el tratamiento perfecto no es la mejor terapéutica.

Se aconseja realizar dos sesiones diarias aumentando su frecuencia y duración en las reagudizaciones. El cumplimiento, no obstante, es muy variable y a veces muy bajo[9], dado que emplean tiempo, es rutinario y no notan un efecto inmediato. Es labor de los médicos y de los fisioterapeutas el revisar este aspecto, siendo conveniente modificar las técnicas, motivarles y adaptarlas a su edad y ritmo de vida.

Técnicas de fisioterapia respiratoria

Ciclo activo: se compone de las siguientes fases:

– Control de la respiración, movilizando la parte inferior del tórax, relajando la parte superior y los hombros, respirando a volumen corriente.

– Ejercicios de expansión torácica: inspiración y espiración, estando tranquilo y relajado.

– Espiración forzada (*huff*): realizada con un gran volumen tras una respiración profunda, moviliza las vías aéreas más superiores; con un volumen menor moviliza las vías aéreas inferiores y más periféricas.

El paciente debe de realizar una secuencia de una respiración controlada, seguida de 3-4 ejercicios de expansión torácica, nueva respiración controlada, 1-2 espiraciones forzadas y nueva respiración controlada. Puede combinarse simultáneamente con drenaje postural y/o percusión[10].

Drenaje postural: se combinan distintas posiciones (hasta 12 diferentes) que facilitan el drenaje de las secreciones de cada segmento pulmonar. Se puede combinar con otras téc-

nicas (ciclo activo, percusión, presión espiratoria positiva).

Esta técnica puede, en determinadas posiciones (decúbito prono con inclinación de la cabeza), aumentar el reflujo gastroesofágico, por lo que Button et al. propusieron algunas modificaciones[6,11].

Percusión *(clapping)*: se realiza golpeando rítmicamente con la mano hueca la zona a drenar, con lo que se crean unas ondas vibratorias que despegan las secreciones. Deben de alternarse sesiones de 15-20 segundos con pausas de 5 segundos o más si el enfermo está muy afectado, para evitar desaturaciones[12].

La autopercusión no parece ofrecer ninguna ventaja añadida a las técnicas previas.

Drenaje autógeno: es una técnica que requiere bastante colaboración y que consiste en realizar respiraciones a distintos niveles de capacidad pulmonar (desde volumen residual a capacidad pulmonar total), con el fin de conseguir un flujo espiratorio máximo sin producir un colapso dinámico[13]. Tras la inspiración, se realiza una pausa inspiratoria de 2 a 3 segundos. En una primera fase las espiraciones son pasivas pero en la siguiente se realizan activamente contrayendo los músculos espiratorios.

Existe una modificación para niños en la que se ayuda a la espiración de forma manual (drenaje autógeno asistido)[14].

Presión positiva espiratoria (PEP): esta técnica se desarrolló en Dinamarca. Mediante diversos sistemas se aplica una presión entre 10-20 cm de H_2O en la mitad de la espiración con lo que se abren zonas poco ventiladas y ayuda a eliminar las secreciones al introducir aire detrás de las mismas[15]. Después de aplicar la presión se combina con técnicas de espiración forzada.

Flutter: es un dispositivo portátil consistente en una pipa de plástico con un cono, una tapadera perforada del mismo material y una esfera de acero. Durante la espiración se hace vibrar la esfera que produce oscilaciones de presión y vibraciones que movilizan el moco. Se realizan 10-15 respiraciones seguidas de *huff* y respiración controlada[16,17].

Compresión torácica (chaleco): se aplica al tórax del enfermo un chaleco conectado a un mecanismo que produce un flujo oscilatorio. Tiene un coste elevado y es difícil de movilizar, aunque en la actualidad existen modelos más ligeros.

Ventilador intrapulmonar percusivo: combina la percusión torácica con la propulsión de un aerosol continuo. No parece ofrecer ventajas con respecto a otras técnicas[18,19].

Deporte

Se recomienda el deporte, no sólo desde el punto de vista físico, en que incluso algunas publicaciones han demostrado ser tan efectivo como el drenaje postural y percusión[20,21], sino también desde el punto de vista de relación social. El ejercicio programado incrementa la capacidad pulmonar, la fuerza muscular inspiratoria y la tolerancia al ejercicio[22] y reduce el riesgo de osteopenia/osteoporosis. Los pacientes con mayor entrenamiento son los que presentan mayor supervivencia. Evolutivamente deberá irse adaptando a la afectación cardiopulmonar de cada paciente.

Broncodilatadores

La mayoría de los pacientes con FQ presentan hiperreactividad bronquial en algún momento de la enfermedad[23]. Con la progresión de la enfermedad suele aumentar esta respuesta y en fases más avanzadas pueden tener una respuesta de empeoramiento por relajación muscular y disminución de la elasticidad[24]. No obstante, debe de evaluarse periódicamente la respuesta individual.

La vía más utilizada para el tratamiento broncodilatador es la inhalada y en general se prescriben beta-adrenégicos de acción corta que se administran antes de realizar la fisioterapia. En adultos pueden emplearse los anticolinérgicos ya que aquellos tienen menos hiperreactividad pero más secreciones que los niños, habiéndose obtenido resultados favorables empleados aisladamente o en combinación[25,26].

El uso de salmeterol se ha relacionado con una mejoría de la oxigenación nocturna en pacientes hospitalizados[27], e incluso se ha observado una mayor efectividad en cuanto a función pulmonar y menor sintomatología respiratoria que con salbutamol[28]. En pacientes estables, Bargon et al.[29] comunicaron una mejoría de la sintomatología y del pico flujo matinal tras cuatro semanas de tratamiento.

La teofilina prácticamente no se utiliza, aunque aumenta el aclaramiento de secreciones, la contractilidad diafragmática y la respuesta del SNC; no obstante, en algún caso podría valorarse individualmente teniendo en cuenta sus posibles efectos secundarios.

Mucolíticos

DNasa recombinante (Pulmozyme)

Esta sustancia destruye el DNA liberado en la lisis de los neutrófilos que contribuye a una mayor viscosidad de las secreciones, permitiendo una mayor facilidad para eliminar las mismas. Ya se había demostrado la eficacia *in vitro* de la DNasa bovina en los años 50 pero se desechó por las posibles reacciones anafilácticas[30]. En 1990, científicos de Genentech publicaron un trabajo en el que empleaban DNasa recombinante humana y evaluaron su utilidad clínica en el tratamiento de la FQ[31]. Tras completar las sucesivas fases de ensayos clínicos, fue aprobado su uso por la FDA en 1993, aceptándose como dosis apropiada la de 2,5 mg dos veces al día.

En 1994 se publica un amplio ensayo multicéntrico, en fase III, randomizado, doble ciego y controlado con placebo[32] a lo largo de 24 semanas, en el que se evidenció un ligero aumento del FEV_1 (5,8 %) y un menor número de exacerbaciones y hospitalizaciones en los pacientes tratados con DNasa con respecto a los tratados con placebo. Posteriormente, se continuó el seguimiento en un estudio abierto[33], recibiendo tratamiento durante dos años más un grupo de pacientes. Se observó el mismo declinar de la función pulmonar que el grupo no tratado en el estudio previo, por lo que parecía retrasar, pero no prevenir, la progresión de la enfermedad.

Un estudio posterior evaluó la eficacia en pacientes con mayor afectación[34], con $FEV_1 < 40\%$. El grupo tratado mejoraba un 9,4 % frente a un 2,1 % en el control.

En lo que hace referencia a pacientes con afectación leve, Quan et al.[35] publicaron los resultados tras un seguimiento de dos años en pacientes de 6 a 10 años, mostrando un mínimo incremento en el grupo tratado. En el momento actual se desconoce el impacto del tratamiento a largo plazo en este grupo de pacientes, aunque otros autores[36] sugieren que sería el que más se podría beneficiar. Un estudio reciente[37] refleja que la respuesta inflamatoria, con disminución de neutrófilos en el lavado broncoalveolar, es menor en el grupo tratado en un seguimiento de tres años.

La dosis empleada es una ampolla de 2,5 mg sin diluir, 1 ó 2 veces al día por vía inhalada, utilizando compresores de alto flujo (CR-50 o CR-60 con nebulizador Sidestream o Ventstream). Nunca se deben usar aparatos ultrasónicos por desnaturalizar el fármaco y no debe mezclarse en el nebulizador con otras sustancias. Debe inhalarse tras los broncodilatadores y la fisioterapia, y antes de media tarde para aprovechar su acción durante la actividad física. La DNasa puede emplearse en el paciente en fase estable o en las exacerbaciones. Se han publicado resultados similares con la misma dosis a días alternos[38]. Produce escasos efectos secundarios como laringitis y afonía transitoria, no habiéndose establecido su seguridad en el embarazo.

Tras 6-10 años de experiencia con esta sustancia, no existen datos suficientes que identifiquen una reducción en la mortalidad o número de exacerbaciones pulmonares[39]; no obstante, dado que existe una variabilidad individual al tratamiento, algunos autores proponen observar la respuesta al tratamiento durante los primeros meses para decidir retirarlo o mantenerlo[40]. Aunque la respuesta a los tres meses[41] es buen reflejo de la esperada al año,

parece que las seis primeras semanas sería también un buen indicador[38].

Por lo tanto, Pulmozyme puede ser eficaz en algunos pacientes, por lo que está justificado, con la información disponible en el momento actual, un ensayo terapéutico individual[42].

Suero salino hipertónico

Últimamente han surgido nuevas publicaciones con un interés creciente en la utilización del suero salino hipertónico para facilitar el aclaramiento mucociliar[43] comparándolo con dosis diarias o alternas de DNasa[38,44] debido a su coste inferior. No obstante, la efectividad sobre la mejoría en el FEV_1 es menor que la DNasa. Se emplea a una concentración entre el 6-7 %, con volumen de 5-10 mL. Debe aplicarse con precaución en pacientes con hiperreactividad bronquial.

N-acetilcisteína

Esta sustancia, *in vitro*, reduce la viscosidad del esputo al romper los puentes disulfuro. En la práctica clínica no está clara cuál sería la dosis oral efectiva para penetrar en la vía aérea y, aunque algunos estudios reflejan un ligero beneficio en pacientes con afectación moderada-severa[45], otros no lo confirman[46]. Por lo tanto, no están bien establecidas su eficacia y seguridad.

Tratamiento antiinflamatorio

Corticoides orales

Los corticoides orales se emplean en los pacientes con FQ, principalmente en tres situaciones: en el caso de hiperreactividad bronquial importante, en aspergilosis broncopulmonar alérgica y en un intento de disminuir la inflamación crónica de las vías aéreas.

Su utilización como tratamiento antiinflamatorio en esta enfermedad ha sido objeto de diversos estudios[47-51]. El más importante de ellos[48] llevó a cabo un seguimiento durante cuatro años en niños y adolescentes comparando dosis de 2 mg/kg con 1 mg/kg a días alternos, y placebo. Con la dosis elevada hubo que interrumpir el estudio dada la gran frecuencia inesperada de cataratas, intolerancia a la glucosa y retraso de crecimiento. El grupo tratado con menor dosis pudo completar el ensayo, mostrando una mejoría de la función pulmonar, sobre todo en el caso de los pacientes colonizados por *Pseudomonas aeruginosa*, y especialmente en los primeros 24 meses de tratamiento. Sin embargo, este beneficio fue a expensas de un retraso en el crecimiento que no se pudo recuperar después de interrumpir los corticoides. Por eso, este régimen, incluso en días alternos, debe evitarse siempre que sea posible, vigilando estrechamente los efectos secundarios.

Corticoides inhalados

Esta terapia es ampliamente utilizada en otras patologías por su efecto antiinflamatorio sin producir efectos sistémicos adversos. En el caso de la FQ, se han realizado diversos estudios que recoge una revisión Cochrane[52]. En cuatro de ellos se administró fluticasona; en un estudio a dosis de 400 mcg/día sin encontrar efectos sobre varios marcadores de inflamación[53] y en otro trabajo, se emplearon dosis de 1.500 mcg/día durante 30 días, mostrando sólo una discreta mejoría de la función pulmonar, sobre todo en pacientes jóvenes[54]. Debido a las dosis diferentes, a la distinta duración y a los distintos parámetros recogidos, no se pueden obtener conclusiones. Se precisan, por lo tanto, estudios más amplios, de más duración y con seguimiento de distintos parámetros antes de que se pueda recomendar este tratamiento. No obstante, hasta en un 34 % de los pacientes con FQ los utilizan como terapia habitual.

Recientemente se han publicado varios casos de Cushing de desarrollo muy rápido en pacientes que recibían corticoides inhalados combinados con itraconazol o claritromicina, debido a la inhibición del citocromo P450[55,56].

Antileucotrienos

Aunque su utilización pueda ser atractiva, de momento no se puede recomendar su

uso hasta que no haya más estudios que definan la evidencia de su beneficio terapéutico.

Ibuprofeno

Los antiinflamatorios no esteroideos podrían ser una alternativa al tratamiento con corticoides inhalados. El tratamiento con dosis altas de ibuprofeno (20-30 mg/kg hasta 1.600 mg dos veces al día) consiguió un enlentecimiento del deterioro pulmonar en pacientes con una afectación pulmonar leve, principalmente en niños entre 5 y 12 años[57], pero no hay datos en pacientes con afectación más severa. En una revisión sistemática[58] se analizan los estudios realizados. Este fármaco, como sucede con otras sustancias en la FQ, presenta una gran variabilidad entre los sujetos, según el peso, dosis, distinto volumen de distribución y distintas formas de presentación[59], por lo que se deben controlar los niveles, debiéndose conseguir una concentración plasmática entre 50-100 mcg/mL ya que a bajas dosis puede favorecer la inflamación[41].

Macrólidos

El inicio de su utilización se debió a los buenos resultados obtenidos en el tratamiento de la panbronquiolitis difusa[60]. El mecanismo de acción no está muy claro aunque parece que tienen propiedades inmunomoduladoras actuando sobre los mediadores inflamatorios e interfiriendo en la formación del biofilm producido por *P. aeruginosa*. Diversos estudios han demostrado una mejoría clínica tras su administración[61-63]. Aunque se ha empleado principalmente en pacientes colonizados por *P. aeruginosa*, también se han incluido pacientes con otros gérmenes.

Se han utilizado regímenes diferentes pero, en general, se emplean dosis de 500 mg tres veces a la semana en personas de > 40 kg y de 250 mg en los de peso inferior.

La última Conferencia de Consenso de 2004[42] recomienda que se podría considerar su uso en pacientes mayores de 6 años crónicamente colonizados por *P. aeruginosa*. Se recomienda realizar cultivos de esputo en busca de micobacterias que pudieran desarrollar resistencias a macrólidos. Recientemente se ha publicado en nuestro país una actualización de esta modalidad terapéutica[64].

Tratamiento de la infección respiratoria

El tratamiento antibiótico es la base fundamental del tratamiento en la fibrosis quística.

En el paciente más pequeño, la colonización por *Staphylococcus aureus* y por *Haemophilus influenzae* es la más frecuente, haciendo su aparición posteriormente *P. aeruginosa*. El tratamiento precoz e intenso en las primeras colonizaciones, sobre todo en el caso de la infección por *P. aeruginosa,* y la mejoría en las estrategias de tratamiento de las reagudizaciones, así como de la infección crónica, han logrado un aumento de la supervivencia en los últimos años.

El tratamiento antibiótico va a estar indicado en las siguientes situaciones:

– Tratamiento precoz y agresivo en el primer aislamiento de *P. aeruginosa*.

– Tratamiento de las exacerbaciones.

– Tratamiento crónico de mantenimiento.

Tratamiento de la primera colonización por P. aeruginosa

La colonización-infección por este microorganismo se relaciona claramente con una morbilidad y mortalidad mayor en el paciente con fibrosis quística, por lo que en la actualidad se recomienda un tratamiento precoz e intenso ante su primer aislamiento. En ese momento, la colonización suele ser por cepas no mucosas y sensibles al tratamiento convencional, por lo que existe la oportunidad de erradicar o retrasar incluso años la colonización crónica.

Si el paciente está estable, se aconseja iniciar tratamiento con ciprofloxacino oral durante 3-4 semanas. Si el paciente tiene mayor afectación, se aplicará tratamiento intravenoso con beta-lactámico y aminoglucósido durante 2-3 semanas. En ambos casos se iniciará tratamiento con colimicina o tobramicina inhalada de forma continua.

Se realizará un cultivo al mes del inicio del tratamiento. Si es positivo se repetirá otro ciclo antibiótico sistémico y si, tras este ciclo, sigue siendo positivo, se actuará como en la colonización crónica.

El tratamiento inhalado, en cualquier caso, se mantendrá entre 6-12 meses más para evitar recidivas[65,66].

Tratamiento de las reagudizaciones

Como pauta general, ante cualquier signo de empeoramiento de la patología respiratoria (aumento de la tos, de la expectoración, cambios en las características de las mismas, empeoramiento de la función pulmonar, etc.), se debe administrar un ciclo de antibióticos de al menos dos semanas de duración, con el fin de devolver al paciente a su estado previo.

Los antibióticos se administrarán orales o intravenosos según la afectación del paciente y el patógeno de colonización habitual. La cepa causante de las reagudizaciones suele ser, en la mayoría de los casos, la misma que en la fase estable, por lo que se puede iniciar el tratamiento basados en los cultivos previos que se recogen de forma periódica[67].

En general, se recomienda la utilización de dos antimicrobianos para limitar el posible desarrollo de resistencia[68,69]. La duración del tratamiento oscila habitualmente entre dos y tres semanas, pero se puede prolongar en algunos casos especiales. El tratamiento puede realizarse en el hospital o en el propio domicilio del paciente.

Estos pacientes presentan una farmacocinética diferente con un mayor volumen de distribución y una mayor eliminación renal, con una disminución de la vida media, por lo que las dosis usadas deben ser más altas, en general, las indicadas en infecciones graves, monitorizando los niveles séricos en ciertos casos para evitar toxicidad (nefrotoxicidad, ototoxicidad…), especialmente en el caso de que los aminoglucósidos se administren cada 8 horas, aunque en la actualidad se recomienda administrar los aminoglucósidos en dosis única diaria[70].

Las tablas 1 y 2 recogen los antibióticos orales e intravenosos más empleados[71] en los patógenos más frecuentes. En nuestro país han sido publicadas diversas normativas sobre tratamiento[72-77].

Tratamiento intravenoso domiciliario (TIVD)

Esta modalidad de tratamiento se comenzó a emplear en 1974 a raíz de la publicación de Rucker en el que reflejaba la seguridad y efectividad de este tratamiento[78]. Hasta la actualidad han surgido numerosas publicaciones valorando la mayor o menor eficacia con relación al tratamiento convencional, aunque la mayoría de ellos presentan defectos metodológicos o de diseño, como recoge una revisión reciente de la *Cochrane Library*[79]. En general, la mayoría de los estudios recogen una mejoría significativa de la función pulmonar[80-82], sobre todo en la edad infantil y en la adolescencia. No obstante, deben de existir unos criterios médicos[83] para asegurarnos la efectividad del tratamiento:

– La exacerbación no debe ser grave.

– Buenas condiciones familiares.

– Buen cumplimiento del tratamiento habitual.

– No haber presentado reacciones medicamentosas previas.

– Acceso intravenoso sin problemas.

Cuando se realiza por primera vez el tratamiento se aconseja un ingreso hospitalario al menos de 3-4 días para asegurarse una buena tolerancia y, en algunos casos, la determinación de niveles. En caso de utilizar por primera vez un antibiótico convendría vigilar dos dosis. En los ciclos sucesivos sería suficiente con supervisar la primera. Deben de entregarse por escrito las instrucciones en caso de presentar reacciones adversas[84].

Recientemente se ha publicado la experiencia en este tipo de tratamiento en los hospitales de la Comunidad de Madrid[85]. La vía de acceso fue mayoritariamente la vía periférica (87,8 %) y en el 26 % se perdió la vía venosa durante el tratamiento. Todos los pacientes mejoraron su función pulmonar de forma significativa.

TABLA 1. **Tratamiento antibiótico oral en las exacerbaciones respiratorias**

Patógeno	*Antibiótico*	*Dosis pediátrica mg/kg/día*	*Dosis adultos mg/dosis*	*Intervalo (horas)*
S. aureus	Amoxicilina-clavulánico	40-80	500-875	8
	Cloxacilina	50-100	500-1.000	6
	Cefalexina	25-50	250-1.000	6
	Eritromicina (base)	45	500	8
	Claritromicina	15	500	12
	Azitromicina	10	500	24
	Clindamicina	10-20	150-450	6-8
SAMR	Linezolid	20-30	600	12
	Amoxicilina-clavulánico	40-80	500-875	8
H. influenzae	Cefuroxima axetilo	30-40	500	12
	Cefixima	8	200-400	12
P. aeruginosa	Ciprofloxacino	20-30	750	12
	Cotrimoxazol	8-10[a]	160[a]	12
	Doxiciclina	4 mg/kg (inicial)	200 (inicial)	
B. cepacia		4	100	12
S. maltophilia	Minociclina	4 mg/kg (inicial)	200 (inicial)	
A. xylosoxidans		4	100	12
	Levofloxacino	–	500	12-24
	Moxifloxacino	–	400	12-24
	Cloranfenicol	70-100	500-1.000	6-8
	Rifampicina	10-20	600	24

[a]: expresado como trimetoprim.

Por lo tanto, esta opción terapéutica puede ser útil siempre que esté bien indicada en determinados pacientes.

Tratamiento crónico de mantenimiento

La finalidad de este tipo de tratamiento es retrasar la instauración de la colonización crónica, reducir la carga bacteriana para disminuir el número de exacerbaciones y enlentecer el círculo de infección-inflamación. El tratamiento puede llevarse a cabo con fármacos orales, inhalados o intravenosos pautados.

Tratamiento antiestafilocócico oral: en algunos países, pero no en la mayoría, se utiliza tratamiento preventivo contra *S. aureus* desde el momento del diagnóstico de la FQ[86]. Los que siguen esta pauta, argumentan que han observado una mejor evolución de sus pacientes, cosa que no se ha demostrado en estudios controlados pareciendo, además, que este tratamiento preventivo podría favorecer la colonización por *P. aeruginosa*[87]. En general, se administran antibióticos antiestafilocócicos durante 2-3 semanas, y sólo en algunos pacientes seleccionados y con mala evolución se administran por vía oral de forma mantenida.

Tratamiento intravenoso cíclico programado: esta modalidad de tratamiento ha sido muy utilizada en Dinamarca. Aplican cuatro

TABLA 2. **Dosis de antibióticos intravenosos usados en las exacerbaciones respiratorias**

Antibiótico	*Dosis niños mg/kg/día*	*Adulto cantidad por dosis*	*Frecuencia (horas)*
Penicilinas			
Amoxicilina-clavulánico	100	1,5-4 g	8
Cloxacilina	50-100	1,5-4 g	6
Piperacilina-tazobactam	200-300	2-4 g	6-8
Cefalosporinas			
Ceftazidima	150	1-3 g	8
Cefepime	150	1-3 g	8
Otros beta–lactámicos			
Imipenem	40-60	0,5-2 g	6-8
Meropenem	60-120	0,5-2 g	6-8
Aztreonam	150	2 g	8
Aminoglucósidos*			
Amikacina	15-20	5-7,5 mg/kg/dosis (máx 1 g/día)	8 ó 24 h
Gentamicina	9-15	3 mg/kg/dosis (máx 480 mg/día)	8 ó 24
Tobramicina	10	3 mg/kg/dosis (máx 480 mg/día)	8 ó 24 h
Otros			
Ciprofloxacino	10-20	400	12
Levofloxacino	–	0,5 g	12-24
Moxifloxacino	–	0,4 g	12-24
Cotrimoxazol	10-20 (de trimetoprim)	160 mg (trimetoprim)	8-12
Vancomicina	60	0,5 g	6
Teicoplanina	10 mg/kg/12 h (3 dosis) posteriormente 6-10	400 mg/12 h (3 dosis) posteriormente 400	24
Cloranfenicol	70-100	0,5-1 g	6-8
Colistina	50.000 U/kg/día	2 millones	8

*Controlar niveles.

ciclos al año de 2 semanas de duración con antibióticos intravenosos anti-*Pseudomonas*, independientemente de las exacerbaciones[88]. Sin embargo, un ensayo randomizado comparando esta pauta con la habitual en las reagudizaciones, no mostró ninguna diferencia[89] por lo que no se recomienda en la actualidad[42].

Tratamiento inhalado: la idea de la aplicación de un antibiótico por vía inhalada es atractiva ya que se consigue una mayor concentración en el órgano diana con una toxicidad menor. Fueron Hodson et al. quienes publicaron por primera vez la eficacia de esta vía[90]. Posteriormente, diversos ensayos demostraron su eficacia al compararlo con placebo[91,92].

Se han utilizado diversos antibióticos: colistina, tobramicina, gentamicina, ceftazidima, carbenicilina, de forma aislada o en combinación. Su administración crónica ha demostrado una mejoría en la función pulmonar y en el número de reagudizaciones y de ingre-

TABLA 3. **Antibióticos nebulizados en fibrosis quística**

Antibiótico	*Dosis cada 12 h*	*Preparación*
Colimicina	1-2 millones (M)	1M + 4 mL de SF*
		2M + 2 mL de SF + 2 mL de AD**
TOBI	300 mg	Sin diluir
Tobramicina	50-100 mg	Diluir hasta 4 mL con SF*
Gentamicina	40-80 mg	Diluir hasta 4 mL con SF*
Ceftazidima	500-1.000 mg	Diluir hasta 4 mL con SF*

*SF: suero fisiológico ; **AD: agua destilada.

sos hospitalarios, logrando una mejor calidad de vida. De forma excepcional se han empleado en el intento de control en infecciones por otros microorganismos[93].

Para la administración de los antibióticos inhalados se deben utilizar nebulizadores tipo *jet* (Ventstream, Pari LC Plus o similares) y compresores de alto flujo (CR-60, *Pari Turbo Boy* o similares). Se debe asegurar un correcto mantenimiento y limpieza de los sistemas de nebulización.

Siempre debe de comprobarse la existencia de una hiperreactividad bronquial con la aplicación de este tratamiento que, en general, puede evitarse con la administración previa de un broncodilatador.

Diversas publicaciones han recogido su aplicación en esta patología[77,94-96].

En la tabla 3 se muestran los antibióticos que pueden emplearse de forma inhalada.

La colimicina ha sido uno de los fármacos más empleados, habiéndose comunicado su eficacia en ensayos sin grupo control[9-10]. Presenta la ventaja de que no es utilizado en general por vía sistémica y prácticamente no existen cepas de *Pseudomonas* resistentes. Se presenta en viales en polvo que contienen 1 millón de unidades de colimicina que se disuelven en 4 mL de suero fisiológico y se aplican dos veces al día. La dosis oscila entre 1-2 millones cada 12 horas.

En 1997, la FDA aprobó TOBI (TOBI, Chiron, Seattle, WA, EE.UU.). Es un preparado de tobramicina en solución para inhalación, exento de preservantes, como fenol y bisulfitos, responsables de algunos casos de hiperreactividad bronquial. La presentación es en viales que contienen 300 mg de tobramicina que se utilizan sin disolver y se administran dos veces al día durante 28 días, seguidos por otro ciclo de 28 días de descanso. Ramsey et al. publicaron un estudio en 520 pacientes administrando TOBI en ciclos intermitentes de 28 días, observándose una mejoría del FEV_1 mayor del 10%, disminución del número de hospitalizaciones y menor carga bacteriana[99]. En un estudio a corto plazo comparando TOBI con colimicina, la función pulmonar mejoró en el grupo de TOBI pero no hubo diferencias significativas en el grupo de colimicina[100]. En la actualidad se están haciendo nuevos estudios comparativos.

Tratamiento de la infección por otros patógenos: patógenos multirresistentes

En la actualidad, con el aumento de la supervivencia de los pacientes con fibrosis quística, se ha hecho evidente la aparición de nuevos patógenos que plantean problemas terapéuticos por su resistencia. Ésta puede aparecer por el desarrollo de la misma durante el

TABLA 4. **Tratamiento antibiótico en patógenos multirresistentes**

P. aeruginosa multirresistente	Tobramicina inhalada (300 mg/12 h) + meropenem o piperacilina/tazobactam o ciprofloxacino o Meropenem + ciprofloxacino o tobramicina o cefepime
S. maltophilia	Doxiciclina o minociclina o nuevas quinolonas (moxifloxacino, levofloxacino) o Cotrimoxazol + ticarcilina-clavulánico/ciprofloxacino + ticarcilina-clavulánico/ Ciprofloxacino + piperacilina-tazobactam/cotrimoxazol + piperacilina-tazobactam/doxiciclina + ticarcilina-clavulánico
B. cepacia	Minociclina o doxiciclina o cotrimoxazol Meropenem + minociclina o amikacina o cloranfenicol o cotrimoxazol + TOBI u otro antibiótico iv según sinergias
A. xylosoxidans	Minociclina, doxiciclina, moxifloxacino, levofloxacino, piperacilina-tazobactam + aminoglucósido
SAMR	Cotrimoxazol u otras opciones según antibiograma o Linezolid Vancomicina o Teicoplanina

proceso de infección-colonización, como sucede con patógenos habituales que, con el tiempo adquieren fenotipo de multirresistencia, como ocurre en otras patologías (en este caso se encuentran principalmente cepas de *P. aeruginosa*), pero también puede suceder con *S. aureus*, *H. influenzae*, *Streptococcus pneumoniae* y enterobacterias. Por otro lado, pueden surgir patógenos con resistencia intrínseca en fibrosis quística como *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia* y *Achromobacter xylosoxidans*[101].

La tabla 4 recoge el tratamiento recomendado para estos microorganismos. Siempre que sea posible conviene realizar estudio de sinergias.

S. aureus meticilin resistente (SAMR): hasta el momento los glucopéptidos vancomicina y teicoplanina son el tratamiento de elección.

Para el resto de fármacos, como cotrimoxazol, rifampicina, eritromicina, tetraciclinas o fluorquinolonas, debe documentarse la sensibilidad. En la actualidad existen dos nuevos fármacos: linezolid y quinupristina-dalfopristina, que podrían ser opciones terapéuticas.

P. aeruginosa multirresistente: la combinación más eficaz es tobramicina inhalada a dosis altas (300 mg/12 h) y meropenem o piperacilina –tazobactam o ciprofloxacino. En caso de no poder aplicar tobramicina inhalada, se aconseja emplear meropenem más ciprofloxacino o tobramicina o cefepime. No supone ventaja el añadir un tercer antibiótico intravenoso[102].

Stenotrophomonas maltophilia: doxiciclina es el fármaco más efectivo[103]; puede emplearse también minociclina y nuevas quinolonas (moxifloxacino y levofloxacino).

Cotrimoxazol, considerado de elección anteriormente, presenta en la actualidad un alto porcentaje de resistencias, por lo que se recomienda utilizar asociaciones con cotrimoxazol + ticarcilina-clavulánico, ciprofloxacino + ticarcilina-clavulánico, ciprofloxacino + piperacilina-tazobactam, cotrimoxazol + piperacilina-tazobactam y doxiciclina + ticarcilina-clavulánico.

Burkholderia cepacia: por vía oral, minociclina es el fármaco de elección, aunque se ha descrito algún caso de pancreatitis aguda en pacientes adultos con FQ con insuficiencia

TABLA 5. **Tratamiento de micobacterias atípicas**

Mycobacterium avium complex	Claritromicina	15-30 mg/kg/día en dos dosis
	Rifampicina	10-20 mg/kg/día, una dosis (máx. 600 mg)
	Rifabutina	5-10 mg/kg/día, una dosis (máx. 300 mg)
	Etambutol	25 mg/kg/día, una dosis
	Estreptomicina (valorar en afectación severa)	500-750 mg dos-tres veces semanales (8 sem)
Mycobacterium abscessus/fortuitum	Cefoxitina	200 mg/kg/día en 3 dosis (máx 12 g)
	Amikacina	10-15 mg/kg/día en 2 dosis
	Claritromicina	15-30 mg/kg/día en dos dosis
Mycobacterium kansasii	Isoniazida	10-20 mg/kg/día
	Rifampicina	10-20 mg/kg/día, una dosis (máx 600 mg)
	Etambutol	25 mg/kg/día una dosis

pancreática[104]. Puede emplearse también minociclina y cotrimoxazol[105,106].

No se recomienda monoterapia, aconsejándose la asociación de meropenem con minociclina o amikacina o cloranfenicol o cotrimoxazol. Podría administrarse un tercer antibiótico intravenoso según los resultados de los estudios de sinergias o inhalado como la tobramicicina a altas dosis[107]. En el caso de que el paciente presente un "síndrome cepacia" debería administrarse metil-prednisolona (1 mg/kg/6 h).

Achromobacter xylosoxidans: minociclina, doxiciclina y las nuevas quinolonas (moxifloxacino y levofloxacino) son activas frente a este patógeno. Casi siempre es resistente a la ceftazidima. Cotrimoxazol es activo pero con menor poder bactericida. La asociación entre piperacilina-tazobactam y aminoglucósido tiene efecto sinérgico.

Micobacterias atípicas: el papel que puedan desempeñar en el deterioro pulmonar no está aún claro.

Se han publicado prevalencias muy variables entre el 3-30 %, y es muy difícil en ocasiones distinguir la colonización de la infección, dadas las características de estos pacientes[108-110].

La determinación de la respuesta humoral frente al antígeno A60 con elevación de títulos parece corresponder a un mayor número de aislamientos y, por lo tanto, a una mayor probabilidad de infección. Se aconseja la búsqueda periódica de estos patógenos para poder comprender en un futuro su significación[111].

El tratamiento requiere múltiples drogas, que deben ser introducidas progresivamente para observar la tolerancia. Debe de realizarse un cultivo mensual y mantener el tratamiento al menos 12 meses tras la última negativización. Dos publicaciones recientes[112-113] recogen las propuestas actuales de tratamiento que se reflejan en la tabla 5.

Oxigenoterapia

Su aplicación tendría como finalidad el prevenir o enlentecer la progresión de la hipertensión pulmonar. Es conveniente iniciar la aplicación de oxígeno en pacientes con afectación moderada-severa con desaturaciones por debajo de 88-90 % con el ejercicio y > 88-90 % durante ≥ 10 % del tiempo total de sueño[114-116].

Apoyo ventilatorio

La mayoría de los pacientes fallecen por insuficiencia respiratoria. La aplicación de ventilación no invasiva tiene las mismas indica-

ciones que en otras patologías que conllevan una insuficiencia respiratoria crónica. Su empleo ha supuesto una gran ayuda como puente al trasplante pulmonar y en el tratamiento de reagudizaciones tanto en la población pediátrica[117] como en adultos[118].

La indicación de ventilación invasiva deberá considerarse individualmente[119].

Inmunoglobulinas

Se han utilizado en esta enfermedad, bien como tratamiento en infecciones graves o como adyuvante en situaciones de deterioro respiratorio en un intento de reducir la necesidad de corticoides[120]. Se han revisado recientemente los mecanismos antiinflamatorios de las inmunoglobulinas pero se desconoce el mecanismo de acción en la FQ. Serán necesarios estudios controlados randomizados o revisiones sistemáticas para poder aconsejar su uso.

Trasplante pulmonar

Desde hace unos años, el trasplante pulmonar se ha convertido en una importante opción terapéutica para algunos pacientes con FQ cuya función pulmonar está muy comprometida y su calidad de vida muy deteriorada, a pesar de un tratamiento médico máximo. Será tratado en un capítulo aparte.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brennan AL, Geddes DM. Bringing new treatments to the bedside in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2004; 37: 87-98.
2. Moss RB, et al. Repeated adeno-associated virus serotype 2 aerosol mediated fibrosis transmembrane regulator gene transfer to the lungs of patients with cystic fibrosis: a multicenter, double-blind, placebo controlled trial. Chest 2004; 125: 509-21.
3. Hyde SC, et al. Repeated administration of DNA/liposomes to the nasal epithelium of patients with cystic fibrosis. Gene Ther 2000; 7: 1156-65.
4. Ferrari S, et al. Mucus altering agents as adjunts for nonviral gene transfer to airway epitelium. Gene Ther 2001; 8: 1380-6.
5. Egan ME, et al. Curcumin, a major constituent of turmeric, corrects cystic fibrosis defects. Science 2004; 304: 600-2.
6. Lannefors L, ButtonB, McIlwaine M. Physiotherapy in infants and young children with cystic fibrosis: current practice and future developments. J R Soc Med 2004; 97: 8-25.
7. Khan TZ, Wagener JS, Bost T, Martínez J, Accurso FJ, Riches DW. Early pulmonary inflammation in infant with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151: 1075-82.
8. Amitani R, Wilson R, Rutman A, et al. Effects of human neutrophil elastase and Pseudomonas aeruginosa on human respiratory epithelium. Am J Resp Cell Mol Biol 1991; 4: 26-32.
9. Wallis C, Prasad A. Who needs chest physioteraphy? Moving from anecdote to evidence. Arch Dis Child 1999; 80: 373-7.
10. McIlwaine PM, Wong LT, Peacock D, Davidson A. Long-term comparative trial of conventional postural drainage and percussion versus positive expiratory pressure physiotherapy in the treatment of cystic fibrosis. J Pediatr 1997; 131: 570-4.
11. Button BM. Postural drainage techniques and gastro-oesophageal reflux in infants with cystic fibrosis. Eur Resp J 1999; 14: 1456.
12. Pryor JA, Webber BA, Hodson ME. Effect of the chest physiotherapy on oxygen desaturation in patients with cystic fibrosis. Thorax 1990; 45: 77.
13. Dab I, Alexander F. The mechanism of autogenic drainage studied with flow-volumes curves. Monogr Paediatr 1979; 10: 50-3.
14. van Ginderdeuren F, Malfroot A, Verdonk J, Vanlaethem S, Vandenplas Y. Influence of assisted autogenic drainage (AAD) combined with the bouncing on gastro-oesophageal reflux (GOR) in infants under the age of 5 months. J Cystic fibrosis 2003; 2: A251.
15. Falk M, Kelstrup M, Andersen JB, et al. Improving the ketchup bottle method with positive expiratory pressure, PEP, in cystic fibrosis. Eur J Respir Dis 1984; 65: 423-32.
16. Konstant MW, Stern RC, Doershuck CF. Efficacy of the flutter device for airway mucus clearance in cystic fibrosis. J Pediatr 1994; 124: 689-93.
17. Gondor M, Nixon PA, Mutich R, Rebovitz P, Orenstein DM. Comparison of flutter device and chest physical therapy in the treatment of cystic fibrosis pulmonary exacerbation. Pediatr Pulmonol 1999; 28: 255-60.

18. Marks JH, Hare KL, Saunders RA, Homnick DN. Pulmonary function and sputum production in patients with cystic fibrosis: a pilot study comparing the PercussiveTech HF device and standard chest physiotherapy. Chest 2004; 125: 1507-11.

19. Varekojis SM, Douce FH, Flucke RL, Filbrun DA, Tice JS, McCoy KS, Castile RG. A comparison of the therapeutic effectiveness of and preference for postural drainage and percussion, intrapulmonary percussive ventilation, and high-frequency chest wall compression in hospitalized cystic fibrosis patients. Respir Care 2003; 48: 24-8.

20. Shal W, Bilton D, Dodd M, Webb AK. Effect of the exercise and physiotherapy in aiding sputum expectoration in adults with cystic fibrosis. Thorax 1989; 44: 1006-8.

21. Stangelle JK, Skyberg D, Haanaes OC. Eigth-year follow-up of pulmonary function and oxygen uptake during exercise in 16 year old males with cystic fibrosis. Acta Paediatr 1992; 81: 527-31.

22. Sawyer EH, Clanton TL. Improved pulmonary function and exercise tolerance with inspiratory muscle conditioning in children with cystic fibrosis. Chest 1993; 104: 1490-7.

23. Hordvik NL, Konig P, Morris D, et al. A longitudinal study of bronchodilator responsiveness in cystic fibrosis. Am Rev Respir Dis 1985; 131: 889-93.

24. Zach MS, Oberwaldner B, Forche G, et al. Bronchodilators increase airway inestability in cystic fibrosis. Am Rev Respir Dis 1985; 131: 537-43.

25. Weintraub SJ, Eschenbacher WL. The inhaled bronchodilators ipratropium bromide and metaproterenol in adults with CF. Chest 1989; 95: 861-4.

26. Sánchez I, Holbrow J, Chernick V. Acute bronchodilator response to a combination of beta-adrenergic and anticholinergic agents in patients with cystic fibrosis. J Pediatr 1992; 120: 486-8.

27. Hordvik NL, Sammut PH, Judy CG, et al. Effects of standard and high doses of salmeterol on lung function of hospitalized patients with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 1999; 27: 43-53.

28. Salvatore D, D'Andria M. Effects of salmeterol on arterial oxyhemoglobin saturations in patients with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2002; 34: 11-5.

29. Bargon J, Viel K, Dauletbaev N, Wiewrodt R, Buhl R. Short term effects of regular salmeterol treatment on adult cystic fibrosis patients. Eur Respir J 1997; 10: 2307-11.

30. Raskin P. Bronchoespasm after inhalation of pancreatic dornase. Am Rev Resp Dis 1968; 98: 697-8.

31. Shak S, Capon DJ, Hellmiss R, Marsters SA, Baker CL. Recombinant human DNase I reduces the viscosity of cystic fibrosis sputum. Proc Natl Acad Sci USA 1990; 87: 9188-92.

32. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nash ML, Ramsey BW, et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory synthoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis: the Pulmozyme Study Group. N Engl J Med 1994; 331: 637-42.

33. Rosenstein BJ, Johnson CA. Long-term follow-up of phase III rhDNase trial (abstract). Pediatr Pulmonol 1994; 10: 113-4.

34. McCoy K, Hamilton S, Johnson C. Effects of 12-week administration of dornase alfa in patients with advanced cystic fibrosis lung disease; Pulmozyme Study Group. Chest 1996; 110: 889-95.

35. Quan JM, Tiddens HA, Sy JP, McKenzie SG, Montgomery MD, Robinson PJ, et al. Pulmozyme Early Intervention Trial Study Group. A two-year randomised, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities. J Pediatr 2001; 139: 813-20.

36. Hodson ME, McKencie S, Harms HK, Koch C, Mastella G, Navarro J, et al. Dornase alfa in the treatment of cystic fibrosis in Europe: a report from the Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. Pediatr Pulmonol 2003; 36: 427-32.

37. Paul K, Rietschel E, Ballmann M, Griese M, Worlitzsch D, Shute J, et al; Bronchoalveolar Lavage for the Evaluation of Antiinflammatory Treatment Study Group. Effect of treatment with dornase alpha on airway inflammation in patients with cystic fibrosis. Am J Resp Crit Care Med 2004; 169: 719-25.

38. Suri R, Metcalfe C, Wallis C, Bush A. Predicting response to rhDNase and hypertonic saline in children with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2004; 37: 305-10.

39. Deoxyribonuclease for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2000; (2): CD001127. Review. Update in: Cochrane Dat Rev 2003; (3): CD001127.

40. Cobos N, Danes I, Gartner S, González M, Liñán S, Arnau JM. DNase use in the daily care of cystic fibrosis: who benefits from it and to what extent? Results of a cohort study of 199 patients in 13 centres. DNase National Study Group. Eur J Pediatr 2000; 159: 176-81.

41. Salcedo Posadas A, Girón Moreno R, Beltrán Bengoichea B. Tratamientos complementarios en fibrosis quística: recomendaciones sobre su uso. An Pediatr (Barc) 2003; 58: 39-44.

42. Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, Simon RH, Rodman D. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. Chest 2004; 125: 1-39.

43. Wark PAB, McDonald V. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis (Cochrane review). En: The Cochrane Library, Issue 4. Oxford: Update Software; 1999.

44. Suri R, Grieve R, Normand C, Metcalfe C, Wallis C, Bush A. Effects of hypertonic saline, alternate day and daily rhDNase healthcare use, costs and outcomes in children with cystic fibrosis. Thorax 2002; 57: 839-40.

45. Stafanger G, Koch C. N-acetylcysteine in cystic fibrosis and Pseudomonas aeruginosa infection: clinical score, spirometry and ciliar motility. Eur Resp J 1989; 2: 234-7.

46. Ratjen F, Wonne R, Posselt HG, Stover B, Hofmann D, Bender SW. A double-blind placebo controlled trial with oral ambroxol and N-acetylcysteine for mucolytic treatment in cystic fibrosis. Eur J Resp Dis 1985; 144: 374-8.

47. Auerbach HS, Williams M, Kirkpatrick JA, Colten HR. Alternate-day prednisone reduces morbidity and improves pulmonary function in cystic fibrosis. Lancet 1985; 2: 686-8.

48. Eigen H, Rosenstein BJ, FitzSimmons S, Schidlow DV. A multicenter study of alternate-day prednisone treatment in children with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Foundation Prednisone Trial Group. J Pediatr 1995; 126: 515-23.

49. Pantin CF, Stead RJ, Hodson ME, Batten JC. Prednisolone in the treatment of airflow obstruction in adults with cystic fibrosis. Thorax 1986; 41: 34-8.

50. Lai HC, FitzSimmons SC, Allen DB, Kosorok MR, Rosenstein BJ, Campbell PW, et al. Risk of persistent growth impairment after alternate-day prednisone treatment in children with cystic fibrosis. N Engl J Med 2000; 342: 851-9.

51. Cheng K, Ashby D, Smyth R. Oral steroids for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2000; 2: CD000407. Review.

52. Dezateux C, Walters S, Balfour-Lynn I. Inhaled corticosteroids for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2000 (2): CD0019915. Review.

53. Balfour-Lynn IM, Klein NJ, Dinwiddie R. Randomized controlled trial of inhaled corticosteroids (fluticasone propionate) in cystic fibrosis. Arch Dis Child 1997; 77: 124-30.

54. Nikolaizik Wk, Schoni MH. Pilot study to assess the effect of inhaled corticosteroids on lung function in patients with cystic fibrosis. J Pediatr 1996; 128: 271-4.

55. de Wachter E, Malfroot A, de Schutter I, Vanbesien J, de Schepper J. Inhaled budesonide induced Cushing´s syndrome in cystic fibrosis patients due to drug inhibition of cytochrome P450. J Cyst Fibros 2003; 2: 72-5.

56. Parmar JS, Howell T, Kelly B, Bilton D. Profound adrenal suppression secondary to treatment with low dose of inhaled steroids and itraconazole in allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. Thorax 2002; 57: 749-50.

57. Konstan MW, Byard PJ, Hoppel CL, Davis PB. Effect of high-dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med 1995; 332: 848-54.

58. Dezateux C, Crighton A. Oral non-steroideal anti-inflamatory drug therapy for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2000; 2: CD001505. Review.

59. Arranz I, Martín-Suárez A, Lanao JM, Mora F, Vázquez C, Escribano A, et al. Population pharmacokinetics of high dose ibuprofen in cystic fibrosis. Arch Dis child 2003; 88: 1128-30.

60. Kudoh S, Azuma A, Yamamoto M, Izumi T, Ando M. Improvement of survival in patients with diffuse panbronchiolitis treated with low-dose erythromycin. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 1829-32.

61. Equi A, Balfour-Lynn IM, Bush A, Rosenthal M. Long term azithromycin in children with cystic fibrosis: a randomized, placebo-controlled crossover trial. Lancet 2002; 360: 978-84.

62. Wolter J, Seeney S, Bell S, Bowler S, Masel P, McCormack J. Effect of long term treatment with azithromycin on disease parameters in cystic fibrosis: a randomised trial. Thorax 2002; 57: 212-6.

63. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, Burns JL, Quittner AL, Cibene DA, et al. Macrolide Study Group. A multicenter, randomized, placebo controlled, double-blind trial of azithromycin in patients with cystic fibrosis chro-

nically infected with Pseudomonas aeruginosa. JAMA 2003; 290: 1749-56.

64. Máiz L, Cantón R. Tratamiento con azitromicina en la fibrosis quística. Med Clin (Barc) 2004; 122: 311-6.

65. Valerius NH, Koch C, Hoiby N. Prevention of cronic Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis by early treatment. Lancet 1991; 338: 725-6.

66. Vázquez C, Municio M, Corera M, Gaztelurrutia L, Sojo A, Vitoria JC. Early treatment of Pseudomonas aeruginosa colonisation in cystic fibrosis. Acta Paediatr 1993; 82: 308-9.

67. Aaron SD, Ramotar K, Ferris W, Vandemheen K, Saginur R, Tullis E, et al. Adult cystic fibrosis exacerbations and new strain of P. aeruginosa. Am J Respir Crit Care Med 2004; 169: 811-5.

68. Doring G, Conway SP, Heijerman HG, Hodson ME, Hoiby N, Smyth A, et al. Antibiotic therapy against Pseudomonas aeruginosa in cystic fibrosis: a European consensus. Eur Respir J 2000; 16: 749-67.

69. Smith AL, Doershuk C, Goldmann D, Gore E, Hilman B, Marks M, et al. Comparison of a ß-lactam alone versus ß-lactam and an aminoglycoside for pulmonary exacerbation in cystic fibrosis. J Pediatr 1999; 134: 413-21.

70. Tan KH, Mulheran M, Knox AJ, Smyth AR. Aminoglycoside prescribing and surveillance in cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 819-23.

71. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care 2003; 168: 918-51.

72. Escribano A. Diagnóstico y tratamiento de la exacerbación infecciosa en la fibrosis quística. Arch Bronconeumol 2000; 36: 525-32.

73. Gartner S, Moreno A, Cobos N. Tratamiento de la enfermedad respiratoria en la fibrosis quística. En: Cobos N, Pérez-Yarza E, eds. Tratado de neumología pediátrica. Madrid: Ergon; 2003. p. 717-30.

74. Grupo de trabajo de la SEPAR. Normativa sobre diagnóstico y tratamiento de la afección respiratoria en la fibrosis quística. En: Recomendaciones SEPAR; Nº 29. Barcelona: Doyma; 2001.

75. Grupo de trabajo "fibrosis quística". Sociedad Española de Neumología Pediátrica. Protocolo de diagnóstico y seguimiento de los enfermos con fibrosis quística. An Esp Pediatr 1999; 50: 625-34.

76. Máiz L, Baranda F, Coll R, Prados C, Vendrell M, Escribano A, et al. Normativas SEPAR. Normativa del diagnóstico y el tratamiento de la afección respiratoria en la fibrosis quística. Arch Bronconeumol 2001; 37: 316-24.

77. Vendrell M, de Gracia J. Antibioterapia inhalada. Arch Bronconeumol 1997; 33: 41-8.

78. Rucker RW, Harrison GM. Outpatient intravenous medications in the management of cystic fibrosis. Pediatr 1974; 54: 358-60.

79. Marco T, Asensio O, Bosque M, de Gracia J, Serra C. Home intravenous antibiotics for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2000; CD001917.

80. Riethmueller J, Bush A, Damm V, Ziebach R, Stern M. Home and hospital treatment proved similarly effective in cystic fibrosis. Infection 2002: 30: 387-91.

81. Bosworth DG, Nielson DW. Effectiveness of home versus hospital care in the rutine treatment of cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 1997; 24: 42-7.

82. Gilbert J, Robinson T, Littlewood JM. Home intravenous antibiotic treatment in cystic fibrosis. Arch Dis Child 1998; 63: 512-7.

83. Salcedo A, Girón RM, Beltrán B, Martínez A, Máiz L, Suárez L. Conferencia de consenso. Tratamiento intravenoso domiciliario en la fibrosis quística. Arch Bronconeumol 2003; 39: 469-75.

84. Conway MA, Littlewood JM, Brownlee KG, Peckham DG. Cystic fibrosis in children and adults. The Leeds method of management. St. James & Seacroft University Hospitals 2000; 5: 31-2.

85. Girón RM, Martínez A, Máiz L, Salcedo A, Beltrán B, Martínez MT, et al. Tratamiento intravenoso domiciliario en las unidades de fibrosis quística de la Comunidad de Madrid. Med Clin (Barc) 2004; 122: 648-52.

86. Szaff M, Hoiby N. Antibiotic treatment of Staphylococus aureus infection in cystic fibrosis. Acta Paediatr Scand 1982; 71: 21-6.

87. Ratjen F, Comes G, Paul K, et al. Effect of continuous antistaphylococical therapy on the rate of P. aeruginosa adquisition in patients with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 2001; 31: 13-6.

88. Szaff M, Hoiby N, Flensborg EW. Frequent antibiotic therapy improves survival of cystic fibrosis patients with chronic Pseudomonas aeru-

ginosa infection. Acta Paediatr Scand 1983; 72: 651-7.

89. Elborn JS, Prescott RJ, Stack BH, Goodchild MC, Bates J, Pantin C, et al. Elective versus symptomatic antibiotic treatment in cystic fibrosis patients with chronic Pseudomonas infection of the lungs. Thorax 2000; 55: 355-8.

90. Hodson ME, Penketh AR, Batten JC. Aerosol carbenicillin and gentamicin treatment of Pseudomonas aeruginosa infection in patients with cystic fibrosis. Lancet 1981; 2: 1137-9.

91. Jensen T, Pedersen SS, Garne S, Heilman C, Hoiby N, Koch C. Colistin inhalation therapy in cystic fibrosis patients with Pseudomonas aeruginosa lung infection. J Antimicob Chemother 1987; 81: 356-60.

92. Ramsey, et al. Efficacy of aerosolised tobramycin in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med 1993; 328: 1740-6.

93. Máiz L, Cantón R, Mir N, Baquero F, Escobar H. Aerosolized vancomycin for the treatment of methicilin-resistant Staphylococus aureus infection in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol 1998; 26: 287-9.

94. Campbell PW 3rd, Saiman L. Use of aerosolized antibiotics in patients with cystic fibrosis. Chest 1999; 116: 775-88.

95. Ryan G, Mukhopadhyay S, Singh M. Nebulised anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2003; CD001021.

96. de Gracia J, Máiz L, Prados C, Vendrell M, Baranda F, Escribano A, Gartner S, et al. Antibióticos nebulizados en pacientes con fibrosis quística. Med Clin (Barc) 2001; 117: 233-7.

97. Jensen T, Pedersen SS, Garne S, Heilmann C, Hoiby N, Koch C. Colistin inhalation therapy in cystic fibrosis patients with chronic Pseudomonas aeruginosa lung infection. J Antimicrob Chemother 1987; 19: 831-8.

98. Littlewood JM, Miller MG, Ghoneim AT, Ramsden CH. Nebulised colomycin for early pseudomonas colonisation in cystic fibrosis [letter]. Lancet 1985; 1: 865.

99. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, Otto KL, Montgomery AB, Williams-Warren J, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. N Engl J Med 1999; 340: 23-30.

100. Hodson ME, Gallagher CG, Govan JR. A randomised clinical trial of nebulized tobramycin or colistin in cystic fibrosis. Eur Respir J 2002; 20: 658-64.

101. Cantón R, Girón R, Martínez-Martínez L, Oliver A, Solé A ,Valdezate S, et al. Patógenos multirresistentes en la fibrosis quística. Arch Bronconeumol 2002; 38: 376-85.

102. Lang BJ, Aarón SD, Ferris W, Hebert PV. MacDonald NE. Multiple combination bactericidal antibiotic testing for patients with cystic fibrosis infected with multiresistant strains of P. aeruginosa. Am J Respir Crit Care Med 2000; 162: 2241-5.

103. San Gabriel P, Zhou J, Tabibi S, Chen Y, Trazzi M, Saiman L. Antimicrobial susceptibility and synergy studies of Stenotrophomonas maltophilia isolates from patients with cystic fibrosis. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48: 168-171.

104. Boyle MP. Minocycline-induced pancreatitis in cystic fibrosis. Chest 2001; 119: 1283-5.

105. Antelo C, Barrio I, García G, Girón R, Máiz L, Martínez C, et al. Infección pulmonar por Burkholderia cepacia en fibrosis quística. Rev Patol Resp 2002; 5: 64-8.

106. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168: 918-51.

107. Aarón SD, Ferris W, Henry DA, Speert DP, MacDonald NR. Multiple combination bactericidal antibiotic testing for patients with cystic fibrosis infected with Burkholderia cepacia. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 1206-12.

108. Máiz Carro L, Navas Elorza E. Nontuberculous mycobacterial pulmonary infection in patients with cystic fibrosis. Am J Resp Med 2002; 1: 107-17.

109. Girón Moreno RM, Ancochea Bermúdez J. Micobacterias ambientales y fibrosis quística: problemas diagnósticos. Rev Patol Respir 2003; 6: 41-2.

110. Pedraza F, San José C, Cobos N, Fernández F, Martín N. Aislamiento de micobacterias en pacientes con fibrosis quística. An Esp Pediatr 1996; 45: 157-60.

111. Oliver A, Máiz L, Cantón R, Escobar H, Baquero F, Gómez-Mampaso E. Nontuberculous mycobacteria in patients with cystic fibrosis. Clin Infect Dis 2001; 32: 1298-303.

112. Quittell LM. Management of non-tuberculous mycobacteria in patients with cystic fibrosis. Paediatr Resp Rev 2004; 5 suppl A: S217-9.

113. Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care 2003; 168: 918-51.

114. Stern RC, Borkat G, Hirschfeld SS, et al. Heart failure in cystic fibrosis: treatment and prognosis of cor pulmonale with failure of the right side of the heart. Am J Dis Child 1980; 134: 267-72.

115. Bradley S, Solin P, Wilson J, Johns D, Walters EH, Naughton MT. Hypoxemia and hypercapnia during exercise and sleep in patients with cystic fibrosis. Chest 1999; 116: 647-54.

116. Frangolias DD, Wilcox PG. Predictability of oxygen desaturation during sleep in patients with cystic fibrosis: clinical, spirometric and exercise parameters. Chest 2001; 119: 434-441.

117. Martínez Carrasco C, Barrio Gómez de Agüero I, Antelo Landeira C, Díaz Lobato S. Ventilación no invasiva en niños. An Esp Pediatr 1997; 47: 269-72.

118. Non-invasive ventilation for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev 2003 (2); CD002769. Review.

119. Vedam H, Moriarty C, Torzillo PJ, Mc William D, Bye PT. Improved outcomes of patients with cystic fibrosis admitted to the intensive unit. J Cyst Fibros 2004; 3: 8-14.

120. Balfour-Lynn IM, Mohan U, Bus A, Rosenthal M. Intravenous inmunoglobulin for cystic fibrosis lung disease: a case series of 16 children. Arch Dis Child 2004; 89: 315-9.