

Fibrosis quística del adulto

A. Padilla Galo, F.J. Carboneros de la Fuente, I. Gaspar García, C. Oliveira Fuster

INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad genética grave más frecuente en la raza caucásica. Su primera descripción clínica fue realizada por Andersen en 1938, y en 1989 se identificó el gen causante de la enfermedad. A lo largo de los últimos años se ha producido un incremento muy significativo en la supervivencia y en la calidad de vida. Así, desde la primera publicación sobre enfermos con FQ en los años 30, donde menos del 50% superaban el año de vida, actualmente la mediana de supervivencia es de 37,5 años, siendo las expectativas de vida para los nacidos a principios del siglo XXI de más de 50 años. Esto se ha debido al tratamiento integral en Unidades de FQ y al desarrollo de terapias específicas, como las enzimas pancreáticas ácido-resistentes, antibioterapia antipseudomonas, diseño de fármacos para uso inhalatorio, terapias reparadoras del defecto básico, trasplante pulmonar y hepático y un correcto seguimiento y tratamiento nutricional^(1,2).

ETIOPATOGENIA

La FQ es causada por la alteración de un único gen (el CFTR, por sus siglas en inglés: *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) que se transmite según un patrón mendeliano autosómico recesivo. Su *locus* se encuentra en el brazo largo del cromosoma 7 (7q31.2). El gen CFTR actúa como un canal de cloro y se expresa en las células epiteliales del aparato respiratorio, en el páncreas, en las vías biliares, en las glándulas sudoríparas y en el sistema genitourinario, lo que conlleva una afectación

multisistémica. Su alteración produce un transporte anormal de electrolitos y agua a través de la membrana apical de las células respiratorias que lleva a la deshidratación de la capa de líquido de superficie de la vía aérea, alteración del aclaramiento mucociliar y una reacción inflamatoria exagerada. Las secreciones espesas obstruyen las vías aéreas y alteran la eliminación de microorganismos (MPP), favoreciendo la infección crónica. La respuesta inflamatoria, relacionada con la intensidad de la infección, es la responsable de la mayoría de las alteraciones a nivel pulmonar. No obstante, datos de estudios en lactantes asintomáticos diagnosticados mediante cribado neonatal muestran la presencia de inflamación en las vías aéreas incluso antes del desarrollo de infección. Actualmente se conocen más de 2.000 mutaciones agrupadas en 6 clases o tipos (en función del mecanismo por el que producen la enfermedad), que dan lugar a una proteína CFTR anómala. Las mutaciones de tipo I dan lugar a una iniciación anómala de la transcripción y, por lo tanto, a una producción defectuosa de la proteína. Las de tipo II ocasionan problemas durante el procesamiento de la CFTR en el retículo endoplásmico, siendo degradada antes de llegar a la membrana apical de la célula. Las de tipo III alteran la regulación del canal de CFTR. Las de tipo IV ocasionan una conducción anómala del flujo del cloro. Las de tipo V se relacionan con la escasa expresión de la proteína a nivel apical. Recientemente se ha descrito el tipo VI, que reduce la estabilidad de la molécula y origina un recambio elevado del canal.

EPIDEMIOLOGÍA

Los estudios epidemiológicos muestran resultados muy variables en la frecuencia de la enfermedad. Se estima que afecta aproximadamente a 1 de cada 4.500-5.000 nacidos vivos entre los caucásicos⁽³⁾. En España, gracias a la implantación de los programas de cribado neonatal en las distintas comunidades, está disminuyendo la incidencia, siendo en Cataluña, que fue la primera en implementarlo, de 1/5.840⁽⁴⁾ y en Andalucía de 1/6.514 (inició el programa de cribado en 2.011). Así, se calcula que en todo el mundo hay unas 70.000 personas con FQ⁽⁵⁾. En la población caucásica, la primera mutación descrita, y la más frecuente, es una pérdida de tres pares de bases del exón 10 del gen CFTR (Phe508del). La segunda en frecuencia, la Gly551Asp, es entre dos y tres veces más frecuente en España que en el resto de la población europea. En este capítulo, la nomenclatura utilizada para las mutaciones del gen CFTR es la actual, desarrollada por la *Human Genome Variation Society*⁽⁶⁾.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Es una enfermedad multisistémica y progresiva, que se puede presentar bajo diferentes formas clínicas, algunas de ellas estrechamente relacionadas con la edad del paciente.

Afectación respiratoria

La importante morbimortalidad de la FQ está relacionada fundamentalmente con la afectación pulmonar y sus complicaciones, y es la que va a condicionar el pronóstico. Junto con la malabsorción, es el modo más frecuente de presentación. La alteración de la proteína CFTR provoca cambios en el aclaramiento mucociliar y una reacción inflamatoria exagerada que se localiza fundamentalmente en las áreas endo y peribronquiales, con extensión local al espacio aéreo. Esto produce secreciones espesas, que obstruyen las vías aéreas y alteran la eliminación de MPP, favoreciendo la infección crónica. En la fase inicial es característica la presencia de *Haemophilus influenzae* y de *Staphylococcus aureus*. Posteriormente, la mayoría de los pacientes presentan *Pseudomonas aeruginosa* (PA). Un estudio reciente, multicéntrico, español, ha objetivado infección bronquial crónica por PA en el 46% de los pacientes⁽⁷⁾. Esta infección-inflamación se asocia a un daño progresivo de las vías aéreas con inflamación neutrofílica, desarrollo de bronquiectasias,

neumopatía crónica progresiva con destrucción del parénquima pulmonar, deterioro progresivo e irreversible de la función pulmonar e insuficiencia respiratoria. A medida que va disminuyendo la función pulmonar, se produce hiperinsuflación, discordancia entre la perfusión y la ventilación, disminución de la fuerza de la musculatura respiratoria e hipoventilación alveolar progresiva, que conduce a hipoxemia y, finalmente a hipercapnia.

La infección bronquial crónica por PA es la causa más importante de morbilidad y mortalidad en los pacientes con FQ. El tratamiento antibiótico dirigido contra este MPP ha sido la piedra angular para controlar la progresión de la enfermedad. En la actualidad se han identificado otros patógenos emergentes debido en parte a la mayor supervivencia de los pacientes, a la administración de antibióticos y a utilizar otros métodos de identificación de los MPP. La monitorización del esputo es importante para identificar el MPP y determinar sus sensibilidades antibióticas.

Afectación digestiva

Esta enfermedad afecta potencialmente todos los órganos abdominales con función secretora. La insuficiencia pancreática (IPE), que produce malabsorción de grasas y proteínas, está presente en la mayoría de los casos (85%). En los pacientes con IPE no tratada, aparecen deficiencias de vitaminas liposolubles, carencia calórica, retraso del desarrollo y del crecimiento. Aproximadamente, el 5% de los pacientes nacen con íleo meconial. Otras alteraciones son: prolapso rectal en niños, reflujo gastroesofágico, pancreatitis aguda recurrente, enfermedad hepática (colestasis crónica, inflamación, fibrosis y cirrosis), hipertensión portal, trastornos de las vías biliares extrahepáticas y la colopatía fibrosante^(8,9). El empeoramiento del estado de nutrición guarda una relación directa con el descenso de los parámetros de función pulmonar, y se comporta como un factor predictor de morbilidad e incluso de mortalidad en personas con FQ.

Afectación de senos paranasales

La rinosinusitis es muy frecuente dados los cambios en las propiedades viscoelásticas del moco, con obstrucción del foramen de los diferentes senos, alteración del aclaramiento mucociliar e inflamación e infección crónicas. Existe aumento de frecuencia de colonización por PA, *H. influenzae* y anaerobios. La

poliposis nasal está presente en más del 50%, y 24% requieren cirugía.

Alteraciones endocrino-metabólicas

La alteración endocrina del páncreas es una manifestación tardía. La diabetes en FQ no corresponde a los clásicos tipos 1 y 2, y se denomina "diabetes relacionada con la FQ (DRFQ)". La DRFQ mal controlada se ha asociado a un incremento en la morbilidad con aumento de las infecciones, mayor caída de la función pulmonar y empeoramiento nutricional. Debe realizarse cribado anual para detectarla en todos los pacientes con FQ (que no la padezcan previamente), a partir de los 10 años, utilizando el test de sobrecarga oral de la glucosa⁽¹⁾. El diagnóstico de la DRFQ puede hacerse de acuerdo con los criterios de la Asociación Americana de Diabetes⁽¹⁰⁾ y deben ser tratados con terapia insulínica. Por otro lado, en los pacientes con FQ, se han objetivado niveles altos de parámetros de estrés oxidativo, que estarían en relación con un estado inflamatorio crónico⁽¹¹⁾.

Afectación genitourinaria

El 95% de los varones no son fértiles debido a la azoospermia, por la ausencia congénita bilateral de los conductos deferentes. La esterilidad masculina puede ser una forma de presentación en adultos jóvenes como manifestación única de la enfermedad, aun con prueba de sudor negativa.

Afectación de las glándulas sudoríparas

La pérdida crónica de sal por el sudor y otros fluidos puede producir una depleción electrolítica grave y un síndrome pseudo-Bartter, que puede ocasionar deshidratación hiponatrémica y alcalosis hipoclorémica grave, que requiera intervención inmediata. En ocasiones, puede ser la forma de inicio.

Alteración esquelética

Las enfermedades óseas relacionadas con la FQ (como la osteopenia y la osteoporosis), son hallazgos frecuentes en los pacientes adultos con FQ, encontrando una incidencia del 32,6% en los mayores de 18 años, y en enfermos graves. Tiene una etiopatogenia multifactorial, que incluye entre otros, la alteración del gen, la inflamación, la malnutrición, la deficiencia de vitamina D,... Para su diagnóstico se recomienda la realización de una densitometría ósea por absorciometría de doble haz de rayos X (DXA) a todos los pacientes

TABLA 1. Criterios de diagnóstico.

Presencia de uno o más criterios clínicos:

- Características fenotípicas: enfermedad respiratoria o digestiva compatible o ausencia bilateral de conductos deferentes.
- Historia familiar de fibrosis quística (hermano o primo).
- Cribado neonatal positivo (elevación tripsinemia inmunorreactiva).

Una o más pruebas que evidencien disfunción de la proteína reguladora de la conductancia transmembrana:

- Concentración de cloro en el sudor > 60 mmol/L en dos ocasiones.
- Detección de dos mutaciones de fibrosis quística.
- Alteración de la diferencia del potencial nasal.

Tomado de: Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. J Pediatr. 1998; 132: 589-95.

con FQ mayores de 18 años, y en los casos graves (si es normal, habría que repetirla a los 5 años) con el fin de iniciar prevención y tratamiento lo antes posible⁽¹²⁾.

DIAGNÓSTICO⁽¹³⁾

Los criterios diagnósticos de FQ se reflejan en la tabla 1 y figura 1. La FQ es una de las enfermedades raras para las que existe cribado neonatal, lo que posibilita el diagnóstico precoz y un seguimiento estrecho del niño, con el objetivo de retrasar, o disminuir, el impacto negativo de la enfermedad. Distintos estudios han demostrado que los niños diagnosticados por cribado presentan mejores parámetros nutricionales y respiratorios y un mejor desarrollo intelectual que los diagnosticados por clínica⁽¹⁴⁾. Actualmente, en nuestro país, existen varias estrategias para el cribado neonatal. El estudio se inicia con la determinación de tripsina inmunorreactiva (TIR) mediante inmunofluorescencia a tiempo retardado (DELFA)[®] en una muestra de sangre en papel de filtro tomada a los 2-3 días de vida. Dependiendo de la población en estudio, se han definido diferentes estrategias en las comunidades autónomas: TIR/ADN/TIR, TIR/TIR/ADN o bien TIR/TIR/test del sudor. Los pacientes diagnosticados por cribado no suelen presentar clínica, lo que ha cambiado la sistemática diagnóstica de las diversas manifestaciones de la enfermedad, permite un seguimiento más exhaustivo y el establecimiento precoz de las distintas estrategias de tratamiento.

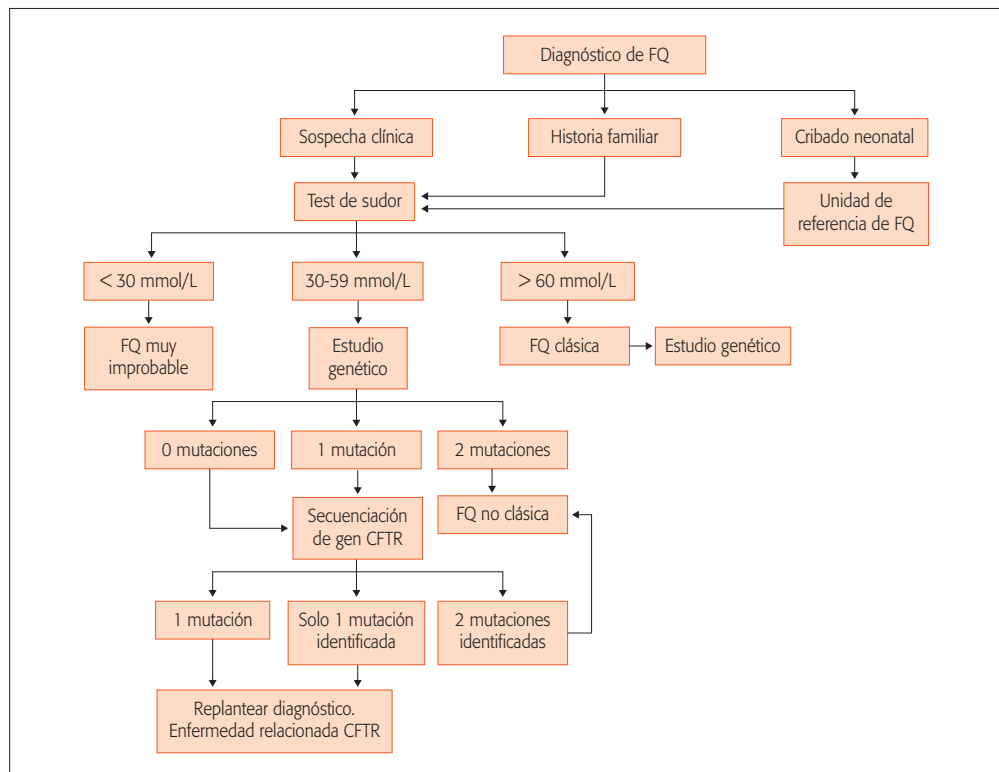


Figura 1. Algoritmo diagnóstico de FQ (Tomada de: Oliveira C, Quintana E. *Guía asistencial de Fibrosis Quística. Guía de actuación compartida para la Fibrosis Quística en Andalucía*. Sevilla: Servicio Andaluz de Salud; 2011).

CALIDAD DE VIDA RELACIONADA CON LA SALUD

La medida de la calidad de vida (CV) proporciona información sobre la percepción que tiene el paciente de su enfermedad (clínica, emocional, social...) y es especialmente importante en la evaluación de las enfermedades crónicas. Para la medición de la CV en población española adulta, se han validado el Cuestionario Respiratorio de St. George (genérico)⁽¹⁵⁾, y la versión española del Cuestionario Revisado de CV para FQ –CFQR 14+ Spain– (específico)⁽¹⁶⁾. En los últimos años se han encontrado evidencias de que la presencia de síntomas ansiosos y depresivos en pacientes con FQ influye negativamente en la CV y el pronóstico de la enfermedad⁽¹⁷⁻¹⁹⁾, por lo que se recomienda el diagnóstico y tratamiento de esta entidad⁽¹⁹⁾.

TRATAMIENTO

El tratamiento de los pacientes con FQ debe ser realizado en unidades especializadas por un equipo

multidisciplinario que incluya neumólogos, especialistas en endocrino y nutrición, gastroenterólogos, rehabilitadores, fisioterapeutas, psicólogos, etc. Actualmente se está asistiendo a un gran cambio en el manejo de la FQ, pasando del tratamiento sintomático, al inicio de estrategias terapéuticas dirigidas a restaurar la función de la proteína CFTR. Los objetivos fundamentales del tratamiento son proporcionar una calidad de vida adecuada y prevenir la progresión de la enfermedad.

Tratamiento de la agudización (Tabla 2)

El mayor número y la gravedad de las agudizaciones se asocia con deterioro de la función pulmonar y de la calidad de vida y aumenta las complicaciones y la mortalidad^(20,21). Se han identificado varios factores de riesgo para las agudizaciones, como la mala función pulmonar, la edad, la infección por *PA*, la DRFQ, el uso continuo de corticoides, la anemia y los niveles bajos de estradiol sérico en las mujeres. No existe una definición única y validada de agudización^(21,22). En general se acepta

TABLA 2. Tratamiento antibiótico en diferentes situaciones clínicas.

Situación clínica	Tratamiento	Comentarios
<i>Infección crónica por H. influenzae</i>		
Clínica estable	Amoxicilina/clavulánico 875/125 mg/8 h oral o Ciprofloxacino 750 mg/12 h oral o Amoxicilina 1-2 g/8 h oral	Prolongada, depende del control de la infección (mantener esputo mucoso).
Exacerbación	• <i>Exacerbación leve:</i> Amoxicilina/clavulánico 875/125 mg/8 h oral 10-21 días o Amoxicilina 1-2 g/8 h oral 10-21 días o Ciprofloxacino 750 mg/12 h oral 10-21 días o Azitromicina 500 mg/24 h oral 3-5 días • <i>Exacerbación grave:</i> Amoxicilina/clavulánico 1-2 g/8 h IV 10-21 días o Ceftiaxona 2 g/24 h IV 10-21 días	
<i>Infección crónica por S. aureus</i>		
Clínica estable	Cloxacilina 500-1.000 mg/6 h oral o Amoxicilina/clavulánico 875/125 mg/8 h oral	Prolongada, depende del control de la infección (mantener esputo mucoso).
Exacerbación	• <i>Exacerbación leve:</i> Cloxacilina 500-1.000 mg/6 h oral 10-21 días o Amoxicilina/clavulánico 875/125 mg/8 h oral 10-21 días • <i>Exacerbación grave:</i> Amoxicilina/clavulánico 1-2 g/8 h IV 10-21 días	
<i>Infección crónica por MRSA</i>		
Clínica estable	Rifampicina oral 15-20 mg/kg/día (máx. 0,6 g/día) 2 veces al día o + Ácido fusídico oral 25-50 mg/kg/día (máx. 2 g/día) 2-3 veces al día o Rifampicina oral 15-20 mg/kg/día (máx. 0,6 g/día) 2 veces al día + Clindamicina oral 20-40 mg/kg/día (máx. 1,8 g/día) 2-4 veces al día o Linezolid 600 mg/12 h oral	Prolongada, depende del control de la infección (mantener esputo mucoso).
.../...		

TABLA 2. (Continuación) Tratamiento antibiótico en diferentes situaciones clínicas.		
Situación clínica	Tratamiento	Comentarios
Exacerbación	• Exacerbación leve: Rifampicina oral 15-20 mg/kg/día (máx. 0,6 g/día) 2 veces al día 10-21 días	+ Ácido fusídico oral 25-50 mg/kg/día (máx. 2 g/día) 2-3 veces al día 10-21 días
	o Rifampicina oral 15-20 mg/kg/día (máx. 0,6 g/día) 2 veces al día 10-21 días	+ Clindamicina oral 20-40 mg/kg/día (máx. 1,8 g/día) 2-4 veces al día 10-21 días
	• Exacerbación grave: Linezolid 600 mg/12 h oral 10-21 días o Vancomicina 1 g/12 h iv 10-21 días	
	Teicoplanina 400 mg/12 h inicial seguida de 400 mg/24 h iv 10-21 días o inezolid 600 mg/12 h iv 10-21 días	
Primer cultivo positivo por B. cepacia		
Sin clínica	Tres de los siguientes durante 21 días: Ceftazidima IV 50-70 mg/kg/8h (máx. 12 g/día) Meropenem IV 120 mg/kg/día 3 veces al día (máx. 6 g/día) Tobramicina IV 5-10 mg/kg/día 1-3 veces al día (máx. 0,48 g/día) Aztreonam IV 150-250 mg/kg/día 3 veces al día (máx. 8 g/día) Ticarcilina/clavulánico IV 200-300/6-10 mg/kg/día 4-6 veces al día (máx. ticarcilina 16 g/día) Piperacilina/tazobactam IV 200-240/25-30 mg/kg/día 3-4 veces al día (máx. piperacilina 16 g/día)	
Con clínica	Seguir la recomendación de la infección crónica con exacerbación	
Infección crónica por B. cepacia		
Clínica estable	Cotrimoxazol 160/800 mg cada 12 horas oral o Doxiciclina 100 mg/12 h oral o Tobramicina inhalada 28 días, 300 mg, 2 veces al día	Prolongada, depende del control de la infección (mantener esputo mucoso). Tobramicina inhalada en ciclos alternos de 28 días. En casos de infección de difícil control, valorar la administración de ciprofloxacino u otro antibiótico inhalado en los periodos de descanso.
	• Exacerbación leve: Cotrimoxazol 160/800 mg cada 12 horas oral 10-21 días o Doxiciclina 100 mg/12 h oral 10-21 días	
Exacerbación ²	• Exacerbación grave: Ceftazidima IV 50-70 mg/kg/8h (máx. 12 g/día) Meropenem IV 120 mg/kg/día 3 veces al día (máx. 6 g/día) Tobramicina IV 5-10 mg/kg/día 1-3 veces al día (máx. 0,48 g/día) Aztreonam IV 150-250 mg/kg/día 3 veces al día (máx. 8 g/día) Ticarcilina/clavulánico IV 200-300/6-10 mg/kg/día 4-6 veces al día (máx. ticarcilina 16 g/día) Piperacilina/tazobactam IV 200-240/25-30 mg/kg/día 3-4 veces al día (máx. piperacilina 16 g/día)	
	o Cotrimoxazol 160/800 mg cada 12 horas oral 10-21 días	

TABLA 2. (Continuación) Tratamiento antibiótico en diferentes situaciones clínicas.			
Situación clínica	Tratamiento	Comentarios	
Primer cultivo positivo por <i>P. aeruginosa</i> (primoinfección)			
Sin clínica	Colistina inhalada 1 mes, 0,5-2 millones U, 2-3 veces día (I-A) o Tobramicina inhalada 28 días, 300 mg, 2 veces día (I-A) o Aztreonam inhalado 28 días, 75 mg, 3 veces día (II-A)	± Ciprofloxacino oral 30-40 mg/kg día 3-4 semanas	Realizar cultivo 1-2 semanas después de finalizar el tratamiento: • Si es negativo: prolongar la misma pauta de tratamiento continuo con colistina (máximo 3-6 meses) o con 1-3 ciclos <i>on-off</i> con tobramicina o aztreonam (máximo 6 meses) (II-A). • Si es positivo: repetir la misma pauta de tratamiento o cambiar por otra combinación (ciprofloxacina + un antibiótico inhalado no utilizado en el primer ciclo) (II-A). Realizar un nuevo cultivo 1-2 semanas después de finalizar el tratamiento y si continúa siendo positivo, aplicar el protocolo de la infección crónica (I-A). Los protocolos de erradicación ensayados son muy variados, con pautas que incluyen antibióticos inhalados y orales. Si fracasan al menos dos estrategias con esta pauta, se han propuesto antibióticos inhalados más IV simultáneamente (I-B). Diferenciar siempre entre la primoinfección en niños diagnosticados por cribado con poca lesión pulmonar y adultos o reciente reinfección por <i>P. aeruginosa</i> . En niños con primoinfección es posible que sea suficiente un tratamiento de menor duración (1-3 meses).
Con clínica	Seguir la recomendación de la infección crónica con exacerbación		
Infección crónica por <i>P. aeruginosa</i>			
Clínica estable	Colistina inhalada tratamiento continuo, 0,5-2 millones U, 2-3 veces día (II-A) ^{3,4} o Tobramicina inhalada en ciclos <i>on-off</i> cada 28 días, 300 mg, 2 veces al día (I-A) Tobramicina inhalada polvo seco en ciclos <i>on-off</i> , 112 mg, 2 veces al día (I-A) ⁵ o Aztreonam inhalado en ciclos <i>on-off</i> cada 28 días, 75 mg, 3 veces al día (I-A)		Mantener pauta inhalada mientras el beneficio/riesgo sea favorable. En afectación pulmonar moderada-grave o respuesta insuficiente en los ciclos <i>on-off</i> . • Emplear los antibióticos inhalados de manera continua, alternando/rotando sin periodos de descanso entre ellos o con intervalos <i>off</i> más cortos de 28 días (II-B). • Asociar un antibiótico oral o IV ⁵ con actividad antipseudomonas según sensibilidad, a demanda o en ciclos (cada 3-6 meses) (III-B).
Exacerbación ²	• Exacerbación leve: 2-3 semanas • Exacerbación grave: Ceftriaxona IV 50-70 mg/kg/8h o Cefepima IV 50 mg/kg/8 h o Tobramicina IV 5-10 mg/kg/24 h o Amikacina IV 30-35 mg/kg/24 h 2-3 semanas	+	Valorar mantener pauta inhalada si está pautada con anterioridad (III-C) Prolongar tratamiento IV si no hay mejoría o existe afectación grave (3-4 semanas) (III-A) En ausencia de respuesta al tratamiento o en multiresistencia, adecuar el tratamiento combinado IV al perfil de sensibilidad con penicilinas antipseudomonas (piperacilina/azobactam), monobactámicos (aztreonam) o un carbapenem (imipenem, meropenem o doripenem) en combinación con un aminoglucósido o con una fluoroquinolona.

¹Linezolid se puede utilizar aislado, para el resto de fármacos se debe utilizar una combinación por riesgo elevado de desarrollo de resistencias si se utilizan aislados. El uso prolongado de linezolid se ha asociado a neuropatía. ²Utilizar esta pauta en primoinfección con clínica de exacerbación. ³El nivel de evidencia se ha establecido en función de los estudios publicados y no con la amplia experiencia de su utilización. Por ello, a pesar de que el nivel de evidencia es diferente a los nuevos fármacos, su nivel de recomendación es alto. ⁴3 veces al día en caso de evolución agresiva de la enfermedad. ⁵Comercializado en España sin reembolso. ⁶Tratamiento como en la exacerbación. IV: intravenoso. Tomada y modificada de: Cantón R, Máz L, Escribano A, Oliveira C, Oliver A, Asensio O, et al. Consenso español para la prevención y el tratamiento de la infección bronquial por *Pseudomonas aeruginosa* en el paciente con fibrosis quística. Arch Bronconeumol. 2015; 51: 140-50. Modificaciones: Döring G, Hume P, Hejerman H, Elborn JS, for the Consensus Study Group. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: Current and future strategies. J Cyst Fibros. 2012; 11:461-79.

TABLA 3. Criterios para definir las exacerbaciones en los pacientes con fibrosis quística ⁽²³⁾ .	
Síntomas y signos	Criterios radiológicos, funcionales y/o analíticos
• Cambios en la intensidad y características de la tos • Cambio en las características del esputo (aumento del volumen, purulencia y/o consistencia) • Aumento o aparición de disnea y/o disminución de tolerancia al ejercicio • Anorexia, astenia y/o pérdida de peso • Dolor torácico • Fiebre ≥ 38°C en más de una ocasión en la semana previa • Aumento de la frecuencia respiratoria • Modificaciones en la auscultación pulmonar • Hemoptisis u otras complicaciones	• Disminución del FEV₁ ≥ 10%, respecto a valores basales de los últimos 3 meses • Disminución de la saturación de O₂ ≥ 10%, respecto a valores basales de los últimos 3 meses • Aumento de marcadores de inflamación (VSG, proteína C reactiva...) • Aumento del atrapamiento aéreo o aparición de nuevos infiltrados radiológicos • Cambios en la densidad bacteriana de la flora colonizadora o adquisición de un nuevo microorganismo • Modificación o aumento de anticuerpos frente a <i>P. aeruginosa</i>

que, si el paciente presenta 2 o más de los síntomas o signos incluidos en la tabla 3, debería recibir tratamiento antimicrobiano⁽²²⁾. También se debe potenciar la fisioterapia y tratar el broncoespasmo asociado⁽²³⁾. El objetivo es volver a la situación basal, clínica y funcional. En la reagudización leve-moderada debe utilizarse la vía oral. La vía intravenosa (IV) se utilizará en casos graves, con infección bronquial crónica por *MPP* resistentes o con falta de respuesta al antibiótico oral y en agudizaciones por *Pseudomonas* cuando sea el primer aislamiento. Aunque no hay evidencia suficiente para determinar la duración del tratamiento, se recomienda mantenerlo hasta la resolución de los síntomas y recuperación de la función pulmonar. Suele conseguirse en 2 semanas, excepto en el caso de *PA* multiresistente o en pacientes con afectación pulmonar muy grave, en los que es necesario prolongarlo. Dada su repercusión en la morbilidad, es fundamental establecer estrategias para prevenir la aparición de nuevas agudizaciones, como son las terapias de mantenimiento, controlar la adherencia, evitar factores desencadenantes, etc.^(21,22,24).

Tratamiento de la infección bronquial
(Tabla 2)

El estudio microbiológico de las secreciones respiratorias de los pacientes con FQ permite la definición del patrón de infección y el estudio de sensibilidad a los antimicrobianos de los MPP identificados. La elección del antibiótico depende del MPP aislado en esputo, de forma repetida, en fase estable. Las diferencias entre infección inicial, intermitente o crónica se especifican en la tabla 4. En pacientes con FQ, con primoinfección por *PA*, está demostrado el beneficio del tratamiento precoz con antibióticos inhalados (AI)

ya que se consiguen altas tasas de erradicación y se retrasa la infección bronquial crónica. La administración prolongada de AI ha demostrado también su eficacia en el tratamiento de la infección bronquial crónica por *PA*. En estos pacientes, el objetivo del tratamiento es romper el círculo vicioso de infección-inflamación, reduciendo tanto la carga bacteriana como la respuesta inflamatoria y, con ello, el volumen y la purulencia del esputo, el número y la gravedad de las agudizaciones, así como el deterioro de la función pulmonar^(5,22), ya que el daño pulmonar secundario a la infección crónica es la principal causa de muerte⁽²⁰⁾. La vía inhalada es la vía más eficaz y segura, pues permite alcanzar altas concentraciones del fármaco en las vías aéreas inferiores con mínima absorción sistémica^(22,24,25). En la tabla 5 se resumen los principales estudios con AI en pacientes con FQ e infección crónica por *PA*. Disponemos ya de estudios con otros AI, aun no comercializados en España, que han demostrado ser eficaces y bien tolerados en pacientes con FQ, como el levofloxacino, la amikacina liposomal (Arikace®), y la combinación de fosfomicina y tobramicina^(22,26). Excepcionalmente se utilizan en FQ otros antibióticos nebulizados (acondicionados desde su preparación intravenosa), como la vancomicina para la infección bronquial por *Staphylococcus aureus meticilin resistente* o la amikacina para tratamiento de micobacterias atípicas de “crecimiento rápido” como el *Mycobacterium abscessus* o el *M. avium complex*, como terapia coadyuvante y en combinación con antibióticos sistémicos⁽²⁶⁾.

Tratamiento de la inflamación bronquial

Un aspecto característico de la vía respiratoria del paciente con FQ es la intensa respuesta inflamatoria

TABLA 4. Patrones y criterios microbiológicos en la colonización-infección pulmonar por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en el paciente con fibrosis quística.		
Estadios	Definición	Criterio microbiológico
I: Infección inicial (primoinfección o infección pionera)	Detección del primer cultivo positivo de <i>P. aeruginosa</i> en el árbol bronquial. No suelen aparecer manifestaciones clínicas aunque puede existir respuesta inflamatoria. Un cultivo positivo después de un año de negatividad, tras finalizar el tratamiento, se considera como una nueva primoinfección	Primer cultivo positivo de <i>P. aeruginosa</i>
II: Infección intermitente	Presencia de cultivos intermitentes positivos y negativos para <i>P. aeruginosa</i> en muestras consecutivas tras la infección inicial. Pueden no existir manifestaciones clínicas y suele existir respuesta inflamatoria	≤ 50% de cultivos positivos para <i>P. aeruginosa</i> en los 12 meses previos
III: Infección crónica	Cultivos positivos persistentes de <i>P. aeruginosa</i> sin signos clínicos nuevos de infección y con respuesta inflamatoria	> 50% de cultivos positivos para <i>P. aeruginosa</i> en los 12 meses previos
IV: Exacerbación	Aparición o aumento de síntomas respiratorios durante el curso de la infección crónica	> 50% de cultivos positivos para <i>P. aeruginosa</i> en los 12 meses previos

Modificado de Canton et al⁽²³⁾.

que, aunque inicialmente trata de frenar la infección, acaba siendo por sí misma excesiva y dañina. Con la introducción precoz de fármacos antiinflamatorios se intenta limitar sus efectos y retrasar el deterioro pulmonar. Así, el uso de macrólidos se recomienda en la infección bronquial crónica por *Pseudomonas* o por otros microorganismos con control clínico difícil a pesar de un tratamiento adecuado^(1,22,23). El uso de azitromicina a corto plazo mejora la función pulmonar, la CV y disminuye los marcadores sistémicos de inflamación y las agudizaciones. Sin embargo, el tratamiento prolongado con corticoides orales, debido a sus efectos secundarios, solo se recomienda en la aspergilosis pulmonar alérgica, broncoespasmo grave intratable, enfermedad grave de la pequeña vía aérea y enfermedad terminal. Del mismo modo, el uso de ibuprofeno solo está indicado en mayores de 6 años con FEV₁ > 60%⁽²²⁾. Los corticoides inhalados (CI) solo se deben utilizar en pacientes con clínica de hiperreactividad bronquial documentada⁽²²⁾.

Rehabilitación respiratoria

Constituye un pilar fundamental del tratamiento. Su objetivo es mantener la situación funcional, mejorando la sintomatología respiratoria, el estado físico general y de la musculatura respiratoria, disminuyendo la cantidad de secreciones acumuladas en las vías aéreas, y previniendo y tratando las deformidades torá-

cicas que pueden desarrollar. Los pacientes deben entrar en programas de rehabilitación respiratoria dirigidos por profesionales especializados, donde se instruyan en las técnicas y se supervisen periódicamente⁽¹³⁾. En pacientes con afectación pulmonar grave hay que asegurar una adecuada oxigenación durante el proceso.

Fisioterapia respiratoria

Se recomienda en pacientes que presentan secreción bronquial superior a 30 ml/día, un mínimo de dos veces al día, siempre después del tratamiento bronco-dilatador y antes de administrar antibióticos inhalados. Incluye varias técnicas que pueden combinarse, sin existir suficiente evidencia acerca de cuál es la más efectiva. Se recomienda individualizarlas para facilitar el cumplimiento⁽²³⁾.

Ejercicio

La actividad física facilita la eliminación de secreciones y, en programas supervisados, enlentece la pérdida de la función pulmonar, mejora la CV y previene la aparición de osteoporosis⁽²⁴⁾. Los pacientes con un mayor grado de entrenamiento físico presentan una mayor supervivencia. Se recomienda practicar ejercicio moderado o intenso durante 30 minutos al día, de 3 a 4 veces por semana, o, en su defecto, una actividad física moderada todos los días, además de las técnicas de fisioterapia⁽²⁷⁾.

TABLA 5. Estudios sobre terapia antibiótica nebulizada en pacientes con bronquiectasias debidas a fibrosis quística con infección crónica por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .				
Estudio	N	Diseño	Tratamiento y duración	Resultados
Ramsey (1999) Quittner (2002)	520	Randomizado, doble ciego controlado con placebo	TIS dos veces al día durante 3 ciclos de 28 días <i>on-off</i> vs placebo	↑ FEV ₁ , ↓ volumen esputo, ↓ días hospitalización, ↓ uso tratamiento antibiótico iv y oral, ↑ CV. Tinnitus y alteración en la voz.
Murphy (2004)	181	Randomizado, abierto, controlado con placebo	TIS dos veces al día durante 7 ciclos de 28 días <i>on-off</i>	Frena la caída FEV ₁ , ↓ días hospitalización, ↓ uso de otros antibióticos. Disfonía.
Lenoir (2007)	59	Randomizado, abierto, controlado con placebo	TIS dos veces al día en período de <i>on-off</i>	↑ FEV ₁ , ↑ peso, ↓ nº ingresos, ↓ carga bacteriana. No ototoxicidad ni nefrotoxicidad.
Chuchalin (2007)	247	Randomizado, doble ciego controlado con placebo	TIS 300 mg dos veces al día durante 3 ciclos de 28 días <i>on-off</i>	↑ FEV ₁ , ↓ nº ingresos, ↑ peso, ↓ carga bacteriana.
Sawicki (2012)	12.740	Seguimiento. Regresion logística longitudinal	Asociación entre el tratamiento con TIS (cumpliendo criterios del registro americano) y mortalidad (Registro americano de FQ 1996-2008)	Reducción de la mortalidad tras ajustar por múltiples parámetros
Jensen (1987)	40	Randomizado, doble ciego	Colistina 1 millón U dos veces al día durante 90 días vs placebo	Menor caída de FVC, mejoría de parámetros clínicos
Day (1988)	14	Doble ciego, cruzado	Colistina 1 millón U dos veces al día durante 6 meses vs placebo	↑ FVC, más tos y cantidad de esputo en pacientes con placebo
Hodson (2002)		Randomizado	Colistina 80 mg dos veces al día durante 28 días vs TIS/4 semanas	Descenso del recuento de PA en ambos grupos Mejoría de la función pulmonar con TIS
Retsch-Bogart (2009)	164	Randomizado, doble ciego controlado con placebo	AZLI 75 mg dos veces al día durante 28 días vs placebo.	↑ la CV (CFQ-R RSS), ↑ FEV ₁ , ↓ hospitalización y estancia hospitalaria. ↑ peso, ↓ el nº de colonias de PA . ↓ Tos
McCoy (2008)	211	Randomizado, doble ciego, controlado con placebo	AZLI 75 mg dos o tres veces al día durante 28 días vs placebo.	↑ el periodo libre de exacerbación, ↑ CV (CFQ-R RSS), ↑ FEV ₁ , ↓ el nº de colonias de PA
.../...				

Tratamientos que mejoran el aclaramiento mucociliar

Terapia osmótica

Son preparados que mejoran la hidratación del moco. Se ha comprobado que reducen las exacerbaciones infecciosas y mejoran el FEV₁^(1,24). Entre ellos se encuentran el suero salino hipertónico, que se utiliza por vía nebulizada, por lo general al 4%-7%, dos veces

al día, y el manitol, que se presenta en cápsulas de polvo seco, pero que aún no está disponible en España.

Mucolíticos

La DNasa (Pulmozyme®), por vía nebulizada, disminuye la viscosidad del moco y facilita su eliminación. Reduce las reagudizaciones respiratorias y mejora el FEV₁. Actualmente se recomienda en pacientes mayores de 6 años, con FEV₁ ≥ 40%, con esputo particularmente

TABLA 5. (Continuación) Estudios sobre terapia antibiótica nebulizada en pacientes con bronquiectasias debidas a fibrosis quística con infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa*.

Estudio	N	Diseño	Tratamiento y duración	Resultados
Oermann (2010)	274	Abierto	AZLI 75mg dos o tres veces al día durante 18 meses on/off	↑ la CV ↑ FEV ₁ , ↑ peso
Wainwright (2011)	157	Randomizado, doble ciego controlado con placebo	AZLI 75 mg dos veces al día durante 28 días vs placebo.	↑ la CV (CFQ-R RSS), ↑ FEV ₁ , ↓ el n° de colonias de PA
Assael (2013)	268	Randomizado, abierto	AZLI 75 mg dos veces al día en 3 ciclos on-off de 28 días vs TIS 300 mg dos veces al día en 3 ciclos on-off de 28 días	Mejoría del FEV ₁ , ↑ la CV (CFQ-R RSS), ↓ uso tratamiento antibiótico iv y oral, ↑ el periodo libre de exacerbación y ↑ peso a favor de AZLI.
Geller (2011)	151	Randomizado doble ciego controlado con placebo	Levofloxacin inhalado (120 mg al día o 240 mg al día o 240 mg dos veces al día) vs placebo durante 28 días	↓ la densidad del esputo PA en el día 28, ↑ FEV ₁ , ↓ uso tratamiento antibiótico, buena tolerancia
Elborn (2013)	330	Abierto, Randomizado	Levofloxacin 240 mg dos veces al día vs TIS en tres ciclos de 28 días on-off	Frena la caída FEV ₁ , ↑ la calidad de vida, ↓ n° exacerbaciones, buena tolerabilidad, disgeusia (sabor metálico)
Trapnell (2011)	119	Randomizado doble ciego controlado con placebo	Fosfomicina/tobramicina para inhalación (FTI) (160/40 mg o 80/20 mg), dos veces al día durante 28 días vs placebo	Frena la caída FEV ₁ , ↓ la densidad del esputo PA.
Clancy (2013)	105	Randomizado doble ciego controlado con placebo	Amikacina liposomal una vez al día (70, 140, 280 y 560 mg) vs placebo durante 28 días	Frena la caída FEV ₁ , ↑ la calidad de vida, ↓ la densidad del esputo PA en el día 28. Buena tolerabilidad.

TIS: tobramicina solución para inhalación; PA: *Pseudomonas aeruginosa*; CV: calidad de vida; CFQ-R RSS: Cystic Fibrosis Questionnaire-Revised; AZLI: Aztreonam lisina; FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo. FVC: capacidad vital forzada.

viscoso y dificultad para su eliminación. Se administra en una dosis única diaria. Dado su elevado coste, se recomienda evaluar la respuesta a las 4 y 12 semanas de su instauración (aumento del FEV₁ ≥10%)⁽⁵⁾.

Tratamientos reparadores de la proteína CFTR

En los últimos años se han desarrollado dos líneas de investigación destinadas a reparar el defecto básico responsable de la FQ: la terapia génica, basada en sustituir el gen defectivo y que ha tenido poco éxito por el momento, y el desarrollo de fármacos con la finalidad de corregir la función alterada del canal CFTR. En los ensayos clínicos han obtenido beneficios ataluren (supresor del codón de parada prematuro), ivacaftor (potenciador del canal CFTR) y lumacaftor (corrector de la función de este canal iónico)⁽²⁸⁻³⁰⁾.

Ivacaftor ha sido recientemente aprobado por la FDA para su uso en pacientes con las mutaciones Gly551Asp, Gly1244Glu, Gly1349Asp, Gly178Glu, Gly551Ser, Ser1251Asn, Ser1255Pro, Ser549Asn o Ser549Arg (para mayores de 6 años) y homocigotos Phe508del (ivacaftor combinado con lumacaftor para mayores de 12 años). En un ensayo clínico ataluren mostró beneficios mayores en pacientes con FQ no tratados con tobramicina inhalada frente a los tratados con este antibiótico, con lo que está en marcha otro ensayo clínico en fase 3 para valorar su eficacia y seguridad en pacientes con FQ no tratados con aminoglucósidos⁽²⁸⁾.

Tratamiento nutricional

La terapia de sustitución enzimática y el correcto manejo nutricional van íntimamente ligados a una

mejor supervivencia y una mejor función pulmonar. Las personas con FQ pueden desarrollar malnutrición como consecuencia de balances energéticos negativos (disminución de la ingesta por anorexia, aumento del gasto energético por la inflamación tisular y la infección crónica y aumento de las pérdidas por malabsorción), por lo que se recomienda que su ingesta habitual aporte entre el 120 y 150% de las calorías recomendadas para las personas sanas de su misma edad, sexo, peso y talla^(8,9). Debe ofrecerse consejo dietético individualizado con el objetivo de mejorar la ingesta calórica y realizar recomendaciones basadas en los beneficios de la dieta mediterránea⁽³¹⁾. Es posible alcanzar los requerimientos estimados en más del 75% de los pacientes adultos sin necesidad de emplear (salvo en agudizaciones) suplementos dietoterápicos⁽³²⁾. Se recomienda añadir suplementos orales en personas con IMC < 20 kg/m², o bien > 20 kg/m² si están perdiendo peso de forma aguda (especialmente en las agudizaciones e ingresos). Se utilizarán fórmulas poliméricas e hipercalóricas, sobre todo si se requiere restricción de líquidos. Respecto a la nutrición enteral por sonda, podría mejorar el aporte calórico, el peso (con ganancia de masa magra y grasa) y otros parámetros relacionados con la función pulmonar y la sensación de bienestar o la actividad. Por ser un método invasivo, solo debe emplearse cuando las técnicas orales han fallado, aunque no es infrecuente el uso de gastrostomía para aportes nocturnos en pacientes desnutridos.

Los pacientes con IPE requieren suplementación enzimática para conseguir las mínimas pérdidas, mejorando la absorción de alimentos y vitaminas liposolubles. El objetivo debe ser controlar los síntomas y conseguir una nutrición, crecimiento y desarrollo normales. La DRFQ y la afectación hepática asociada a FQ son situaciones que también deben considerarse en el manejo nutricional de estos pacientes.

Suplementación de micronutrientes⁽⁹⁾

Vitaminas: todos los pacientes con IPE deben recibir suplementos con vitaminas liposolubles A, D y E. No obstante, se propone para todos los pacientes (con y sin IPE) la administración de vitamina E debido a su efecto protector sobre la oxidación de las lipoproteínas y sobre la peroxidación lipídica. Además, estudios recientes sugieren que mantener los niveles séricos adecuados de vitaminas A, D y E, podría ser útil para mejorar la función pulmonar, disminuir el número

de sobreinfecciones pulmonares, así como, retrasar la aparición de los trastornos glucídicos.

Minerales y oligoelementos: en muchos pacientes es necesario suplementar con cloruro sódico en situaciones de ejercicio intenso, fiebre, hipersudoración y/o con altas temperaturas. El calcio se suplementará en periodos carenciales, dietas exentas de lácteos o para prevenir la osteoporosis. El hierro se debe prescribir según el hemograma y sus niveles plasmáticos. El zinc también debe suplementarse si los niveles se encuentran bajos; no obstante, los niveles séricos normales no siempre descartan un déficit, por lo que se recomienda su uso en pacientes con IPE no controlada y si existe déficit de vitamina A asociado.

Ácidos grasos: se ha propuesto la suplementación dietética con diversos ácidos grasos como una forma de modular la respuesta proinflamatoria en la FQ. En los últimos años se ha objetivado que la suplementación con ácidos grasos durante un año parece mejorar los parámetros respiratorios (espirométricos, reagudizaciones y consumo de antibióticos), inflamatorios y antropométricos⁽³³⁾.

Tratamientos adyuvantes

Vacunaciones: se aconseja la administración de las vacunas antigripal y antineumocócica^(23,34).

Tratamiento de las complicaciones pulmonares⁽¹³⁾

Neumotórax

Su incidencia es de aproximadamente un 1% al año, aumentando con la edad y la gravedad de la enfermedad. El manejo dependerá de los síntomas y de su tamaño, abarcando desde el tratamiento conservador (que se recomienda siempre que sea posible) hasta la colocación de drenaje⁽³⁵⁾.

Hemoptisis

Los episodios se suelen producir en el contexto de una agudización infecciosa y se solventa con su tratamiento. La mortalidad en estos pacientes oscila entre 5,8 y 16% y su presencia se suele relacionar con la infección por *Staphylococcus aureus*, insuficiencia pancreática y diabetes. La broncofibroscopia debe realizarse siempre que sea posible para localizar el origen de la hemorragia y aplicar medidas tópicas. Si la hemorragia no cesa con la broncoscopia, debe llevarse

a cabo una embolización selectiva de las arterias bronquiales patológicas. La cirugía de resección pulmonar solo está indicada cuando no es posible controlar la hemoptisis con lo anterior, el origen de la hemorragia está bien localizado y existe riesgo vital⁽³⁵⁾.

Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA)

La prevalencia de la ABPA en la FQ oscila entre un 2 y un 25%. Estos amplios rangos de prevalencia son debidos a los diferentes criterios diagnósticos utilizados en los distintos estudios, aunque la Conferencia de Consenso de la Fundación Americana de FQ de 2003 establecía los criterios diagnósticos actuales⁽³⁶⁾. Se han registrado diferentes factores de riesgo, como la presencia de atopia, la infección por *PA*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Candida albicans*, así como la función pulmonar disminuida. Los esteroides por vía oral son el tratamiento de elección. En los pacientes que no responden bien a los esteroides o que presentan efectos secundarios, se puede plantear el itraconazol o voriconazol (de segunda línea)⁽¹⁾. En los casos de corticodependencia y con el objetivo de ahorrar corticoides orales, se pueden utilizar el omalizumab y la anfotericina B nebulizada.

Insuficiencia respiratoria crónica

Su tratamiento debe dirigirse contra los factores patogénicos desencadenantes (secreciones bronquiales, infección endobronquial, edema e inflamación de la mucosa, broncoconstricción, agotamiento muscular...). Por ello debe intensificarse el tratamiento habitual y administrar oxígeno con los mismos criterios que en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La VMNI está indicada en la insuficiencia respiratoria aguda y crónica, como terapia coadyuvante a otras técnicas de rehabilitación y fisioterapia respiratoria y como puente para el trasplante pulmonar. La modalidad de VMNI más adecuada en FQ es la ventilación con presión de soporte (BIPAP y ventiladores con presión de soporte)⁽³⁷⁾. Los criterios de indicación de trasplante pulmonar son: a) $FEV_1 \leq 30\%$ del teórico, hipoxemia y/o hipercapnia grave; b) deterioro respiratorio progresivo (aunque su FEV_1 sea mayor del 30% del teórico), aumento de la frecuencia y duración de las agudizaciones pulmonares graves; y c) complicaciones pulmonares con riesgo vital, como el neumotórax o la hemoptisis masiva recurrente⁽³⁸⁾.

PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN CRUZADA

Se deben implementar todas las medidas dirigidas a evitar la infección cruzada y la transmisión de las bacterias que juegan un papel patógeno reconocido en la enfermedad. Se aplicarán las medidas habituales de prevención y control epidemiológico⁽²²⁾. La transmisión suele ocurrir por contacto directo, gotas y fómites. Para evitar la transmisión por gotas, las guías establecen 2 metros de distancia mínima entre pacientes⁽³⁹⁾.

CONCLUSIONES

Se trata de una patología muy compleja que requiere ser abordada de forma integral en su tratamiento y seguimiento. Por ello, es necesario que los pacientes sean atendidos en centros de referencia y por Unidades multidisciplinarias. Actualmente se está asistiendo a una revolución en su manejo, gracias al cribado neonatal y al tratamiento con terapias específicas, lo que conlleva cambios claros en la historia natural de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, et al. European Cystic Fibrosis Society Standard of Care: Best Practice guidelines. J Cyst Fibros. 2014; 13(Suppl 1): S23-42.
2. Elborn JS, Bell SC, Madge SL, Burgel PR, Castellani C, Conway S, et al. Report of the European Respiratory Society/European Cystic Fibrosis Society Task Force on the care of adults with cystic fibrosis. Eur Respir J. 2015 [En prensa].
3. Castellani C, Macek Jr M, Cassiman JJ, Duff A, Massie J, ten Kate LP, et al. Benchmarks for cystic fibrosis carrier screening: A European consensus document. J Cyst Fibros. 2010; 9: 165-78.
4. Quintana-Gallego E, Delgado-Pellecín I, Calero-Acuña C. Tratamientos reparadores de la proteína CFTR en la fibrosis quística. Arch Bronconeumol. 2014; 50: 146-50.
5. Mogayzel Jr PJ, Naureckas ET, Robinson KA, Mueller G, Hadjiliadis D, Hoag JB, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. Am J Respir Crit Care Med. 2013; 187: 680-9.
6. Berwouts S, Morris MA, Girodon E, Scharz M, Stuhmannn, Dequeker E. Mutation nomenclature in practice: Findings and recommendations from the cystic fibrosis external quality assessment scheme. Hum Mutat. 2011; 32: 1197-203.
7. de Dios Caballero J, Del Campo R, Royuela A, Sole A, Maiz L, Oliveira C, et al. Bronchopulmonary infection-colonization patterns in Spanish cystic fibrosis patients: Results from a national multicenter study. J Cyst Fibros. 2015 [En prensa].

8. Haller W, Ledder O, Lewindon PJ, Couper R, Gaskin KJ, Oliver M. Cystic fibrosis: An update for clinicians. Part 1: Nutrition and gastrointestinal complications. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014; 29: 1344-55.
9. Oliveira G, Oliveira C. Nutrición, fibrosis quística y aparato digestivo. *Nutr Hosp*. 2008; 23: 71-86.
10. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, Katz M, Marshall BC, Onady G et al, the CFRD Guidelines Committee. Clinical Care Guidelines for Cystic Fibrosis–Related Diabetes. A position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes Care*. 2010; 33: 2697-708.
11. Oliveira G, Oliveira C, Dorado A, García-Fuentes E, Rubio E, Tinahones F, et al. Cellular and plasma oxidative stress biomarkers are raised in adults with bronchiectasis. *Clin Nutr*. 2013; 32: 112-7.
12. Stalvey MS, Clines GA. Cystic fibrosis-related bone disease: insights into a growing problem. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2013; 20: 547-552.
13. Máiz L, Baranda F, Coll R, Prados C, Vendrell M, Escribano A, et al. Normativa del diagnóstico y el tratamiento de la afección respiratoria en la fibrosis quística. *Arch Bronconeumol*. 2001; 37: 316-24.
14. Southern KW, Merelle MM, Dankert-Roelse JE, Nagelkerke AD. Newborn screening for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; (1): CD001402.
15. Padilla A, Oliveira G, Oliveira C, Dorado A, Plata AJ, Gaspar I, et al. Validez y fiabilidad del Cuestionario Respiratorio de St. George en población adulta con fibrosis quística. *Arch Bronconeumol*. 2007; 43: 205-11.
16. Oliveira G, Oliveira C, Gaspar I, Cruz I, Dorado A, Pérez-Ruiz E, et al. Validación de la versión española del cuestionario revisado de calidad de vida para fibrosis quística en adolescentes y adultos (CFQR 14+ Spain). *Arch. Bronconeumol*. 2010; 46: 165-175.
17. Oliveira C, Oliveira G, Gaspar I, Dorado A, Cruz I, Soriguer F, et al. Depression and anxiety symptoms in bronchiectasis: associations with health-related quality of life. *Qual Life Res*. 2013; 22: 597-605.
18. Gaspar I, Oliveira C, Espildora F, Jimeno R, Dorado A. Síntomas depresivos y ansiosos en pacientes con Fibrosis Quística: influencia sobre la calidad de vida relacionada con la salud. *Rev Esp Patol Torac*. 2012; 24: 153-61.
19. Quittner AL, Abbott J, Georgiopoulos AM, Goldbeck L, Smith B, Hempstead SE et al. International Committee on Mental Health in Cystic Fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation and European Cystic Fibrosis Society consensus statements for screening and treating depression and anxiety. *Thorax*. 2016; 71: 26-34.
20. Döring G, Flume P, Heijerman H, Elborn JS; Consensus Study Group. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: Current and future strategies. *J Cyst Fibros*. 2012; 11: 461-79.
21. Justicia JL, Sole A, Quintana-Gallego E, Gartner S, de Gracia J, Prados C, et al. Management of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis: still an unmet medical need in clinical practice. *Expert Rev Respir Med*. 2015; 9: 183-94.
22. Cantón R, Máiz L, Escribano A, Oliveira C, Oliver A, Asensio O, et al. Consenso español para la prevención y el tratamiento de la infección bronquial por *Pseudomonas aeruginosa* en el paciente con fibrosis quística. *Arch Bronconeumol*. 2015; 51: 140-50.
23. Vendrell M, De Gracia J, Oliveira C, Martínez MA, Girón R, Máiz L, et al. Normativa SEPAR. Diagnóstico y Tratamiento de las bronquiectasias. *Arch Bronconeumol*. 2008; 44: 629-40.
24. Flume PA, Mogayzel PJ Jr, Robinson KA, Goss CH, Rosenblatt RL, Kuhn RJ, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 180: 802-8.
25. Máiz L, Giron RM, Oliveira C, Quintana E, Lamas A, Pastor D, et al. Inhaled antibiotics for the treatment of chronic broncopulmonary *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis: systematic review of randomised controlled trials. *Expert Opin Pharmacother*. 2013; 14: 1135-49.
26. Oliveira C, Muñoz A, Domenech A. Terapia nebulizada. Año SEPAR. *Arch Bronconeumol*. 2014; 50: 535-45.
27. Physiotherapy for people with cystic fibrosis: from infant to adult. The International Physiotherapy Group of Cystic Fibrosis. 4th edition 2009. Disponible en: www.cfww.org/ipg-cf/
28. Kerem E, Konstan MW, De Boeck K. A randomized placebo-controlled trial of ataluren for the treatment of nonsense mutation cystic fibrosis. *Lancet Respir Med*. 2014; 2: 539-47.
29. Ramsey BW, Davies J, McElvaney NG, Tullis E, Bell SC, Drevinek P, et al. A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med*. 2011; 365: 1663-72.
30. Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW. Lumacaftor–Ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med*. 2015; 373: 220-31.
31. Oliveira G, Padilla A, Oliveira C. Soporte nutricional en el paciente con patología pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y fibrosis quística. En: Bellido D, De Luis D (eds) *Manual de Metabolismo y Nutrición*. Madrid: Díaz de Santos; 2006. p. 455-470.
32. Oliveira G, Dorado A, Oliveira C, Padilla A, Rojo-Martínez G, García-Escobar E, et al. Serum phospholipid fatty acid profile and dietary intake in an adult Mediterranean population with cystic fibrosis. *Br J Nutr*. 2006; 96: 343-9.
33. Oliveira G, Oliveira C, Acosta C, Espildora F, Garrido L, García-Escobar E, et al. La suplementación con ácidos grasos mejora parámetros respiratorios, inflamatorios y nutricionales en adultos con fibrosis quística. *Arch Bronconeumol*. 2010; 46: 70-77.
34. Casas F, Alfageme I, Barchilon Vs. Recomendación de la vacuna antineumocócica en las enfermedades respiratorias crónicas. *Semergen*. 2014; 40: 313-25.
35. Flume PA, Mogayzel PJ Jr, Robinson KA, Rosenblatt RL, Quittner L, Marshall BC. Cystic fibrosis pulmonary guidelines

- nes: pulmonary complications: hemoptysis and pneumothorax. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 182: 298-306.
36. Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, Knutsen AP, Greeberger P, Judson MA, et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. State of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *Clin Infect Dis*. 2003; 37: 225-64.
37. Moran F, Bradley JM, Piper AJ. Non-invasive ventilation for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013; (4): CD002769.
38. Hirche TO, Knoop C, Hebestreit H, Shimmin D, Sole A, Elborn JS, et al. Practical guidelines: lung transplantation in patients with cystic fibrosis. *Pulmonary Med*. 2014; 2014: 621342.
39. Oliveira C, Espildora F, Pérez E. Medidas preventivas en situaciones específicas: Fibrosis quística. En: *Manuales de Procedimientos SEPAR. Medidas preventivas para el control de las enfermedades respiratorias y de transmisión aérea*. 2010.