

ARTICULOS ORIGINALES

Fibrosis Quística

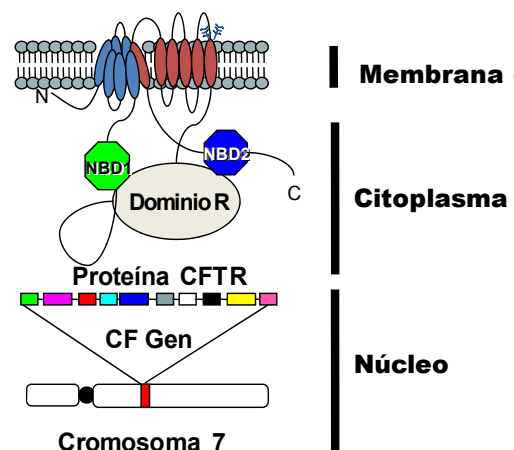
Dra. Isabel Largo García
 Profesor Asistente
 Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil
 Campus Norte
 Universidad de Chile

Introducción

La Fibrosis Quística (FQ) es la enfermedad genética más letal, de carácter recesivo, multisistémico y progresivo, afecta de preferencia a poblaciones caucásicas, a las restantes etnias lo hace con una incidencia variable y menor. La enfermedad se caracteriza por el espesamiento del mucus producido por las glándulas exocrinas induciendo compromiso sino-pulmonar con daño pulmonar progresivo, insuficiencia pancreática y por lo tanto síndrome de mala-absorción, con consecuente desnutrición, esterilidad masculina por atrofia del los conductos deferentes y elevación de electrolitos en el sudor.

Dependiendo de las mutaciones involucradas existe una gran diversidad de formas clínicas. Esta patología fue descrita por primera vez por Dorothy Andersen en 1938, quién en 1946 la clasifica como genética, después de lo cual, Paul di Saint-Agnese, en 1952¹, descubre la elevación de electrolitos en el sudor, éste también notificó los casos de FQ con función pancreática normal en 1955 y un año después el compromiso hepático en algunos pacientes. El año 1959 Gibson y Cooke² informan la medición de electrolitos en el sudor a través de una iontoforesis de pilocarpina, como método válido para el diagnóstico. A partir de los 80s diversas publicaciones de Paul Quinton informan sobre su importante investigación en canales de Cloro^{3,4}. Desde 1985 la investigación de Lap-Chee Tsui en busca de gen de la FQ fue marcando el camino hasta su hallazgo en 1989^{9,10,11,12}, En 1989 Kerem, Rommens, Collins y Riordan^{5,6,7,8} y Lap-Chee Tsui, en estudios separados, identifican el gen de FQ,

Genética



El gen de la FQ¹³ se encuentra localizado en el brazo largo del cromosoma 7; la zona que lo contiene ha sido completamente clonada y mapeada, de un tamaño de 250kb con 27 exones, con un rango de 38 a 724kb, codifica una proteína de 1480 amino-ácidos que se ha llamada Proteína Transportadora de Transmembrana (CFTR), esta se localiza en el polo apical de las células epiteliales. Es una glicoproteína cuya función es actuar como canal de cloro, está constituida por dos regiones transmembránicas (hidrofóbicas) separadas por una región de unión al ATP, región NBF (NBF-1), y una subunidad reguladora R (hidrófila), seguidas por otra región NBF (NBF-2).

La primera mutación encontrada fue la $\Delta F508$, localizada en el dominio NBD1, presente en alrededor del 75% de la población caucásica¹⁴, corresponde a la falta de tres pares de bases en el exón 10, lo que se traduce en la delección de fenilalanina en la posición 508 de la proteína. Posteriormente se han descrito

más de 1500 mutaciones clasificadas en 5 tipos, lo cual determina su mayor o menor severidad. Además se han encontrado más de 150 haplotipos.

Clases de mutaciones:

Clase I No hay síntesis de proteína: G542X, 394delTT, 1717-1G→A.

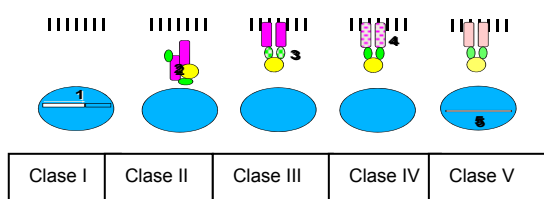
Clase II Bloqueo de la correcta traducción y alteración de su localización en el aparato de Golgi, como resultado es retenida en el retículo endoplásmico y eventualmente degradada por los mecanismos de control de calidad: ΔF508, N1303K

Clase III Proteínas mutadas incapaces de abrirse al estímulo del AMPc: G551D.

Clase IV Afecta la conductancia del Cloro, no lo reconoce: R117H, R334W

Clase V Reducidos niveles de proteína: A455E, 3849+10kbC→T.

Las mutaciones I, II y III están asociadas a insuficiencia pancreática (IP), en la IV tiene reducido el flujo a través del canal; pero hay suficiente actividad residual como para dar un fenotipo de suficiencia pancreática (SP). En caso de haber un alelo con mutación IP y el otro con SP, el segundo es suficiente para dar SP.



La incidencia de las diferentes mutaciones varía según la etnia y por lo tanto la presentación clínica.

	Riesgo Portación	Probabilidad Portación
Caucásicos	1/25	4.0 %
Judío Ashkenazi	1/29	3.4%
Chilenos ¹⁵	1/33	3.0%
Hispano	1/48	2.8%
Afro-Americano	1/65	1.5%
Asiático	1/150	0.7%

La CFTR es una proteína localizada en el polo apical de las células de los conductos en bronquios, páncreas, intestino, hígado, vasos deferentes y glándulas sudoríparas, se ha encontrado también en la membrana basolateral de las células de los conductos sudoríparas; su función es transportar el ión cloro desde el interior de la célula hacia el exterior, es un canal dependiente de AMPc. Está anclada a la capa lipídica de la célula por dos dominios hidrofóbicos, MSD1 y MSD2, los dos nucleótidos unidos a los dominios, NBD1 y NBD2, son los que presumiblemente interactúan con la adenosin-trifosfato (ATP), el dominio R tiene múltiples sitios potenciales para fosforilación por adenosin-monofosfato (AMPc), dependiente de proteinkinasa A (PKA) y proteinkinasa C (PKC). La presencia de esta proteína alterada impide el normal flujo del cloro y su acumulación intracelular produciendo un reingreso exagerado de sodio y agua que lleva al espesamiento de las secreciones, lo que desencadena la patología que caracteriza esta enfermedad.

Clínica

La presentación del fenotipo depende del genotipo con sus múltiples combinaciones de mutaciones, además de la influencia del medio ambiente genético del individuo y de su medio ambiente externo. Hay una alta correlación entre genotipo e insuficiencia pancreática, generalmente las mutaciones menos comunes están asociadas a suficiencia pancreática, en cambio no se puede predecir el fenotipo pulmonar en base al genotipo^{16,17,18,19}. Algunas mutaciones que se traducen en una función residual de CFTR están ligadas a enfermedad de un órgano tales como enfermedad pulmonar de instalación tardía, ausencia bilateral congénita de los vasos deferentes o pancreatitis idiopática⁴⁵. Es necesario hacer notar que debe considerarse como Fibrosis Quística clásica, aquella con niveles de test del sudor altos, compromiso pulmonar severo, progresivo, de instalación temprana, rinosinusitis, síndrome de mala-absorción e infertilidad masculina. Se ha denominado como Fibrosis Quística no clásica o enfermedad vinculada a FQ aquella con al menos una mutación del gen de FQ, lo que le confiere función parcial a la proteína

CFTR, generalmente no tienen síndrome de malabsorción por estar preservada la función exocrina y por lo tanto mejor estado nutricional, con niveles de test del sudor discretamente altos o normales, enfermedad pulmonar de instalación tardía y de menor severidad, rinosinusitis y azoospermia, con clara mejor supervivencia^{45,46}. Actualmente la investigación de genes modificadores de la severidad de enfermedades monogénicas, como la FQ, está en desarrollo en tres estudios en Norte América, con la esperanza de entender mejor las causas genéticas no-CFTR de mayor o menor severidad del fenotipo frente al mismo genotipo CFTR²⁰.

Compromiso respiratorio

Se sabe que el compromiso está presente al nacimiento con inflamación de la vía aérea, éste se ve agravado por el espesamiento de las secreciones bronquiales, las cuales son el lugar ideal para el crecimiento de gérmenes no habituales que inducen una respuesta inflamatoria, principalmente en base a polimorfonucleares, los cuales liberan enzimas proteolíticas y radicales libres que destruyen el parénquima pulmonar, llevando a la pérdida de la estructura elástica, con lo cual se producen bronquiectasias y fibrosis, que llevan a la insuficiencia respiratoria y la muerte²¹.

El estudio bacteriológico de las secreciones demuestra que el germen más frecuente desde los primeros años hasta la adolescencia es el *Staphylococcus aureus*, alcanzando hasta un 60% de presencia, la *Pseudomonas aeruginosa* va aumentando desde los primeros años, 30%, hasta 60 a 80% en adultos, siendo el germen que mayor respuesta inflamatoria desencadena, pasando de repetidas infecciones agudas a la infección crónica²², concordando con la aparición de la forma mucóide, donde las colonias se rodean de alginato, un exopolisacárido, ubicándose de preferencia en vía aérea periférica. Otro germen frecuentemente encontrado es el *Haemophilus influenzae* y menos frecuentes la *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia* y otros bacilos Gram negativos. A medida que se tienen mejores métodos de diagnóstico bacteriológico, se ha logrado demostrar

que otros gérmenes tienen un rol muy importante en la evolución pulmonar, principalmente las *Mycobacterias avium*, *abscessus* y otras.

El compromiso pulmonar progresivo deriva en insuficiencia con hipoxemia e hipercapnia con cor pulmonar en etapa terminal. Dentro de las complicaciones infrecuentes está el pneumo-tórax, el pneumo-mediastino y la hemoptisis severa. Todas ellas de difícil manejo, ya que se presentan en enfermos graves con enfermedad severa. La aspergillosis broncopulmonar alérgica es una complicación excepcional.

Compromiso de cavidades perinasales

Los enfermos con fibrosis quística desarrollan cambios inflamatorios de la mucosa rinosinusal que puede llevar a engrosamiento, acumulación de líquido y poliposis²³, siendo un reservorio de gérmenes patógenos con difícil llegada para los antibióticos. Se sabe que, aún en portadores de una mutación de fibrosis quística, la prevalencia de rinosinusitis es más alta que en aquella población no portadora²⁴. El clearance mucociliar en niños con esta patología es normal y sólo se altera en adultos, secundariamente a infecciones a repetición^{25,26}.

Compromiso pancreático

Comienza durante el periodo de gestación con el espesamiento de las secreciones pancreáticas y el aumento de la presión retrograda hacia el parénquima que comienza a autodigerirse, induciendo a la aparición de quistes y fibrosis progresiva, con lo cual se produce insuficiente producción y llegada al intestino de enzimas pancreáticas. Se sabe que con un 5% de producción que llegue al intestino, puede haber una absorción adecuada con una ingesta normal. La insuficiencia pancreática está presente en el 75 a 90% de los enfermos.

La diabetes secundaria al compromiso fibrótico de los islotes de Langerhans, llamada diabetes relacionada con fibrosis quística es más común en adolescentes y adultos con enfermedad más severa, con

mayor compromiso pulmonar, más exacerbaciones y peor estado nutricional. La Diabetes Relacionada con Fibrosis Quística (CFRD en inglés) empeora el pronóstico de sobrevivida, la función pulmonar y el estado nutricional. Está presente en el 5 a 10% de los niños, llegando a 25% en adolescentes, 30 a 40% en adultos jóvenes y alcanzando el 70% a los 50 años, especialmente en adultos con IP y la correlación genotipo-fenotipo es alta^{27,28,29,30}. Esta diabetes da complicaciones micro y macrovasculares, aunque la retinopatía y nefropatía son menos frecuentes que en otros tipos de diabetes³¹. Los pacientes con severa enfermedad hepática tienen mayor riesgo de desarrollar CFRD³¹.

En los enfermos con SP es posible que se produzca pancreatitis aguda a repetición, siendo esta patología, a veces, la voz de alerta para el diagnóstico, en IP la pancreatitis tiene una incidencia de menos del 2%³².

Compromiso digestivo

El espesamiento de las secreciones del intestino unido a la falta de enzimas que producen una mala-digestión y secundariamente una mal-absorción de los alimentos, se manifiesta ya en el periodo de gestación con obstrucción del intestino, perforaciones y peritonitis meconial, pudiéndose ver calcificaciones en el peritoneo en las ecografía. En el recién nacido puede presentarse como ilio meconial (IM)³³ o eliminación tardía del tapón meconial y en niños y adultos puede manifestarse como el síndrome de obstrucción del intestino distal (SOID)³⁴, el cual se presenta en genotipos severos. La presencia de IM se ha sindicado como uno de los factores que empeoran el pronóstico, asociado a menor estatus pulmonar, adquisición de *Pseudomonas aeruginosa* y menor sobrevivida. La mayor complicación del síndrome de mala-absorción es la desnutrición crónica, la cual está asociada a mayor declinación de la función pulmonar³⁵.

Compromiso nutricional

La desnutrición crónica que acompaña al síndrome de mala-absorción por

maladigestión, secundario a la IP, puede manifestarse antes de los seis meses de vida con edema, hipoalbuminemia, anemia y acrodermatitis enteropática³⁶, agravado con la falta de ingesta adecuada de alimentos y enzimas pancreáticas por desconocimiento del diagnóstico, es necesario puntualizar que en esas condiciones el test del sudor será falsamente negativo. Las infecciones pulmonares y el mayor trabajo respiratorio en las exacerbaciones agravan la desnutrición. El estado nutricional está relacionado directamente con la función pulmonar.

Compromiso hepático

Por el mismo mecanismo de obstrucción, se produce daño hepático que va desde hígado graso hasta cirrosis, condicionando hipertensión portal, várices esofágicas y sangramiento digestivo de difícil manejo. El compromiso severo de este órgano es probablemente la segunda causal de mortalidad en esta enfermedad³⁷. Los antecedentes de IM e IP son predictivos de compromiso hepático, no así las mutaciones involucradas ni la severidad de enfermedad respiratorias; la mayor incidencia está en la primera década de la vida llegando a un 41% a los 12 años^{38,39}. El compromiso puede llegar a la cirrosis y a la necesidad de un trasplante hepático.

Compromiso genital

El 98% de los varones con FQ son infértiles por ausencia bilateral congénita de vasos deferentes, en algunos casos ésta es la única manifestación de la enfermedad, estando esta condición asociada a mutaciones menos severas⁴⁰.

Además se ha demostrado déficit de hormonas sexuales en varones con adolescencia tardía por enfermedad severa en esa etapa de la vida, constituyendo un hígonoadismo, lo que ha sido sindicado como un factor contribuyente a la osteoporosis y osteopenia en FQ masculina, encontrándose niveles más bajos de estas hormonas en estos adolescentes con FQ que en los controles normales, los enfermos más saludables en el periodo de la adolescencia no tienen esta condición.

En mujeres sólo se ve dificultad para embarazarse debido al espesamiento de las secreciones en el cuello uterino, rara vez hay ausencia congénita de útero y vagina⁴¹.

Compromiso óseo

En adultos con fibrosis quística la menor densidad mineral ósea (BMD en ingles) está asociada a:

- Portación homo o heterocigoto de $\Delta F508$, en discusión
- Sexo masculino, en aquellos enfermos con menor producción de hormonas sexuales masculinas
- Enfermedad pulmonar severa y desnutrición^{42,43}
- Diabetes
- Insuficiencia pancreática
- Glucocorticoides

En menores edades se debe sospechar, si hay compromiso severo pulmonar y nutricional o en caso de abandono o falta de tratamiento adecuado⁴⁴.

Glándulas sudoríparas

En el túbulo de la glándula sudorípara se produce un bloqueo del reingreso de cloro a la célula, lo que induce una mayor cantidad de éste electrolito y de sodio en el sudor, manteniendo el volumen de agua inalterado^{45,46}. El mayor contenido de sodio y cloro en el sudor hace que en momentos de gran sudoración, se produzca deshidratación hipotónica con riesgo de vida si no se corrige rápidamente. La prevención debe ir dirigida especialmente a momentos de fiebre y a deportistas en épocas de calor.

Diagnóstico

Es fundamental que se realice en forma precoz ya que el pronóstico está directamente relacionado con ello, hay cuatro instancias para realizarlo.

I.- **Diagnóstico prenatal:** analizando el DNA de células de vellosidades coriónicas o de líquido amniótico. Se realiza si los padres son portadores o si existe un hermano con FQ⁴⁷.

II.- **Screening neonatal:** basándose en el hecho que los niveles séricos de tripsina de aquellos enfermos con insuficiencia pancreática pueden llegar a ser hasta ocho veces lo normal se puede estudiar tripsina, tripsinógeno o complejo tripsina α 1-antitripsina; el primer estudio se realiza entre el primero y quinto día, si es positivo se repite entre la segunda y la octava semana, si se mantiene elevado se hace test del sudor y estudio genético. Está implementado en muchos países desarrollados y la mayoría de los estados (37) de Estados Unidos^{48,49}. En Chile donde la edad promedio de diagnóstico es muy tardía, el sub-diagnóstico estimado en 50% o más y donde ya existe un screening montado para todos los recién nacidos para hipotiroidismo y fenilquetonuria, sería esencial tenerlo dado que el 100% de los niños nace en maternidades o son llevados allí inmediatamente después de su nacimiento.

III.- **Test del sudor:** la iontoforesis de pilocarpina por el método de Gibson y Cooke⁵⁰, continua siendo el gold standard que permite medir los valores de sodio y cloro en el sudor; en el túbulo de la glándula sudorípara está bloqueado el reingreso de cloro a la célula, por lo cual tampoco lo hace el sodio, teniéndose un sudor con mayor cantidad de estos electrolitos. Se considera los siguientes valores:

Positivo: >60 meq/lit

Limitrofe: 40 a 59 meq/lit

Negativo: <40 meq/lit

Estudios realizados relacionando test del sudor y DNA simultáneos han postulado nuevos valores: positivos iguales o superiores a 40 meq/lit, limitrofe 30 a 39 meq/lit y negativos inferiores a 30; estos mismo estudios han demostrado que los valores en heterocigotos, siendo negativos, son estadísticamente superiores a los no portadores⁵¹.

Se debe solicitar el test del sudor, a partir de las 4 semanas de vida, en:

- SBOR o Neumonía recurrente
- Tos crónica de causa no determinada
- Retardo del crecimiento
- Desnutrición crónica
- Íleo meconial
- Ictericia neonatal prolongada

- Hipoproteínemia y edema en el lactante
- Esteatorrea
- Diarrea crónica
- Prolapso rectal
- Obstrucción de intestino distal
- Hepatomegalia y/o enfermedad hepática inexplicadas
- Esterilidad por azoospermia
- Hipocratismo digital
- Presencia de *Pseudomonas aeruginosa* o *Staphylococcus aureus* en esputo, en cualquier edad.
- Imágenes radiológicas intersticiales o retículo-nodulares persistentes o crónicas
- Bronquiectasias
- Antecedentes de hermano con FQ

IV.- **Estudio de DNA:** permite conocer las mutaciones que presenta el paciente, a que tipo pertenecen y hacer un acercamiento a la gravedad a que está expuesto y el pronóstico de sobrevida. En aquellos casos en que la patología no es clara o que el test del sudor es negativo (3 al 5% de las FQ) o limítrofe permite hacer el diagnóstico^{52,53}.

Exámenes generales:

- Hemograma, VHS, PCR.
- Perfil bioquímico y lipídico
- Electrolitos plasmáticos
- Inmunoglobulinas séricas

Evaluación respiratoria

I.- Radiografía de tórax antero-posterior y lateral.

Se realiza al momento del diagnóstico para establecer grado de severidad, (se puede utilizar puntaje de Brasfield modificado), como control dos veces por año y en cada descompensación.

II.- Tomografía computada de tórax (TAC)

Los cambios tomográficos en la TAC de alta resolución son precoces e incluso aparecen antes de los cambios en la radiografía de tórax y de los espirométricos, por lo que son de gran importancia pronóstica y en la evaluación de la evolución de la enfermedad. El

examen ideal consiste en cortes de 1,5 a 2 mm de grosor y a intervalos de 10 mm, desde el ápice pulmonar hasta debajo del ángulo costo-frénico. Se requiere técnica helicoidal en los menores de 5 años.

La TAC debe ser realizada una vez por año.

III.- Tomografía computada cavidades perinasales

Se debe solicitar una vez al año en busca de sinusitis y poliposis.

IV.- Estudio bacteriológico en secreción bronquial

De rutina se debe buscar gérmenes patógenos en secreción bronquial previo a cada control mensual y en cada exacerbación. La muestra debe tomarse durante una kinesioterapia, en niños mayores y adultos puede ser por expectoración espontánea, en aquellos pacientes en quienes no se logra muestra, puede usarse la expectoración inducida por nebulización con solución hipertónica al 3% o 6%. Una muestra es adecuada si contiene menos de 10 células epiteliales por campo.

El lavado broncoalveolar permite extraer muestras más confiables, sobretodo en aquellos enfermos que difícilmente expectoran.

V.- Función pulmonar

Espirometría con curva flujo-volumen, volúmenes pulmonares y resistencia de la vía aérea: se requiere cooperación por lo cual se solicita desde los 5 años; permite tener una evaluación del estado pulmonar y del avance de la enfermedad o del grado de descompensación. El VEF₁ evalúa el grado de obstrucción, la respuesta a broncodilatadores y al tratamiento de las exacerbaciones y la evolución en el tiempo. El primer parámetro que se comprometer es el FEF₂₅₋₇₅, que refleja el compromiso de vía aérea fina. El estudio funcional debe hacerse en cada control o al menos cada tres meses, además en cada exacerbación y al alta del tratamiento de ésta.

hacerse en cada control o al menos cada tres meses, además en cada exacerbación y al alta del tratamiento de ésta.

VI.- Saturación arterial de oxígeno

Oximetría de pulso: debe realizarse en cada control; si hay una caída de la basal, que se mantiene después de nebulizar con broncodilatador y hacer kinesioterapia respiratoria se debe pensar que en una exacerbación. Con cifras $\leq 93\%$ se debe considerar el uso de O_2 nocturno y bajo 90%, permanente.

VII.- IgE total y específica

La búsqueda de Aspergillosis broncopulmonar alérgica es indispensable en aquellos pacientes con obstrucción bronquial persistente, no reversible con β_2 agonistas, con eosinofilia sanguínea y en secreción bronquial, ya que el subdiagnóstico de esta complicación es muy alto⁵¹.

Evaluación pancreática y de absorción intestinal

I.- Test secretina pancreozimina: gold standard para medir función pancreática, durante el cual a través de una intubación duodenal con sonda de doble lumen se mide secreción basal y post estimulación endovenosa con secretina y colecistokinina, de la respuesta pancreática en cuanto a volumen y niveles de bicarbonato y enzimas, amilasa, lipasa y tripsina; requiere de la intervención de un gastroenterólogo experto en el procedimiento⁵².

II.- Amilasa sérica

III.- Lipasa sérica

IV.- Esteatocrito ácido y clásico

V.- Test de van de Kamer (sólo si es necesario)

VI.- Carotinemias basal (y con sobrecarga si es necesario)

VII.- Niveles séricos de vitamina A, D y E

VII.- Test de tolerancia a la glucosa: se recomienda en todos los pacientes sobre los 10 años y en aquellos con pérdida inexplicable de peso, síntomas atribuibles a diabetes o antecedentes familiares de diabetes y en los hospitalizados con enfermedad severa⁵³.

Evaluación hepática

Pruebas hepáticas completas que incluyan además GGT y Protrombina cada tres meses o antes en presencia de compromiso severo hepático.

Ecografía abdominal

Se realiza al diagnóstico, luego de control una vez al año y cada vez que se sospeche obstrucción intestinal.

Evaluación estado nutricional

I.- Peso – talla – índice de masa corporal (IMC)

El cálculo del IMC permite una adecuada valoración del estado nutricional en niños mayores, adolescentes y adultos. La bioimpedanciometría solo se utiliza cuando se desea medir masa magra⁵⁴.

II.- Proteinemia – albúmina

III.- Magnesemia

Evaluación de fertilidad masculina

Espermograma: a partir de los 18 años en varones que acepten el examen.

Densitometría ósea

En pacientes con grave compromiso pulmonar y nutricional se debe solicitar a partir de los 7 años, de rutina se debe hacer a partir de la adolescencia, una vez al año.

Clasificación de severidad

Es fundamental colocar al paciente en el nivel en que se encuentra a través de la evolución de su enfermedad, esto permite el tratamiento más adecuado en cada etapa, evaluar el tratamiento y realizar un pronóstico de sobrevida.

Se establece según puntaje clínico de Shwachman y Kulczycki, que toma en cuenta actividad general, estado clínico respiratorio y nutricional, más el radiológico de Brasfield modificado.

Leve 75 a 100

Moderado 41 a 74

Grave \leq 40

Sin embargo, en la evaluación de severidad también se debe tomar en cuenta la oximetría de pulso y función pulmonar, considerando capacidad vital forzada, volumen espiratorio forzado y flujos independientes de esfuerzo.

Tratamiento

El tratamiento debe ser individualizado, riguroso y cubrir todas las necesidades terapéuticas del enfermo, en todas las etapas, tanto estables como en las exacerbaciones.

Durante todas las etapas del tratamiento es necesario tomar en consideración la posición familiar frente al tratamiento y la conciencia y aceptación de este por el paciente en las distintas etapas de su vida.

A.- Respiratorio

El manejo se hace interviniendo en cada nivel de complicación.

Se considera exacerbación:

- Aumento de la intensidad y frecuencia de la tos, con o sin aumento en la cantidad de secreciones, con cambio en la coloración
- Aparición de hemoptisis o expectoración hemoptoica
- Disnea o polipnea
- Cambio en la auscultación habitual
- Caída de $VEF_1 \geq 10\%$
- Caída en 3 o más % en la saturación de O_2 que persiste post nebulización con Salbutamol y KTR
- Pérdida del apetito, decaimiento, disminución o peso estacionario
- Fatiga o disminución de la tolerancia al ejercicio
- Fiebre, leucocitosis, aumento de la VHS o de la PCR; estos índices rara vez se alteran aunque el paciente este descompensado por una infección aguda o una reactivación.

I.- Infecciones

Es indispensable la identificación de los gérmenes presentes, se debe usar antibióticos de acuerdo a la sensibilidad, en caso de multiresistencia asociar varios antimicrobianos, ya que el concepto actual es el de eliminar la infección o bajar al máximo la población bacteriana, a fin de disminuir la inflamación secundaria.

Staphylococcus aureus metilina sensible:

Cloxacilina: 100 a 200 mg/Kg/día (d), c/6h por 21 días, oral o endovenoso (ev), según la situación del paciente, o
Flucloxacilina: 50 a 75 mg/Kg/d, c/8h por 21 días, oral

Staphylococcus aureus metilicina resistente:
Vancomicina: 50 mg/Kg/d, c/6h por 21 días, ev, o
Linezolid: 150 a 300 mg c/12h por 21 días, oral o ev,

Está indicado en caso de alergia a Vancomicina, no disponibilidad de vías ev o tratamiento ambulatorio.

Haemophilus influenzae β -lactamasa negativo:
Amoxicilina: 90 mg/Kg/d, c/12h por 14 días, oral

Haemophilus influenzae β -lactamasa positivo:
Amoxicilina-ácido clavulánico: 90 mg/Kg/d, c/12h por 14 días, oral, o
Cefotaxima: 100 mg/Kg/d, c/6h por 14 días, ev

Pseudomonas aeruginosa:
Ceftazidima: 200 a 250 mg/Kg/d, c/6h por 14 a 21 días, ev más
Amikacina: 20 a 30 mg/Kg/d ev, o
Tobramicina: 10 mg/Kg/d ev.

Alternativa de segunda línea:

Ciprofloxacina: 30 mg/Kg/d, c/12h oral (máximo 300 mg c/8h ev en infecciones severas) por 14 a 21 días

En Pseudomonas aeruginosa multiresistente debe considerarse el uso de:
Meropenem 60 a 120 mg/Kg/d c/8h o
Imipenem 50 a 100 mg/Kg/d c/6h
Ambos asociados a un Aminoglicosido.

Las dosis de la mayoría de los antibióticos deber indicarse con niveles séricos medidos.

Los gérmenes arriba mencionados son los más frecuentes, sin embargo se debe considerar la presencia de otros bacilos

Gram (-), Mycobacterias y hongos. Todos deben ser tratados según antibiograma, entre 14 a 21 días, en esquemas asociados.

Antibióticos inhalados

De preferencia se usan en infecciones por Pseudomonas aeruginosa, ya sea durante, post tratamiento endovenoso o de mantención. Los más usados son:

TOBI^R: Tobramicina libre de preservante, 300 mg 2 veces por día por un mes, meses alternos, en forma permanente en infecciones crónicas por Pseudomonas aeruginosa^{55,56}.

Colistin: 80 a 160 mg 2 veces por día por 3 meses post tratamiento endovenoso, considerando que puede producir broncoconstricción, sobretudo la forma sulfato y que ha demostrado ser menos activa que la Tobramicina inhalada^{57,58}.

Amikacina: 250 mg 2 veces por día por 3 meses post tratamiento endovenoso, en caso de no contar con las anteriores o resistencia.

II.- Obstrucción

Debe determinarse la presencia y reversibilidad de la obstrucción. Se usa β_2 agonistas en forma permanente, si se demuestra su utilidad.

- Salbutamol: 2 puff c/4h
- Salmeterol: sólo o asociado a corticoide inhalado c/12 h
- Corticoides inhalados: se usan sólo si existe asma asociada a fibrosis quística⁵⁹.

III.- Inflamación

Está presente, aún, previa a las infecciones; pero se hace intensa y realimentada en presencia de infecciones. La llegada de gran cantidad de polimorfonucleares a los bronquios infectados, su destrucción y liberación de DNA de su núcleo, radicales libres y enzimas, proteolíticas contribuyen al espesamiento del mucus, mejor medio de crecimiento de gérmenes y destrucción del tejido bronquial.

Actualmente existen dos medicamentos que han demostrado su utilidad en esta patología:

Ibuprofeno: 10 a 20 mg/Kg/d, c/8h oral⁶⁰.

Azitromicina: 10 mg/Kg/d hasta los 24 Kgs, desde los 25 a los 39 Kgs 250 mg/d y 500 mg/d sobre 40 Kgs oral. Se ha postulado que se logran resultados semejantes si se usa diaria como tres veces por semana. La Azitromicina independiente de su efecto anti-inflamatorio, tiene una acción anti-Pseudomonas aeruginosa en el periodo de crecimiento estacionario, con lo cual se ha logrado establecer que hay mejoría en la función pulmonar y en el estado nutricional, probablemente por la menor cantidad de exacerbaciones que se han observado con este tratamiento^{61,62,63}.

Corticoides sistémicos: usar en obstrucción aguda severa de la vía aérea, por 5-7 días, de preferencia por vía oral.

IV.- Secreciones

El espesamiento de estas por la mayor reabsorción de Sodio y agua es la principal causa de las complicaciones en esta patología,

rhDNasa (Pulmozyme ^R): 1 ampolla nebulizada al día, enzima que hidroliza las uniones S-S del DNA de los polimorfonucleares que han acudido a los bronquios como respuesta a la infección aguda o crónica. Debe usarse en enfermos infectados agudos repetidos o en crónicos, un buen parámetro para su uso es observar la caída del VEF₁ y las exacerbaciones repetidas, la evolución de estos dos ítem en el tiempo marcan el efecto, ya que la detención de la caída del VEF₁ y la disminución de las descompensaciones infecciosas indican el éxito del tratamiento en ese enfermo^{64,65,66,67,68,69,70,71,72,73,74,75}.

Se ha logrado demostrar que la secreción bronquial de los enfermos no respondedores al efecto degradador de la rhDNasa contiene menor cantidad de Magnesio. In vitro al agregárselo mejora la acción de la enzima; in vivo se ha visto que al aportarlo por vía oral aumenta la concentración de Magnesio en secreción.

Esta podría ser una alternativa terapéutica para estos enfermos⁷⁶.

Solución hipertónica: la nebulización con solución hipertónica permite mas rápida y fácil eliminación de las secreciones bronquiales espesas, deshidratadas y adherentes. Se usa 4 cc de solución salina al 7% 2 veces al día. Es aconsejable administrar broncodilatador previo para evitar la hiperreactividad bronquial secundaria a esta solución^{77,78,79}.

Mucolíticos orales: su uso en esta patología es discutido, Cochrane library concluye que no hay suficiente evidencia que justifique o no su uso, sin embargo, en aquellos pacientes con gran cantidad de secreciones y que muestren evidencia de mejor drenaje al usarlos pueden indicarse.

Carbocisteína: 15-30 mg/Kg/d c/8h

Ambroxol: 7.5 mg c/12h ≤ 2 años, 7.5 mg c/8h entre 2 y 6 años, 15 mg c/8h entre 6 y 12 años y 30 mg c/8h ≥ 12 años.

V.- Aspergillosis broncopulmonar alérgica (ABPA)

Siendo una complicación severa en estos enfermos, debe diagnosticarse precozmente y tratarse siempre^{80,81}.

Corticoides sistémicos:

Prednisona: 2 mg/kg/día (máximo 40 mg) por 2 semanas, luego 1 mg/kg/día por 2 semanas y luego pasar a días alternos por 2 a 3 meses. La reducción de la dosis dependerá de la respuesta clínica y serológica (IgE total)

Tratamiento antifúngico: se indica en casos de mala respuesta a corticoides o en clínica severa.

Itraconazole: 10 mg/kg/día, c/12h, máximo 400 mg, por 3 a 6 meses.

VI- Kinesioterapia respiratoria (KTR)

Debe ser diaria, aún en etapa estable, dos veces por día, de preferencia, una profesional y la otra por la familia entrenada. A partir de los 5 años el Flutter

es de gran ayuda como complemento de la KTR, 20 minutos por día. El uso de chalecos vibradores simultáneos con el Flutter ha demostrado gran utilidad en la movilización y eliminación de secreciones bronquiales.

B.- Nutrición

Hay relación directa entre estado nutricional y función pulmonar, debe llevarse control sobre ingesta alimentaria y pérdidas. Es difícil manejar la alimentación de estos enfermos que habitualmente presentan mal apetito por el estado infeccioso pulmonar y la sensación de saciedad dada por la ingesta permanente de secreciones espesas e infectadas, esto unido a que habitualmente tienen vaciamiento gástrico lento y presentan mayor frecuencia de Reflujo Gastroesofágico que les produce esofagitis.

El monitoreo muy cercano del progreso pondero-estatural de estos pacientes es fundamental y puede requerir controles semanales en las primeras etapas de la vida hasta que alcancen parámetros normales. La detección de FQ mediante el Screening neonatal ha permitido la intervención temprana en el crecimiento adecuado del enfermo⁸². La recomendación del Subcomité para el Crecimiento y Nutrición de la Fundación Norteamericana de Fibrosis Quística es alcanzar y mantener una relación peso-talla >50% a los 2 años⁸³.

I.- Régimen:

Se ha demostrado que la alimentación con leche materna exclusiva por al menos 6 meses ha disminuido la necesidad del uso de antibióticos⁸⁴.

Aporte calórico: para los pacientes con Insuficiencia Pancreática (IP) debe ser de 110 a 200% de los requerimientos estimados. En pacientes con Suficiencia Pancreática, sin o mínimo compromiso respiratorio y estado nutricional normal los requerimientos son los de un niño normal de su edad.

- Hiperproteico
- Normo o hipergraso

- Aporte de hidratos de carbono no superiores al 40% del total de las calorías

II.- **Enzimas pancreáticas:** solo deben ser usadas una vez demostrada la IP, comenzar con 2000 a 400 unidades de lipasa por 120 ml. de fórmula o leche materna o 450 a 900 unidades de lipasa por gramo de grasa/día y adecuar la dosis evaluando la esteatorrea con esteatorcrito clásico y ácido, hasta lograr una disminución de ésta y una buena curva ponderal.

III.- **AquADEKs:** vitaminas liposolubles formuladas para ser absorbidas sin necesidad de enzimas pancreáticas: - lactantes y pre-escolares 20 gotas 2 veces al día sobre 6 años 1 cápsula 2 veces al día.

C.- Osteoporosis

El uso de bisfosfonatos y calcitonina aún no está determinado en pediatría.

En adultos con osteoporosis es aconsejable el uso de Alendronato 70 mg. una vez a la semana con uso simultáneo diario de 800 UI de vitamina D y 1.000 mg. de Calcio por al menos un año^{85,86}.

D.- Diabetes

La terapia con insulina debe ser el tratamiento de elección de la diabetes y las hiperglicemias de ayunas persistentes por más de 48 horas. Los aportes calóricos no deben restringirse y deben ser manejados por especialistas.

E.- Hígado

Ácido ursodeoxicólico: 30 a 40 mg/Kg/d c/8h^{30,31}, permanentemente basándose en la elevación permanente de la fracción hepática de la fosfatasa alcalina y de la gamaglutamiltranspeptidasa. No se conoce bien la patogénesis ni los factores que influyen en la variabilidad y severidad.

Los tratamientos futuros están orientados a la terapia génica y activación de formas mutadas de la CFTR.

F.- Fertilidad

Es fundamental la información y el apoyo dado al paciente⁸⁷.

Se puede lograr fecundación por fertilización asistida a partir de toma de espermios por punción y aspiración testicular.

El embarazo debe ser controlado cercanamente, cuidando la función pulmonar, el estado nutricional y diabético en especial⁸⁸.

G.- Apoyo psicológico

Debe estar disponible por especialistas que conozcan bien la patología de base, no sólo para el enfermo, sino también para la familia. Momentos claves son el diagnóstico, la adolescencia, la sexualidad unida a fertilidad, la conciencia de mortalidad precoz y etapa terminal.

H.- Transplante pulmonar

La caída sostenida e irrecuperable del volumen espiratorio forzado del 1° segundo (VEF₁) bajo 30%, hacen plantear la necesidad de transplante⁸⁹. Se requiere la aceptación del paciente, el apoyo familiar y el adecuado estado clínico del resto de su organismo, además de la sustentación económica de la terapia inmunosupresora post transplante.

La mejoría en la técnica quirúrgica ha mejorado la expectativa de vida post-transplante inmediato, en el tardío la mayor sobrevida está dada por una mejor inmunosupresión y el manejo precoz y más adecuado de las complicaciones. A 5 años la sobrevida es de alrededor del 60%⁹⁰.

En pediatría la mayoría de los trasplantes son en adolescentes, siendo las mayores complicaciones alteraciones en el crecimiento, enfermedad linfoproliferativa y falta de adhesión al tratamiento. La bronqueolitis obliterante es la complicación tardía que más limita la calidad de vida y la duración de la sobrevida post-transplante⁹¹ en el adulto y niños, sin embargo es menos frecuente en niños muy jóvenes y en aquellos que reciben de donante vivo⁹².

Referencias

1. di Saint'Agnes PA, Darling RC, Perera GA, Shea E. Abnormal electrolyte composition in cystic fibrosis of the pancreas: clinical significance and relationship to the disease. *Pediatrics* 1953; 12: 549-63.
2. Gibson LE, Cooke RE. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine iontophoresis. *Pediatrics* 1959; 23: 545-9.
3. Quinton P, Bijman J. High bioelectric potentials due to decreased chloride absorption in the sweat glands of patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1983; 308: 1185-9.
4. Quinton P.M. Cystic fibrosis: a disease in electrolyte transport. *FASEB J* 1990; 4:2709-17.
5. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B-S, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science* 1989; 245: 1059-65.
6. Kerem BS, Zielenski J, Markiewicz D, Bozon D, Gazit E, Yahav J, Kennedy D, Riordan JR, Collins FS, Rommens JM et al. Identification of mutations in regions corresponding to the two putative nucleotide (ATP)-binding folds of the cystic fibrosis gene. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990 Nov;87(21):8447-51.
7. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B-Set al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of the complementary DNA. *Science* 1989; 245: 1066-73.
8. Kerem B-S, Rommens JM, Buchanan JA, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: Genetic analysis. *Science* 1989; 245:1073-80.
9. Tsui L-C, Buchwald M, Barker D, Braman JC et al, 1985. Cystic fibrosis locus defined by a genetically linked polymorphic DNA marker. *Science* 230:1054-1057.
10. Tsui L-C, Buchwald M. No evidence for genetics heterogeneity in cystic fibrosis. *Am J Hum Genet* 42:184, 1888.

11. Lathrop GM, O'Connell P, Leppert M, Nakamura Y, Farrall M, Tsui L-C et al. Twenty-five loci form a continuous linkage map of markers for human chromosome 7. *Genomics* 5:866,1089.
12. Tsui L-C, Buchwald M. Biochemical and molecular genetics of cystic fibrosis. In: Harris H, Hirschorn K, eds. *Advances in Human Genetics*. New York, NY: Plenum Press;1991:153-253.
13. Tsui L-C. The spectrum of cystic fibrosis mutations. *TIG*.1992;8:392-8.
14. Harris A. Cystic fibrosis gene. *Br Med Bull*.1992;48:738-53.
15. Cutting GR, Curristin SM, Nash E et al. Analysis of four diverse population groups indicates that a subset of cystic fibrosis mutations occur in common among Caucasians. *Am J Hum Genet*. 1992;50:1185-94.
16. Aspillaga M, Avendaño I, Largo I et al. Estudio genético molecular de la fibrosis quística en la población chilena. Relación con su expresión clínica. *Rev. Med, Chile* 1993;121;1233-1239.
17. Welsh MJ, Ramsey BW, Accurso F, and Cutting GR. Cystic Fibrosis. In: *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*, Eighth Edition, CR Scriver, AL Beaudet, WS Sly, D Valle, B Childs, and BVogelstein, (Ed), Volume III, Part 21, pp. 5121-5189, 2001.
18. Cystic Fibrosis Genotype-Phenotype Consortium. Correlation between genotype and phenotype in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1993;329:1308-13.
19. Hamosh A, Cutting GR. Genotype/phenotype relationships in cystic fibrosis. In: Dodge JA, Brock DJH, Widdicombe JH, eds. *Cystic Fibrosis-Current Topics*. New York, NY: John Wiley & Sons; 1993;1:69:89.
20. Knowles M. Gene modifiers in Cystic Fibrosis: an update. *Pediatric Pulmonology*. Suppl. 2008, 177-78.
21. Koch C, Hoiby N. Pathogenesis of cystic fibrosis. *Lancet*. 1993;341:1065-9.
22. Lee TW, Brownlee KG, Conway SP, Denton M, Littlewood JM. Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2003 Mar;2(1):29-34.
23. Krzeski A, Kapiszewska-Dzedzej D, Gorski NP, Jakubczyk I. Cystic fibrosis in rhinologic practice. *Am J Rhinol*. 2002 May-Jun;16(3):155-60.
24. Wang X, Kim J, McWilliams R, Cutting GR. Increased prevalence of chronic rhinosinusitis in carriers of a cystic fibrosis mutation. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005 Mar;131(3):237-40.
25. McShane D, Davies JC, Wodehouse T, Bush A, Geddes D, Alton EW. Normal nasal mucociliary clearance in CF children: evidence against a CFTR-related defect. *Eur Respir J*. 2004 Jul;24(1):95-100.
26. Marshall BC, Butler SM, Stoddard M, Moran AM, Liou TG, Morgan WJ. Epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes. *J Pediatr*. 2005 May;146(5):681-7.
27. Oliveira C, Oliveira G. Nutrition, cystic fibrosis and the digestive tract. *Nutr Hosp*. 2008 May;23 Suppl 2:71-86.
28. Brennan AL, Geddes DM, Gyi KM, Baker EH. Clinical importance of cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst Fibros*. 2004 Dec;3(4):209-22.
29. Alves Cde A, Aguiar RA, Alves AC, Santana MA. Diabetes mellitus in patients with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2007 Apr;33(2):213-21.
30. Schwarzenberg SJ, Thomas W, Olsen TW, Grover T, Walk D, Milla C, Moran A. Microvascular complications in cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Care*. 2007 May;30(5):1056-61. Epub 2007 Feb 23.
31. Minicucci L, Lorini R, Giannattasio A, Colombo C, Iapichino L, Reali MF, Padoan R, Calevo MG, Casciaro R, De Alessandri A, Haupt R. Liver disease as risk factor for cystic fibrosis-related diabetes development. *Acta Paediatr*. 2007 May;96(5):736-9. Epub 2007 Mar 23.
32. De Boeck K, Weren M, Proesmans M, Kerem E. Pancreatitis among patients with cystic fibrosis: correlation with pancreatic status and genotype. *Pediatrics*. 2005 Apr;115(4):e463-9.

33. Li Z, Lai HJ, Kosorok MR, Laxova A, Rock MJ, Splaingard ML, Farrell PM. Longitudinal pulmonary status of cystic fibrosis children with meconium ileus. *Pediatr Pulmonol.* 2004 Oct;38(4):277-84.
34. Dray X, Bienvenu T, Desmazes-Dufeu N, Dusser D, Marteau P, Hubert D. Distal intestinal obstruction syndrome in adults with cystic fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2004 Jun;2(6):498-503.
35. Lai HJ, Cheng Y, Cho H, Kosorok MR, Farrell PM. Association between initial disease presentation, lung disease outcomes, and survival in patients with cystic fibrosis. *Am J Epidemiol.* 2004 Mar 15;159(6):537-46.
36. Muniz AE, Bartle S, Foster R. Edema, anemia, hypoproteinemia, and acrodermatitis enteropathica: an uncommon initial presentation of cystic fibrosis. *Pediatr Emerg Care.* 2004 Feb;20(2):112-4.
37. Flora KD, Benner KG. Liver disease in cystic fibrosis. *Clin Liver Dis.* 1998 Feb;2(1):51-61.
38. Curry MP, Hegarty JE. The gallbladder and biliary tract in cystic fibrosis. *Curr Gastroenterol Rep.* 2005 Apr;7(2):147-53.
39. Lamireau T, Monnereau S, Martin S, Marcotte JE, Winnock M, Alvarez F. Epidemiology of liver disease in cystic fibrosis: a longitudinal study. *J Hepatol.* 2004 Dec;41(6):920-5.
40. Cuppens H, Cassiman JJ. CFTR mutations and polymorphisms in male infertility. *Int J Androl.* 2004 Oct;27(5):251-6.
41. Jarzabek K, Zbucka M, Pepinski W, Szamatowicz J, Domitrz J, Janica J, Wolczynski S, Szamatowicz M. Cystic fibrosis as a cause of infertility. *Reprod Biol.* 2004 Jul;4(2):119-29.
42. King SJ, Topliss DJ, Kotsimbos T, Nyulasi IB, Bailey M, Ebeling PR, Wilson JW. Reduced bone density in cystic fibrosis: DeltaF508 mutation is an independent risk factor. *Eur Respir J.* 2005 Jan;25(1):54-61.
43. Giron RM, Sanchez Molini P, Almonacid C, Jimenez I, Rodriguez Salvanes F, Garcia Vadillo A, Quintana ML, Hurtado J, Ancochea J. A study of bone mineral density in adult patients with cystic fibrosis] *Med Clin (Barc).* 2004 Jun 19;123(3):81-4.
44. Ujhelyi R, Treszl A, Vasarhelyi B, Holics K, Toth M, Arato A, Tulassay T, Tulassay Z, Szathmari M. Bone mineral density and bone acquisition in children and young adults with cystic fibrosis: a follow-up study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004 Apr;38(4):401-6.
45. Paul M. Quinton. Cystic Fibrosis: Lessons from the Sweat Gland. *Physiology*, Vol. 22, No. 3, 212-225, June 2007. 2007 Int. Union Physiol. Sci./Am. Physiol. Soc. Michael R.
46. Knowles, M.D., Peter R. Durie, M.D. What Is Cystic Fibrosis?. *NEJM Editorial.* Volume 347:439-442, August 8, 2002, Number 6.
47. Groman JD, Karczeski B, Sheridan M, Robinson TE, Fallin MD, Cutting GR. Phenotypic and genetic characterization of patients with features of "nonclassic" forms of cystic fibrosis. *J Pediatr.* 2005 May;146(5):675-80.
48. Morgan MA, Driscoll DA, Mennuti MT, Schulkin J. Practice patterns of obstetrician-gynecologists regarding preconception and prenatal screening for cystic fibrosis. *Genet Med.* 2004 Sep-Oct;6(5):450-5.
49. Wagener JS, Sontag MK, Sagel SD, Accurso FJ. Update on newborn screening for cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2004 Nov;10(6):500-4.
50. Kleven DT, McCudden CR, Willis MS. Cystic fibrosis: newborn screening in America. *MLO Med Lab Obs.* 2008 Jul;40(7):16-8, 22, 24-7.
51. Chernick CV. Test for the concentration of electrolytes in cystic fibrosis of the pancreas utilizing pilocarpine by iontophoresis, by Lewis E. Gibson and Robert E. Cooke, *Pediatrics*;1959;24:545-549. *Pediatrics.* 1998 Jul;102(1 Pt 2):230-1.
52. Geller DE, Kaplowitz H, Light MJ, Colin AA. Allergic bronchopulmonary

- aspergillosis in cystic fibrosis. *Chest* 1999;116:639-646.
53. Lankisch PG. Secretin test or secretin-CCK test, gold standard on pancreatic function testing. IN: Gyr KE, Singer MV, Sarles H. *Pancreatitis, concepts and classifications*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1984; 247-59.
 54. Alves Cde A, Aguiar RA, Alves AC, Santana MA. Diabetes mellitus in patients with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2007 Apr;33(2):213-21.
 55. Hollander FM, De Roos NM, De Vries JH, Van Berkhout FT. Assessment of nutritional status in adult patients with cystic fibrosis: whole-body bioimpedance vs body mass index, skinfolds, and leg-to-leg bioimpedance. *J Am Diet Assoc*. 2005 Apr;105(4):549-55.
 56. Murphy TD, Anbar RD, Lester LA, Nasr SZ, Nickerson B, VanDevanter DR, Colin AA. Treatment with tobramycin solution for inhalation reduces hospitalizations in young CF subjects with mild lung disease. *Pediatr Pulmonol*. 2004 Oct;38(4):314-20.
 57. Cheer SM, Waugh J, Noble S. Inhaled tobramycin (TOBI): a review of its use in the management of *Pseudomonas aeruginosa* infections in patients with cystic fibrosis. *Drugs*. 2003;63(22):2501-20.
 58. Hodson ME, Gallagher CG. New clinical evidence from the European tobramycin trial in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2002 Dec;1(Suppl 2):199-202.
 59. Westerman EM, Le Brun PP, Touw DJ, Frijlink HW, Heijerman HG. Effect of nebulized colistin sulphate and colistin sulphomethate on lung function in patients with cystic fibrosis: a pilot study. *J Cyst Fibros*. 2004 Mar;3(1):23-8.
 60. Balfour-Lynn IM, Lees B, Hall P, Phillips G, Khan M, Flather M, Elborn JS; CF WISE (Withdrawal of Inhaled Steroids Evaluation) Investigators. Multicenter randomized controlled trial of withdrawal of inhaled corticosteroids in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Jun 15;173(12):1356-62. Epub 2006 Mar 23.
 61. 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.
 62. Amsden GW. Anti-inflammatory effects of macrolides—an underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions? *J Antimicrob Chemother*. 2005 Jan;55(1):10-21.
 63. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, Burns JL, Quittner AL, Cibene DA, Coquilllette S, Fieberg AY, Accurso FJ, Campbell PW 3rd; Macrolide Study Group. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003 Oct 1;290(13):1749-56.
 64. Lisa Saiman,^{1*} Yunhua Chen,¹ Pablo San Gabriel,¹ and Charles Knirsch². Synergistic Activities of Macrolide Antibiotics against *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, and *Alcaligenes xylosoxidans* Isolated from Patients with Cystic Fibrosis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2002 April; 46(4): 1105–1107
 65. Michael W. Konstan, Dornase Alfa and Progression of Lung Disease in Cystic Fibrosis, *Pediatric Pulmonology* 43:S24–S28 (2008)
 66. Gary I. McPhail, MD, James D. Acton, MD, Matthew C. Fenchel, MS, Raouf S. Amin, MD, and Michael Seid, PhD, Improvements in lung function outcomes in children with cystic fibrosis are associated with better nutrition, fewer chronic *pseudomonas aeruginosa* infections, and dornase alfa use, *Pediatr Pulmonol*. 2008; 43:s24–s28.
 67. Konstan MW. Pulmozyme slows the progression of cf lung disease. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43: S24-S28.
 68. Riethmueller J, Vonthein R, Borth-Bruhns T, Grassmé H, Eyrieh M, Schilbach K, Stern M, Gulbins E. DNA Quantification and Fragmentation in Sputum after Inhalation of Recombinant Human Deoxyribonuclease. *Cell Physiol*

- Biochem. 2008;22(1-4):347-352.
Epub 2008 Jul 25.
69. Hodson ME, McKenzie S, Harms HK, Koch C, Mastella G, Navarro J, Strandvik B; Investigators of the Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. Dornase alfa in the treatment of cystic fibrosis in Europe: a report from the Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2003 Nov;36(5):427-32.
 70. McKenzie SG, Chowdhury S, Strandvik B, Hodson ME; Investigators of the Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. Dornase alfa is well tolerated: data from the epidemiologic registry of cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2007 Oct;42(10):928-37.
 71. Robinson TE, Goris ML, Zhu HJ, Chen X, Bhise P, Sheikh F, Moss RB. Dornase alfa reduces air trapping in children with mild cystic fibrosis lung disease: a quantitative analysis. *Chest.* 2005 Oct;128(4):2327-35.
 72. Omer Erdeve, Nurdan Uras, Begum Atasay, and Saadet Arsan. Efficacy and Safety of Nebulized Recombinant Human DNase as Rescue Treatment for Persistent Atelectasis in Newborns: Case-series. *Croat Med J.* 2007 April; 48(2): 234–239.
 73. Ranjan Suri, Christopher Metcalfe, Colin Wallis, and Andrew Bush. Predicting Response to rhDNase and Hypertonic Saline in Children With Cystic Fibrosis. *Pediatric Pulmonology* 37:305–310 (2004)
 74. van der Giessen LJ, Gosselink R, Hop WC, Tiddens HA. Recombinant human DNase nebulisation in children with cystic fibrosis: before bedtime or after waking up? *Eur Respir J.* 2007 Oct;30(4):763-8. Epub 2007 Jun 27.
 75. van der Giessen LJ, de Jongste JC, Gosselink R, Hop WC, Tiddens HA. RhDNase before airway clearance therapy improves airway patency in children with CF. *Pediatr Pulmonol.* 2007 Jul;42(7):624-3
 76. Paul K, Rietschel E, Ballmann M, Griese M, Worlitzsch D et al. Effect of treatment with dornase alpha on airway inflammation in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med,* Vol 169. pp 719-725,2004.
 77. Sanders NN, Franckx H, De Boeck K, Haustraete J, De Smedt SC, Demeester J. Role of magnesium in the failure of rhDNase therapy in patients with cystic fibrosis. *Thorax.* 2006 Nov;61(11):962-8.
 78. Elkins MR, Robinson M, Rose BR, Harbour C, Moriarty CP, Marks GB, Belousova EG, Xuan W, Bye PT; National Hypertonic Saline in Cystic Fibrosis (NHSCF) Study Group. A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 2006 Jan 19;354(3):229-40.
 79. Donaldson SH, Bennett WD, Zeman KL, Knowles MR, Tarran R, Boucher RC. Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. *N Engl J Med.* 2006 Jan 19;354(3):241-50.
 80. Wark PA, McDonald V, Jones AP. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jul 20;(3):CD001506.
 81. van Hoorn JH, Hendriks JJ, Dompeling E, Jobsis Q. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in asthma and cystic fibrosis *Ned Tijdschr Geneesk.* 2005 Mar 12;149(11):594-7.
 82. G. Mastella, M. Rainisio, H.K. Harms, M.E. Hodson, C. Koch, J. Navarro, B. Strandvik and S.G. McKenzie Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis *Eur Respir J.* 2001 May;17(5):1052-3.
 83. Balfour-Lynn, IM (2008). Newborn screening for CF: evidence for benefit. *Arch Dis Child,*93(1),7-10.
 84. I Stallings, V.A., Stark, I.J., Robinson, E.K. Feranchak, A.P. & Quinton, H. (2008) Evidence based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with CF and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J Am Diet Assoc,*108(5), 832-839.
 85. Colombo, C., Constantini, D., et al.(2007). Benefits of breastfeeding in cystic fibrosis: a single-centre

- follow-up survey. *Acta Paediatrica*, 96, 1228-1232.
86. Aris RM, Lester GE, Caminiti M, Blackwood AD, Hensler M, Lark RK, Hecker TM, Renner JB, Guillen U, Brown SA, Neuringer IP, Chalermkulrat W, Ontjes DA. Efficacy of alendronate in adults with cystic fibrosis with low bone density. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Jan 1;169(1):77-82.
87. Papaioannou A, Kennedy CC, Freitag A, Ioannidis G, O'Neill J, Webber C, Pui M, Berthiaume Y, Rabin HR, Paterson N, Jeanneret A, Matouk E, Villeneuve J, Nixon M, Adachi JD. Alendronate once weekly for the prevention and treatment of bone in Canadian adult cystic fibrosis patients (CFOS trial). *Chest*. 2008 Oct;134(4):794-800.
88. Sawyer SM, Farrant B, Cerritelli B, Wilson J. A survey of sexual and
92. Mallory GB, Spray YL. Paediatric lung transplantation. *Eur Respir J*. 2004 Nov; 24(5):839-45.
- reproductive health in men with cystic fibrosis: new challenges for adolescent and adult services. *Thorax*. 2005 Apr;60(4):326-30.
89. Barak A, Dulitzki M, Efrati O, Augarten A, Szeinberg A, Reichert N, Modan D, Weiss B, Miller M, Katzanelson D, Yahav Y. Pregnancies and outcome in women with cystic fibrosis. *Isr Med Assoc J*. 2005 Feb;7(2):95-8.
90. Rosenbluth DB, Wilson K, Ferkol T, Schuster DP. Lung function decline in cystic fibrosis patients and timing for lung transplantation referral. *Chest*. 2004 Aug; 126(2): 412-9.
91. Gottlieb J, Welte T, Hoper MM, Struber M, Niedermeyer J. Lung transplantation. Possibilities and limitations. *Internist (berl)*. 2004 Nov; 45(11):1246-59.
93. Woo MS. An overview of paediatric lung transplantation. *Paediatr Respir Rev*. 2004 Sep, 5(3): 249-54.