

Fibrosis quística del adulto

L. Carrasco Hernández, C. Oliveira Fuster, I. Delgado Pecellín, E. Quintana Gallego

INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad genética grave con patrón de herencia autosómica recesiva más frecuente en la población caucásica. Está causada por mutaciones en el gen que codifica la proteína CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) y tiene como consecuencia la alteración en el transporte de iones, fundamentalmente de cloro, en las células epiteliales, lo que conlleva a una producción de secreciones anormalmente espesas y viscosas en los diferentes órganos afectados⁽¹⁾. Los pacientes con FQ presentan afectación multisistémica entre la que se incluye el deterioro de la función pulmonar, infecciones de repetición (pulmonares y de vías respiratorias altas), malabsorción por insuficiencia pancreática exocrina, pérdida de sal en el sudor, afectación hepatobiliar obstructiva e infertilidad masculina. Se ha producido un incremento muy significativo en la supervivencia y en la calidad de vida de los pacientes con FQ, siendo actualmente la mediana de supervivencia de más de 50 años⁽²⁾. Esto ha sido motivado por el tratamiento integral en unidades de FQ, la implantación generalizada del cribado neonatal y al desarrollo de terapias específicas para el control de la inflamación-infección, y las mejoras en el trasplante pulmonar y hepático^(3,4). En los últimos 10 años, el desarrollo de fármacos potenciadores y correctores de CFTR ha supuesto que la FQ haya entrado claramente en una nueva era de medicina personalizada que se dirige al tratamiento del defecto básico subyacente.

ETIOPATOGENIA

La causa de la FQ es la alteración de un único gen localizado en el brazo largo del cromosoma 7 (7q31.2), que se transmite según un patrón mendeliano autosómico recesivo. Este gen codifica la proteína CFTR que es una glucoproteína localizada en la membrana apical de las células epiteliales y funciona como un canal de cloro regulado por AMP cíclico⁽⁵⁾. La alteración del canal CFTR afecta principalmente al transporte de cloro y bicarbonato, y como consecuencia se produce un transporte anormal de electrolitos y agua a través de la membrana apical de los epitelios afectados (se bloquea la absorción de cloro y aumenta la reabsorción de sodio, incrementando pasivamente la reabsorción de agua). A nivel de los conductos excretores de las glándulas sudoríparas, da lugar a una elevación de los electrolitos en el sudor, uno de los signos bioquímicos que contribuyen al diagnóstico. También se produce obstrucción en los conductos pancreáticos, de glándulas salivares, epidídimo e intestino, lo que le da su carácter multisistémico⁽⁶⁾. En el pulmón, lleva a la deshidratación de la capa de líquido de superficie de la vía aérea y a la alteración del aclaramiento mucociliar. Estos problemas secretorios son una característica fundamental de la enfermedad, ya que los tapones mucosos y la dilatación de los ductos y túbulos de las glándulas submucosas están presentes incluso en neonatos. La proteína CFTR conduce también bicarbonato e interacciona con otros canales iónicos, principalmente el canal epitelial de

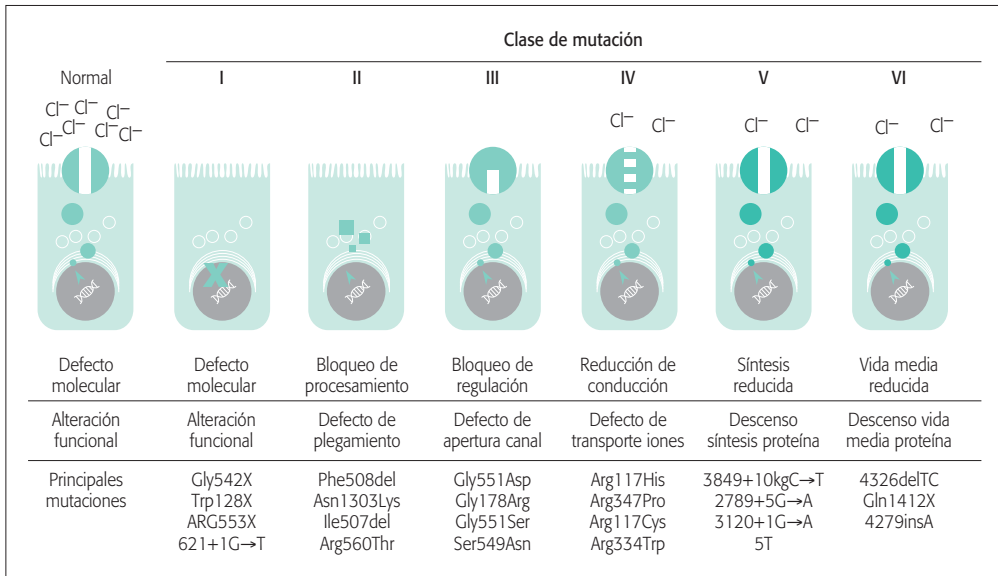


Figura 1. Tipos de mutaciones de la fibrosis quística.

sodio (ENaC), y con vías celulares relacionadas con la inflamación. Su alteración da lugar a cambios en el pH de la capa de líquido de superficie de la vía aérea, de gran importancia en la defensa antibacteriana y en la alteración en la inmunidad innata⁽⁷⁾.

GENÉTICA

La identificación del gen *CFTR*, en 1989, sentó las bases para dilucidar la patogénesis molecular y celular de la FQ. En la población caucásica, la primera mutación descrita, y la más frecuente, es la F508del (Phe508del) donde existe una delección de fenilalanina en el dominio de unión a nucleótidos (NBD)-1, lo que provoca una alteración del plegamiento, el tráfico y la estabilidad de la proteína, y está presente en al menos un alelo en el 70-90% de los pacientes con FQ. Hoy en día se han descrito unas 2.200 mutaciones distintas en el gen *CFTR* que se asocian a diferentes formas fenotípicas o de expresión de la enfermedad⁽⁸⁾. Las mutaciones se agrupan en 6 categorías o clases dependiendo del efecto que tienen en la funcionalidad de la proteína (Fig. 1). Esta disfunción del CFTR va desde la síntesis defectuosa de la proteína, la falta de plegamiento, la alteración de la apertura del canal o la conductancia hasta un número reducido de canales en la membrana plasmática luminal. El proyecto CFTR2 (www.cftr2.org) es un sitio web que proporciona

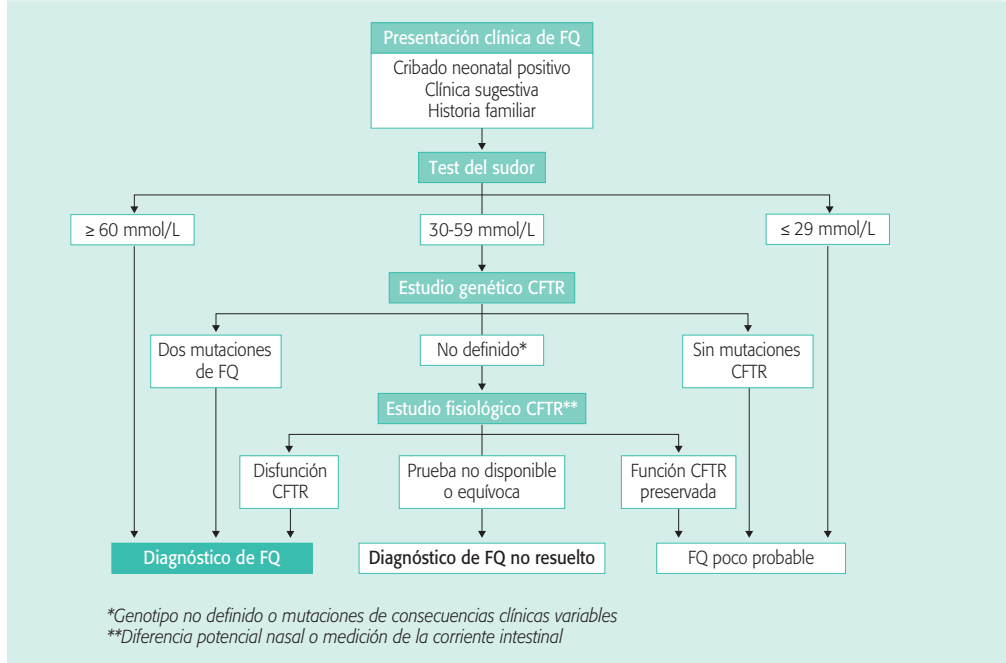
información sobre las variantes específicas, dando información sobre si la variante o la combinación de variantes causa FQ.

EPIDEMIOLOGÍA

Los estudios epidemiológicos muestran importantes diferencias en la frecuencia de la enfermedad, dependiendo de la población analizada. Se estima que afecta aproximadamente a 1 de cada 4.500-6.000 nacidos vivos entre los caucásicos⁽⁹⁾. Se estima, así mismo, una frecuencia de portadores sanos de 1/20-37 individuos. En España, gracias a la implantación de los programas de cribado neonatal en las distintas comunidades, se está reconociendo una incidencia inferior a la estimada con anterioridad. La prevalencia media en Europa es de 0,80 casos cada 10.000 habitantes⁽¹⁰⁾. Aunque la incidencia está disminuyendo, en gran medida gracias a la implantación de programas de cribado neonatal, los datos de los registros sugieren que la prevalencia está aumentando debido a las mejoras en el diagnóstico y la supervivencia. Actualmente, en los países desarrollados la FQ es una enfermedad más frecuente en los adultos que en los niños. Por ello, los pacientes con FQ adultos representan la mitad de los enfermos y uno de los objetivos de la atención en salud es dar la atención que se adapte a la edad de la persona, haciéndose necesaria la creación de progra-

TABLA 1. Criterios diagnósticos de fibrosis quística según la *Cystic Fibrosis Foundation*⁽¹¹⁾.

| Criterios clínicos | Alteración del CFTR |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Características fenotípicas consistentes: <ul style="list-style-type: none"> – Enfermedad sinusal o respiratoria crónica – Anormalidades gastrointestinales, endocrinas o nutricionales características – Síndrome pierde-sal – Azoospermia obstructiva • Historia familiar de fibrosis quística (hermano o primo) • Cribado neonatal positivo | <ul style="list-style-type: none"> • Concentración de cloro en el sudor > 60 mmol/L en dos ocasiones • Detección de dos mutaciones de fibrosis quística en diferentes alelos • Alteración de la diferencia de potencial nasal |



mas de transición a las unidades multidisciplinarias de adultos para que sean atendidos de forma específica.

DIAGNÓSTICO

Los criterios diagnósticos se basan en la presencia de una o más características fenotípicas de enfermedad asociados a la positividad de una o más pruebas que evidencien la disfunción de la proteína CFTR⁽¹¹⁾ (Tabla 1). En pacientes mayores con un diagnóstico tardío, el espectro de presentación clínica puede ser muy variable.

Cribado neonatal

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. Es una estrategia de salud pública rentable y tiene un efecto positivo sobre los resultados clínicos a corto y largo plazo. 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; además, previene la pérdida de diagnósticos así como el retraso de los mismos⁽¹²⁾. Además, los nuevos tratamientos dirigidos a corregir la alteración de la proteína hacen aún más importante el diagnóstico precoz.

El método de cribado utilizado depende del área geográfica⁽¹³⁾, la raza y la disponibilidad económica. Se ha utilizado la prueba de tripsina inmunorreactiva (TIR) combinada con análisis de mutaciones de ADN, prueba

de doble TIR y prueba de proteína asociada a pancreatitis (PAP)⁽¹⁴⁾. En nuestro país se han definido diferentes estrategias en las distintas comunidades autónomas: TIR/ADN/TIR, TIR/TIR/ADN o bien TIR/TIR/sudor^(13,15). El análisis de ADN mejora el valor predictivo positivo, pero aumenta el número de diagnósticos no concluyentes. El estudio se inicia con la determinación de TIR mediante inmunofluorescencia a tiempo retardado en una muestra de sangre en papel de filtro tomada a los 2-3 días de vida. Las muestras de sangre se obtienen de la prueba del talón. La prueba del sudor debe realizarse como una prueba para confirmar el diagnóstico.

Algunos de los recién nacidos examinados pueden clasificarse como "cribado FQ positivo", "diagnóstico no concluyente" o "CFTR síndrome metabólico" cuando el diagnóstico no puede ser confirmado ni excluido. La evaluación y el seguimiento debe hacerse en centros especializados, ya que una proporción de ellos serán diagnosticados de FQ en el futuro^(16,17). El estudio de los portadores podría condicionar una disminución de la prevalencia de nacimientos de sujetos con FQ.

Diagnósticos alternativos o no resueltos. Trastornos relacionados con el CFTR

Un avance importante desde la publicación de los últimos criterios de consenso sobre el diagnóstico de la FQ es una mejor definición de los trastornos relacionados con el CFTR (*CF related disorders*). Esta se define como una entidad clínica asociada a la disfunción del CFTR, que no cumple los criterios diagnósticos de la FQ. Se ha atribuido especialmente a entidades clínicas como la ausencia bilateral congénita de los conductos deferentes, la pancreatitis recurrente y las bronquiectasias diseminadas. Tradicionalmente se ha diagnosticado en adultos. Este síndrome de disfunción relacionada con el CFTR debe siempre ser seguido en unidades de FQ⁽¹¹⁾.

AFECTACIÓN RESPIRATORIA: INFECCIONES Y COMPLICACIONES PULMONARES

La importante morbimortalidad de la FQ está condicionada fundamentalmente por la afectación pulmonar y sus complicaciones, así como por la malabsorción, que 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 la

vía aérea. Las secreciones obstruyen las vías aéreas y alteran la eliminación de microorganismos potencialmente patógenos (MPP), favoreciendo la infección bronquial crónica. Esta relación infección-inflamación se asocia a un daño progresivo con inflamación neutrofílica, desarrollo de bronquiectasias, neumopatía crónica progresiva con destrucción del parénquima pulmonar, deterioro de la función pulmonar e insuficiencia respiratoria⁽¹⁸⁾.

En las fases iniciales de la enfermedad es característica la presencia, en los cultivos de esputo, de *Haemophilus influenzae* y de *Staphylococcus aureus* sensible a meticilina (MSSA). Estos microorganismos pueden erradicarse, aunque en el caso de MSSA es posible que se establezca una infección crónica. Posteriormente, la mayoría de los pacientes presentan *Pseudomonas aeruginosa* (PA) hasta un 80% en mayores de 18 años⁽¹⁹⁾. Un estudio multicéntrico español ha objetivado infección bronquial crónica por PA en el 46% de los pacientes⁽²⁰⁾. Sin embargo, en los últimos años se ha observado una disminución de la prevalencia de PA, aunque las cepas multirresistentes han permanecido constantes. Esto se debe, con mucha probabilidad, a la implementación de estrategias de erradicación precoz de la primoinfección.

En la actualidad cobran importancia otros patógenos emergentes como *Burkholderia cepacia complex* (BCC), *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA), *Pandorea* spp. y *Ralstonia* spp., entre otros⁽²¹⁾. Esto es debido fundamentalmente a la mayor supervivencia de los pacientes, a la administración de antibióticos y a la mejora de los métodos de identificación de los MPP. Un estudio que compara la prevalencia de los distintos microorganismos entre 2006 y 2012 observa que ha disminuido la de PA y BCC, mientras que ha aumentado la de MRSA y la de micobacterias no tuberculosas. También se observa un aumento de la colonización-infección por hongos⁽²¹⁾.

Definiciones de infección bronquial

Actualmente, se diferencian tres conceptos en relación con la infección bronquial de los pacientes con FQ:

- 1) **Infección inicial o primoinfección:** un primer cultivo positivo para un MPP. Los cultivos negativos después del primer cultivo pueden indicar una infección inicial abortada o críptica o la erradicación tras el tratamiento antimicrobiano. Se considera erradicación de un deter-

minado microorganismo la ausencia de cultivos positivos del mismo en al menos tres esputos separados entre ellos como mínimo un mes y durante un período de 6 meses. 2) **Infección intermitente:** se producen resultados intermitentemente positivos y negativos en cultivos consecutivos después de una infección inicial. 3) **Infección crónica:** cultivos positivos persistentes sin signos clínicos nuevos de infección y con respuesta inflamatoria. Suelen aparecer colonias mucosas con diversidad de morfotipos. Para su definición se exige > 50% de cultivos positivos en los 12 meses previos⁽²²⁾.

Las exacerbaciones, en la infección crónica, suelen coincidir con aumentos de la carga bacteriana o variaciones antigénicas.

Complicaciones pulmonares

Neumotórax

Únicamente el 3,4% de los pacientes padecerán esta complicación en su vida, aunque existe un alto porcentaje de recurrencia. El manejo del neumotórax dependerá de los síntomas y de su cuantía. Pueden requerir oxígeno y observación, aspiración simple o drenaje de pequeño calibre, colocación de tubo de drenaje torácico o pleurodesis quirúrgica por toracoscopia en casos de no resolución o recidiva. La pleurodesis mecánica extensa o la instilación de sustancias esclerosantes intentarán evitarse para disminuir los riesgos en una futura cirugía del trasplante pulmonar⁽²³⁾.

Hemoptisis

La hemoptisis es una complicación frecuente en la FQ. El sangrado, por lo general, es escaso o moderado. Aproximadamente el 4,1% de todos los pacientes con FQ sufrirán una hemoptisis amenazante durante su vida. Los episodios suelen coincidir con una exacerbación infecciosa y su tratamiento con antibióticos suele controlar el sangrado. La fisioterapia debe interrumpirse y se administrará un antitusígeno. Se evitará la inhalación de DNasa y suero salino hipertónico; tampoco se recomienda el apoyo ventilatorio no invasivo, aunque la hemoptisis sea escasa o moderada. Si tienen tratamiento antiinflamatorio no esteroideo deberá interrumpirse, ya que interfiere en la función plaquetaria. Se recomienda la realización de angio-TC para localizar las arterias bronquiales aberrantes o anómalas. La embolización de las arterias bronquiales es el tratamiento de elección en la hemoptisis amenazante,

en pacientes clínicamente inestables o en aquellos con sintomatología recurrente que interfiera su vida normal o sus tratamientos inhalados o de fisioterapia⁽²³⁾.

Atelectasia

Las atelectasias lobares son frecuentes de la FQ y se han descrito en el 4-11% de los pacientes. Se localizan con más frecuencia en los lóbulos superiores. Pueden ser asintomáticas y presentarse como hallazgo casual en una radiografía de tórax. Se producen por taponamiento de secreciones espesas o como complicación de una ABPA. El tratamiento consiste en antibioterapia endovenosa agresiva, aumento de la fisioterapia respiratoria dirigida al lóbulo afecto, corticosteroides sistémicos, broncodilatadores inhalados, DNasa y suero salino hipertónico nebulizados, así como técnicas de distensión de vías aéreas con presión positiva.

Aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA)

La ABPA es una reacción de hipersensibilidad a antígenos específicos de *Aspergillus fumigatus* mediada por IgE e IgG. Puede causar un rápido deterioro de la función pulmonar. 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. Actualmente se aceptan los criterios diagnósticos de la Fundación Americana de FQ⁽²⁴⁾. Su diagnóstico y tratamiento precoz son importantes para prevenir el daño pulmonar irreversible. Cualquier deterioro clínico o funcional inexplicable debe ser evaluado para descartarla. 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 el voriconazol. En los casos de corticodependencia y con el objetivo de ahorrar corticoides orales, se puede utilizar terapia biológica para el asma⁽²⁴⁾ y la anfotericina B nebulizada.

Insuficiencia respiratoria crónica

Su tratamiento debe dirigirse contra los factores patogénicos desencadenantes. Por ello, debe intensificarse el tratamiento habitual y administrar oxígeno con los mismos criterios que en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. La ventilación no invasiva 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 ventilación no invasiva más adecuada en FQ es la ventilación con presión de soporte.

AFECTACIÓN EXTRAPULMONAR

Patología nasosinusal

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.

Afectación de 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.

Afectación pancreática y digestiva

La insuficiencia pancreática exocrina (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. Otras alteraciones son: íleo meconial, 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, síndrome de obstrucción intestinal distal y la colopatía fibrosante⁽²⁵⁾. 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 endocrinometabólica

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. Esta diabetes 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 la prueba de sobrecarga oral de la glucosa. El diagnóstico de la diabetes relacionada con la FQ puede hacerse de acuerdo con los criterios de la asociación americana de diabetes y deben ser tratados con terapia insulínica⁽²⁶⁾.

Afectación ósea

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 y 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 con FQ mayores de 18 años (si es normal habría que repetirla a los 5 años) con el fin de iniciar prevención y tratamiento lo antes posible⁽²⁷⁾.

Afectación renal

La afectación real de la FQ es otro efecto extrapulmonar conocido⁽²⁸⁾. Los pacientes con FQ están expuestos a factores potencialmente nefrotóxicos como la infección-inflamación aguda y crónica, los fármacos y la diabetes. Pueden sufrir una enfermedad renal aguda y desarrollar enfermedad renal crónica por la exposición a múltiples agentes potencialmente nefrotóxicos, como los aminoglucósidos y otros fármacos incluyendo inmunosupresores en trasplantados.

Infertilidad y embarazo

Más del 95% de los varones con FQ no son fértiles debido a alteraciones en el transporte de esperma, aunque la espermatogénesis no está afectada. Técnicas de microcirugía como la aspiración espermática epididimaria y la inyección espermática intracitoplásmica pueden permitir ser padres biológicos a los hombres afectados. Las mujeres son fértiles, aunque algunas pacientes con enfermedad avanzada pueden sufrir anovulación secundaria, generalmente debido a malnutrición. Tanto en las series pequeñas como en los estudios más grandes de cohortes no parece que el embarazo impacte de forma negativa a largo plazo en las mujeres con FQ con afectación pulmonar leve-mo-

derada ($FEV_1 > 60\%$), aunque durante la gestación hay un aumento de las consultas relacionadas con la enfermedad.

Neoplasias

Se ha descrito un aumento de las neoplasias gastrointestinales en los pacientes con FQ con respecto a la población general. El aumento del riesgo se ha detectado tanto para los cánceres de intestino delgado, tracto biliar y colon como de esófago/estómago. Entre los factores de riesgo asociados al desarrollo del cáncer gastrointestinal se incluyen el síndrome de obstrucción intestinal distal y ser homocigoto para la mutación Phe508del. Recientemente se recomienda la colonoscopia de rutina a los pacientes a partir de los 40 años. Por otro lado, estudios recientes han sugerido un mayor riesgo de cánceres testiculares y de tiroides, así como de leucemia linfóide. Dada la localización de estas neoplasias, se ha planteado el posible papel de la radiación iatrogénica como un factor contribuyente⁽²⁹⁾.

TRATAMIENTOS

El tratamiento de los pacientes con FQ debe ser realizado en unidades especializadas por un equipo multidisciplinario que incluya neumólogos, especialistas en endocrinología y nutrición, gastroenterólogos, rehabilitadores, fisioterapeutas y psicólogos. Actualmente se está asistiendo a un gran cambio en el manejo de la FQ, pasando de un tratamiento sintomático al inicio de estrategias terapéuticas dirigidas a restaurar la función de la proteína CFTR. En este apartado nos centraremos en los tratamientos desde el punto de vista respiratorio, aunque hay que tener en cuenta que es imprescindible el adecuado control nutricional, la suplementación con enzimas pancreáticas, así como las vitaminas liposolubles en los casos de insuficiencia pancreática exocrina.

Tratamiento para mejorar el aclaramiento mucociliar

Mucolíticos

La dornasa alfa, por vía nebulizada, disminuye la viscosidad del moco y facilita su eliminación. Reduce las reagudizaciones respiratorias y mejora el FEV_1 . Actualmente se recomienda en pacientes mayores de 6 años, con $FEV_1 \geq 40\%$, con esputo particularmente viscoso y dificultad para su eliminación⁽¹⁷⁾.

Agentes osmóticos

Las vías respiratorias en la FQ están deshidratadas y el aumento de líquido en la superficie de las vías respiratorias puede lograrse con agentes osmóticos. El mecanismo de acción difiere del de dornasa alfa y ambos enfoques son complementarios. La solución salina hipertónica y el manitol están disponibles como agentes inhalados en Europa. Se ha demostrado que la solución salina hipertónica (7%) reduce las exacerbaciones pulmonares y mejora la función pulmonar. La solución salina hipertónica se utiliza actualmente en muchos pacientes con enfermedad pulmonar de moderada a grave. El manitol se ha introducido más recientemente y mejora la función pulmonar. El manitol está disponible en forma de polvo seco, lo que reduce el tiempo de tratamiento. Ambos agentes actúan como irritantes y requieren un tratamiento previo con un broncodilatador y una prueba inicial de tolerabilidad⁽¹⁷⁾.

Tratamiento de la inflamación

La azitromicina modula la producción de citocinas e indirectamente interviene en la formación de biofilms. Se indica en los casos de cultivos persistentes positivos a PA o por otros microorganismos con control clínico inadecuado a pesar de un tratamiento adecuado. Se debe administrar 3 veces por semana, a la dosis habitual, vigilando la función hepática y la existencia de micobacterias no tuberculosas. Los corticoides inhalados solo deben usarse cuando hay hiperreactividad bronquial, y los orales en la aspergilosis pulmonar alérgica, broncoespasmo grave intratable, enfermedad grave de la pequeña vía aérea y enfermedad terminal.

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 torácicas que pueden desarrollar.

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 broncodilatador y antes de administrar antibióticos inhalados. Incluye varias técnicas que pueden combinarse, sin

TABLA 2. Antibióticos inhalados.

| Antibiótico | Posología | Sistema de inhalación |
|--|---|--|
| Amikacina solución para inhalación | 560 mg 1 vez/día, 28 días de tratamiento seguidos de 28 de descanso | Sistema de nebulización e-Flow® |
| Aztreonam lisina, solución para inhalación | 75 mg 3 veces/día, 28 días de tratamiento seguidos de 28 de descanso | Sistema de nebulización e-Flow® (Altera) |
| Colistimetato, polvo seco para inhalación | 1.662.500 U (125 mg colistimetato) 2 veces/día, tratamiento continuo | Inhalador Turbospin® |
| Colistimetato solución para inhalación | 2 millones UI (1 millón UI = 80 mg colistimetato) 2 veces/día, tratamiento continuo | Sistema de nebulización e-Flow®, Pari LC plus® |
| Levofloxacino solución para inhalación | 240 mg 2 veces/día, 28 días de tratamiento seguidos de 28 de descanso | Sistema de nebulización e-Flow® (Zirela) |
| Tobramicina, polvo seco para inhalación | 112 mg 2 veces/día, 28 días de tratamiento seguidos de 28 de descanso | Inhalador T-326 |
| Tobramicina, solución para inhalación | 300 mg / 4 o 5 mL 2 veces/día, 28 días de tratamiento seguidos de 28 de descanso | Sistema de nebulización e-Flow®, Pari LC plus® |

existir suficiente evidencia acerca de cuál es la más efectiva. Se recomienda individualizarlas para facilitar el cumplimiento.

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. 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.

Tratamiento de la infección

Prevención de la infección

Hay que instruir a la familia y al paciente sobre la importancia de la higiene de manos en el entorno familiar. En la consulta se aconseja minimizar el tiempo de espera y usar mascarilla. Para evitar la transmisión por gotas, las guías establecen 2 metros de distancia mínima entre pacientes. Actualmente es unánime la recomendación de una segregación universal a todos estos pacientes. Son recomendables las vacunas reglamentarias del calendario vacunal, incluida la de la gripe (en mayores de 6 meses) y la antineumocócica.

Tratamiento de la infección bronquial

El tratamiento erradicador debe iniciarse tras la primera detección de PA. De los protocolos de erradicación publicados ninguno ha demostrado superioridad. La administración prolongada de antibióticos ha demostrado eficacia en la infección crónica por PA. La vía de elección es la inhalada. En la tabla 2 detallamos los antibióticos específicos para inhalación de los que disponemos. La antibioterapia inhalada puede administrarse continua o intermitente (periodos *on-off* de 28 días). La constatación de que la mayoría de los beneficios conseguidos durante el tratamiento disminuyen durante los periodos de descanso ha llevado a plantear otras pautas, entre ellas antibióticos inhalados de manera continua, alternándolos/rotándolos, o incluso acortando el tratamiento (por ejemplo, ciclos *on-off* de 14 días)⁽²²⁾.

Tratamiento de las agudizaciones

Las exacerbaciones aumentan la mortalidad y se asocian con un deterioro respiratorio y de la calidad de vida. A pesar de su importancia, no existe una definición consensuada de exacerbación. El tratamiento antibiótico empírico debe iniciarse en base al cultivo previo, si existe, aunque la respuesta *in vitro* no siempre se correlaciona adecuadamente con la respuesta clínica. Para mejorar el rendimiento, la toma de la muestra debe realizarse antes de iniciar el tratamiento. En la tabla 3 aparecen las diferentes posibilidades terapéuticas

TABLA 3. Tratamiento antibiótico según gravedad y microorganismo responsable.

| Situación clínica | Tratamiento | Comentarios |
|--|---|---|
| Infección crónica por <i>H. influenzae</i> | | |
| Clinica 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 i.v. 10-21 días o Ceftriaxona 2 g/24 h i.v. 10-21 días | |
| Infección crónica por <i>S. aureus</i> | | |
| Clinica 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 i.v. 10-21 días | |
| Infección crónica por MRSA | | |
| Clinica estable | Rifampicina oral + Ácido fusídico oral 15-20 mg/kg/día (máx. 0,6 g/día) 2 veces al día o Rifampicina oral + Clindamicina oral 15-20 mg/kg/día (máx. 0,6 g/día) 2 veces al día o Linezolid 600 mg/12 h oral ¹ | Prolongada, depende del control de la infección (mantener esputo mucoso) |
| Exacerbación | <i>Exacerbación leve:</i> Rifampicina oral + Ácido fusídico oral 15-20 mg/kg/día (máx. 0,6 g/día) 2 veces al día 10-21 días o Rifampicina oral + Clindamicina oral 15-20 mg/kg/día (máx. 0,6 g/día) 2 veces al día 10-21 días o Linezolid 600 mg/12 h oral 10-21 días <i>Exacerbación grave:</i> Vancomicina 1 g/12 h i.v. 10-21 días o Teicoplanina 400 mg/12 h inicial seguida de 400 mg/24 h i.v. 10-21 días o Linezolid 600 mg/12 h i.v. 10-21 días | |
| Primer cultivo positivo por <i>B. cepacia</i> | | |
| Sin clínica | Tres de los siguientes durante 21 días: Ceftazidima i.v. 50-70 mg/kg/8 h (máx. 12 g/día) Meropenem i.v. 120 mg/kg/día 3 veces al día (máx. 6 g/día) Tobramicina i.v. 5-10 mg/kg/día 1-3 veces al día (máx. 0,48 g/día) Aztreonam i.v. 150-250 mg/kg/día 3 veces al día (máx. 8 g/día) Ticarilina/clavulánico i.v. 200-300/6-10 mg/kg/día 4-6 veces al día (máx. ticarilina 16 g/día) Piperacilina/tazobactam i.v. 200-240/25-30 mg/kg/día 3-4 veces al día (máx. piperacilina 16 g/día) | Algunos autores indican ciclos alternos de 28 días con tobramicina inhalada 300 mg, 2 veces al día o aztreonam inhalado 75 mg, 3 veces al día |
| Con clínica | Seguir la recomendación de la infección crónica con exacerbación | .../... |

TABLA 3 (Cont.). Tratamiento antibiótico según gravedad y microorganismo responsable.

| Situación clínica | Tratamiento | Comentarios |
|--|---|--|
| Infección crónica por <i>B. cepacia</i> | | |
| Clinica 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 ² | <i>Exacerbación leve:</i> Cotrimoxazol 160/800 mg cada 12 horas oral 10-21 días o Doxiciclina 100 mg/12 h oral 10-21 días <i>Exacerbación grave:</i> Tres de los siguientes durante 21 días: Ceftazidima i.v. 50-70 mg/kg/8h (máx. 12 g/día) Meropenem i.v. 120 mg/kg/día 3 veces al día (máx. 6 g/día) Tobramicina i.v. 5-10 mg/kg/día 1-3 veces al día (máx. 0,48 g/día) Aztreonam i.v. 150-250 mg/kg/día 3 veces al día (máx. 8 g/día) Ticarcilina/clavulánico i.v. 200-300/6-10 mg/kg/día 4-6 veces al día (máx. tiperacilina 16 g/día) | |
| 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) ± Ciprofloxacino oral 30-40 mg/kg día 3-4 semanas o Tobramicina inhalada 28 días, 300 mg, 2 veces día (I-A) o Aztreonam inhalado 28 días, 75 mg, 3 veces día (II-A) | Realizar cultivo 1-2 semanas después de finalizar el tratamiento: <ul style="list-style-type: none"> • 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 (ciprofloxacino + un antibiótico inhalado no utilizado en el primer ciclo) (III-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 i.v. 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 | .../... |

TABLA 3 (Cont.). Tratamiento antibiótico según gravedad y microorganismo responsable.

| Situación clínica | Tratamiento | Comentarios |
|---|---|---|
| Infección crónica por <i>P. aeruginosa</i> | | |
| Clinica estable | Colistina inhalada tratamiento continuo, 0,5-2 millones U, 2-3 veces día (III-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> : <ul style="list-style-type: none"> • 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 (III-B) • Asociar un antibiótico oral o i.v.⁶ con actividad antipseudomonas según sensibilidad, a demanda o en ciclos (cada 3-6 meses) (III-B) |
| Exacerbación ² | <i>Exacerbación leve:</i> tratamiento con un antibiótico oral con actividad antipseudomonas, 2-3 semanas <i>Exacerbación grave:</i> Ceftazidima i.v. + Tobramicina i.v. 50-70 mg/kg/8 h 5-10 mg/kg/24 h o Cefepima i.v. Amikacina i.v. 50 mg/kg/8 h 30-35 mg/kg/24 h 2-3 semanas 2-3 semanas | Valorar mantener pauta inhalada si está pautada con anterioridad (III-C). Prolongar tratamiento i.v. 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 i.v. al perfil de sensibilidad con penicilinas antipseudomonas (piperacilina/tazobactam), 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.

⁴Tres veces al día en caso de evolución agresiva de la enfermedad.

⁵Comercializado en España sin reembolso.

⁶Tratamiento como en la exacerbación.

i.v.: intravenoso.

Tomada y modificada de: Cantón R, 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. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2014.09.02>.
Modificada de: Döring G, et al.; for the Consensus Study Group. Treatment of lung infection in patients with cystic fibrosis: Current and future strategies. J Cystic Fib. 2012; 11: 461-79.

dependiendo del microorganismo y de la gravedad de la agudización⁽²²⁾. Se están desarrollando nuevos y eficaces antibióticos para cepas de bacterias multirresistentes como ceftazidima-avibactam, ceftolozano-tazobactam, cefiderocol, imipenem-relebactam y meropenem-varbactam. El tratamiento intravenoso domiciliario aporta importantes ventajas al reducir el número de ingresos hospitalarios (lo que evita complicaciones nosocomiales). Además, permite al paciente continuar con la mayor parte de su actividad diaria, lo que se traducirá en una

mejor calidad de vida, siempre que sean casos bien seleccionados.

Nuevas terapias con fármacos moduladores

En la última década se están desarrollando terapias moduladoras del CFTR centradas en la corrección o potenciación de la proteína CFTR, específicas según la clase de mutación (Tabla 4). Estas nuevas terapias pretenden mejorar la función del CFTR con compuestos

TABLA 4. Moduladores del CFTR.

| Modulador | Mutaciones aprobadas en Europa | Edad | Efectos adversos |
|--|---|-----------|--|
| Ivacaftor | R117H, G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N, S549R | 6 meses | <ul style="list-style-type: none"> Dolor de garganta Aumentos en los niveles de transaminasas |
| Lumacaftor/ ivacaftor | F508del homocigotos | > 2 años | <ul style="list-style-type: none"> Niveles elevados de alanina o aspartato aminotransferasa Dolor torácico Disnea |
| Tezacaftor/ ivacaftor | F508del homocigotos o F508del heterocigotos con una de las siguientes: P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711p3A > G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789p5G > A, 3272 26A > G, 3849p10kbc > T | > 12 años | <ul style="list-style-type: none"> Dolor de cabeza Nasofaringitis Niveles elevados de alanina o aspartato aminotransferasa |
| Elexacaftor/ tezacaftor/ ivacaftor | F508del homocigotos o F508del heterocigotos con otra mutación | > 12 años | <ul style="list-style-type: none"> Erupción Niveles elevados de alanina o aspartato aminotransferasa Dolor de cabeza Diarrea |

que actúan sobre la proteína, ya sea con correctores (se han desarrollado tres en la actualidad: lumacaftor, tezacaftor o elexacaftor) o con potenciadores (ivacaftor), y se usan solos o en combinación dependiendo de la mutación del paciente. Actualmente están disponibles ivacaftor en monoterapia y las combinaciones lumacaftor/ivacaftor; tezacaftor/ivacaftor y elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor⁽³⁰⁾. Ivacaftor (Kalydeco®) es un potenciador que demostró eficacia (aumento de la función pulmonar y el índice de masa corporal, y redujo el cloro en sudor y hasta un 52% las exacerbaciones respiratorias) y seguridad en los pacientes con mutaciones de clase 3. La combinación lumacaftor+ivacaftor (Orkambi®) para los homocigotos F508del demostró efectos beneficiosos discretos sobre la función pulmonar, número de exacerbaciones y calidad de vida. La combinación tezacaftor+ivacaftor (Symkevi®) se comprobó su eficacia tanto para pacientes mayores de 12 años homocigotos F508del y para heterocigotos F508del en combinación con una mutación de función residual. Presenta una buena tolerancia, un cambio relativo en el FEV₁ (4% en los homocigotos y 6,8% en los heterocigotos), una reducción de las exacerbaciones pulmonares, y un aumento del dominio respiratorio en el cuestionario específico de calidad de vida CFQ-R. Elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor (Kaftrio®) está indicado en un régimen de combinación con ivacaftor para pacientes con FQ de más de 12 años que sean homocigotos para la mutación F508del o

heterocigotos para al menos una mutación F508del. La triple combinación resultó ser superior a tezacaftor/ivacaftor en el caso de los homocigotos F508del. Estos pacientes tuvieron un aumento del 10% en la función pulmonar (FEV₁) en comparación con el tratamiento con el modulador tezacaftor/ivacaftor, una reducción de la concentración de cloruro en el sudor de -45,1 mmol/L, un aumento del IMC de 0,60 kg/m² y una mejora de 17,4 puntos en el dominio respiratorio del CFQ-R. Los sujetos con una copia de F508del y una función mínima tuvieron un aumento de más del 14% en el FEV₁ en comparación con el placebo. Además, una gran reducción de las exacerbaciones pulmonares (63% menos), un aumento medio del CFQ-R de 20 puntos y una disminución media del cloruro en el sudor de -42 mmol/L.

Trasplante pulmonar

A pesar de la mejoría en la esperanza de vida de los pacientes afectados de FQ, la patología pulmonar sigue siendo la causa de mortalidad en el 80% de los pacientes, por lo que el trasplante pulmonar representa la única alternativa con impacto pronóstico positivo en supervivencia y calidad de vida en los estadios finales de la enfermedad⁽³¹⁾. Es necesario que los pacientes con enfermedad pulmonar grave se remitan en el momento adecuado a un centro de trasplante para permitir la interacción apropiada entre el equipo de trasplante, el enfermo y su familia, y poder valorar la evolución

TABLA 5. Indicaciones de derivación para trasplante pulmonar en la fibrosis quística.

| Criterios basados en FEV ₁ | |
|--|--|
| Edad ≥ 18 años Debe cumplir uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • FEV₁ < 50% con declive rápido • FEV₁ < 40% con marcadores de supervivencia reducida (ver abajo) • FEV₁ < 30% | Edad < 18 años Debe cumplir uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • FEV₁ < 50% con declive rápido • FEV₁ < 50% con marcadores de supervivencia reducida (ver abajo) • FEV₁ < 40% |
| Marcadores de baja supervivencia reducida para los que se debería considerar remisión a trasplante pulmonar de manera más temprana <ul style="list-style-type: none"> • Prueba de marcha de 6 minutos < 400 m • Hipoxemia • Hipercapnia • Hipertensión pulmonar • Malnutrición • Más de 2 exacerbaciones al año que requieran antibióticos i.v. o bien una o más agudizaciones que requieran presión positiva • Neumotórax • Hemoptisis masiva • Sexo femenino • Estatura baja • Diabetes relacionada con la FQ • Complejo <i>Burkholderia cepacia</i> | |

del paciente en el tiempo (Tabla 5). Además de las contraindicaciones generales para realizar un trasplante pulmonar (neoplasia reciente, infección activa extrapulmonar, etc.) en los pacientes con FQ, la infección por *Burkholderia cepacia genomovar III* (cenocepacia), *Mycobacterium abscessus* u hongos multirresistentes (*Lomentospora prolificans*) constituyen una contraindicación en algunos centros, dado su peor pronóstico, por lo que se recomienda únicamente en centros con experiencia. A partir de la introducción de los moduladores altamente eficaces se ha visto una disminución importante de la necesidad de trasplante pulmonar.

BIBLIOGRAFÍA

- Boyle MP. Adult cystic fibrosis. *JAMA*. 2007; 298: 1787-93.
- Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry 2020 Annual Data Report. Bethesda, Maryland: Cystic Fibrosis Foundation; 2020.
- Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Best Practice guidelines. *J Cyst Fibros*. 2014; 13 Suppl 1: S23-42.
- 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*. 2016; 47: 420-8.
- Stoltz DA, Meyerholz DK, Welsh MJ. Origins of cystic fibrosis lung disease. *N Engl J Med*. 2015; 372: 1574-5.
- Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet*. 2016; 388: 2519-31.
- Bergeron C, Cantin AM. Cystic fibrosis: Pathophysiology of lung disease. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019; 40: 715-26.
- Bareil C, Bergougnoux A. CFTR gene variants, epidemiology and molecular pathology. *Arch Pediatr*. 2020; 27 Suppl 1: eS8-12.
- Spoonhower KA, Davis PB. Epidemiology of cystic fibrosis. *Clin Chest Med*. 2016; 37: 1-8.
- Burgel PR, Bellis G, Olesen HV, Viviani L, Zolin A, Blasi F, et al. Future trends in cystic fibrosis demography in 34 European countries. *Eur Respir J*. 2015; 46: 133-41.
- Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of cystic fibrosis: Consensus guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr*. 2017; 181S: S4-15.e11.
- Southern KW, Mérelle MM, Dankert-Roelse JE, Nagelkerke AD. Newborn screening for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; 2009: CD001402.
- Gartner S, Mondéjar-López P, Asensio de la Cruz Ó. Follow-up protocol of patients with cystic fibrosis diagnosed by newborn screening. *An Pediatr (Engl Ed)*. 2019; 90: 251.e1-e10.
- Castellani C, Massie J, Sontag M, Southern KW. Newborn screening for cystic fibrosis. *Lancet Respir Med*. 2016; 4: 653-61.
- Gartner S, Cobos N. Neonatal screening for cystic fibrosis. *An Pediatr (Barc)*. 2009; 71: 481-2.

16. Mayell SJ, Munck A, Craig JV, Sermet I, Brownlee KG, Schwarz MJ, et al. A European consensus for the evaluation and management of infants with an equivocal diagnosis following newborn screening for cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2009; 8: 71-8.
17. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros.* 2018; 17: 153-78.
18. Turcios NL. Cystic fibrosis lung disease: An overview. *Respir Care.* 2020; 65: 233-51.
19. Parkins MD, Floto RA. Emerging bacterial pathogens and changing concepts of bacterial pathogenesis in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2015; 14: 293-304.
20. 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.* 2016; 15: 357-65.
21. Hatziaorou E, Orenti A, Drevinek P, Kashirskaya N, Mei-Zahav M, De Boeck K. Changing epidemiology of the respiratory bacteriology of patients with cystic fibrosis-data from the European cystic fibrosis society patient registry. *J Cyst Fibros.* 2020; 19: 376-83.
22. Canton R, Maiz L, Escribano A, Oliveira C, Oliver A, Asensio O, et al. Spanish consensus on the prevention and treatment of *Pseudomonas aeruginosa* bronchial infections in cystic fibrosis patients. *Arch Bronconeumol.* 2015; 51: 140-50.
23. Flume PA, Mogayzel PJ Jr., Robinson KA, Rosenblatt RL, Quittell L, Marshall BC, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: pulmonary complications: hemoptysis and pneumothorax. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 182: 298-306.
24. Tompkins MG, Pettit R. Beyond the guidelines: Treatment of Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. *Ann Pharmacother.* 2022; 56: 181-92.
25. Oliveira G, Oliveira C. Nutrition, cystic fibrosis and the digestive tract. *Nutr Hosp.* 2008; 23 Suppl 2: 71-86.
26. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, Katz M, Marshall BC, Onady G, et al. 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.
27. Stalvey MS, Clines GA. Cystic fibrosis-related bone disease: insights into a growing problem. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2013; 20: 547-52.
28. Nazareth D, Walshaw M. A review of renal disease in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2013; 12: 309-17.
29. Hadjiliadis D, Khoruts A, Zauber AG, Hempstead SE, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Cystic fibrosis colorectal cancer screening consensus recommendations. *Gastroenterology.* 2018; 154: 736-45.e714.
30. Meoli A, Fainardi V, Deolmi M, Chiopris G, Marinelli F, Caminiti C, et al. State of the art on approved cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) modulators and triple-combination therapy. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021; 14(9):928.
31. Ramos KJ, Smith PJ, McKone EF, Pilewski JM, Lucy A, Hempstead SE, et al. Lung transplant referral for individuals with cystic fibrosis: Cystic Fibrosis Foundation consensus guidelines. *J Cyst Fibros.* 2019; 18: 321-33.