TRATAMIENTO DE FIBROSIS QUÍSTICA: PASADO Y PRESENTE

CYSTIC FIBROSIS TREATMENT: PAST AND PRESENT

Dra. María Ester Pizarro¹, Dra. Tatiana Espinoza-Palma²

1. Pediatra Especialista en Enfermedades Respiratorias.

Instructor Adjunto Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.

2. Pediatra Especialista en Enfermedades Respiratorias. Pontificia Universidad Católica de Chile

CYSTIC FIBROSIS TREATMENT: PAST AND PRESENT

The treatment of cystic fibrosis is today mainly symptomatic. However, some positive results have been shown in pharmacotherapy, which seeks to correct the expression of the defect in CFTR. Given the low prevalence of the disease and the specific treatment required it is very important to have specialized centers that guarantee high quality care. These centers must include a multidisciplinary team involving the family and the patient.

It remains vital nutritional support, early and aggressive antibiotic therapy and the removal of secretions from the airway.

Keywords: cystic fibrosis, treatment, children

RESUMEN

El tratamiento de la fibrosis quística es hoy en día principalmente sintomático. Sin embargo, están apareciendo resultados positivos en la farmacoterapia, la cual busca corregir la expresión del defecto genético. Dado la baja prevalencia de la enfermedad y su tratamiento tan específico es muy importante contar con un centro especializado para su manejo a fin de otorgar una alta calidad de atención. Para este centro se requiere un equipo multidisciplinario que involucre a la familia y el paciente. Siguen siendo de vital importancia el soporte nutricional, el tratamiento antibiótico precoz y agresivo y la eliminación de las secreciones de la vía aérea.

Palabras clave: fibrosis quística, tratamiento, niños

CONSIDERACIONES GENERALES (1,2)

El tratamiento de la fibrosis quística (FQ) es fundamentalmente sintomático, dirigido a interrumpir el ciclo de retención de moco, infección e inflamación; debe ser de inicio precoz para evitar daños permanentes en el pulmón. Sin embargo, últimamente han aparecido terapias que buscan corregir la expresión del defecto genético.

El tratamiento de la FQ requiere un enfoque de equipo, incluyendo a pacientes y padres como miembros activos. Se debe educar a padres y paciente con seguimiento regular en un centro especializado en FQ. Ese centro debe contar con recursos adecuados para asegurar una atención de alta calidad, con un equipo multidisciplinario de profesionales de la salud, capacitados y con experiencia en FQ.

Es importante evitar la infección cruzada entre pacientes en estos centros, recomendándose utilizar precaución de contacto además de precauciones estándar. La vigilancia microbiológica por cultivos de muestra de esputo o hisopado faríngeo en cada visita ambulatoria y en cada exacerbación pulmonar es perentoria, contando con un laboratorio

microbiológico que incluya el uso de medios selectivos para el aislamiento de patógenos específicos de la FQ.

En cada control ambulatorio se debe medir peso, talla utilizando curvas apropiadas, registrando Índice de masa corporal (IMC) tanto en niños como adultos. La funcionalidad exocrina del páncreas se debe establecer al momento del diagnóstico a través de la evaluación clínica y medición de elastasa fecal. Utilizando una prueba de tolerancia oral a la glucosa anual a partir de 10 años se controla la aparición de diabetes. Los pacientes con suficiencia pancreática deben reevaluarse cuando esté clínicamente indicado. La función pulmonar mediante espirometría ayuda a guiar las decisiones de tratamiento. La radiografía de tórax se realiza anualmente en algunos centros. La tomografía computarizada del tórax es más sensible en la detección de cambios tempranos en enfermedad pulmonar, pero en la actualidad está reservada para indicaciones muy específicas. Mediante seguimiento anual de Inmunoglobulina E se controla la aparición de aspergilosis broncopulmonar alérgica. La transición a la atención de adultos debe seguir un proceso planificado, funcionando en red, ya que no todos los centros tendrán todos los servicios disponibles (ej. trasplante pulmonar).

Correspondencia:

Dra. María Ester Pizarro

Pontificia Universidad Católica

Lira 85, Santiago de Chile

Correo electrónico: mepizar@med.puc.cl

CENTRO DE FIBROSIS QUÍSTICA (3)

Las características de este centro especializado en el cuidado de pacientes con FQ se describen en el primer artículo de esta edición.

APOYO NUTRICIONAL Y ADMINISTRACIÓN DE ENZIMAS DIGESTIVAS (4)

El buen estado nutricional influye positivamente tanto en la calidad de vida como en la sobrevida. Se recomienda administrar una dieta que proporcione 120-140% de las calorías diarias recomendadas, alta en proteínas y que no esté restringida en grasas u otros ingredientes, ricas en sal, vitaminas, minerales y con aporte de enzimas pancreáticas si es necesario. Cuando la ganancia de peso y crecimiento son insuficientes, se recomienda aumentar el aporte nutricional ($\pm$ 20% en promedio). Si la relación peso/talla persiste inferior al 90 % del ideal o si hay clara disminución en la curva de crecimiento se recomienda colocar una sonda nasogástrica o gastrostomía para alimentación enteral nocturna continua.

La ingestión de altas concentraciones de enzimas pancreáticas es un factor de riesgo para el desarrollo de colonopatía fibrosante y no se recomienda exceder dosis de 10.000 unidades de lipasa / kg / día. Los pacientes que no estén bien controlados con dosis suficientes de enzimas deben ser evaluados por otras causas de malabsorción y además evaluar el beneficio de agregar inhibidores de ácido gástrico.

La terapia de reemplazo de enzimas pancreáticas debe ser individualizada y adaptada a cada comida. Dependiendo de la duración de cada comida las enzimas se administran al comienzo o se dividen en una mitad o 2/3 al principio y un tercio o mitad al final. Se debe evitar masticar las cápsulas, ya que liberaría enzimas en la cavidad bucal que pueden dañar la mucosa, si es necesario abrir las cápsulas se pueden administrar con jugo, agua o puré de manzana, evitando líquidos alcalinos.

Aún sigue siendo controvertida la suplementación con taurina y ácido ursodesoxicólico que mejoran la función hepática pero no está claro si esto tiene un impacto positivo en el curso de la enfermedad.

Los pacientes con FQ tienen riesgo de perder cantidades significativas de sal a través del sudor, especialmente en climas más cálidos y los lactantes, los que deberían recibir suplementos de sal. Debido a la insuficiencia pancreática y la mala absorción de grasa se reduce la absorción de las vitaminas liposolubles (A, D, E y K) y la suplementación se considera un estándar de atención en todos los pacientes con insuficiencia pancreática. El papel de otros suplementos como antioxidantes y ácidos grasos omega- 3 sigue siendo poco claro.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD PULMONAR

En la Figura 1 se muestran las distintas terapias y su correlación con la fisiopatología de la enfermedad pulmonar.

Terapia de reemplazo génica y farmacoterapia

La terapia génica implica la inserción de una copia de ADN que codifica un regulador de transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) normal dentro de las células respiratorias defectuosas utilizando diferentes vectores (5). Ningún estudio ha podido demostrar un efecto a largo plazo, si bien estos estudios siguen en curso; el enfoque actual está dirigido a la farmacoterapia (6).

Figura 1. Fisiopatología de la fibrosis quística y objetivos del tratamiento

El objetivo de la farmacoterapia es mejorar el tráfico, expresión o función de CFTR (7). Para pacientes portadores de mutaciones clase I el tratamiento con ataluren, un compuesto que promueve la lectura a través de codones truncados prematuramente en el ARNm de CFTR, ha demostrado aumentar la expresión de CFTR. Sin embargo, los ensayos clínicos fase 3 han demostrado beneficios sólo en un subgrupo de pacientes.

En la Figura 2 se grafica los niveles de cloro en sudor en relación a la actividad de CFTR.

Para pacientes con la mutación G551D (clase III) ivacaftor fue aprobado por la FDA el 2012 para su uso en mayores de 6 años. Ivacaftor es un potenciador de la función, que activa el CFTR defectuoso en la superficie celular. En pacientes portadores de al menos una copia de la mutación G551D, ivacaftor administrado por vía oral, mejoró la función pulmonar, redujo las exacerbaciones pulmonares, se asoció a aumento de peso y mejoría de los síntomas respiratorios. También disminuyó significativamente las concentraciones de cloruro en el test del sudor lo que refleja el impacto de la droga en el defecto básico en la FQ. La experiencia a largo plazo sigue siendo limitada. Recientemente, estudios han demostrado una eficacia similar en pacientes con otras mutaciones clase III, siendo su uso fuertemente recomendado en los pacientes portadores al menos 1 copia de la mutación G551D (12).

En pacientes con la mutación Δ F508, lumacaftor, un "corrector" de CFTR, ha sido diseñado para mover la proteína de

CFTR defectuosa al lugar adecuado en la membrana celular de las vías respiratorias y mejorar su función como canal de cloruro. En estudios preliminares su uso en asociación con ivacaftor ha demostrado una mejoría en la función pulmonar.

Figura 2. Correlación entre niveles de cloro en sudor y expresión y función de la proteína reguladora de conductancia de transmembrana (CFTR) Copia autorizada por su autor (8)

Los pacientes con fibrosis quística (FQ) con mutaciones clase I, II y III tienen función ausente o mínima del CFTR, lo que resulta en insuficiencia pancreática exocrina y altos niveles de concentración de cloro en sudor. La función residual del CFTR en los pacientes con mutaciones IV y V se asocia a suficiencia pancreática exocrina y niveles de cloro en sudor sobre o bajo el punto de corte diagnóstico de 60 mmol/L. La enfermedad relacionada con el CFTR es una condición no FQ con algo de disfunción del CFTR, la cual usualmente se presenta con valores de cloro en sudor en rango intermedio o normal y mutaciones del CFTR que afectan la producción de RNAm.

Eliminación de las secreciones de la vía aérea

Kinesioterapia respiratoria

Se recomienda kinesioterapia respiratoria (KTR) a todos los pacientes con FQ para mejorar la eliminación de secreciones de la vía aérea y para mantener la función pulmonar, habiéndose demostrado beneficios a corto plazo para muchas técnicas, pero con datos de eficacia a largo plazo aún limitados. La práctica actual es instituir la KTR en los primeros meses después del diagnóstico (4).

Existen diferentes técnicas disponibles, las cuales se describen en otro artículo de esta edición dedicado al tema. Algunas de ellas pueden ser auto administradas por el paciente, mientras que otras requieren la ayuda de un kinesiólogo entrenado, padre o cuidador, prefiriendo las técnicas auto administradas en pacientes con edad suficiente para realizarlas. En general, la KTR deberá individualizarse en función de la edad

y preferencia del paciente (13).

El ejercicio aeróbico se recomienda como un tratamiento adyuvante para higiene de las vías respiratorias y mejorar la salud en general.

Dornasa alfa

La administración de dornasa alfa nebulizada rompe el ADN resultante de la degradación de los neutrófilos, reduciendo la viscoelasticidad del esputo. Esto mejora la función pulmonar y reduce las exacerbaciones pulmonares. Sus efectos adversos incluyen alteraciones de la voz, faringitis y edema facial, los cuales son transitorios pese a la continuación del tratamiento (4,14).

Solución salina hipertónica y manitol

La solución salina hipertónica nebulizada (SH) y manitol en polvo seco actúan como agentes osmóticos. Atraen agua, aumentando el fluido en la superficie de las vías respiratorias, mejorando la depuración mucociliar (15). La SH en una concentración del 7 %, en pacientes mayores de 6 años, utilizada dos veces al día reduce la tasa de exacerbaciones pulmonares. Los estudios en los niños menores de 6 años, han fracasado en disminuir la tasa de exacerbaciones, pero en un estudio piloto se observó una disminución en el índice de aclaramiento pulmonar en este grupo. La SH es bien tolerada y segura, incluso en lactantes y niños pequeños, con escasos efectos adversos como broncoespasmo, sabor salado, náuseas, disnea y dolor torácico. Se requiere pre-tratamiento un broncodilatador para reducir el riesgo de broncoespasmo (14).

El Manitol en polvo seco inhalado está disponible para adultos en Europa y Australia, pero aún no está aprobado por la FDA. En niños mayores se han visto efectos adversos, incluyendo hemoptisis (16).

Tratamiento de la infección de la vía aérea

En las últimas décadas el tratamiento agresivo de las infecciones respiratorias ha sido la principal razón del aumento de sobrevida en los pacientes con FQ. La terapia con antibióticos puede ser utilizada con diferentes objetivos:

- Erradicación de bacterias aisladas en paciente asintomático (4): se recomienda fuertemente el tratamiento del primer aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* con antibióticos nebulizados (tobramicina o colistin) solos o en combinación con antibióticos orales (ciprofloxacino). *Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae* puede formar parte de la flora habitual de individuos sanos por lo tanto su presencia no es necesariamente indicativo de una infección de las vías respiratorias inferiores. Los intentos de erradicación del *Staphylococcus aureus* metilino sensible (MSSA) y de *Haemophilus influenzae* no se consideran un estándar de atención.

- Tratamiento de exacerbaciones respiratorias agudas (4): Se recomienda un bajo umbral para el inicio de tratamiento y guiado por la presencia de síntomas y signos clínicos (Tabla 1). La presencia de fiebre y leucocitosis es rara y tardía. La elección del antibiótico y vía de administración se basa en la susceptibilidad de las bacterias aisladas en los cultivos de esputo más recientes, la condición funcional del paciente y el curso clínico previo. Si se desconoce las bacterias aisladas la terapia

antibiótica se debe dirigir contra los patógenos característicos de FQ. Las exacerbaciones pulmonares más graves suelen tratarse con antibióticos intravenosos (IV) y la terapia oral se utiliza para eventos menos severos. Los pacientes con FQ

presentan diferencias en el clearance de antibióticos y requieren dosis aproximadamente un 50 % mayores que las personas sin FQ, siendo la duración del tratamiento antibiótico de 14-21 días.

Tabla 1. Síntomas y signos de una exacerbación pulmonar en pacientes con fibrosis quística

Síntomas	Signos físicos	Hallazgos de laboratorio
Aumento de la frecuencia, duración e intensidad de la tos	Aumento del esfuerzo respiratorio, retracciones intercostales y el uso de la musculatura accesoria	Disminución del VEF1 del 10 % o más en comparación con el mejor valor en 6 meses anteriores
Aparición o aumento de la producción de esputo	Aumento de la frecuencia respiratoria	Aumento de atrapamiento aéreo y/o nuevos infiltrado en la radiografía de tórax
Cambio en el esputo	Aparición o aumento de crepitos en examen de tórax	Leucocitosis
Aparición o aumento de la hemoptisis	Aumento del atrapamiento aéreo	Disminución de la saturación de pulso arterial de oxígeno (SpO2)
Aumento o aparición de disnea, disminución de la tolerancia al ejercicio	Fiebre	
Compromiso del estado general, aumento de la fatiga, debilidad, falta de apetito	Pérdida de peso	

- El tratamiento en pacientes con *Pseudomonas aeruginosa* implica la combinación de dos clases de antibióticos, asociando un aminoglucósido con una cefalosporina de tercera generación o una penicilina semisintética lo que permite optimizar eficacia clínica y disminuir el desarrollo de la resistencia bacteriana, dejando ciprofloxacino oral para exacerbaciones menos graves.

Si hay dificultades para hospitalizar al niño una quinolona oral (como ciprofloxacino) y un antibiótico nebulizado pueden ser una alternativa. Si se cuenta con un sistema de apoyo adecuado, la terapia IV en el hogar es segura, recomendándose en estos casos iniciarla intrahospitalaria y continuarla en domicilio. Considerar implantación de un catéter venoso central en los pacientes con exacerbaciones recurrentes que requieren cursos regulares y frecuentes de antibióticos IV.

En el caso de lactantes y pre-escolares, en los cuales las infecciones virales son muy frecuentes, se deben tratar como una exacerbación bacteriana en caso de que los síntomas respiratorios sean persistentes o más severos de lo esperado. La terapia antibiótica también debe estar enfocada a los resultados de los últimos cultivos.

Terapia de supresión crónica (17)

El objetivo es reducir la carga bacteriana en el pulmón y de esta forma reducir la producción de toxinas producidas por estas bacterias, disminuyendo la inflamación y el daño pulmonar, lo que lleva a reducir la tasa de deterioro de la función pulmonar y la frecuencia de las exacerbaciones. Varios antibióticos inhalados

han demostrado ser eficaces, logrando altas concentraciones en esputo y minimizando toxicidad sistémica. Los fármacos más utilizados actualmente son tobramicina, aztreonam y colistina. Otros están en desarrollo como amikacina liposomal inhalada; también se usan 444levofloxacino, vancomicina y ciprofloxacino.

La terapia está principalmente dirigida y mejor estudiada en pacientes con infección crónica por *Pseudomonas aeruginosa*. En su forma mucoide se asocia con una disminución más rápida de la función pulmonar y disminución de la supervivencia. La terapia inhalada es considerada el estándar de cuidado en estos pacientes.

La tobramicina inhalada y en polvo seco, para el tratamiento de personas con FQ mayores de seis años ha mostrado mejorar VEF1 y reducir las exacerbaciones pulmonares (4,14).

El aztreonam inhalado, comparado con placebo en pacientes con enfermedad moderada a grave (FEV1 < 70%) también demostró mejorar el VEF1, prolongar el tiempo hasta la próxima exacerbación, disminuir los días de hospitalización y mejorar la calidad de vida. Sin embargo, el efecto es menor en enfermedad pulmonar más leve (12). Se pueden utilizar los dos tratamientos en meses alternos en pacientes con enfermedad severa para evitar el deterioro durante los períodos de descanso.

Terapia profiláctica

Actualmente la Fundación de FQ norteamericana no recomienda su uso ya que estudios han demostrado que puede aumentar la colonización por *Pseudomonas aeruginosa* (14).

Bacterias emergentes

Se muestran en la Tabla 2.

Tratamiento anti- inflamatorio

La FQ se caracteriza por una intensa inflamación neutrofílica presente desde la época de recién nacido. La destrucción pulmonar es el resultado del ciclo vicioso de infección e inflamación. El reto consiste en encontrar el equilibrio entre la reducción de la inflamación sin obstaculizar la defensa del huésped contra la infección crónica.

Esteroides

Se han utilizado en curas cortas durante exacerbaciones agudas, según el grado de obstrucción de la vía aérea del paciente, pero no demostró que esto esté asociado con mejor respuesta al tratamiento.

Para justificar el uso de corticosteroides inhalados (CSI) es necesario demostrar hiperreactividad bronquial (HRB), con aumento significativo del VEF1 post broncodilatador o una prueba de provocación bronquial con metacolina positiva. Se debe reevaluar regularmente si los CSI están teniendo algún efecto y considerar siempre si se debe reducir la dosis o suspender tratamiento.

Azitromicina

Se han postulado distintos mecanismos de acción de la azitromicina en FQ como disminuir la adhesión y migración de neutrófilos, acelerar además su apoptosis, reducir los factores de virulencia que aumentan la actividad de *Pseudomona*

aeruginosa, tales como la producción de biofilm mucoide, alterar la conversión de cepa no mucoide a mucoide e interrumpir el método por el cual las bacterias interactúan unas con otras. A su vez azitromicina logra altas concentraciones tisulares y larga vida media lo que permite su uso tres veces a la semana (18).

Los pacientes con infección crónica por *Pseudomona aeruginosa*, luego de seis meses de azitromicina mostraron mejoría consistente del VEF1, tuvieron aproximadamente el doble de probabilidades de estar libre de exacerbación pulmonar, además de una reducción significativa del uso de antibióticos por vía oral y mayor aumento de peso. Se recomienda el uso crónico de la azitromicina en todos los pacientes de 6 años o mayores con *Pseudomona aeruginosa* y considerar el uso en los pacientes mayores de 6 años sin *Pseudomona aeruginosa* para reducir las exacerbaciones (12).

Ibuprofeno

Altas dosis de ibuprofeno reducirían la afluencia de neutrófilos a las vías respiratorias, probablemente a través de un mecanismo mediado por LTB4, pero requiere control de los niveles séricos. Un estudio multicéntrico no demostró efectos significativos sobre el VEF1, aunque se observó tendencia a mejoría en CVF. Algunas guías han recomendado el tratamiento, sin embargo, su uso ha sido bajo (12).

Tabla 2. Bacterias emergentes

<i>Staphylococcus aureus</i> meticilino resistente	Es un importante patógeno emergente en FQ, no existe un consenso para su manejo. La decisión de tratar la infección crónica debe ser en base al cuadro clínico.
<i>Burkholderia cepacia complex</i>	Se asocia con un peor pronóstico, la multi-resistencia a drogas es común. En pocos casos se logra erradicar y la mayoría de las veces se vuelven infecciones crónicas. El tratamiento de las exacerbaciones puede requerir terapia antibiótica prolongada (semanas o meses) antes de ver una respuesta clínica.
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	Es uno de los organismos emergentes multi-resistentes más comunes que se encuentran en las personas con FQ y su prevalencia está aumentando.
Mycobacterias no tuberculosas	Más comúnmente <i>Mycobacterium avium</i> y <i>Mycobacterium abscessus</i> , pueden ser comensales sin efecto significativo sobre la función respiratoria o el estado nutricional. Pero también pueden causar una enfermedad pulmonar que lleva a rápida disminución de la función pulmonar e incluso la muerte. <i>Mycobacterium abscessus</i> es más dañino y es más resistente a los agentes antimicrobianos. Recientemente, amikacina inhalada ha demostrado resultados prometedores como una posible terapia de mantención en pacientes con infección persistente.

Otras terapias

Broncodilatadores

Aproximadamente el 25-40% de los pacientes con FQ tienen HRB que se define por una respuesta broncodilatadora positiva, este fenotipo no es constante en el tiempo, por lo tanto es importante reevaluar los pacientes a intervalos regulares. Los broncodilatadores son ampliamente prescritos en FQ por distintas razones, estas incluyen el alivio de los síntomas directamente atribuibles al asma, como complemento de la KTR para mejorar la eliminación del esputo y antes de utilizar terapias nebulizadas (por ejemplo, tobramicina) para prevenir síntomas como broncoconstricción y permitir mejor depósito del fármaco. Se recomienda usar antes de la KTR y del ejercicio (12).

Oxígeno y soporte ventilatorio

El oxígeno se utiliza en pacientes con FQ y enfermedad pulmonar avanzada con hipoxemia crónica, para aliviar los síntomas de disnea y fatiga, y para retrasar el desarrollo de cor pulmonale.

La VMNI en FQ se utiliza como tratamiento para la insuficiencia respiratoria hipercápnica, hipoventilación nocturna o como un puente al trasplante pulmonar. También se puede usar como complemento de la KTR y para facilitar el ejercicio (12).

Trasplante pulmonar

El doble trasplante pulmonar se convierte en una opción cuando fallan las terapias dirigidas a mejorar o estabilizar la función pulmonar. Dependiendo del centro y los tiempos de espera para el trasplante, las indicaciones incluyen: esperanza de vida corta (entre 6 y 24 meses), VEF1 < 30 % del predicho, PaO₂ <55 mmHg o PaCO₂ > 50 mmHg e hipertensión pulmonar (4). Las contraindicaciones también varían entre los centros, algunos no aceptan pacientes portadores de *Burkholderia cepacia* complex ni con *Mycobacterium abscessus* por presentar mayor complicaciones y peor sobrevida.

CONCLUSIÓN

La terapia en FQ sigue siendo sintomática, actuando en los distintos sistemas comprometidos principalmente a nivel respiratorio y gastrointestinal. Sin embargo, hoy en día aparecen luces con el desarrollo de la farmacoterapia de CFTR, la que permite evitar la cascada de daño causado por falta o falla en dicha proteína.

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

REFERENCIAS

- Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros* 2005;4:7-26
- Jones AM. Adults with cystic fibrosis should be treated at a specialist centre. *Paediatr Respir Rev* 2013;14 Suppl 1:13-5
- Conway S, Balfour-Lynn IM, De Rijcke K, Drevinek P, Foweraker J, Havermans T et al. European Cystic Fibrosis Society Standards of Care: Framework for the Cystic Fibrosis Centre. *J Cyst Fibros* 2014;13 Suppl 1:S3-22
- 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
- Prickett M, Jain M. Gene therapy in cystic fibrosis. *Transl Res* 2013;161:255-64
- Boyle MP, De Boeck K. A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect. *Lancet Respir Med* 2013;1:158-63
- Gallietta LJ V. Managing the underlying cause of cystic fibrosis: a future role for potentiators and correctors. *Paediatr Drugs* 2013;15:393-402
- Derichs N. Targeting a genetic defect: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev* 2013; 22: 58-65
- Wilschanski M, Dupuis A, Ellis L, Jarvi K, Zielinski J, Tullis E, Martin S, Corey M, Tsui LC, Durie P. Mutations in the cystic fibrosis transmembrane regulator gene and in vivo transepithelial potentials. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:787-794
- Davis PB, Schluchter MD, Konstan MW. Relation of sweat chloride concentration to severity of lung disease in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2004;38:204-209
- Farrell PM, Kosciak RE. Sweat chloride concentrations in infants homozygous or heterozygous for F508 cystic fibrosis. *Pediatr* 1996;97: 524-528
- Mogayzel PJ, Naureckas ET, Robinson KA, Mueller G, Hadjilias D, Hoag JB et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:680-9
- Flume PA, Robinson KA, O'Sullivan BP, Finder JD, Vender RL, Willey-Courand D-B et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: airway clearance therapies. *Respir Care*. 2009;54:522-37
- Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA, Goss CH, Mogayzel PJ, Willey-Courand DB et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:957-69
- Reeves EP, Molloy K, Pohl K, McElvaney NG. Hypertonic saline in treatment of pulmonary disease in cystic fibrosis. *ScientificWorld Journal* 2012 ID465230
- Bilton D, Bellon G, Charlton B, Cooper P, De Boeck K, Flume PA et al. Pooled analysis of two large randomised phase III inhaled mannitol studies in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2013;12:367-76
- Ryan G, Singh M, Dwan K. Inhaled antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. *Cochrane database Syst Rev* 2011 Jan (3):CD001021
- Yousef AA, Jaffe A. The role of azithromycin in patients with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2010;11:108-14