

Consenso sobre determinados aspectos de la patología pulmonar en pacientes con fibrosis quística*

L. Maiz^a, C. Antelo^b, F. Baquero^c, N. Cobos^d, P. Morales^e, J. Pérez-Frías^f y C. Vázquez^g

^aServicio de Neumología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. ^bServicio de Pediatría. Hospital La Paz. Madrid.

^cServicio de Microbiología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid. ^dServicio de Pediatría. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona.

^eServicio de Neumología. Hospital La Fe. Valencia. ^fServicio de Pediatría. Hospital Carlos Haya. Málaga.

^gServicio de Pediatría. Hospital de Cruces. Vizcaya.

Introducción

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad genética que se produce como consecuencia de la ausencia o alteración de la función de una glucoproteína, denominada *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR), localizada en la membrana apical de las células epiteliales.

La patología pulmonar es la causante de casi todos los fallecimientos de los pacientes con FQ. El aumento de la esperanza de vida en los últimos años se debe fundamentalmente a un diagnóstico y tratamiento más precoces, a los avances en el tratamiento nutricional y de la patología pulmonar y a la creación de unidades multidisciplinarias especializadas en el cuidado de estos pacientes.

Aunque quedan algunas dudas por resolver respecto a la patogenia de la enfermedad respiratoria, existen tres procesos: obstrucción de las vías aéreas, infección respiratoria e inflamación, que destruyen progresivamente el parénquima pulmonar dando lugar a una insuficiencia respiratoria grave en las fases terminales de la enfermedad. Las primeras manifestaciones patológicas en el tracto respiratorio son los tapones de moco espeso que obliteran las vías aéreas pequeñas, haciéndolas susceptibles a la colonización por organismos patógenos, lo que conduce a una infección crónica que estimula la secreción de moco y desencadena una hiperrespuesta inflamatoria. Este círculo vicioso de obstrucción-infec-

ción-inflamación daña el pulmón, produciendo bronquiectasias quísticas y fibrosis pulmonar. El tratamiento correcto de la patología pulmonar es un pilar básico para mejorar la supervivencia de los pacientes con FQ.

El diagnóstico de la FQ se establece antes del primer año de vida en el 70% de los casos, fundamentalmente por infecciones respiratorias agudas o persistentes o por malnutrición y retraso en el crecimiento. El diagnóstico se basa en una o más características clínicas (enfermedad respiratoria crónica, anormalidades gastrointestinales o nutricionales, síndromes con pérdida de sal y alteraciones urogenitales con azoospermia obstructiva) o historia de un hermano afectado de FQ o un test de *screening* positivo en el recién nacido, más la evidencia de alteración del CFTR, documentada por un test del sudor positivo, por la medición del potencial transnasal o por la identificación de dos mutaciones en los dos alelos del gen de la FQ¹.

Habitualmente, el diagnóstico de la FQ se realiza sólo por la presencia de uno o más síntomas clínicos compatibles, junto a la presencia de dos tests del sudor positivos¹.

En 1994, la Fundación Americana de FQ² definió el test del sudor en términos de cloruro como positivo si es mayor de 60 mmol/l, negativo si es menor de 40 mmol/l y dudoso entre 40 y 60 mmol/l, admitiendo la prueba de la conductividad sólo como método de *screening*, recomendando que todo test del sudor medido por conductividad con valores superiores a 50 mmol/l se acompañe de un análisis de cloruro. El test del sudor que debe utilizarse para el diagnóstico mide la concentración de cloruro en el sudor tras la estimulación por iontoforesis con pilocarpina. El volumen mínimo del sudor debe ser de 15 µl si la recogida se realiza por el método Macroduct, o de 75 mg si se realiza con el método de Gibson y Cooke.

La medición del potencial transnasal analiza las anormalidades de la conducción del sodio y del cloruro en el epitelio nasal y la hiperpolarización de la membrana que se produce en el paciente con FQ.

En la actualidad se han descubierto más de 750 mutaciones del gen de la FQ, lo que ha dado lugar a que el

Proyecto promovido por el Dr. H. Escobar. Presidente de la Fundación "Sira Carrasco" para Ayuda a la Fibrosis Quística.

Coordinación: L. Maiz, L. Suárez, Unidad de Fibrosis Quística. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Moderador: D.V. Schidlow. Cystic Fibrosis Unit, St. Christopher Children Hospital (Filadelfia, Pennsylvania, EE.UU).

*La relación de médicos participantes en el Documento de Consenso se incluye al final del artículo.

Correspondencia: Dr. L. Maiz Carro. Unidad de Fibrosis Quística. Servicio de Neumología. Hospital Ramón y Cajal. Ctra. Colmenar, km. 9,1. 28034 Madrid. Correo electrónico: luis.maiz@hrc.es

Recibido: 5-10-98; aceptado para su publicación: 2-3-99.

(Arch Bronconeumol 1999, 35: 339-344)

examen genético no sirva en algunas ocasiones para el diagnóstico de esta enfermedad, especialmente en aquellos pacientes que tienen un "fenotipo atípico", los cuales presentan enfermedad respiratoria crónica y suficiencia pancreática con un test del sudor normal o *borderline* (40-60 mmol/l)³. La confirmación de la presencia de dos mutaciones de FQ es altamente específica para el diagnóstico, pero es un método poco sensible, pues actualmente con los métodos utilizados se detectan sólo un 80-85% de las mutaciones. Por ello, en la actualidad, la utilidad del examen genético radica en la confirmación del diagnóstico, información y consejo genético y predicción de algunos rasgos fenotípicos como la función pancreática.

Otras pruebas de laboratorio útiles en el diagnóstico son la valoración de la función pancreática, la microbiología del tracto respiratorio y la evaluación urogenital en varones.

El trasplante pulmonar debe ser la última opción terapéutica, y está indicado en aquellos pacientes con una enfermedad pulmonar crónica que limite su supervivencia a pesar de haber recibido un tratamiento médico intensivo. Los criterios de trasplante en la FQ son: *a*) deterioro progresivo de la función pulmonar, evidenciado por un flujo espiratorio máximo en el primer segundo (FEV_1) \leq 30% del predicho, hipoxemia y/o hipercarbía severas; *b*) deterioro respiratorio progresivo (aunque el FEV_1 sea mayor del 30% del predicho), evidenciado por un aumento de la frecuencia y duración de las exacerbaciones pulmonares severas; *c*) complicaciones pulmonares con riesgo vital, como la hemoptisis masiva recurrente, y *d*) aumento de la resistencia a antibióticos de las bacterias que infectan los pulmones^{4,5}.

Con el objetivo de conseguir un consenso sobre algunos aspectos, como la frecuencia de revisiones y de los exámenes complementarios y determinadas pautas terapéuticas en la enfermedad pulmonar, la Fundación "Sira Carrasco" para Ayuda a la Fibrosis Quística organizó el 8 de mayo de 1998 en Madrid unos Encuentros de Consenso con la mayoría de los profesionales de este país especializados en tratar esta enfermedad. En este documento se detalla la metodología seguida y los consensos alcanzados.

Metodología

Un mes antes de la reunión se realizó una recogida de datos a través de un cuestionario enviado a todas las unidades de FQ del país. Una vez procesados estadísticamente los datos obtenidos se procedió a elaborar un cuestionario de preguntas para plantear a todos los asistentes, teniendo en cuenta la información procedente de las unidades.

La reunión contó con la participación de 120 profesionales especializados en la atención a pacientes con FQ, presididos por un panel de expertos. Inicialmente se proyectaron las preguntas del cuestionario y las respuestas de las unidades, consultando simultáneamente, por medio de un sistema interactivo, la opinión de todos los participantes. Con posterioridad, los panelistas ana-

lizaron y discutieron cada tema tratado, llegando en la mayoría de los aspectos a un consenso. Al final de la reunión se elaboró un documento provisional que se entregó a todos los asistentes.

DOCUMENTO DE CONSENSO

Evaluación y monitorización de los pacientes

El comienzo de los síntomas respiratorios en la FQ es variable, y puede ocurrir tanto en la infancia como en la adolescencia o en la edad adulta. La mayoría de los pacientes tienen un deterioro respiratorio insidioso, caracterizado por exacerbaciones y remisiones de su infección pulmonar crónica. La velocidad de progresión de la enfermedad pulmonar es muy variable: algunos pacientes tienen exacerbaciones infecciosas respiratorias frecuentes, por lo que se deterioran rápidamente, mientras que otros siguen un curso más insidioso. Esta evolución desigual de la enfermedad respiratoria de unos pacientes a otros no parece deberse exclusivamente a diferencias genotípicas, pues pacientes con el mismo genotipo tienen evoluciones muy dispares. Posiblemente, las diferencias en los tratamientos prescritos, el cumplimiento de los mismos, el tipo de infecciones y los factores ambientales sean determinantes mayores de la enfermedad pulmonar. También puede deberse a la existencia de genes reguladores distintos al gen de la FQ que modulan el fenotipo de los pacientes.

Debido a que es una enfermedad crónica que tiene un curso en muchos casos impredecible, el objetivo de la consulta rutinaria es fundamentalmente el de prevenir y tratar los problemas lo más precozmente posible. Además, estas consultas programadas deben servir para recordar a los pacientes la necesidad de hacer diariamente los ejercicios de fisioterapia respiratoria, realizar un buen balance nutricional y comprobar el cumplimiento estricto de la medicación.

Visitas habituales

La recomendación es que los pacientes acudan a su unidad de FQ al menos cada 2 o 3 meses. El número de visitas puede variar dependiendo de la edad, grado de deterioro por la enfermedad y distancia a la unidad de FQ.

Análisis de sangre: hemograma/bioquímica

Se debe realizar un hemograma a todos los pacientes al menos una vez al año si están estables. También debe hacerse en las exacerbaciones severas y ante aquellas situaciones que a juicio del médico lo requieran, como sospecha de anemia, aspergilosis broncopulmonar alérgica, eosinofilia, neutropenia, etc.

Se debe realizar una bioquímica sanguínea completa (que incluya glucemia, proteínas totales, parámetros hepáticos, renales e iones) al menos una vez al año en los pacientes que están estables, y también cuando el médico sospeche toxicidad hepática, renal, etc. o el criterio clínico lo sugiera.

Análisis de orina: sedimento/glucosuria/proteinuria

El análisis de orina (valoración sedimento-glucosuria-proteinuria) debe hacerse al menos una vez al año en los pacientes estables, también después de los tratamientos intravenosos con fármacos como los aminoglucósidos que puedan afectar a la función renal y siempre que se sospeche una diabetes u otras complicaciones renales.

El análisis de orina como prueba de detección de diabetes debe realizarse, sobre todo, a partir de la adolescencia, al menos una vez al año o cada 2 años, con la prueba de la sobrecarga oral de glucosa, pudiendo también ser útil la determinación de la hemoglobina glucosilada⁵.

Microbiología

La infección broncopulmonar crónica, principalmente por *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Burkholderia cepacia*, es la causa más frecuente de morbilidad en los pacientes con FQ. La lenta evolución de la infección crónica por estas bacterias se debe probablemente a un equilibrio entre la colonización de las vías respiratorias por los gérmenes y la limpieza mucociliar, que en estos pacientes está desplazado a favor del germen. Una vez el organismo ha adquirido *Pseudomonas aeruginosa* es difícil conseguir su erradicación⁷.

La bacteriología del esputo se correlaciona aceptablemente bien con las muestras obtenidas directamente del tracto respiratorio inferior⁸. Por ello, el acuerdo alcanzado por unanimidad es que el examen bacteriológico del esputo debe hacerse en cada consulta y en las exacerbaciones infecciosas, al principio y al final de las mismas, determinando las sensibilidades antibióticas para cada germen.

Durante el debate, el moderador, Dr. Schidlow, comenta que en los EE.UU. sólo se hacen cultivos de esputo una vez al año, en gran medida por la presión de su sistema de salud. Este comentario desencadenó una discusión en la sala, llegándose a la conclusión de que, aunque no existe evidencia científica que apoye la realización más frecuente del examen bacteriológico del esputo y de que tal vez los cultivos podrían espaciarse más en el tiempo, debe hacerse en cada consulta, ya que disponer de ellos permite profundizar en el conocimiento de la ecología bacteriana, obteniendo datos globales que luego podrían aplicarse en situaciones concretas.

Radiología

La radiografía posteroanterior y lateral de tórax es una herramienta muy útil para la valoración de la afectación respiratoria. El cambio radiológico más precoz es la hiperinsuflación pulmonar, que refleja obstrucción de las vías aéreas y atrapamiento aéreo. Con la edad y con las exacerbaciones infecciosas aumenta el grado de hiperinsuflación pulmonar, el engrosamiento peribronquial y los impactos mucosos. A partir de los 5-10 años suelen ser evidentes las bronquiectasias quísticas, principalmente en lóbulos superiores⁹. En los pacientes con

afectación pulmonar grave las arterias pulmonares se hacen más prominentes debido a la hipertensión pulmonar secundaria a la hipoxemia crónica.

El tratamiento antibiótico agresivo no suele conseguir mejoras radiológicas evidentes debido a la naturaleza crónica de las alteraciones y a que los únicos cambios apreciables tras el tratamiento suelen ser, en ocasiones, una disminución de la hiperinsuflación y una resolución parcial de los impactos mucosos bronquiales.

Dada la naturaleza crónica de los cambios radiológicos, se llegó al consenso de que en los pacientes estables es suficiente realizar una radiografía de tórax anualmente, que debe repetirse en las exacerbaciones infecciosas severas y ante toda complicación respiratoria.

Pruebas funcionales respiratorias

La prueba más útil en la evaluación de la patología pulmonar de la FQ es la espirometría. Es una prueba sencilla, rápida, objetiva y no agresiva que permite detectar cambios agudos en la situación respiratoria del paciente, valora la respuesta a los tratamientos antibióticos empleados¹⁰, informa sobre la evolución de la enfermedad pulmonar crónica permitiendo emitir juicios pronósticos en los pacientes con afectación pulmonar muy grave¹¹ y ayuda a valorar la respuesta a los broncodilatadores. En la evaluación de la espirometría hay que tener presente que el coeficiente de variación de los parámetros espirométricos es mayor en los pacientes con FQ que en el resto de población. Por ello, el cambio que debe considerarse como significativo es, como mínimo, de un 15% para la capacidad vital forzada (FVC) y para el FEV₁.

Algunos autores, debido a la dificultad para definir la exacerbación infecciosa en la FQ, adoptan como criterio más objetivo una reducción del 15-20% de la FVC y del FEV₁ respecto a los mejores valores espirométricos en los 6 meses o en el año anterior¹².

El consenso alcanzado es que la espirometría debe hacerse en cada consulta. Otras pruebas de función respiratoria, como la pletismografía y la difusión, no es necesario que se realicen con tanta frecuencia, sino que pueden hacerse anualmente. La pletismografía permite evaluar la existencia de un atrapamiento aéreo con incremento del volumen residual y además permite medir la resistencia de las vías aéreas. La medida del factor de transferencia de monóxido de carbono T_LCO (capacidad de difusión) indica la situación de la integridad del lecho capilar pulmonar. Durante las fases iniciales de la enfermedad este factor de transferencia puede estar aumentado, pero a medida que evoluciona la enfermedad se produce una alteración de la microcirculación pulmonar, ocasionando una reducción progresiva del mismo.

Tratamiento de la patología respiratoria

Tratamiento antibiótico

La antibioterapia desempeña un papel fundamental en el tratamiento de la infección pulmonar en la FQ, ya que favorece la reducción del número de gérmenes pa-

tógenos que producen la infección y que desencadenan la respuesta inflamatoria del tracto respiratorio¹³. Sin embargo, el tratamiento antimicrobiano pocas veces logra erradicar los gérmenes patógenos, por lo que el objetivo terapéutico ha de ser controlar, más que curar, la infección.

La definición de exacerbación infecciosa pulmonar en la FQ es relativamente imprecisa. Los signos y síntomas más comunes son roncus y crepitantes en la auscultación pulmonar, aumento de la frecuencia respiratoria, aumento del volumen y viscosidad del esputo, disminución de la tolerancia al ejercicio y, si la infección persiste, astenia, anorexia y pérdida de peso¹⁴. Estos síntomas no difieren en lo esencial en los niños y en los adultos, aunque en los pacientes de mayor edad y/o mayor afectación pulmonar es más frecuente la fiebre y la leucocitosis con desviación izquierda¹². Casi siempre se asocia a una disminución en la FVC y en el FEV₁¹⁴. No existe un criterio estricto que distinga las exacerbaciones infecciosas moderadas de las severas, aunque en la práctica clínica suele definirse una exacerbación pulmonar severa cuando el paciente presenta los signos y síntomas anteriormente comentados, un descenso marcado de la FVC y/o del FEV₁ y no responde a los antibióticos orales.

La elección del antibiótico se determinará según el tipo de germen y sus sensibilidades específicas. La ruta de administración del fármaco dependerá del germen y de sus resistencias antibióticas y, sobre todo, de la severidad de la exacerbación infecciosa. Existen tres formas de administración: inhalada, oral e intravenosa^{15,16}.

Aunque hay consenso sobre la necesidad del tratamiento antibiótico durante las exacerbaciones infecciosas pulmonares, no existe acuerdo sobre las indicaciones del empleo de antibióticos orales o inhalados con fines profilácticos. Habitualmente la vía oral suele reservarse para las exacerbaciones moderadas y la vía intravenosa para las severas. El tratamiento más efectivo en las exacerbaciones infecciosas pulmonares severas es el tratamiento antibiótico intravenoso, empleando generalmente dos antibióticos a altas dosis durante 14 a 21 días, intensificando la fisioterapia y, en ocasiones, asociando broncodilatadores¹⁶.

El tratamiento de la infección por *Staphylococcus aureus* debe hacerse por vía oral si se asocia a una exacerbación infecciosa leve-moderada, y por vía intravenosa si ésta es severa. Aunque es un aspecto controvertido, algunas escuelas, como la danesa, opinan que siempre debe tratarse *S. aureus* en el esputo lo más precozmente posible.

En el tratamiento oral de *Pseudomonas aeruginosa* los antibióticos de elección son las quinolonas, especialmente el ciprofloxacino oral¹⁷. Este antibiótico debe utilizarse durante un período de 2 a 3 semanas como máximo, en los pacientes con exacerbaciones infecciosas leves-moderadas que están colonizados por *Pseudomonas aeruginosa*¹⁸ y, en combinación con antibióticos aerosolizados con actividad anti-*Pseudomonas* durante un mínimo de 3 semanas, cuando se detecte por primera vez este germen en el esputo y cada vez que se aísle en

el esputo de un paciente sin criterios de infección bronquial crónica por este germen. No debe utilizarse durante más de 2 o 3 semanas seguidas debido a la rápida generación de resistencias¹⁹, hasta en el 50% de los pacientes, aunque suelen recuperarse las sensibilidades pasadas varias semanas o meses tras la suspensión y debido a que en ocasiones su utilización puede incidir en el desarrollo de resistencias pleiotrópicas, es decir, resistencias por mecanismos de bombeo que afectan también a otros antimicrobianos, incluidos los β -lactámicos y las tetraciclinas. También debe valorarse la posible toxicidad que podría derivarse de su uso repetido y prolongado, especialmente en los pacientes en edad pediátrica.

Los antibióticos inhalados se han utilizado en el tratamiento de la FQ desde hace muchas décadas, pero sus indicaciones no están definitivamente establecidas²⁰. La administración de antibióticos anti-*Pseudomonas* aerosolizados en pacientes con FQ permite, *a priori*, depositar concentraciones elevadas del fármaco en el lugar de la infección, con baja absorción sistémica, sin aparentes efectos secundarios, excepto un posible aumento de las resistencias a los antibióticos utilizados. Un metaanálisis reciente ha demostrado que es beneficiosa la utilización de la antibioterapia inhalada diaria a largo plazo en los pacientes con FQ e infección-colonización bronquial crónica por este germen²¹. Los antibióticos más utilizados son la colistina y los aminoglucósidos (gentamicina, tobramicina).

A pesar de la controversia existente, se sugiere que en los pacientes colonizados por *Pseudomonas aeruginosa* deben utilizarse los antibióticos inhalados de mantenimiento, durante meses o años, como fármacos "estabilizadores" de la función respiratoria, procediéndose a utilizar los antibióticos orales o intravenosos anti-*Pseudomonas* en las exacerbaciones infecciosas.

Tratamiento antifúngico

En las personas sanas los hongos se comportan habitualmente como saprófitos y sólo en pacientes con enfermedades subyacentes o déficit inmunitarios suelen ser patógenos. Actualmente, el papel de los hongos en la patogenia de la enfermedad pulmonar en la FQ está poco definido, aunque se ha demostrado que entre un 50 y un 60% de los pacientes con FQ tienen hongos en el esputo por una predisposición a la colonización e infección fúngicas por el daño pulmonar crónico, por el tratamiento antibiótico agresivo empleado y la exposición repetida a los organismos patógenos²². Los hongos que se encuentran con más frecuencia en las secreciones respiratorias de estos pacientes son *Aspergillus fumigatus* y *Candida albicans*.

Habitualmente estos hongos rara vez se comportan como patógenos en los pacientes con FQ, por lo que, en general, se debe asumir que son organismos saprófitos y por lo tanto su presencia en el esputo no es indicación de iniciar un tratamiento antifúngico específico, salvo que el criterio clínico sugiera que se están comportando como patógenos. Sólo deben tratarse con fármacos antifúngicos los pacientes en lista de espera de trasplante

pulmonar en los que se aísla *Aspergillus fumigatus* en el esputo. En ocasiones también pueden beneficiarse de un tratamiento antifúngico los pacientes con aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA), añadido al tratamiento estándar con corticoides orales.

Broncodilatadores

La utilización de broncodilatadores inhalados, agonistas β -adrenérgicos o anticolinérgicos en los pacientes con FQ es controvertida²³. Aun así, más del 75% de los pacientes los utilizan, no sólo para disminuir el broncospasmo, sino también para dilatar las pequeñas vías aéreas, favoreciendo el aclaramiento mucociliar. Sin embargo, por diversas causas, es difícil extraer conclusiones homogéneas y concluyentes de los estudios publicados, ya que la patogenia de la obstrucción bronquial en la FQ es multifactorial y sólo en ocasiones parcialmente reversible, la mayoría de los estudios son a corto plazo, manejan poblaciones de edades y funciones pulmonares diferentes, la manera de medir la respuesta broncodilatadora y las dosis de los fármacos broncodilatadores administrados no es uniforme y la respuesta bronquial varía en cada paciente con el tiempo.

A pesar de todas estas controversias, en general se acepta que los broncodilatadores inhalados deben utilizarse en los pacientes con hiperreactividad bronquial demostrada. También pueden utilizarse cuando el criterio clínico así lo aconseje, ya que puede haber pacientes con síntomas indicativos de la misma aunque tengan una prueba broncodilatadora negativa.

DNasa

La DNasa reduce la viscoelasticidad del esputo al hidrolizar el ADN extracelular liberado por los polimorfonucleares y las bacterias. Es un fármaco que tiene escasos efectos adversos. Los estudios demuestran que mejora ligeramente la función pulmonar y reduce la frecuencia de las exacerbaciones infecciosas severas que requieren tratamiento antibiótico intravenoso^{24,25}. Debido fundamentalmente a su elevado coste y eficacia limitada, existe una controversia importante acerca de en qué pacientes debe utilizarse, ya que no ha demostrado ser útil en todos.

En general se acepta que el tratamiento con DNasa inhalada debe utilizarse en los pacientes que tienen una afectación pulmonar leve-moderada, retirándolo si no se demuestra una mejoría clínica evidente en un plazo de 6 meses.

Agradecimientos

Al laboratorio Glaxo-Wellcome por su ayuda y soporte técnico.

Médicos participantes: Dres. C. Oliveira, J. Pérez-Frías, E. Pérez-Ruiz, Hospital Carlos Haya (Málaga). C. Bousoño Hospital Central de Asturias (Oviedo). A. Escribano, Hospital Clínico (Valencia). C. Vázquez, Hospital de Cruces (Vizcaya). G. García-Hernández, J. Manzanares, M.T. Martínez, Hospital

Doce de Octubre (Madrid). C. Gutiérrez-Junquera, Hospital General de Albacete (Albacete). J.L. Morales, L.B. Huber, Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid). J. Sirvent, Hospital Juan Canalejo (La Coruña). J. Ferrer, P. Morales, A. Solé, Hospital La Fe (Valencia). C. Antelo, M.I. Barrios, C. Martínez, M.C. Prados, Hospital La Paz (Madrid). R. Girón, I. Jiménez, A. Mancha, Hospital La Princesa (Madrid). A. Serrano, Hospital Materno Infantil (Badajoz). M. Martínez-Gómez, Hospital Materno Infantil (Granada). A. Salcedo, Hospital Niño Jesús (Madrid). C. Oliva, L. Ortigoso, A. Zurita, Hospital Nuestra Señora de la Candelaria (Santa Cruz de Tenerife). M.J. Ferreira, M.T. Lázaro, Hospital Puerta de Hierro (Madrid). F. Baquero, R. Cantón, H. Escobar, L. Máiz, J.L. Patier, Hospital Ramón y Cajal (Madrid). F. Sánchez-Ruiz, Hospital Reina Sofía (Córdoba). M.J. López-Rodríguez, Hospital San Pedro de Alcántara (Cáceres). J.L. Seculi, N. Lambruschini, P. Vilar, Hospital Sant Joan de Deu (Barcelona). M.L. Cilleruelo, M.L. García-García, M.I. González-Alvarez, E. Román, Hospital Severo Ochoa (Madrid). N. Cobos, Hospital Vall D'Hebrón (Barcelona). J. Nadal, M. Sánchez-Solís, Hospital Virgen de la Arreixaca (Murcia). F. Argüelles, M. Martín-Navarro, G. Pérez-Pérez, F. Ramírez, Hospital Virgen de la Macarena (Sevilla). L. Peña, Hospital Virgen del Pino (Las Palmas). J. Dapena, Hospital Virgen del Rocío (Sevilla).

BIBLIOGRAFÍA

1. Rosenstein BJ, Cutting GR, for the Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. *J Pediatr* 1998; 132: 589-595.
2. Cystic Fibrosis Foundation. Patient Registry 1994 Annual Data Report. Bethesda (MD): The Foundation, agosto de 1995.
3. Wilmott RW. Making the diagnosis of cystic fibrosis. *J Pediatr* 1998; 132: 563-565.
4. Eagan JJ, Woodcock AA. Management of cystic fibrosis before and after lung transplantation. *J Roy Soc Med* 1997; 90 (Supl 31): 47-58.
5. Yankaskas JR, Mallory GB, and the Consensus Committee. Lung transplantation in cystic fibrosis consensus conference statement. *Chest* 1998; 113: 217-226.
6. Lannig S, Hansen A, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch C. Glucose tolerance in patients with cystic fibrosis: five year prospective study. *BMJ* 1995; 311: 655-659.
7. Govan JRW, Nelson JW. Microbiology of lung infections in cystic fibrosis. *Br Med Bull* 1992; 48: 912-930.
8. Ramsey BW, Wentz KR, Smith AL, Richardson M, Williams-Warren J, Hedges DL et al. Predictive value of oropharyngeal cultures for identifying lower airway bacteria in cystic fibrosis patients. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 331-337.
9. Hodson CJ, France EN. Pulmonary changes in cystic fibrosis of the pancreas, a radio-pathological study. *Clin Radiol* 1962; 13: 54-61.
10. Redding GJ, Restuccia R, Cotton EK, Brooks JG. Serial changes in pulmonary function in children hospitalised for cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 31-36.
11. Kerem E, Reisman J, Corey M, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1992; 326: 1.187-1.191.
12. Fiel SB. Clinical management of pulmonary disease in cystic fibrosis. *Lancet* 1993; 341: 1.070-1.074.
13. Smith AL, Redding G, Doershuk, Goldmann D, Gore E, Hilman B et al. Sputum changes associated with therapy for endobronchial exacerbation in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1988; 112: 547-554.
14. Ramsey BW. Management of pulmonary disease in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1996; 335: 179-187.
15. Turpin SV, Knowles MR. Treatment of pulmonary disease in patients with cystic fibrosis. En: Davis PB, editor. *Cystic fibrosis*. Nueva York: Marcel Dekker, 1993; 277-344.

16. Davis PB, Drumm M, Konstan MW. Cystic fibrosis. State of the art. Am J Respir Crit Care Med 1996; 154: 1.229-1.256.
17. Rubio TT. Ciprofloxacin: comparative data in cystic fibrosis. Am J Med 1987; 82 (Supl 4A): 185-188.
18. Hodson ME, Roberts CM, Burtland RJA, Smith MJ, Batten C. Oral ciprofloxacin compared with conventional intravenous treatment for Pseudomonas aeruginosa infection in adults with cystic fibrosis. Lancet 1987; 1: 235-237.
19. Radberg G, Nilsson LE, Svensson S. Development of quinolone-imipenem cross resistance in Pseudomonas aeruginosa during exposure to ciprofloxacin. Antimicrob Agents Chemother 1990; 34: 2.142-2.147.
20. Touw DJ, Brimicombe RW, Hodson ME, Heijerman HGM, Bakker W. Inhalation of antibiotics in cystic fibrosis. Eur Respir J 1995; 8: 1.549-1.604.
21. Mukdhopadhyay S, Singh M, Cater JI, Ogston S, Franklin M, Oliver RE. Nebulised antipseudomonal antibiotic therapy in cystic fibrosis: a meta-analysis of benefits and risks. Thorax 1996; 51: 361-368.
22. Bhargava V, Tomashefski JF Jr, Stern RC, Abramowsky CR. The pathology of fungal infection and colonization in patients with cystic fibrosis. Hum Pathol 1989; 20: 911-986.
23. Hodson ME. Respiratory system: Adults. En: Hodson ME, Geddes DM, editores. Cystic Fibrosis. Londres: Chapman & Hall, 1995; 237-257.
24. Ramsey BW, Astley SJ, Aitken ML, Burke W, Colin AA, Dorkin HL et al. Efficacy and safety of short-term administration of aerosolized recombinant human deoxyribonuclease in patients with cystic fibrosis. Am Rev Respir Dis 1993; 148: 145-151.
25. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nash ML, Ramsey BW et al. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med 1994; 331: 637-642.

INFORMACIÓN

III Jornadas de Patología Ocupacional Respiratoria

Fecha: 22-23 de noviembre de 1999.

Horario: mañana y tarde

Sala de Actos del Pabellón Docente.

Hospitals Vall d'Hebron.

Informaciones e inscripciones:

Sras. Rosa Llòria y Montse Murillo.

Servei de Pneumologia. Hospital General Vall d'Hebron.

Passeig Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona.

Tel.: 93 274 61 57 - Fax.: 93 274 60 83.

XIV Curso de Avances en Neumología Vall d'Hebron, 2000

Fecha: 21 al 25 de febrero del 2000

Horario:

Tardes: lunes, martes, miércoles y jueves

Mañanas: jueves y viernes

Lugar:

Sala de Actos del Pabellón Docente. Hospitals Vall d'Hebron. Barcelona

Informaciones e inscripciones:

Sras. Montse Murillo y Rosa Llòria.

Servei de Pneumologia. Hospital General Vall d'Hebron.

Passeig Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona.

Tel.: 93 274 61 57 - Fax.: 93 274 60 83.

Horario de 8:00 a 17.00 horas