

NEUMOLOGÍA

DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA FIBROSIS QUÍSTICA PULMONAR

Cinthya Ramírez Navarro*
Irene Hernández Saborío**

SUMMARY

The cystic fibrosis (CF) is a disease with a multisystemic affection, with an autosomal recessive inheritance, caused by a mutation in a gene that encodes for the CF transmembrane conductance regulator (CFTR) protein, which acts mainly as a chloride channel; also with other functions as inhibiting the sodium transport in their epithelial channels, the regulation of the ATP channels, exchange of chloride-bicarbonate; among others. This revision is emphasized in the management of the pulmonary treatment as well as the diagnostic.

INTRODUCCIÓN

La frecuencia en Latino América es de 1 de cada 4000 a 10000 nacimientos, a diferencia del Norte de Europa donde es más frecuente, 1 de cada 3000 nacimientos. La sobrevida de los pacientes con FQ ha incrementado con el pasar de los años.⁽¹⁰⁾ Más de 1500 mutaciones se han reportado, sin embargo sólo la importancia funcional de pocas se ha descubierto. Dos terceras partes de las mutaciones de alelos en Europa del

norte y norteamericanos son de la clase II, la cual se relaciona con un fallo de la ubiquitinación y degradación en el retículo endoplasmático y cuerpo de Golgi con ausencia de la fenilalanina en la posición 508.⁽¹⁰⁾ Las manifestaciones que presentan los pacientes inclusive con los mismos genotipos de CTRF, se deben al polimorfismo de los genes no CTFR y son multisistémicas. En las gastrointestinales 15% presentan íleo meconial, 85-90% insuficiencia pancreática con

*(Bachiller y Licenciatura en Medicina General, UCIMED),

**(Bachiller y Licenciatura en Medicina General, UCIMED).

Descriptores.

Fibrosis quística, Cystic Fibrosis.

Abreviaturas.

ADN, ácido desoxirribonucleico; CTFR, regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística; FQ, fibrosis quística; IRT, tripsinógeno inmunoreactivo; IV, intravenoso; PA, Pseudomonas aeruginosa; SA, Staphylococcus aureus; UI, unidades internacionales; VEF1, volumen espiratorio forzado en primer segundo; VRS, virus respiratorio sincicial.

Correspondencia.

Cinthya Ramírez Navarro. Email: cinthyarn@hotmail.com. Teléfono: 8849-83-39.

déficit de vitaminas liposolubles y malnutrición, estreñimiento crónico y cirrosis biliar por obstrucción intrahepática. Pulmonares, siendo normales al nacer y progresando rápidamente a infecciones crónicas de la vía aérea, bronquiectasias, atrapamiento aéreo, hipoxemia e hipercapnia y finalmente insuficiencia pulmonar. Endocrinas con insuficiencia pancreática debido a la obstrucción de los conductos intrapancreáticos con posterior intolerancia a los carbohidratos y déficit de insulina, y finalmente diabetes. Osteopenia, osteoporosis secundaria a déficit de vitamina D. Reproductivas: donde la vasa deferente es muy sensible a la disfunción del CTFR, por lo tanto todos los hombres presentan azoospermia e infertilidad; a diferencia de las mujeres que si son fértiles.⁽¹⁰⁾

específica del padre no es posible, pero si de los marcadores intragénicos relacionados con la mutación.⁽⁴⁾ Prenatalmente es posible mediante mutaciones previas de CTRF conocidas, ya sean de portadores o enfermos. Incluye el análisis de las células fetales en busca de las mutaciones ya conocidas en los padres; éstas se obtienen de las vellosidades coriónicas a la edad gestacional de 11 semanas o por amniocentesis a las 16 semanas.⁽⁴⁾

DIAGNÓSTICO POSTNATAL

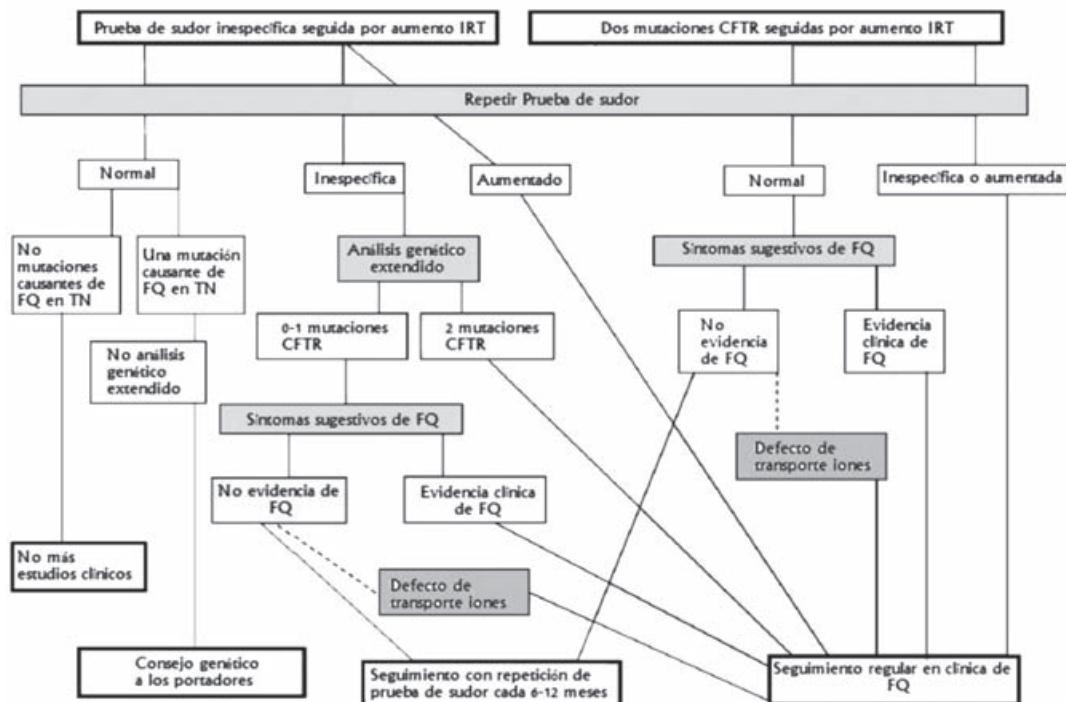
Se realiza con la clínica del paciente junto con un test del sudor, el cual es el estándar de oro, si es mayor a 60 mmol/L o intermedio de 30-50 mmol/L en menores de 6 meses y de 40-59 mmol/L en

mayores de 6 meses siempre y cuando se encuentren mínimo dos mutaciones en el gen CTFR.⁽¹⁵⁾ El test del sudor debe de realizarse con iontoforesis más pilocarpina y la determinación cuantitativa de la concentración de cloro. Se realiza en niños mayores de 2 semanas de vida con un peso mayor a 3 kg, hidratación adecuada y sin signos importantes de enfermedad sistémica. La toma debe realizarse de dos lugares diferentes con el fin de disminuir muestras insuficientes y aumentar la validez interna. El test debe de durar mínimo 20 minutos y no más de 30 minutos.⁽³⁾ Un método efectivo en pacientes que no cumplen los criterios diagnósticos es la medición de la diferencia de los potenciales transepiteliales nasales, con los inconvenientes de ser técnicamente difícil.⁽¹⁰⁾

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico preimplantación y prenatal Preimplantación es una alternativa en parejas que tienen un riesgo 1:2 ó 1:4 de tener un niño con FQ. Incluye el uso de técnicas de reproducción asistida y análisis genético previo a la implantación. Los embriones son estudiados al tercer o quinto día utilizando técnicas de análisis de ADN. La detección de la mutación

CUADRO 1. Diagnóstico.⁽²⁰⁾



TAMIZAJE NEONATAL

Se realiza mediante la medición del IRT. Es un método sensible pero poco específico para el diagnóstico. Los niveles muy elevados se asocian a daño pancreático; a los que presentan elevación se les realiza un control del mismo 3 semanas posteriores o se realiza la búsqueda de mutaciones del CTFR (IRT/ADN), el cual tiene una buena especificidad pero es dependiente de las mutaciones de ADN tamizadas, tomando en cuenta que todos los falsos positivos serían portadores y es necesario un consejo genético posterior. Sea cual sea el resultado, si alguna de estas 2 pruebas es positiva se asocia a un alto riesgo de padecer la enfermedad y se debe realizar posteriormente el test del sudor para confirmar el diagnóstico.^(10, 20) IRT/ADN/IRT tiene más especificidad con un mayor valor predictivo positivo y más sensibilidad en comparación con sólo el IRT/ADN. Estudios recientes recomiendan el tamizaje en menores de 2 meses, de manera que al ser diagnosticados tempranamente se les proporcione oportunamente un tratamiento intensivo, especialmente en términos de nutrición; ésta se asocia a una mejoría de la función pulmonar hasta la edad de 8 a 10 años. Por lo contrario, las ventajas del tamizaje neonatal en re-

lación con la progresión de la enfermedad pulmonar y sobrevida a largo plazo todavía es motivo de discusión. Los beneficios del tamizaje neonatal se relacionan con una mediana de mayor estatura y menos morbilidad, así como mejoría clínica y radiológica, con menor cantidad de infecciones por PA.⁽¹³⁾ Existe una asociación entre la disminución de la intensidad de tratamiento requerido y el tamizaje neonatal, requiriendo a futuro menos intervenciones terapéuticas y terapia invasiva previo a la edad de seis años. De la edad de 7 a 9 años menos antibioticoterapia IV, especialmente en pacientes no colonizados por PA. Si ya presentan infecciones intermitentes o crónicas por PA no se demostraron diferencias en los que fueron tamizados neonatalmente y los que no. Se disminuyen los gastos hospitalarios de los pacientes diagnosticados tempranamente en los primeros 10 años en comparación con los diagnosticados por síntomas, presentando la ventaja de tratamiento profiláctico a los pacientes asintomáticos^(13, 17). Los diagnosticados por clínica presentan 2 a 3 veces más ingresos hospitalarios con mayor intensidad de tratamientos nebulizados e IV.^(3, 11) Otros estudios concluyen beneficios a nivel pancreático, con un control temprano de terapia enzimática, evitando tratamientos innecesarios en pacientes con absorción normal. Existen

efectos positivos tanto en crecimiento como en el peso del paciente. En el caso de las deficiencias de vitaminas liposolubles y otras proteínas se pueden prevenir las consecuencias del déficit con tratamiento temprano, inclusive se demostraron niveles más elevados de vitamina E en los diagnosticados por tamizaje neonatal que en los diagnosticados por clínica.^(3, 11)

TRATAMIENTO

Se debe evaluar la función respiratoria con búsqueda infección, tomar cultivos de las vías respiratorias y antibioticoterapia. Los cultivos respiratorios deben ser tomados en cada consulta junto con una radiografía de tórax desde el diagnóstico. En caso de síntomas agregados se utiliza la radiografía comparándola con previas. Sobre el uso de tomografía axial computarizada de tórax durante el primer año de vida la evidencia sobre los beneficios es insuficiente, así como el uso de rutina de pruebas de función respiratoria, a menos que tenga indicación clínica. El lavado broncoalveolar debe ser tomado en cuenta en niños sintomáticos que no responden a antibioticoterapia junto con la medición de niveles de anticuerpos ante PA, ayudando a la identificación temprana de infecciones en las vías aéreas; creciendo evidencia que los apoye

si se realizan durante el primer año de vida⁽¹⁶⁾. La prevención se realiza con la vacunación contra Influenza, aplicada en los primeros meses de vida, a 2 dosis de 0.25 mL con un mes de intervalo. El uso de inmunización pasiva contra el VRS durante el primer año de vida no presenta evidencia suficiente que lo apoye, así como el uso rutinario de vacunación anti-PA. Lo que si se recomienda en el primer año de vida es la profilaxis contra SA, pero el uso posterior al primer año se encuentra en debate debido a la asociación entre la cefalexina y los aumentos de infecciones por PA.⁽¹⁶⁾

TRATAMIENTO PULMONAR CRÓNICO

La VEF₁ es el predictor más importante de sobrevida, y se podría decir que su impacto en cuanto a la toma de decisiones clínicas es fundamental, utilizándose en el seguimiento de la enfermedad y respuesta a tratamiento⁽⁸⁾. A nivel pulmonar un estudio basado en evidencia de la Asociación Americana de FQ recomienda el uso de alfa dornasa inhalada (Pulmozyme®), la cual es una deoxiribonucleasa recombinante que actúa como un mucolítico degradando el ADN. Esta terapia mejora la función pulmonar a más de 5 años de vida, con VEF₁ mayores

o iguales a 40%.⁽¹⁴⁾ Otra opción es la tobramicina 600 mg diarios por un mes intercalando con 28 días de descanso. Se recomienda también el uso de otros agentes tales como el ibuprofeno, azitromicina, beta agonistas, entre otros.^(7, 10). El uso de corticosteroides no se recomienda, a pesar de la naturaleza inflamatoria que puede presentar la enfermedad debido a la ausencia de eficacia en los inhalados y los efectos adversos que por vía oral presentan. La colistina IV es beneficiosa sólo en infecciones agudas combinada con otros antibióticos anti-PA, su uso diario no revela beneficios. El ibuprofeno vía oral en el estudio de Konstan y colegas concluyó una disminución de la evolución de la pérdida de la función pulmonar con mayores beneficios en pacientes de 5 a 13 años⁽⁶⁾. Se ha de tomar en cuenta en bronquitis muco-purulenta caracterizada por infiltración neutrofílica de las vías aéreas, en adición a su papel en la inmunidad celular. La solución hipertónica, el ibuprofeno y los antibióticos macrólidos se deben tomar en consideración puesto que son accesibles al público en general y presentan muy pocos efectos secundarios. Las dosis recomendadas de la solución hipertónica es de 4 mL al 7% dos veces al día nebulizado por 48 horas, estas aumentan la VEF₁ y disminuyen las exacerbaciones pulmonares en comparación a

los que lo recibieron al 0.9%. El estudio de Donaldson y colaboradores demostró que si se utiliza al 7% cuatro veces al día por 14 días mejora el aclaramiento mucociliar y el VEF₁, más que si se da en conjunto con amiloride.⁽⁵⁾ Del mismo estudio, datos in vitro sugirieron que la hidratación constante de las vías aéreas era el factor que causaba la mejoría del aclaramiento mucociliar, recomendándose el uso a edades tempranas antes que se establezca la enfermedad pulmonar.⁽⁵⁾. En el caso de los macrólidos se han utilizado principalmente en las panbronquiolitis. Su uso cada 12 horas con azitromicina versus placebo en pacientes con PA positivo mejora los niveles en la VEF₁ y disminuye las exacerbaciones pulmonares.⁽¹²⁾ El manejo con azitromicina presenta ventajas, pues es un antibacterial así como un inmunomodulador, junto a un potente efecto antiinflamatorio. La dosis a utilizar se encuentra en debate, desde 500 mg tres veces a la semana en mayores de 40 kg de peso, y a los menores de 40 kg 250 mg.⁽²¹⁾. El uso de antibióticos profilácticos en pacientes asintomáticos colonizados o con infección por SA no está claro. Stutman y colegas estudiaron el uso de cefalexina profiláctica por 6 años y concluyeron disminución de la positividad por SA, pero con un aumento de las infecciones por PA. A diferencia de otros estudios

con fluocloxacilina, se encuentra que disminuyeron los síntomas sin aumentos de las infecciones por PA.⁽¹⁸⁾ En pacientes asintomáticos infectados por PA se recomienda tratamiento con intención de erradicar al germen.⁽¹⁶⁾ Este tratamiento de erradicación consiste en antibioticoterapia IV con cefotaxidima o imipenem, así como tobramicina durante 18 a 21 días, seguido de colistina nebulizada por mínimo 2 meses. Se define la erradicación definida con tres cultivos de la vía aérea negativos y con niveles negativos de anticuerpos-PA por un período de 6 meses a la conclusión del tratamiento.⁽¹⁴⁾ Se debe prestar atención a las vías aéreas superiores, puesto que el tratamiento contra PA es dirigido solamente a las infecciones de vías inferiores; dichos tratamientos no erradican el germe en las vías superiores, pudiendo presentarse como un reservorio. Por lo tanto, debe adicionarse tratamiento para las infecciones en las vías aéreas superiores, mejorando la erradicación de la primoinfección por PA. Si los cultivos son positivos en vías aéreas superiores al ser tratados se asociaran a una reducción de la colonización en las vías aéreas inferiores.⁽¹⁾ Del manejo de infecciones por SA meticilina resistente, se encuentran varios protocolos tales como vancomicina oral, nebulizada o IV. Se evaluó el uso de rifampicina con

fusidato de sodio por 6 meses, siendo no concluyente el estudio debido al tamaño de la muestra y poca duración del estudio.⁽¹⁹⁾ Las infecciones por *Burkholderia cepacia* no responden a los aminoglucósidos y son frecuentemente multiresistentes. Pueden ser susceptibles a carbapenem, ceftazidima, quinolonas, septran. El régimen más efectivo es el uso de tobramicina, meropenem y un antibiótico extra de los previos. En infecciones por *S. maltophilia* se recomienda el uso de doxiciclina con efectividad de un 80%. La colistina comprobó ser más útil en altas dosis que la gentamicina y tobramicina, tomando en cuenta que estos estudios fueron realizados in vitro, por lo que en la clínica puede que no respondan igual. Los virus, se asocian a un incremento de las exacerbaciones y decremento de la función pulmonar aumentando el riesgo de hospitalización⁽¹⁹⁾.

EXACERBACIONES PULMONARES

Los principales cambios que indican una exacerbación pulmonar son: cambios o aumento en la tos, fiebre, disminución de la VEF₁ en las pruebas de función pulmonar, disminución del apetito, pérdida de peso, leucocitosis, cambios en las radiografías de tórax, cambios en la auscultación pulmonar, disminución del nivel de actividad

y cambios en la cantidad y calidad del esputo.⁽¹⁰⁾ Como tratamiento se incluye antibióticos tanto vía oral, inhalados e IV, implementación nutricional y aclaración de la vía aérea. Se prefiere la antibioticoterapia combinada que la monoterapia para evitar resistencias, se utilizan aminoglicósidos y beta-lactámicos con duración mayor a 14 días.
⁽¹⁰⁾ Es importante tomar en consideración el tratamiento IV si el paciente permanece sintomático a pesar de la terapia inicial o si los cultivos permanecen positivos.

MANEJO NUTRICIONAL

Al momento del diagnóstico valorar la función pancreática con los niveles de elastasa fecal y clínica. El seguimiento pancreático con mediciones de elastasa debe realizarse durante el primer año de vida si ésta es normal al diagnóstico.⁽¹⁶⁾ Debido a la alta correlación entre la nutrición y la función pulmonar se debe mantener un control estricto utilizando enzimas pancreáticas y vitaminas liposolubles en pacientes que presentan insuficiencia pancreática. La dosis de inicio es de 2000 UI de lipasa por 100 ml de fórmula. No hay acuerdos sobre la dosis y preparación de los suplementos de vitamina K, pero se aplica a los pacientes entre 0.3 a 1 mg dosis diaria. La suple-

mentación recomendada de Vitamina A en menores de un año es de 1500 UI, Vitamina E de 40-50 UI y Vitamina D 300 a 800 UI. La suplementación con cloruro de sodio 2 mmol/kg debe ser considerada en todos los niños con enfoque en los climas calientes y otras causas de pérdidas de sal como las diarreas, fiebre u otros.⁽¹⁶⁾

TRANSPLANTE PULMONAR

Se considera como última opción terapéutica. En Europa es inusual a menos que tenga una sobrevida menor a 2 años habiendo agotado el resto de los tratamientos médicos. La sobrevida a 5 años con este tratamiento es menor al 50%.⁽¹⁰⁾ Es la única opción terapéutica que restaura la función pulmonar en estadios avanzados, se utiliza el transplante bilateral de donante cadáverico. La selección del donante incluye criterios tales como pacientes menores de 65 años, en ventilación mecánica por menos de 48 horas, una $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ más de 300 mm Hg, con una radiografía de tórax ausente por infiltrados bilaterales u opacidades y sin infección presente por broncoscopia. Todos los pacientes evaluados con una presión inspiratoria final positiva entre 3-5 cm H_2O .⁽⁹⁾ Los criterios de inclusión son pacientes con historia clínica de importante disminución en la

tolerancia al ejercicio, aumento de hospitalizaciones, VEF_1 menor al 20% del manejado, aumento de la hipercapnia con incremento en las necesidades de oxígeno y dificultades para mantener el peso. En el caso de los adultos la VEF_1 debe ser menor del 30%.⁽⁹⁾ La presencia de colonización de ciertas bacterias debe ser tomada en cuenta para la escogencia de los candidatos y pueda afectar los resultados finales. Las infecciones por *Burkholderia cepacia* presentan una mayor dificultad en el tratamiento de las complicaciones postoperatorias. Aunque éste germe es controversia, un estudio retrospectivo a largo plazo demostró que en la variedad *cepacia* se encuentra asociada a un detrimiento de la clínica del paciente, mientras que las otras variedades no.^(2, 10) Se prefiere el uso de la anestesia epidural torácica a la analgesia IV, pues se asocia a un mejor control postoperatorio del dolor, función pulmonar, menos atelectasias e infecciones pulmonares, disminución de la vasoconstricción hipoxica pulmonar, de la proliferación linfocítica y una respuesta atenuada a las citoquinas proinflamatorias que se presentan en el período postoperatorio. Ayuda con extubaciones tempranas, por lo que se disminuyen las infecciones pulmonares.⁽⁹⁾ Como complicaciones frecuentes de la vía aérea postransplante se encuentran

la estenosis en las anastomosis requiriendo broncoscopías frecuentes o prótesis endotraqueal y fistula broncopleural temprana.⁽⁹⁾

TERAPIA GÉNICA

Hay dos abordajes principales para la corrección del defecto. Primero, reemplazar la función del gen mediante la introducción parcial o total del gen CTRF a las células epiteliales pulmonares. Segundo, componentes farmacológicos que den corrección o potencien el gen anormal CTRF. La corrección permite que el F508 sea expresado en la membrana apical del plasma y la potenciación se daría implementando el transporte de cloruros en el gen CTRF. El tratamiento no ha sido exitoso debido a problemas con el vector, factores del huésped y el gen. En el huésped los pulmones tienen un sistema de defensa innato en contra de los agentes inhalados, incluyendo el aclaramiento mucociliar, tos y péptidos antimicrobiales que se secretan. En la FQ la superficie epitelial se encuentra revestida por moco y presenta inflamación debido a las infecciones, inclusive cuando no presentan.⁽⁷⁾ Las tendencias actuales van hacia el estudio de virus asociados al adenovirus y con liposomas como vectores potenciales para la inserción de copias de ADN funcionales a células afectadas.

Para la transferencia de genes, los lípidos complejos catiónicos en conjunto con un ADN plásmido, el cual no utiliza un virus. Otras como los polímeros catiónicos, que al unirse al ADN forman nanopartículas transfiriendo el material genético al núcleo de las células a través de poros nucleares.⁽⁷⁾. Los fármacos que promueven la lectura a través de mutaciones CFTR con parada en el ribosoma son los antibióticos aminoglicósidos. Desafortunadamente son muy ototóxicos y nefrotóxicos por lo que no se utilizan. El PTC124 ((3-[5-(2-fluorofenil)-[1,2,4] oxadiazol-3-yl]-ácido benzóico), de vía oral como terapia de supresión de la terminación prematura de la traducción. En cuanto a la función de los potenciadores, se cree que aumentan el tiempo de apertura de los canales CFTR, permitiendo que se introduzca más cloruro, el mecanismo exacto todavía no es claro. ⁽⁷⁾

RESUMEN

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad de afectación multisistémica, con herencia autosómica recesiva, causada por una mutación en un gen que codifica para la proteína CTFR, el cual actúa principalmente como canal de cloruro; presenta también otras funciones tales como inhibir el transporte de sodio en los canales

epiteliales de éste, regulación de los canales de ATP, funciones en el intercambio de bicarbonato-cloruro, entre otros. Esta revisión se enfoca en las nuevas tendencias de tratamiento a nivel neumológico así como el diagnóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bonestroo H, Winter-de Groot K, Van der Ent C, Arets H. Upper and lower airway cultures in children with cystic fibrosis: Do not neglect the upper airways. *J Cyst Fibros* 2010; 9: 130–4.
2. Boussaud V, Guillemain R, Grenet D, Coley N, Souilamas R, Bonnette P, Stern M. Clinical outcome following lung transplantation in patients with cystic fibrosis colonised with Burkholderia cepacia complex: results from two French centres. *Thorax*, 2008; 63: 732–7.
3. Castellani C, Southern K. European best practice guidelines for cystic fibrosis neonatal screening. *J Cyst Fibros* 2009; 8: 153–173.
4. Culling B, Ogle R. Genetic Counselling Issues in Cystic Fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2010; 11: 75–9.
5. Donaldson S, Bennett W, Zeman K, Knowles M, Tarhan R. Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. *NEJM* 2006; 354: 241–50.
6. Konstan M, Byard P, Hoppel C, Davis P. Effect of high-dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis. *NEJM* 1995; 332: 848–54.
7. Kreindler J. Cystic fibrosis: Exploiting its genetic basis in the hunt for new therapies. *Pharmacol Ther* 2010; 125: 219–29.
8. Liou T, Elkin E, Pasta D, Jacobs J, Konstan M. Year-to-year changes in lung function in individuals with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2010; 9: 250–6.
9. Mordant P, Bonnette P. Advances in lung transplantation for cystic fibrosis that may improve outcome. *EJCTS* 2010; 1-7.
10. O'Sullivan B, Freedman S. Cystic Fibrosis. *Lancet* 2009; 373: 1891–1904.
11. Rock M. Newborn Screening for Cystic Fibrosis. *Clin Chest Med* 2007; 28: 297–305.
12. Saiman L, Marshall B, Mayer-Hamblett N. Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 1749–56.
13. Salvatore D, Buzzetti R. An overview of international literature from cystic fibrosis registries 2. Neonatal screening and nutrition/growth. *J Cyst Fibros* 2010; 9: 75–83.
14. Schelstraete P. Genotype based evaluation of *Pseudomonas aeruginosa* eradication treatment success in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2010; 99–103.
15. Seia M, Costantino L. Borderline sweat test: Utility and limits of genetic analysis for the diagnosis of cystic fibrosis. *Clin Biochem* 2009; 42: 611–6.
16. Sermet-Gaudelus I, Mayell S, Southern K. Guidelines on the early management of infants diagnosed with cystic fibrosis following newborn screening. *J Cyst Fibros* 2010; 9: 323–9.
17. Sims E, McCormick J, Mehta G, Mehta A. Newborn screening for cystic fibrosis is associated with reduced treatment intensity. *J Pediatr* 2005; 147: 306–11.
18. Stutman H, Lieberman J, Nussbaum E, Marks M. Antibiotic prophylaxis in infants and young children with cystic fibrosis: a randomized controlled trial. *J Pediatr* 2002; 140: 299–305.
19. Vrankrijker A. Challenging and emerging pathogens in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2010; 11: 246–54.
20. Wilcken B, Wiley V. Newborn screening methods for cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2003; 4: 272–7.
21. Yousef A, Jaffe A. The Role of Azithromycin in Patients with Cystic Fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2010; 11: 108–14.