

TEMAS DE REVISIÓN

Tratamiento de las Exacerbaciones Respiratorias en Niños con Fibrosis Quística.

Treatment of Pulmonary Exacerbations in Children with Cystic Fibrosis.

Patricia Llaque Quiroz¹, Lucrecia Monsante Carrillo², Erick Salas Salas², Guillermo Bernaola Aponte².

RESUMEN

Las exacerbaciones respiratorias de fibrosis quística se definen como la necesidad de tratamiento antibiótico adicional indicado por un cambio reciente en al menos dos de los siguientes parámetros: cambio en el volumen o color del esputo, aumento de tos, incremento de la sensación de malestar, fatiga o letargo, anorexia o pérdida de peso, disminución de la función pulmonar mayor al 10%, cambios radiográficos o incremento de la disnea. Las exacerbaciones respiratorias deben ser prevenidas y tratadas de manera oportuna y agresiva para mejorar o mantener la función pulmonar, mejorar la calidad de vida y prolongar la supervivencia. Están causadas por virus, bacterias y hongos. Las estrategias de tratamiento consisten en dar tratamiento antibiótico que puede ser administrado ambulatoriamente o en un centro hospitalario de acuerdo a la severidad de los síntomas, intensificación de la fisioterapia respiratoria y de nebulización con broncodilatadores y mucolíticos además del manejo de comorbilidades.

Palabras claves: Fibrosis Quística, exacerbaciones, tratamiento.

SUMMARY

Respiratory exacerbations of cystic fibrosis was defined as the need for additional antibiotic treatment prescribed by a recent change in at least two of the following parameters: change in amount or color of sputum, increased cough, increased feeling of malaise, fatigue or lethargy, anorexia or weight loss, decreased lung function greater than 10%, radiographic changes or increased dyspnea. Respiratory exacerbations should be prevented and treated promptly and aggressively to improve

or maintain lung function, improve quality of life and prolong survival. They are caused by viruses, bacteria and fungi. Treatment strategies consist of antibiotics that can be administered in a hospital or outpatient according to the severity of symptoms, enhancement of respiratory physiotherapy and nebulized bronchodilators and mucolytics further treatment management of comorbidities.

Keywords: Cystic Fibrosis, exacerbations, treatment.

INTRODUCCION

La Fibrosis Quística (FQ) es una enfermedad genética causada por la mutación del gen que codifica la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la FQ localizadas en el cromosoma 7¹. Esta proteína anormal resulta en la producción de secreciones espesas con manifestaciones en los aparatos respiratorio y gastrointestinal.²

La incidencia de FQ varía a lo largo del mundo con 1 de 2,000 a 3,000 recién nacidos en Europa; 1 de 3,500 en Estados Unidos; 1 de 40,000 a 350,000 en Asia³; 1 de 7213 en Argentina⁴. Su incidencia en nuestro país es desconocida.

La FQ afecta múltiples órganos, pero el 85% de la

mortalidad es resultado de enfermedad pulmonar, la misma que empieza en etapas tempranas de la vida con inflamación y disminución del aclaramiento mucociliar con la infección crónica resultante de las vías aéreas⁵. El daño pulmonar ocurre secundariamente a la respuesta inflamatoria a bacterias que residen en las vías aéreas. El reclutamiento de neutrófilos y la estimulación de secreción de moco dentro de las vías aéreas producen secreciones espesas que son difíciles de eliminar.⁶

La historia natural de la enfermedad pulmonar en FQ es de progresión crónica con declinación progresiva de la función pulmonar y episodios intermitentes de empeoramiento de los síntomas

1. Médico Pediatra. Residente de Neumología Pediátrica. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins
Correo electrónico: patriciallaque83@gmail.com

2. Médico Neumólogo Pediatra. Unidad de Neumología Pediátrica. Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.
Recibido: 14 de Abril del 2014.
Aceptado: 9 de Junio del 2014.

respiratorios generalmente denominados “exacerbaciones respiratorias”⁵, las cuales tienen un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes por la necesidad de hospitalización y separación familiar, la perturbación del sueño y el desempeño neuroconductual, además de producir un elevado costo al sistema de salud.^{7,8} Las exacerbaciones respiratorias además son responsables de mucho de la morbilidad y mortalidad en estos pacientes con disminución de la función pulmonar.^{9,10}

DEFINICIÓN DE EXACERBACIÓN RESPIRATORIA

Existen múltiples definiciones de exacerbación respiratoria en FQ; sin embargo, el Grupo de Consenso Europeo la define como la necesidad de tratamiento antibiótico adicional indicado por un cambio reciente en al menos dos de los siguientes parámetros: cambio en el volumen o color del esputo, aumento de tos, incremento de la sensación de malestar, fatiga o letargo, anorexia o pérdida de peso, disminución de la función pulmonar mayor al 10%, cambios radiográficos o incremento de la disnea.⁹

INFLAMACIÓN EN LAS EXACERBACIONES RESPIRATORIAS

La infección e inflamación persistentes de las vías aéreas bajas es la principal causa de mortalidad y morbilidad en FQ y contribuye a la declinación de la función pulmonar, además la inflamación neutrofílica es exagerada, prolongada y antecede a la infección. Durante las exacerbaciones pulmonares hay un aumento de la inflamación con el incremento de la expresión de algunos marcadores de la inflamación y daño pulmonar como proteína C reactiva, recuento de leucocitos, interleucina 8, elastasa neutrofílica, metaloproteínas de la matriz en sangre. La respuesta inflamatoria local pulmonar puede ser evaluada con las mediciones de prostaglandina E2, leucotrienos y recuento de leucocitos en esputo. Sin embargo, estos métodos no son usados en la práctica clínica.⁹

RAZONES PARA TRATAR UNA EXACERBACIÓN RESPIRATORIA

Las exacerbaciones respiratorias deben ser prevenidas y tratadas de manera oportuna y agresiva. Esto es crucial para mejorar o mantener la función pulmonar, mejorar la calidad de vida y prolongar la supervivencia. Además de causar un empeoramiento de los síntomas, disminución en el peso y función pulmonar, las exacerbaciones respiratorias también contribuyen al deterioro de la función pulmonar a largo plazo.⁹

CAUSA DE EXACERBACIONES RESPIRATORIAS

Virus

Las exacerbaciones pueden ser causadas por virus; independientemente de las infecciones bacterianas, los virus pueden ser gatillantes para infecciones bacterianas. Comparados con exacerbaciones no virales, éstas se asocian con mayor severidad y valores más bajos en los scores que evalúan la calidad de vida pero con similar inflamación pulmonar. Los principales virus implicados son influenza A, B y rinovirus. El aumento de morbilidad en pacientes con FQ luego de una infección viral puede estar asociada a una respuesta inflamatoria exagerada y apoptosis del epitelio de la vía aérea.⁹

Bacterias

Las exacerbaciones respiratorias son causadas usualmente por bacterias que están típicamente asociadas con FQ como *S. aureus*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *Complejo Burkholderia cepacia*. Siendo ésta última de difícil identificación al requerir métodos bioquímicos y moleculares.⁴ *S. aureus*, *H. influenzae* no tipificable y ocasionalmente *S. pneumoniae* son las bacterias más frecuentemente encontradas en las exacerbaciones en la infancia y edad preescolar. Los pacientes con FQ crónicamente colonizados con SAMR (*S. aureus* meticilino resistente) pueden experimentar exacerbaciones secundarias a SAMR.⁹

La infección inicial por *P. aeruginosa* es adquirida frecuentemente del medio ambiente y puede ser erradicada con tratamiento antibiótico. Con la proliferación bacteriana posterior, la *P. aeruginosa* depositada en las superficies mucosas penetra a través de su actividad flagelar en zonas hipóxicas dentro de las masas mucosas y se adapta a estos nichos hipóxicos con la formación de alginato y la creación de macrocolonias/biofilms que resiste su destrucción por neutrófilos y antibióticos llevando a un estadio de infección crónica.¹¹

Micobacterias no tuberculosas

Cuando se aísla micobacterias no tuberculosas (MNT) de las secreciones respiratorias de pacientes con FQ, es difícil saber si representan contaminación, colonización o infección. Se debe sospechar en infección por MNT en aquellos pacientes en los que hay deterioro inexplicado o falta de respuesta al tratamiento antibiótico endovenoso. La infección por *M. abscessus* se presenta con fiebre y compromiso sistémico, la

infección crónica por esta bacteria se asocia con declinación de la función pulmonar y progresión de la enfermedad pulmonar.⁹

Hongos

Debe sospecharse aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) si hay pobre respuesta a los antibióticos endovenosos, marcado incremento o aparición de sibilantes o dolor torácico pleurítico. El diagnóstico debe ser confirmado por exámenes radiológicos y serológicos,¹² *Aspergillus* puede también causar síntomas de exacerbación respiratoria sin respuesta alérgica asociada. El rol de *Candida* en enfermedad pulmonar por FQ es desconocido pero puede preceder una exacerbación pulmonar.⁹

ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO

El equipo multidisciplinario de atención a pacientes con FQ que incluye médicos, enfermeras especialistas, fisioterapeutas, nutricionistas, farmacéuticos, psicólogos, microbiólogos y tratadores sociales deben trabajar en conjunción para evaluar y tratar las exacerbaciones pulmonares y complicaciones asociadas.

Tratamiento antibiótico

Los medicamentos antibacterianos son esenciales en el tratamiento de las exacerbaciones respiratorias. La selección de los antibióticos dependerá del microorganismo usualmente encontrado en las secreciones respiratorias así como del factor precipitante o la identificación de una nueva infección o ambos.¹³

Ante síntomas de exacerbación leve es común indicar tratamiento con antibióticos orales que cubren los gérmenes encontrados en los últimos cultivos del paciente y se debe tomar una muestra para cultivo de hisopado orofaríngeo o esputo para patógenos comunes de FQ antes de iniciarlo.¹⁴ Si la exacerbación es leve y se aísla *P. aeruginosa*, ciprofloxacino oral es la alternativa de manejo ambulatorio.

Se debe considerar el tratamiento con antibióticos endovenosos si aparecen nuevos síntomas mientras el paciente recibe tratamiento, el cultivo permanece positivo luego del tratamiento y en exacerbaciones severas.

Pseudomona aeruginosa

La recomendación actual del uso de antibióticos endovenosos para tratar exacerbaciones pulmonares en pacientes colonizados por *P.*

aeruginosa es una combinación de dos antibióticos con diferente mecanismo de acción como un aminoglucósido y un b-lactámico.¹⁵

Los aminoglucósidos tienen efectos sobre las bacterias que son dependientes de la concentración de los mismos, por lo tanto son más eficaces a altas concentraciones hecho que se ve limitado por los efectos potenciales de nefrotoxicidad, ototoxicidad y toxicidad vestibular. Administrarlos una vez al día, pueden alcanzar picos de concentración más altos para mejorar su eficacia reduciendo la exposición a estas drogas. La fundación de FQ sugiere que la administración una vez al día es preferible a la de tres veces al día en el manejo de las exacerbaciones respiratorias.^{16,17}

Los antibióticos b-lactámicos tienen propiedades farmacodinámicas que son tiempo-dependientes, por lo tanto el mantener la concentración sobre una concentración mínima inhibitoria por el mayor tiempo posible a través de la administración de múltiples dosis se asocia a mejor efecto antibacteriano.¹⁶

Staphylococcus aureus

En pacientes con FQ en quienes se aísla SAMR por primera vez o que han estado libres de SAMR luego de un tratamiento previo, debe realizarse un tratamiento de erradicación. El régimen debe incluir tratamiento tópico con mupirocina nasal, baños con clorhexidina o bien la combinación de terapia oral con rifampicina y ácido fusídico o vancomicina nebulizada o una combinación de los tres regímenes. Para manejar las exacerbaciones en aquellos que tienen infección crónica por SAMR se debe usar Teicoplanina o Vancomicina.⁹

Infecciones virales

Los inhibidores de la neuraminidasa limitan la infección y previenen la diseminación del virus de la influenza.⁹ Se recomienda el uso de oseltamivir por 5 días en infecciones por Influenza AH1N1.⁴

Antibióticos inhalados

Cuando el tratamiento se administra a través de la vía endovenosa, la combinación con antibióticos inhalatorios no mejora los resultados y aumenta el riesgo de toxicidad, por lo tanto, esta decisión debe realizarse luego de una evaluación individualizada.¹⁶

En nuestra unidad no usamos antibióticos inhalatorios mientras se administra tratamiento endovenoso.

Duración del tratamiento antibiótico

No hay evidencia procedente de estudios aleatorizados que sugieran la duración óptima del tratamiento. La mayoría de médicos indican tratamiento por 2 semanas⁹ y en un estudio el tratamiento por 3 semanas fue subjetivamente más beneficioso para padres y pacientes.¹⁸

Una duración más corta del tratamiento antibiótico puede ser insuficiente para tratar la infección pulmonar y resultar en recurrencia.⁹

Dosis de antibióticos

Debe tenerse especial cuidado en prescribir dosis de antimicrobianos y ajustarlas para lograr

penetración pulmonar y maximizar la eficacia antibacteriana de cada agente. La farmacocinética de muchos antibióticos difiere en pacientes con FQ comparados con individuos sin esta enfermedad.¹⁹ En general, el volumen de distribución y el clearance corporal total está incrementado para drogas hidrofílicas (aminoglucósidos, penicilinas y cefalosporinas) en parte debido a que los pacientes con FQ son generalmente malnutridos y tienen tejido adiposo disminuido.²⁰ Por lo tanto, se requiere dosis más altas y/o más frecuentes de antibióticos en pacientes con FQ.²¹

Tabla 1. Dosis de antibiótico recomendadas en pacientes con FQ.

Antibiótico	Dosis mg/kg/d (dosis máxima)	Vía y Frecuencia
Amikacina	30 (1.5 g)	EV c/24 h
Aztreonam	150 (8 g)	EV c/ 6 – 8 h
Ceftazidima	150-300 (12 g)	EV c/ 6 – 8 h
Ciprofloxacina	VO: 40 (2g)	Oral c/12 h
	EV: 30 (1.2g)	EV c/8-12 h
Colistina	5 - 8 (300mg)	EV c/ 8 h
Colistimetato sódico	6.7 – 13 (800mg)	
Imipenem-Cilastatina	100 (4 g)	EV c/ 6 h
Meropenem	120 (6 g)	EV c/ 6 h
Piperacilina-Tazobactam	400 (12-16g)	EV c/ 6 h
Vancomicina	60	EV c/ 6 – 8 horas

Fuente: Recomendaciones de la Fundación de Fibrosis Quística. La dosis de trimetropin – sulfametoxazol debe ser aumentada en un 50% con respecto a los pacientes sin FQ.

Lugar de administración del tratamiento de exacerbaciones

La evidencia del lugar en el que se debe administrar el tratamiento de las exacerbaciones es limitada ya que sólo hay un estudio que compara la administración de tratamiento endovenoso en casa versus el hospital y se encontró resultados similares en la mayoría de mediciones. La fundación de FQ no recomienda la administración de antibióticos endovenosos en un centro no hospitalario a menos que se asegure

que los recursos y el soporte sean equivalentes a los brindados en un hospital.¹⁶ En nuestra unidad tenemos experiencia con la continuación del tratamiento antibiótico en el hogar de pacientes con soporte adecuado.

Uso de corticoides

Un curso corto de corticoides sistémicos puede ofrecer beneficio en el tratamiento de una exacerbación respiratoria sin los efectos adversos de su uso a largo plazo, sobre todo en aquellos

casos en los que hay insuficiencia respiratoria. Sin embargo, existe insuficiente evidencia para recomendar el uso rutinario de corticoides en el tratamiento de una exacerbación respiratoria.¹⁶

Fisioterapia respiratoria

El aclaramiento de la vía aérea debe intensificarse usando las técnicas de fisioterapia disponibles. En los pacientes hospitalizados con exacerbaciones severas, el uso temprano de ventilación no invasiva puede prevenir el empeoramiento del estado pulmonar. Además la hospitalización brinda una oportunidad para revisar las técnicas de fisioterapia y educar a los pacientes y sus familiares.⁹

Broncodilatadores

Más de un 35% de los pacientes con FQ tiene hiperreactividad bronquial que, en general, es mayor cuanto más leve es el grado de afectación. Los broncodilatadores deben indicarse antes de administrar solución hipertónica, antibiótico inhalado, de la kinesioterapia y, en ocasiones, antes del ejercicio. La frecuencia de administración se incrementará durante las exacerbaciones.⁴

Hidratantes de la vía aérea/mucolíticos

La terapia mucolítica se ha propuesto como un método para disminuir la viscosidad, incrementar el aclaramiento, reducir la carga bacteriana y la inflamación de las secreciones respiratorias, mejorar la función pulmonar e incrementar la sobrevida.²² El uso de hidratantes de la vía aérea como suero salino hipertónico y manitol nebulizados por 2 a 4 semanas mejora el aclaramiento de la vía aérea. El suero hipertónico nebulizado puede tener propiedades antiinflamatorias y mejora la función pulmonar.⁹ Además, el alfa dornasa en exacerbaciones es segura y bien tolerada.²³

Manejo de comorbilidades

Durante una exacerbación respiratoria existe un estado catabólico con apetito disminuido y vómitos secundarios a la deglución de esputo; por lo tanto es importante que se optimice el soporte nutricional. En niños con diabetes relacionada con FQ puede incrementarse el requerimiento de insulina hasta en cuatro veces. La aspergilosis broncopulmonar alérgica (ABPA) debe ser sospechada y tratada con corticoides sistémicos y monitorizada con IgE, radiografía torácica, espirometría y síntomas respiratorios.⁹

PREVENCIÓN DE LAS EXACERBACIONES

Control de infecciones

Las estrategias de control de infecciones incluyen la segregación en base al estado microbiológico, higiene de manos del paciente así como del personal que lo atiende. Las precauciones de contacto y manejo de vía aérea, desinfección de equipos y superficies deben ser rigurosamente seguidos en todos los centros en los que se atiende a pacientes con FQ para prevenir la expansión de las infecciones de paciente a paciente.⁹

Inmunizaciones

Los niños con FQ deben recibir las inmunizaciones de rutina según el calendario nacional.

-Inmunización contra neumococo

La enfermedad invasiva neumocócica no pulmonar puede tener efectos adversos en la FQ contribuyendo a la nutrición sub-óptima, aumento de la morbilidad y en ciertos casos necesidad de ventilación mecánica. Sólo un 3.4% de personas con FQ están colonizadas por *S. pneumoniae* y su crecimiento está asociado de manera infrecuente con exacerbaciones pulmonares.²⁴ La mortalidad de enfermedad neumocócica invasiva es del 11%, la cual incrementa hasta un 23% en caso de enfermedad subyacente.²⁵

Sin embargo, no hay estudios sistemáticos que ofrezcan conclusiones sobre la eficacia de la inmunización rutinaria con neumococo en pacientes con FQ para reducir la morbilidad o mortalidad.²

-Inmunización contra influenza

Se recomienda la vacunación contra influenza en personas con una enfermedad subyacente como enfermedad pulmonar.²⁶

Estudios observacionales han sugerido efectos adversos en términos de función pulmonar y progreso de enfermedad en personas con FQ luego de una infección por Influenza A y otras infecciones virales respiratorias y se ha sugerido que las infecciones virales pueden abrir un camino para la colonización e infección crónica por *P. aeruginosa*.²⁷ Sin embargo, actualmente no hay evidencia que muestre que la vacuna contra la influenza es de beneficio para las personas con FQ.²⁸

MANEJO DE LAS COMPLICACIONES

Neumotórax espontáneo

El neumotórax espontáneo ocurre en 3 – 4% de pacientes con FQ a lo largo de su vida.²⁹ Los principales factores de riesgo son edad avanzada y enfermedad pulmonar obstructiva más severa. El tratamiento no difiere de los pacientes con otros tipos de enfermedad pulmonar. Cuando es necesaria la pleurodesis para tratar fugas persistentes de aire u otros problemas pleurales, ésta no excluye la posibilidad de trasplante pulmonar posterior.³⁰ Sin embargo, se debe evitar procedimientos pleurales más agresivos o el uso de talco para prevenir complicaciones hemorrágicas durante la remoción pulmonar en un trasplante.

Hemoptisis

La hemoptisis leve es común en pacientes con FQ, particularmente durante exacerbaciones respiratorias. Además de asegurar que la

deficiencia de vitamina K no es un factor contribuyente, no requiere especial tratamiento además del usual de la exacerbación. Se define hemoptisis masiva al sangrado mayor de 240 ml en 24 horas o sangrado recurrente mayor de 100 ml al día por varios días. Los principales factores de riesgo son la edad y el compromiso de la función pulmonar.³¹ Se recomienda la suspensión de la fisioterapia respiratoria en la hemoptisis masiva. No hay evidencia suficiente sobre la suspensión de medicamentos aerosolizados en estos pacientes. Además de maximizar el tratamiento como en una exacerbación severa, el manejo de la hemoptisis masiva no difiere del manejo de hemoptisis en otros pacientes con bronquiectasias. El uso de ácido tranexámico ha sido exitoso en varios reportes de casos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. UK Cystic Fibrosis Trust. Cystic Fibrosis. www.cftrust.org.uk/aboutcf/whatiscf/.
2. Burgess L, Southern KW. Pneumococcal vaccines for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 9. Art. No.: CD008865. DOI: 10.1002/14651858.CD008865.pub2.
3. Cystic Fibrosis Foundation. Cystic fibrosis foundation patient registry, 2006 Annual data report to the center directors. Bethesda, MD: The Foundation; 2007.
4. Comités Nacionales de Neumonología, Nutrición, Gastroenterología y Grupo de Trabajo de Kinesiología. Guía de diagnóstico y tratamiento de pacientes con fibrosis quística. Actualización. Argentina, 2014.
5. Robinson M, Bye PT. Mucociliary clearance in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2002;33:293–306.
6. Cystic Fibrosis Foundation. Annual Report. CFF Annual Report 2007.
7. Britto MT, Kotagal UR, Hornung RW, Atherton HD, Tsevat J, Wilmott RW. Impact of recent pulmonary exacerbations on quality of life in patients with cystic fibrosis. *Chest* 2002;121:64–72.
8. Rosenbluth DB, Wilson K, Ferkol T, Schuster DP. Lung function decline in cystic fibrosis patients and timing for lung transplantation referral. *Chest* 2004;126(2):412–9.
9. Bhatt JM. Treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev* 2013; 22: 205–216.
10. de Boer K, Vandemheen KL, Tullis E, Doucette S, Fergusson D, Freitag A, et al. Exacerbation frequency and clinical outcomes in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax* 2011;66(8):680–5.
11. Boucher RC. New concepts of the pathogenesis of cystic fibrosis lung disease. *Eur Respir J* 2004; 23: 146–158.
12. Thia LP, Balfour Lynn IM. Diagnosing allergic bronchopulmonary aspergillosis in children with cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2009; 10: 37–42.
13. Smyth A. Update on treatment of pulmonary exacerbations in cystic fibrosis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine* 2006;12(6):440–4. [PUBMED: 17053495]
14. Cystic Fibrosis Trust. Antibiotic treatment for cystic fibrosis. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Working Group. 3rd Edn. London, Cystic Fibrosis Trust, 2009.
15. UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Group. Antibiotic treatment for cystic fibrosis. Report of the UK Cystic Fibrosis Trust Antibiotic Group 2009.
16. Flume PA, Mogayzel PJ Jr, Robinson KA, et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: treatment of pulmonary exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 802–808.
17. Smyth AR, Bhatt J. Once-daily versus multiple-daily dosing with intravenous aminoglycosides for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 2. Art. No.: CD002009. DOI: 10.1002/14651858.CD002009.pub5.
18. Brown SM, Balfour-Lynn IM. Duration of intravenous antibiotic treatment for respiratory exacerbations in children with cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2010; 95: 568.
19. Rey E, Tréluyer JM, Pons G. Drug disposition in cystic fibrosis. *Clin Pharmacokinet* 1998; 35:313.
20. Bolton CE, Ionescu AA, Evans WD, et al. Altered tissue distribution in adults with cystic fibrosis. *Thorax* 2003; 58:885.
21. Lindsay CA, Bosso JA. Optimisation of antibiotic therapy in cystic fibrosis patients. *Pharmacokinetic considerations. Clin Pharmacokinet* 1993; 24:496.
22. Henke M, Ratjen F. Mucolytics in cystic fibrosis. *Paediatric Respiratory Reviews* 2007;8(1):24–9.
23. Wilmott RW, Amin RS, Colin AA, et al. Aerosolized recombinant human DNase in hospitalized cystic fibrosis patients with acute pulmonary exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1914–1917.
24. Lahiri T, Waltz DA. Preimmunization anti-pneumococcal antibody levels are protective in a majority of patients with cystic fibrosis. *Pediatrics* 2001;108(4):e62.
25. Ispahani P, Slack RCB, Donald FE, Weston VC, Rutter N. Twenty year surveillance of invasive pneumococcal disease in Nottingham: serogroups responsible and implications for immunisation. *Archives of Disease in Childhood* 2004; 89(8):757–62.
26. Department of Health, Welsh Office, Scottish Office, DHSS (Northern Ireland). Influenza. In: Salisbury DM, Begg NT editor(s). Immunisation against infectious disease (Green Book). London: HMSO, 1996:113–20. Dharmaraj P, Smyth RL. Vaccines for preventing influenza in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 3. Art. No.: CD001753. DOI: 0.1002/14651858.CD001753.pub3
27. Johansen HK, Hoiby N. Seasonal onset of initial colonisation and chronic infections with *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cystic fibrosis in Denmark. *Thorax* 1992;47(2):109–11
28. Flume PA, Strange C, Ye X, et al. Pneumothorax in cystic fibrosis. *Chest* 2005; 128:720
29. Curtis HJ, Bourke SJ, Dark JH, Corris PA. Lung transplantation outcome in cystic fibrosis patients with previous pneumothorax. *J HeartLungTransplant* 2005; 24:865.
30. Flume PA, Yankaskas JR, Ebeling M, et al. Massive hemoptysis in cystic fibrosis. *Chest* 2005; 128:729.