

# Tratamientos complementarios en fibrosis quística: evidencia de su beneficio terapéutico y recomendaciones sobre su uso

A. Salcedo Posadas, R. Girón Moreno y B. Beltrán Bengoechea

Unidad de Fibrosis Quística. Hospital Infantil Universitario del Niño Jesús-Hospital de la Princesa. Madrid. España.

La fibrosis quística es una enfermedad hereditaria de patrón autosómico recesivo que afecta sobre todo al aparato respiratorio. Cuando se describió la enfermedad en 1938, la mortalidad oscilaba alrededor del 70 % en el primer año de vida. La supervivencia ha ido mejorando claramente, pasando la mediana de supervivencia de 4 años hacia la década de 1960, a 19 años en la de 1970, alcanzando los 33 años en 2001, según datos de la Fundación Americana de Fibrosis Quística. Este espectacular aumento de las expectativas de vida de estos enfermos se debe, sin lugar a dudas, a los recientes avances en la asistencia con la puesta en marcha de unidades de fibrosis quística especializadas y a la utilización de nuevas modalidades terapéuticas.

El tratamiento básico y fundamental para la afectación respiratoria consiste en una nutrición adecuada, antibioticoterapia, fisioterapia respiratoria y ejercicio aeróbico. Son importantes también las medidas preventivas como evitar el tabaquismo y la vacuna antigripal. Los tratamientos dirigidos al control de los canales iónicos y las terapias proteínica y génica están en desarrollo en la actualidad.

Existe evidencia clara del beneficio terapéutico de los antibióticos en gran número de estudios realizados. También se ha demostrado la evidencia de beneficio terapéutico para la fisioterapia respiratoria, el ejercicio y la nutrición.

En este artículo se realiza una revisión sobre la evidencia científica que existe acerca del beneficio de la utilización de diferentes intervenciones terapéuticas sobre la inflamación, sobre el incremento de la viscoelasticidad del esputo y sobre la obstrucción bronquial en pacientes afectados de fibrosis quística.

## Palabras clave:

*Fibrosis quística. Tratamiento. DNasa. Antiinflamatorios. Corticoides orales. Corticoides inhalados. Ibuprofeno. Macrólidos. Azitromicina. Broncodilatadores.*

## COMPLEMENTARY THERAPIES IN CYSTIC FIBROSIS: EVIDENCE OF THERAPEUTIC BENEFITS AND TREATMENT RECOMMENDATIONS

Cystic fibrosis (CF) is an autosomal-recessive disorder that predominantly affects the respiratory system. When this disease was described in 1938 the mortality rate was approximately 70 % in the first year of life. Survival has dramatically increased from a median of approximately 4 years in the 1960s to 19 years in the 1970s and 33 years in 2001 according to figures from the American Cystic Fibrosis Foundation. This impressive increase in the life expectancy of individuals with CF is undoubtedly related to recent advances in the organization of specialized CF units and to the use of new therapies against respiratory involvement.

The traditional basis of treatment for CF lung disease includes nutritional support, antibiotic therapy, chest physical therapy and aerobic exercise. Preventive measures such as influenza vaccination and avoidance of tobacco smoke are also useful. Several new approaches such as ion transport therapy, protein therapy and gene therapy are currently being developed.

Many studies have provided clear evidence of the therapeutic benefits of antibiotics, respiratory physiotherapy, exercise, and nutrition.

In this article we review the scientific evidence on the advantages of the use of several therapeutic interventions against inflammation, increased sputum viscoelasticity and adhesiveness, and bronchial obstruction in CF patients.

## Key words:

*Cystic fibrosis. Treatment. DNase. Anti-inflammatory therapy. Oral corticosteroids. Inhaled corticosteroids. Ibuprofen. Macrolides. Azithromycin. Bronchodilators.*

**Correspondencia:** Dr. A. Salcedo Posadas.  
Jesús Aprendiz, 19, 7º E. 28007 Madrid. España.  
Correo electrónico: asalcedo@hnjs.insalud.es

Recibido en mayo de 2002.

Aceptado para su publicación en septiembre de 2002.

## INTRODUCCIÓN

La base etiopatogénica de la fibrosis quística consiste en un gen anómalo que codifica una proteína anormal que va a originar una alteración en el transporte trans-epitelial de iones con los consecuentes cambios hidro-electrolíticos productores de secreciones anormalmente espesas. Con la aparición de la infección broncopulmonar, existe un incremento de neutrófilos polimorfonucleares que son destruidos tras la respuesta inmunitaria, con liberación al árbol bronquial de grandes cantidades de ADN que van a ser causantes de un incremento aún mayor de la viscosidad del esputo.

La inflamación comienza a una edad temprana, aun en pacientes asintomáticos, y forma parte importante en el desarrollo de hiperreactividad bronquial.

Este aumento de la viscosidad de las secreciones y la respuesta inflamatoria, unida a la infección, van a ser factores clave en el desarrollo de afectación pulmonar progresiva en fibrosis quística.

Para evitar este deterioro, existen diferentes intervenciones terapéuticas sobre el incremento de la viscoelasticidad del esputo (DNasa, suero salino hipertónico), sobre la inflamación (ibuprofeno, corticoides, nuevos macrólidos), y sobre la obstrucción bronquial (broncodilatadores inhalados).

A continuación se exponen las últimas investigaciones sobre la evidencia científica que existe acerca del beneficio de la utilización de estas terapias.

## DNASA

En los últimos años se ha podido clonar, expresar y caracterizar el gen codificador de la DNasa humana, obteniéndose una copia exacta de la enzima humana desoxirribonucleasa recombinante tipo I (rh DNasa/dornasa  $\alpha$ ).

Se han realizado estudios preclínicos y ensayos clínicos en fases I, II y III para evaluar inmunogenicidad, toxicidad y seguridad del fármaco en cuestión, sin constatar toxicidad sistémica ni respuesta significativa de anticuerpos. Tampoco se encontró potencial mutagénico en estudios *in vivo* o *in vitro*.

La farmacocinética de la DNasa se evaluó en experimentos con animales, observándose un bajo nivel de exposición y acumulación sistémica. También se estudió el efecto de la DNasa sobre la viscosidad del esputo de pacientes con fibrosis quística. Estos resultados cualitativos se confirmaron mediante medidas cuantitativas de la viscosidad con un viscosímetro.

Una vez demostrada la eficacia de la DNasa humana recombinante sobre la disminución de la viscosidad del esputo, se iniciaron los ensayos en fase I, con el fin de estudiar la farmacocinética y farmacodinamia del producto. Los estudios en fase II se realizaron para evaluar la eficacia clínica inicial del efecto del tratamiento y rango de dosificación, mientras que los estudios realizados en fase III se efectuaron con la finalidad de confirmar su eficacia y seguridad.

En Estados Unidos se realizó un estudio multicéntrico<sup>1</sup> en 181 pacientes adultos y niños con fibrosis quística. Se objetivó, en los tratados con DNasa, incremento de capacidad vital forzada (FVC) y volumen espiratorio máximo al primer segundo (FEV<sub>1</sub>), disminución de la percepción de disnea con aumento de la sensación de bienestar e incremento de la actividad y del apetito, y disminución del número de exacerbaciones. Los efectos secundarios fueron escasos y consistentes sobre todo en alteraciones de la voz e irritación faríngea. La eficacia de la DNasa fue similar en adultos y en niños.

El grupo de trabajo del Royal Brompton Hospital de Londres llevó a cabo un estudio abierto de 6 meses de duración, observando un incremento del FEV<sub>1</sub> del 13,1% durante el primer mes de tratamiento, y del 6,2% a lo largo de los 5 meses restantes en los tratados con DNasa, sin presentar efectos secundarios importantes, salvo faringitis en un 14% de los casos<sup>2</sup>. Este mismo grupo de investigadores ha publicado también los resultados tras 24 meses de tratamiento, y han observado un incremento medio del FEV<sub>1</sub> del 7,1% y de la FVC del 4,2% así como un aumento del peso de los pacientes evaluados<sup>3</sup>.

Un nuevo estudio en fase IIB multicéntrico, abierto, con pacientes que habían participado en las fases I y II, se llevó a cabo utilizando dosis elevadas administradas de forma intermitente. Pudo observarse que el FEV<sub>1</sub> mejoraba tras la administración de DNasa, y volvía a sus valores previos basales cuando se suspendía la medicación, de lo cual se desprende claramente la necesidad de una administración continua de este fármaco (Data on file, Genentech Inc.).

Con todos estos datos y la revisión de los ensayos más importantes en fase preclínica y fases I y II puede concluirse que la administración de DNasa en pacientes con fibrosis quística está asociada a una mejora de la función pulmonar y sensación de bienestar en niños y adultos y parece ser bien tolerada con la excepción de una poco frecuente y leve inflamación de las vías respiratorias altas.

Un primer ensayo multicéntrico, aleatorio, doble ciego controlado con placebo, con grupos paralelos durante 24 semanas, en fase III, fue realizado por Fuchs et al<sup>4</sup> para valorar el efecto de DNasa sobre las exacerbaciones respiratorias y sobre el funcionalismo pulmonar y la calidad de vida. Se incluyeron 968 adultos y niños mayores de 5 años en fase estable. Los resultados de este estudio pusieron de manifiesto que el tratamiento con este medicamento 1 o 2 veces al día se asociaba con incremento de la función pulmonar, disminución del riesgo relativo de exacerbaciones que precisaban antibioticoterapia y reducción significativa del riesgo de desarrollar una exacerbación. Además se evidenció mejora de la calidad de vida con disminución de la sensación de disnea y aumento del bienestar general. Los efectos secundarios encontrados fueron leves y autolimitados.

Se han efectuado también diferentes estudios con el fin de conocer el beneficio de la DNasa en pacientes con

enfermedad pulmonar grave, de los que se ha deducido un posible beneficio de esta terapia, aunque los pacientes con enfermedad avanzada necesitaban más tiempo para que el efecto fuera evidente<sup>5,6</sup>.

En enfermos entre los 6 y 10 años de edad con enfermedad pulmonar leve con FVC  $\geq$  85 % se comprobó mantenimiento de la función pulmonar y disminución del riesgo de exacerbaciones respiratorias a lo largo de 2 años de seguimiento<sup>7</sup>.

Se ha planteado también la necesidad de iniciar tratamiento con DNasa en las primeras etapas de la vida antes de que la afectación pulmonar se desarrolle, y se ha propuesto, tras diferentes estudios, el ensayo de un mes de tratamiento con DNasa en enfermos leves con producción de esputo, necesidad de aclarar secreciones con frecuencia y presencia de bronquiectasias.

En una revisión sistemática<sup>8</sup> realizada recientemente se identificaron 7 ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, DNasa-placebo, que podrían ayudar a conseguir una firme evidencia de la efectividad de este medicamento. Se deberían haber valorado, según los autores que efectuaron la revisión, los cambios en la función pulmonar basal (FEV<sub>1</sub>, FVC), variaciones en el peso, número de exacerbaciones respiratorias, número de días de tratamiento antibiótico oral o intravenoso, número de días de hospitalización por exacerbación respiratoria, calidad de vida, mortalidad, efectos adversos y coste.

Los 7 ensayos analizados incluían 1.710 pacientes entre los que se encontraban niños o adultos con afectación pulmonar grave en 2 estudios y los cinco restantes con afectación pulmonar leve-moderada. Se realizaron seis de ellos en fase estable y el otro en pacientes con exacerbación respiratoria. La duración de los estudios varió desde menos de un mes en 5 casos a 3 y 6 meses en los 2 restantes. Los parámetros evolutivos evaluados variaron entre los ensayos. Los más frecuentes fueron la evolución de la función pulmonar, existencia de efectos adversos y mortalidad. Existía una gran heterogeneidad entre los ensayos en relación, sobre todo a los diferentes grados de afectación del funcionalismo pulmonar o por los diferentes regímenes de dosificación empleados.

La corta duración de los estudios hizo difícil valorar los parámetros relacionados con las exacerbaciones respiratorias (número de días de antibioticoterapia oral o intravenosa o días de ingreso).

Existió mejoría de los parámetros de función pulmonar evaluados, aunque no es posible sacar conclusiones exactas debido a la corta duración de los ensayos. No obstante, se observó una tendencia a presentar resultados muy buenos con gran incremento de los parámetros de función pulmonar al principio del tratamiento, con estabilización posterior en valores mucho más reducidos. Lo contrario ocurría en enfermos avanzados en los que no se observaba mejora de la función pulmonar en tratamientos cortos y sí en terapias prolongadas.

Hubo evidencia de que el tratamiento con DNasa por un período de 6 meses estaba asociado a un incremento en la función pulmonar, aunque no estaba claro si esta mejoría se mantenía a largo plazo o si se asociaba a una reducción en la mortalidad. Existían datos claros sobre la seguridad y la tolerancia del fármaco. No hubo en cambio datos concluyentes sobre el efecto en la disminución de las exacerbaciones o el beneficio sobre otros mucolíticos como el suero hipertónico.

Por todo ello es necesario hacer estudios más prolongados con diferentes tipos de pacientes a diferentes edades y con diferente grado de afectación pulmonar.

Se recomienda utilizar en lo posible los aparatos de nebulización testados previamente con este fármaco, aunque el compresor CR-60 con nebulizador Sidestream® utilizados de forma habitual en España son válidos. Probablemente pueden utilizarse otros nebulizadores o compresores, aunque están prohibidos los nebulizadores ultrasónicos ya que pueden inactivar la sustancia o producir aerosoles con características inadecuadas; tampoco se recomiendan compresores que funcionan con batería, debido a su escasa potencia.

No se debe mezclar DNasa con otras sustancias a causa de sus potenciales incompatibilidades físicas. Es preferible inhalarla después de los broncodilatadores y fisioterapia respiratoria, dejando al menos media hora de diferencia entre la inhalación de la DNasa y el antibiótico, para evitar la desnaturalización de la primera. Los niños más pequeños se pueden beneficiar de pinzas nasales para incrementar la respiración oral durante la nebulización.

Es importante evaluar el binomio coste-beneficio.

La DNasa parece, por lo tanto, eficaz y segura administrada en dosis de 2,5 mg, 1 o 2 veces al día, por vía inhalada, utilizando los aparatos testados previamente, sobre pacientes con fibrosis quística clínicamente estables, mayores de 5 años y con FVC superior al 40% de los valores predichos. Parece existir disminución de la incidencia de exacerbaciones respiratorias con descenso del número de días de hospitalización y menor necesidad de utilización de antibióticos por vía parenteral, así como aumento de la función pulmonar y mejora de la calidad de vida. La tolerancia es buena sin presentar efectos adversos importantes, salvo alteraciones de la voz, faringitis o laringitis, exantema, dolor torácico y conjuntivitis que desaparecen a lo largo del tratamiento.

Solamente debe ser utilizada la DNasa durante el embarazo en caso de necesidad evidente, ya que su seguridad no ha sido totalmente establecida.

Se ha demostrado que existe una gran variabilidad individual frente al tratamiento con DNasa<sup>9</sup>. Por ello, nuestro grupo trata durante un mes a enfermos leves-moderados con FEV<sub>1</sub> entre 40-70 %, siempre que sean mayores de 5 años, que tengan tos productiva o presencia de esputo purulento y con más de una exacerbación respiratoria anual que requiera antibioticoterapia por vía intravenosa.

Tratamos durante 3 meses a los pacientes graves. El tratamiento se mantiene en los que se demuestra efectividad.

Es necesario elegir pacientes que sean cumplidores de la terapia habitual y la indicación y seguimiento se debe llevar a cabo siempre en centros especializados en fibrosis quística, ya que la indicación adecuada de ésta va a estar estrechamente relacionada con su efectividad.

Existen grupos que aconsejan utilizar suero salino hipertónico y DNasa de una forma secuencial a corto plazo y valorar respuesta según cambios en FEV<sub>1</sub>, calidad de vida y tolerancia al ejercicio. No obstante, parece que datos preliminares evidencian que el suero salino hipertónico puede tener un efecto beneficioso en la fibrosis quística mejorando el aclaramiento mucociliar inmediatamente después de su administración y sin efectos secundarios reseñables, aunque son necesarios estudios prolongados que valoren los efectos sobre la función pulmonar y exacerbaciones. Se deben utilizar 5-10 ml 2 veces al día de suero salino hipertónico al 5-7% en sistema de nebulización de alto rendimiento inhalando previamente broncodilatadores y continuando con fisioterapia respiratoria. Se debe valorar de manera cuidadosa su uso en pacientes con hiperreactividad bronquial valorando índice riesgo/beneficio<sup>10</sup>.

No obstante, existen datos recientes discordantes que demuestran mayor efectividad de la DNasa que el suero salino hipertónico, existiendo una gran variabilidad individual en la respuesta<sup>11</sup>.

### CORTICOIDES ORALES

Existen diferentes estudios encaminados a evaluar la efectividad de los corticoides orales en fibrosis quística así como la posibilidad de efectos adversos<sup>12-14</sup>. Se han utilizado a corto plazo (< 30 días) en el tratamiento de las exacerbaciones o a largo plazo (> 30 días) como terapia antiinflamatoria.

En una revisión<sup>15</sup> realizada recientemente se han evaluado 3 ensayos clínicos diseñados con una buena metodología donde se estudiaban a 354 pacientes entre 1 y 19,5 años con afectación leve a moderada. Dos de estos ensayos eran de larga duración, hasta 4 años, y el otro, de 12 semanas de duración. Se utilizó prednisona a dosis de 1 o 2 mg/kg y placebo a días alternos y se encontró un enlentecimiento de la progresión de la enfermedad, aunque existían efectos adversos considerables como retraso del crecimiento a los 6 meses de tratamiento con las dosis elevadas y a los 24 meses con las dosis de 1 mg/kg; también se producían alteraciones del metabolismo de la glucosa y cataratas.

Concluyen que la terapia a dosis de 1 mg/kg en días alternos era beneficiosa, aunque había que controlar en lo posible los efectos secundarios, lo que se conseguía con tratamientos inferiores a 24 meses.

En estos ensayos analizados no se evaluó tolerancia al ejercicio, número de días de antibioticoterapia por vía

intravenosa por exacerbación respiratoria, calidad de vida ni supervivencia.

En uno de los estudios se analizaron los índices de hospitalización por reagudizaciones sin observar diferencias con el placebo.

Esta revisión concluye que el tratamiento con prednisona a dosis de 1-2 mg/kg en días alternos parece retrasar el ritmo de deterioro de la función pulmonar en la fibrosis quística, aunque es necesario sopesar los efectos adversos.

Por lo tanto, los datos analizados implican la evidencia de que, a pesar de que retrasan el deterioro de la función pulmonar, los corticoides orales a largo plazo a dosis de 1 o 2 mg/kg en días alternos no deben utilizarse debido a los importantes efectos secundarios. Se debería realizar un análisis del riesgo/beneficio del tratamiento con 1 mg/kg en días alternos utilizado a corto o medio plazo sin sobrepasar los 2 años. En el caso de utilizar ese tratamiento, habría que vigilar estrictamente los posibles efectos secundarios.

### CORTICOIDES INHALADOS

Ya se ha comentado previamente la problemática existente en relación con el uso de corticoides orales; por ello, desde hace tiempo se vienen utilizando cada vez con más asiduidad los corticoides inhalados para disminuir la inflamación con producción de menos efectos secundarios. En estudio de Walters en 1995, hasta el 34% de los adultos con fibrosis quística inhalaban corticoides como terapia habitual.

El beneficio de los corticoides inhalados está ampliamente documentado en el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), en esta última sobre todo en cuanto a mejora de la función pulmonar más que de la hiperreactividad bronquial, y parece razonable que también deban ser efectivos en la fibrosis quística.

Se han realizado diversos estudios controlados sobre el beneficio del tratamiento con corticoides inhalados en la fibrosis quística.

Un estudio aleatorio a doble ciego cruzado con 400 µg por día de fluticasona en polvo seco comparado con placebo en el que se evaluaron la sintomatología, los marcadores inflamatorios y la función pulmonar, no encontró claros beneficios en ninguno de los parámetros evaluados<sup>16</sup>.

Un segundo estudio bien diseñado, llevado a cabo por Nikolaizik y Schoni<sup>17</sup> en 49 pacientes con afectación moderada a grave que inhalaban 1.500 µg de beclometasona con aerosol dosificador mediante cámara de inhalación durante 30 días, demostró sólo una discreta mejoría de la función pulmonar, concretamente en el parámetro del volumen de gas intratorácico y capacidad de difusión, siendo mejores los resultados cuanto más jóvenes eran los pacientes.

Son precisos estudios más amplios y de mayor duración, con el seguimiento de parámetros adecuados. No debe olvidarse la posibilidad de aumentar la dosis de corticoides y valorar las diferentes vías de administración de-

bido a la posibilidad de disminución de la absorción por las secreciones espesas o cambios en el comportamiento físico de las partículas.

## IBUPROFENO

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) pueden constituir una alternativa al tratamiento con corticoides previniendo el deterioro pulmonar progresivo, mejorando la morbilidad y produciendo menos efectos secundarios<sup>18,19</sup>.

Para confirmar estos supuestos se han realizado ensayos sobre la farmacocinética y la toxicidad del fármaco comprobando una variabilidad sustancial entre sujetos y con la forma de administración (suspensión, tabletas masticables o tabletas). Por ello, es preciso un control estricto de la dosis y sus niveles, ya que existe un margen terapéutico muy estrecho, debiéndose conseguir concentraciones en plasma de 50 a 100 µg/l, ya que a bajas dosis se puede favorecer la inflamación<sup>20,21</sup>.

En una revisión sistemática<sup>22</sup> realizada recientemente se identificaron 2 ensayos clínicos llevados a cabo con una adecuada metodología tratando 98 pacientes con edades entre 5 y 39 años y afectación pulmonar entre leve y moderada; fueron tratados durante 3 meses y 4 años, respectivamente, con altas dosis de ibuprofeno. Se observó, en el ensayo más largo, un deterioro más lento de la función pulmonar en los pacientes que iniciaron el tratamiento antes de los 13 años de edad; además presentaron menor número de tratamientos por vía intravenosa por exacerbaciones, mejora del estado nutricional y de los parámetros radiológicos, con aparición de escasos efectos secundarios, aunque este último dato no era muy evidente debido al escaso poder de identificación de efectos adversos de los estudios.

El uso de ibuprofeno a altas dosis no debe generalizarse aún, ya que son precisos más estudios con evaluación de parámetros adecuados de respuesta al tratamiento.

Es urgente realizar ensayos en niños menores de 5 años en los que no habría aún lesiones estructurales pulmonares y se podrían beneficiar en mayor grado, aunque existe una gran variabilidad clínica en la fibrosis quística y es difícil buscar grupos homogéneos. Se deben evaluar los grupos de edad con beneficio terapéutico, la dosis óptima y la prevalencia verdadera de efectos adversos como dolor abdominal, hemorragia, dispepsia, diarrea, reacciones alérgicas, broncospasmo o retención de líquidos.

No debe olvidarse el riesgo que existe con la utilización, tan frecuente en fibrosis quística, de aminoglucósidos, por lo que es necesario medir niveles de fármacos nefrotóxicos en pacientes tratados con ibuprofeno.

Con la revisión global realizada y los datos actuales, no puede recomendarse con clara evidencia la utilización de ibuprofeno, aunque se haya observado un retraso del deterioro de la función pulmonar en pacientes menores de 13 años con afectación pulmonar leve.

## NUEVOS MACRÓLIDOS - AZITROMICINA

Se ha postulado que los macrólidos tienen propiedades inmunomoduladoras actuando sobre los mediadores inflamatorios e interfiriendo en la formación del biofilm producido por *Pseudomonas aeruginosa*. Además tienen menos efectos secundarios que los otros antiinflamatorios ensayados y son mejor tolerados<sup>23,24</sup>.

Se ha observado que su utilización a largo plazo mejora claramente el pronóstico en la panbronquiolitis difusa, una entidad clínica muy similar a la afectación pulmonar en la fibrosis quística. En un estudio realizado en adultos con fibrosis quística se ha demostrado que mejoran la calidad de vida, disminuyen los valores de proteína C reactiva (PCR) y el número de exacerbaciones respiratorias, así como el ritmo de declinamiento de la función pulmonar<sup>25</sup>.

Por todo ello están en marcha actualmente diferentes ensayos sobre la utilización de nuevos macrólidos en niños y adultos con fibrosis quística, bronquiectasias y asma, por lo que su uso todavía no puede generalizarse.

## BRONCODILADORES

Los broncodilatadores se utilizan con gran frecuencia en el tratamiento de esta enfermedad<sup>26-28</sup>. Según datos de la Fundación Americana de Fibrosis Quística, hasta el 16% de los pacientes emplean broncodilatadores orales y el 82%, inhalados.

Existe un porcentaje significativamente elevado de enfermos que presentan hiperreactividad bronquial (25-66% según las series), probablemente relacionada con la inflamación y el aumento de secreciones, y, por lo tanto, en relación directa con el agravamiento de la enfermedad, aunque la respuesta individual es variable. Probablemente en pacientes con afectación pulmonar moderada será más efectivo el tratamiento, ya que cuando la enfermedad pulmonar está muy avanzada, la destrucción y obstrucción de las vías respiratorias puede ser tan importante que puede generar inestabilidad y broncoconstricción ante la inhalación de cualquier medicamento.

Se pueden usar β-adrenérgicos (aumenta el aclaramiento mucociliar) o anticolinérgicos (más efectivos en adultos que en niños), aunque para algunos grupos, la utilización de salbutamol suele ser suficiente, dejando para casos especiales la adición de bromuro de ipratropio<sup>29</sup>.

Los broncodilatadores son útiles en las exacerbaciones, donde se aconseja emplear altas dosis; estudios a corto plazo muestran incremento del FEV<sub>1</sub> en pacientes hospitalizados con exacerbación respiratoria en tratamiento con salbutamol, ya sea nebulizado o por vía intravenosa<sup>27</sup>.

También se ha mostrado efectivo el salmeterol en pacientes estables, sin existir datos claros sobre terapia prolongada<sup>27</sup>.

El tratamiento con broncodilatadores será beneficioso, por lo tanto, para los pacientes que tengan una clara me-

oría en su FEV<sub>1</sub> basal tras su inhalación. Es importante reseñar que esta respuesta broncodilatadora no permanece a lo largo del tiempo; por ello, es imperativo realizar controles seriados de respuesta a estos fármacos.

Aún está en discusión cuál debe ser la vía adecuada de administración en la fibrosis quística, y debe considerarse la realización de estudios amplios en los que se evalúe la forma de inhalación mediante nebulizadores, polvo seco o aerosoles dosificadores en relación con la presencia de secreciones espesas con la consecuente diferencia en la penetración, sin olvidar la posible disminución del cumplimiento de la terapia si se aumenta la sobrecarga en tipos de tratamiento consumidores de tiempo.

La teofilina por vía intravenosa puede ser beneficiosa, y la oral o no tiene beneficio o es perjudicial. No se ha testado la seguridad de broncodilatadores en tratamientos a largo plazo. No obstante, es necesario realizar un amplio estudio a doble ciego controlado con placebo para confirmar todas estas probables aseveraciones.

## BIBLIOGRAFÍA

- 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;148:145-51.
- Shah PL, Scott SF, Fuchs HJ, Geddes DM, Hodson ME. Medium term treatment of stable stage cystic fibrosis with recombinant human DNase I. *Thorax* 1995;50:333-8.
- Shah PL, Scott SF, Geddes DM, Hodson ME. Two years experience with recombinant Human DNase I in the treatment of pulmonary disease in cystic fibrosis. *Respir Med* 1995;89:499-502.
- Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nash ML, Ramsey BW, for the Pulmozyme Study Group. 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;331:637-42.
- Shah PL, Bush A, Canny GJ, Colin AA, Fuchs HJ, Geddes DM, et al. Recombinant human DNase I in cystic fibrosis patients with severe pulmonary disease: A short term, double-blind study followed by six months open-label treatment. *Eur Resp J* 1995;8:954-8.
- McCoy K, Hamilton S, Johnson C, for the Pulmozyme Study Group. Effects of 12-week administration of Dornase Alfa in patients with advanced cystic fibrosis lung disease. *Chest* 1996;110:889-95.
- Quan JM, Tiddens HA, Sy JP, McKenzie SG, Montgomery MD, Robinson PJ, et al. The Pulmozyme Early Intervention Trial Study Group. A two-year randomized, placebo-controlled trial of dornase alfa in young patients with cystic fibrosis with mild lung function abnormalities. *J Pediatr* 2001;139:813-20.
- Kearney CE, Wallis CE. Deoxyribonuclease for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD001127.
- Cobos N, Danes I, Gartner S, Gonzalez M, Liñan S, Arnau JM. DNase use in the daily care of cystic fibrosis: Who benefits from it and to what extent? Results of a cohort study of 199 patients in 13 centres. DNase National Study Group. *Eur J Pediatr* 2000;159:176-81.
- Wark PAB, Mc Donald V. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, Issue 4, 1999. Oxford: Update Software.
- Suri R, Metcalfe C, Lees B, Grieve R, Flather M, Normand C, et al. Comparison of hypertonic saline and alternate-day or daily recombinant human deoxyribonuclease in children with cystic fibrosis: A randomized trial. *Lancet* 2001;358:1316-21.
- Auerbach HS, Williams M, Kirkpatrick JA, Colten HR. Alternate-day prednisone reduces morbidity and improves pulmonary function in cystic fibrosis. *Lancet* 1985;2:686-8.
- Eigen H, Rosenstein BJ, FitzSimmons S, Schidlow DV, and the Cystic Fibrosis Foundation Prednisone Trial Group. A multicenter study of alternate-day prednisone therapy in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1995;126:515-23.
- Greally P, Hussain MJ, Vergani D, Price JF. Interleukin-1 alpha, soluble interleukin-2 receptor, and IgG concentrations in cystic fibrosis treated with prednisolone. *Arch Dis Child* 1994;71:35-9.
- Cheng K, Ashby D, Smyth R. Oral steroids for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD000407.
- Balfour-Lynn IM, Klein NJ, Dinwiddie R. Randomized controlled trial of inhaled corticosteroids (fluticasone propionate) in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1997;77:124-30.
- Nikolaizik WH, Schoni MH. Pilot study to assess the effect of inhaled corticosteroids on lung function in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1996;128:271-4.
- Oermann CM, Sockrider MM, Konstan MW. The use of anti-inflammatory medications in cystic fibrosis: Trends and physician attitudes. *Chest* 1999;115:1053-8.
- Konstan MW, Byard PJ, Hoppel CL, Davis PB. Effect of high-dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1995;332:848-54.
- Konstan MW, Hoppel CL, Chai BL, Davis PB. Ibuprofen in children with cystic fibrosis: Pharmacokinetics and adverse effects. *J Pediatr* 1991;118:956-64.
- Scott CS, Retsch-Bogart GZ, Kustra RP, Graham KM, Glasscock BJ, Smith PC. The pharmacokinetics of ibuprofen suspension, chewable tablets, and tablets in children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1999;134:58-63.
- Dezateux C, Crighton A. Oral non-steroidal anti-inflammatory drug therapy for cystic fibrosis. *Cochrane Database Rev* 2000;2:CD001505.
- Gaylor AS, Reilly JC. Therapy with macrolides in patients with cystic fibrosis. *Pharmacotherapy* 2002;22:227-39.
- Jaffe A, Bush A. Anti-inflammatory effects of macrolides in lung disease. *Pediatr Pulmonol* 2001;31:464-73.
- Wolter J, Seeney S, Bell S, Bowler S, Masel P, McCormack J. Effect of long term treatment with azithromycin on disease parameters in cystic fibrosis: A randomized trial. *Thorax* 2002;57:212-6.
- Sanchez I. Place des anticholinergiques dans le traitement de la mucoviscidose. *Arch Pédiatrie* 1995;2(Suppl 2):154S-158S.
- Brand PL. Bronchodilators in cystic fibrosis. *J R Soc Med* 2000;93(Suppl 38):37-9.
- König P, Poehler J, Barbero GJ. A placebo-controlled, double-blind trial of the long-term effects of albuterol administration in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1998;25:32-6.
- Ziebach R, Pietsch-Breitfeld B, Bichler M, Busch A, Riethmuller J, Stern M. Bronchodilatory effects of salbutamol, ipratropium bromide, and their combination: Double-blind, placebo-controlled crossover study in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2001;31:431-5.