

Nuevas perspectivas en el tratamiento de la fibrosis quística

C. Prados, S. Serrano, R. Álvarez-Sala^a y J. Villamor^b

Unidad de Fibrosis Quística. ^aServicio de Neumología. Hospital La Paz. ^bUniversidad Autónoma. Madrid.

La fibrosis quística (FQ) era considerada, hasta hace pocos años, la enfermedad genética más frecuente en la infancia. Sin embargo, en la actualidad, su supervivencia ha aumentado de forma considerable, debido a la mejoría en las nuevas terapias. Entre éstas se hace mención a aquellas que ya están en vigencia, así como a otras que están en vías de investigación. En este artículo intentamos acercarnos más al conocimiento de esta enfermedad y a los tratamientos que han conseguido incrementar la calidad de vida de estos pacientes.

Palabras clave: Fibrosis quística. Trasplante de pulmón. ADNrh recombinante. Terapia génica.

Arch Bronconeumol 1997; 33: 190-195

New prospectives on the treatment of cystic fibrosis

Only a few years ago, cystic fibrosis (CF) was considered the most frequent genetic disease in childhood, although survival has increased considerably in recent years owing to improved treatment. We discuss treatments that are still relevant as well as others that are under investigation now, aiming for better understanding of the disease and the therapies that have improved quality of life for CF patients.

Key words: Cystic fibrosis. Lung transplant. Recombinant DNArh. Gene therapy.

Introducción

La fibrosis quística (FQ) era, hasta el momento actual, la enfermedad hereditaria letal más frecuente en la infancia. Sin embargo, en datos recientes, se ha comprobado que la media de supervivencia ha aumentado considerablemente¹: en el Reino Unido (RU) es de 28 años, y en los EE.UU. de 27 años^{2,3}. El incremento de la supervivencia se asocia a los avances terapéuticos realizados, lo que ha supuesto una mejoría significativa en la calidad de vida de estos enfermos. A pesar de que la supervivencia ha aumentado, constituye la enfermedad genética que da lugar a la mayor mortalidad en las personas de raza blanca. En los EE.UU. hay más de 30.000 personas con esta enfermedad y mueren todos los días 2 enfermos diagnosticados de FQ³.

A finales de los años treinta, se creía que las manifestaciones de la FQ eran, sobre todo, gastrointestinales. Cuando la afectación pancreática se pudo corregir mediante la administración de enzimas digestivas, los trastornos respiratorios pasaron a ser la primera causa de morbimortalidad³.

La mejoría conseguida en todos los aspectos de esta enfermedad viene dada por un mejor conocimiento de sus aspectos moleculares. En 1989 se clonó el gen responsable de la FQ, localizado en el cromosoma 7 y que da lugar a la formación de una proteína defectuosa de la membrana celular de las glándulas exocrinas. Esto determina un trastorno de los mecanismos de transporte celular, al alterarse el canal del cloro⁴. Por eso, las secreciones de los enfermos con FQ son más espesas y viscosas y constituyen un caldo de cultivo para el desarrollo de infecciones bacterianas crónicas. Esto origina la puesta en marcha de una serie de mecanismos, como la secreción de proteasas y radicales libres, que perpetúan la inflamación de las vías aéreas, con la subsiguiente destrucción del parénquima pulmonar^{3,5}.

Nuevas terapias en la fibrosis quística

Se van a dividir en varios temas, según el mecanismo de acción de cada tratamiento (tabla I).

Acción sobre el transporte iónico

Amiloride. El amiloride es un diurético cuya acción consiste en bloquear el canal del sodio (Na⁺). Se ha demostrado que su administración por vía inhalatoria

Correspondencia: Dra. C. Prados, Julio Dánvila, 1, 3.º B, 28033 Madrid.

Recibido: 10-9-96; aceptado para su publicación: 12-11-96.

TABLA I
Nuevos tratamientos en la fibrosis quística

Acción terapéutica	Fármaco
Acción sobre el transporte iónico	Amiloride
Acción antiinflamatoria	Nucleótidos trifosfato
	Corticoides
	Antiinflamatorios no esteroides
Acción antiproteasa	Alfa-1-antitripsina
	Otros
Reductores de la viscoelasticidad	Suero hipertónico
	Desoxirribonucleasa
Trasplante de pulmón	
Otras terapias experimentales	Terapia génica
	Otros

mejora el aclaramiento mucociliar, la efectividad de los tos y las propiedades viscoelásticas del moco bronquial y disminuye la diferencia de potencial en la membrana de las vías respiratorias⁶⁻⁸. Todo esto retrasa la caída de los parámetros de función pulmonar, sobre todo, de la capacidad vital forzada (FVC)^{6,9}. Asimismo, evita la impactación bronquial¹⁰, lo que reduce el riesgo de infecciones respiratorias^{7,9,10}. Algunos autores⁶ también han comprobado que el amiloride puede alterar las propiedades bioquímicas de las glucoproteínas y de los glucolípidos del moco.

La explicación de estos efectos no está totalmente aclarada.

Por un lado, el amiloride mejora la interfase entre el moco y los cilios y disminuye el volumen del moco bronquial por rehidratación⁷. Por otra parte, el amiloride puede inhibir la actividad de los neutrófilos, por lo que se le ha asociado un efecto antiinflamatorio⁹.

El amiloride carece de efectos adversos y su acción se mantiene con el tiempo, sin que se haya comprobado taquifilaxia^{8,10}.

Nucleótidos trifosfato. Después de que se demostrara la utilidad del amiloride en la FQ, se sugirió que la terapia diseñada para corregir el defecto de la secreción de cloruros también podría ser beneficiosa para la enfermedad pulmonar en la FQ¹¹. En general, los agentes que estimulan la secreción de cloruros a través de las vías mediadas por AMP_c en el epitelio respiratorio normal, como los β_2 -adrenérgicos, son inefectivos en sujetos con FQ¹¹. Por ello, se ha probado una serie de nucleótidos trifosfato que actúan a través de vías independientes del AMP_c. Entre éstos, los más usados son los nucleótidos trifosfato derivados de la purina (ATP) y de la pirimidina (UTP). Son secretagogos efectivos de cloruros cuando se aplican sobre la superficie ciliada de las vías respiratorias del epitelio humano, tanto in vivo como in vitro¹¹. Esta acción está mediada por unos receptores llamados *purinérgicos*, localizados en la superficie tisular. Se han reconocido dos tipos: los *receptores P1* regulan la actividad de la adenosín-ciclasa y son activados, a su vez, por metabolitos del ATP, y los *receptores P2* son activados por nucleótidos trifosfato y

se ligan a una gran variedad de sistemas efectores, como la fosfolipasa C²⁴ y los canales iónicos¹¹.

El ATP y el UTP actúan estimulando receptores de nucleótidos, que son receptores P2, con una actividad y duración del efecto similares para los dos. Sus acciones son más significativas en los enfermos con FQ que con otras enfermedades respiratorias¹¹. De los más empleados, el ATP es el menos recomendable porque sus metabolitos son capaces de provocar broncospasmo en asmáticos. El UTP y los componentes no hidrolizados del ATP dan lugar a productos inactivos que son aptos para el tratamiento de estos pacientes¹¹.

Knowles et al¹¹ comprobaron que la acción de estos nucleótidos trifosfato no tenía lugar si, previamente, no se administraba un inhibidor de los canales del sodio, como el amiloride. Por tanto, se sugirió un tratamiento combinado de estos dos fármacos para conseguir una mayor efectividad terapéutica.

Acción antiinflamatoria

Corticoides. Teniendo en cuenta el papel de la inflamación en la FQ, es lógico pensar que los corticoides tengan un papel importante en su tratamiento. Se ha demostrado que los corticoides bloquean la producción y, en ocasiones, la acción de varias citocinas¹². Tienen, de igual forma, varios efectos sobre los neutrófilos: inhiben su estado activo, retrasan su migración a los tejidos y su actividad proteolítica a nivel extracelular¹².

Se han practicado varios estudios con corticoides en fibróticos quísticos. La administración de prednisona a dosis elevadas producía una mejoría significativa de la FVC con una caída del nivel de los inmunocomplejos circulantes^{13,14}. Además, los grupos tratados con esta terapia tenían menos ingresos hospitalarios con exacerbaciones respiratorias¹⁵.

En otros trabajos, se ha comprobado que la acción de los corticoides es independiente de la dosis. Sin embargo, se ha visto que se asociaban a gran número de complicaciones, como cataratas, retrasos del crecimiento e intolerancia a la glucosa. Éstas aparecían antes en los pacientes a los que se les administró los corticoides a dosis más elevadas que a los que se dio la medicación a dosis más reducidas¹⁶.

Aunque el tratamiento con corticoides orales es beneficioso para los enfermos con FQ, la presencia de importantes efectos secundarios ha limitado su uso. Esto ha conducido a probar con corticoides de acción tópica como son los *corticoides inhalados*. Estos fármacos tienen escasos efectos adversos, incluso cuando se administran a dosis elevadas. A pesar de su utilidad, todavía hay pocos trabajos realizados con estos medicamentos.

Uno de los primeros estudios fue el realizado por Van Haren et al¹⁷. En éste se comprobó que los corticoides inhalados no producían cambio alguno en la función pulmonar, aunque sí reducían la hiperreactividad bronquial típica, la sensación de disnea y la tos. Estos autores¹⁷ sugirieron que la falta de efectos objetivos se podría deber bien a las bajas dosis utilizadas o bien a la falta de penetración del fármaco en los sitios con más

inflamación. Trabajos que administraban dosis mayores se acompañaron de mejorías significativas en las pruebas de función respiratoria y descensos importantes de los parámetros de la inflamación¹⁸.

La mayoría de los estudios llevados a cabo en adultos presenta una mejoría objetiva de la clínica en la FQ. Un estudio reciente¹⁹ ha demostrado que, si bien los corticoides inhalados no reparan daños irreversibles en estadios avanzados de la enfermedad, podrían conseguir un aumento de la función pulmonar. Esto indicaría que este tratamiento está también recomendado en casos severos.

Antiinflamatorios no esteroides. Como hemos visto, aunque la administración de corticoides sistémicos a dosis elevadas en estos enfermos puede enlentecer la progresión de la enfermedad²⁰, la presencia de efectos adversos hizo abandonar este tipo de terapia²¹. Estos efectos adversos hacen que los fármacos antiinflamatorios no esteroides (AINE) se hayan valorado como un tratamiento alternativo²².

Se ha comprobado que la administración de ibuprofeno a grandes dosis inhibe la migración, adherencia y acumulación de neutrófilos, así como la secreción de sus enzimas¹⁰. En un trabajo reciente²² que analizaba, a largo plazo, el efecto del ibuprofeno en enfermos con FQ leve, se comprobó que este medicamento retardaba el empeoramiento de la función pulmonar, sobre todo del FEV₁, y evitaba la pérdida de peso (analizada como índice de masa corporal [IMC]). Estas mejorías eran más evidentes en los niños menores de 13 años de edad que completaron el tratamiento, con una disminución del 2% del FEV₁ con respecto al grupo que tomó placebo, en los que este parámetro disminuyó un 15% en los 4 años del estudio²². Los pacientes menores de 13 años, además, recuperaron un 1% de su IMC, mientras que los del grupo placebo perdieron en 4 años un 6%²². Por todo ello, Konstan et al²² concluyeron que el ibuprofeno podía prolongar la supervivencia de estos enfermos con escasos efectos secundarios (conjuntivitis y hemorragias: epistaxis o hemoptisis leves)^{22,23}.

Acción antiproteasa

En la actualidad, se está investigando mucho sobre los fármacos que producen una acción antiproteasa.

Alfa-1-antitripsina. Hoy día, la inflamación desempeña un papel importante en la destrucción del parénquima pulmonar en la FQ²⁴. Este proceso inflamatorio está dominado por los neutrófilos, que terminan provocando la destrucción pulmonar como resultado de la secreción de ciertas enzimas proteolíticas, como la elastasa. Esta enzima no sólo destruye el parénquima pulmonar, sino que también interfiere con las defensas del huésped, rompiendo las inmunoglobulinas y los factores del complemento e impidiendo la fagocitosis de distintos agentes infecciosos¹⁷. Por estas causas, los medicamentos antiproteasa y, entre éstos, la alfa-1-antitripsina (A₁AT) se han propuesto como otra terapia alternativa en la FQ.

Se ha observado que su administración durante una semana en los fibróticos quísticos origina un incremento de dos a tres veces los niveles de A₁AT en la superficie celular de las vías respiratorias, una disminución de la actividad elastasa, un aumento de la capacidad antielastasa de los neutrófilos, un incremento de los complejos A₁AT/elastasa y un aumento de la lisis de los agentes infecciosos por los neutrófilos²⁵. Por tanto, podemos concluir que la A₁AT, como tratamiento en la FQ, previene el daño parenquimatoso provocado por las elastasas secretadas por los neutrófilos alveolares y aumenta las defensas del huésped a nivel parenquimatoso.

Reductores de la viscoelasticidad

Suero hipertónico. Está claramente demostrado que el suero hipertónico tiene utilidad en la inducción del esputo. En este sentido, ciertos autores¹⁸ han visto que el suero hipertónico mejoraba el aclaramiento mucociliar en algunos enfermos con FQ. La acción del mismo no es bien conocida. Se ha postulado que favorecería el paso de agua hacia la luz de las vías aéreas. Esto aumentaría la viscoelasticidad del moco bronquial, e incrementaría la secreción de prostaglandina E₂ (PGE₂), que tiene un efecto estimulante de la frecuencia de movimiento de los cilios respiratorios²⁶.

Como únicos efectos secundarios se han descrito caídas transitorias del FEV₁, pero sin broncospasmo acompañante. Por todo esto, se postula que podría ser un tratamiento útil en esta entidad clínica.

Desoxirribonucleasa. Hace muchos años se comprobó que la dexasirribonucleasa (DNasa) pancreática bovina reducía la viscosidad del esputo. Sin embargo, la presencia de una gran cantidad de efectos secundarios desprestigió su uso²⁷. La clonación y secuenciación de la DNasa humana mediante tecnología genética recombinante en los años setenta reactivó el interés por su utilización²⁷. La culminación llegó cuando apareció la DNasa recombinante humana para aerosol²⁸.

A partir de entonces, se han realizado una serie de estudios que han analizado los efectos de este medicamento en la FQ. Se han llevado a cabo tres fases de trabajo con este fármaco. En la primera fase, se determinó, a los 5 días de iniciar el tratamiento, la tolerancia inicial al fármaco, la velocidad de eliminación en el esputo y su absorción después de una única o múltiples dosis²⁷. Se observó que los enfermos toleraban bien la DNasa, sin la presencia de alteraciones en la vía aérea atribuibles al medicamento, ni cambios significativos en la radiografía de tórax. Se comprobó una mejoría del 10-30% en la FVC y en el FEV₁ y no se detectaron anticuerpos frente a la DNasa²⁷.

La segunda fase se practicó de forma simultánea en los EE.UU. y en el Reino Unido, en enfermos leves y moderados, durante un período de 14 días. En el trabajo de los EE.UU., se demostró una mejoría en la prueba de función respiratoria (un incremento del 10-12% con respecto a la basal), sin que se desarrollaran anafilaxia, signos de alergia al medicamento o anticuerpos frente a la DNasa²⁷. Sin embargo, sí se describieron efectos se-

cundarios leves, como alteraciones en la voz, faringitis, dispepsia y edema facial²⁸.

En el estudio del Reino Unido, en el que se analizaron las diferencias en el tratamiento según la dosis, se confirmó una mejoría del FEV₁ y una sensación subjetiva de bienestar²⁷. No existieron efectos secundarios. Cuando se suspendió la terapia, se observó que las pruebas de función respiratoria empeoraban rápidamente, lo que indicaba que el tratamiento debía ser continuo²⁷.

En la tercera fase, se estudiaron los resultados terapéuticos a las 24 semanas del inicio, tanto en dosis única como múltiple. Aunque disminuyó el número de exacerbaciones y aumentó la sensación subjetiva de bienestar, la mejoría del FEV₁ era mínima²⁷. No existían diferencias en las dosis con respecto a su eficacia ni una mejoría clara, tanto objetiva como subjetiva, en los enfermos más severos²⁷.

Esto ha llevado a realizar trabajos a más largo plazo^{5,29}. En el análisis a los 6 meses, se comprobó un aumento del FEV₁ (de un 6% con respecto a la basal), que se mantuvo tras la suspensión de la terapia, una mejoría de la disnea y de la calidad de vida. Estos resultados desaparecieron cuando se suspendió la terapia²⁹. Ningún paciente desarrolló taquifilaxia ni reacciones alérgicas, aunque sí aparecieron temporalmente anticuerpos que no influyeron en la sintomatología²⁹. La morbimortalidad de los enfermos a los 6 meses de tratamiento era la misma que la de aquellos con la misma severidad que no fueron tratados con DNasa²⁹.

En el estudio realizado a los 2 años de seguimiento, se comprobó que la FEV₁ se mantenía incrementada un 7% con respecto a la basal y la FVC un 4%⁵. No se presentaron complicaciones graves en estos pacientes y la morbimortalidad fue la misma que en los sujetos del grupo de no tratados con el mismo grado de severidad⁵.

En todos estos trabajos se ha objetivado que disminuía la viscoelasticidad del moco bronquial, lo que mejoraba la clínica de la FQ.

Trasplante de pulmón

Más del 95% de los enfermos con FQ mueren por problemas respiratorios. Se estima que en los EE.UU. mueren más de 400 enfermos anualmente². La presencia de los nuevos tratamientos ha contribuido, como se ha mencionado, a incrementar la supervivencia de estos pacientes^{2,3}.

Sin embargo, a pesar de todos estos avances, hay un gran número de enfermos que se deterioran de forma progresiva, lo que les condiciona una pésima calidad de vida. Se consideran candidatos al trasplante aquellos que cumplan los requisitos comentados en las tablas II y III³⁰. Aunque los sujetos con FQ podrían tener más riesgo para el trasplante pulmonar por ser portadores de una infección respiratoria crónica, aportan una serie de ventajas, como es su extremada motivación, su juventud, la costumbre de tomar medicación regular y de visitar las unidades externas en centros de referencia y, sobre todo, su papel activo en el tratamiento de la enfermedad^{30,31}.

TABLA II

Criterios de selección de enfermos con fibrosis quística candidatos para el trasplante pulmonar en nuestra área

Aumento en el número de hospitalizaciones
Hospitalizaciones más largas
Aumento en el número de infecciones respiratorias
Infecciones microbianas polirresistentes
Pérdida del índice de masa corporal
Insuficiencia respiratoria parcial y/o global
Caída del FEV ₁ < 30%

TABLA III

Indicaciones del trasplante de pulmón

Enfermedad pulmonar en estadio terminal, con evidencia de progresión de la misma y con esperanza de vida menor de 2 años
Edad menor de 50 años para el trasplante bilateral y menor de 60 años para el unilateral
Sin enfermedad sistémica asociada con daño irreversible de otros órganos
Aconsejable que el enfermo no esté tomando corticoides sistémicos o, si los toma, una dosis menor o igual de 10-15 mg/día, sin que el enfermo tenga manifestaciones de síndrome de Cushing
Sin enfermedad coronaria significativa
Sin evidencia de fallo ventricular derecho, con fracción de eyección mayor del 20-25%
Actividad ambulatoria con posibilidad de realizar rehabilitación, con oxígeno si se requiere
Aceptación y colaboración en las medidas diagnósticas y terapéuticas
Sin contraindicaciones para la toma de inmunosupresores
Estabilidad psicológica y familiar, sin historia actual de drogas o alcoholismo
Sin intervenciones mayores torácicas previas o pleurodesis

TABLA IV

Complicaciones más frecuentes del trasplante pulmonar en la fibrosis quística

Rechazo agudo
Infecciones respiratorias: bacterianas, virales, entre otras
Bronquiolitis obliterante
Convulsiones
Otras

Hay que pensar que *el trasplante pulmonar no cura sino que es una buena terapia paliativa en los casos terminales*³². El primer objetivo que se debe plantear el médico que remite al enfermo al grupo de trasplante es la obtención de una mejoría en su calidad de vida. En general, las complicaciones del trasplante pulmonar se presentan con igual incidencia en enfermos con y sin FQ (tabla IV).

La supervivencia de los trasplantados descrita al año y a los 2 años es del 78 y del 72%, respectivamente. Estos datos están mejorando en todos los centros dedicados al trasplante por el incremento en su experiencia.

Otras terapias experimentales

Son muchas las terapias que se están probando hoy día para conseguir paliar, por un lado, e intentar curar,

por otro, esta enfermedad. Entre éstas tenemos las siguientes.

Terapia génica. Los adenovirus humanos fueron empleados, inicialmente, como vectores para el tratamiento de la FQ por su tropismo por las células epiteliales pulmonares³³. Se ha demostrado que la instilación de los adenovirus con el gen patológico corregido en las vías aéreas producía una extraordinaria expresión del gen recombinante en las células epiteliales de las vías aéreas de conducción³³. Sin embargo, se ha comprobado que los adenovirus, como vectores, producían una serie de efectos adversos que disminuían su eficacia. En primer lugar, no se producía la replicación ni la recombinación viral en las vías respiratorias. De igual manera, se observó inflamación con la instilación de la primera dosis, independientemente de la misma y del sitio de la transferencia. En tercer lugar, se ha visto que la expresión del gen regulador de la conductancia transmembrana de la FQ (CFRT) eran transitoria y no se restauraba su expresión a pesar de que se administrara una nueva dosis del vector³³. Todos estos procesos podrían ser debidos a la respuesta inmune provocada por la infección viral. Los linfocitos T citotóxicos destruían las células infectadas por el virus. Además, los anticuerpos antivirales neutralizaban a los nuevos vectores cuando se administraba otra nueva dosis³⁴.

Otros estudios pretenden hacer llegar el vector mediante broncoscopia directamente a las células de las vías aéreas, empleando bajas dosis. Investigaciones recientes están colocando el vector en las células nasales³⁵.

Hasta ahora, los resultados obtenidos con los vectores virales son escasos. Esto ha conducido a utilizar otros vectores, como los liposomas, sin resultados concluyentes en la actualidad.

Otros tratamientos experimentales. Sólo vamos a mencionar, por su importancia, las vacunas frente a *Pseudomonas*, los inhibidores de la secreción de proteinasas de los neutrófilos y de la elastasa, los reguladores de la proteína anómala de la membrana celular de la FQ y ciertos inhibidores de la cadena de la inflamación.

Conclusiones

Todos los tratamientos mencionados han aparecido para retrasar el empeoramiento de los pacientes con FQ. Algunos de éstos, de eficacia totalmente demostrada, están ya en el mercado. Otros todavía permanecen en fases de experimentación y, la mayoría, necesitan más estudios que completen las indicaciones de utilización en estos enfermos.

Sin embargo, estamos seguros de que llegará el momento en que aparezca el tratamiento curativo de este proceso. Hasta entonces, alentamos a todos los equipos a que sigan investigando para conseguir las terapias paliativas más eficaces para la FQ.

BIBLIOGRAFÍA

- Lewis PA. The epidemiology of cystic fibrosis. En: Hodson ME, Geddes DM, eds. Cystic fibrosis. Londres: Chapman & Hall Medical, 1995; 1-14.
- Egan TM, Detterbeck FC, Mill MR, Paradowski LJ, Lackner RP, Ogden WD et al. Improved results of lung transplantation for patients with cystic fibrosis. J Thorac Cardiovasc Surg 1995; 109: 224-235.
- Davis PB. Fibrosis quística: nuevas ideas, nuevas estrategias. Hosp Prac 1993; 8: 21-35.
- Harris A. Cystic fibrosis. Q J Med 1995; 88: 229-232.
- 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.
- Tomkiewicz RP, App EM, Zayas JG, Ramirez O, Church N, Boucher RC et al. Amiloride inhalation therapy in cystic fibrosis. Influence on ion content, hydration, and rheology of sputum. Am Rev Respir Dis 1993; 148: 1.002-1.007.
- Middleton PG, Geddes DM, Alton EFWF. Effect of amiloride and saline on nasal mucociliary clearance and potential difference in cystic fibrosis and normal subjects. Thorax 1993; 48: 812-816.
- App EM, King M, Helfesrieder R, Köhler D, Matthys H. Acute and long-term amiloride inhalation in cystic fibrosis lung disease. Am Rev Respir Dis 1990; 141: 605-612.
- Graham A, Hasani A, Alton EFWF, Martin GP, Marriott C, Hodson ME et al. No added benefit from nebulized amiloride in patients with cystic fibrosis. Eur Respir J 1993; 6: 1.243-1.248.
- Knowles MR, Church NL, Waltner WE, Yankaskas JR, Gilligan P, King M et al. A pilot study of aerosolized amiloride for the treatment of lung disease in cystic fibrosis. N Engl J Med 1995; 322: 1.189-1.194.
- Knowles MR, Clarke LL, Boucher RC. Activation by extracellular nucleotides of chloride secretion in the airway epithelia of patients with cystic fibrosis. N Engl J Med 1991; 325: 533-538.
- Balfour-Lyn IM, Dinwiddie R. Role of corticoids in cystic fibrosis lung diseases. J R Soc Med 1996; 89 (Supl 27): 8-13.
- Lewinston NJ, Moss RB. Circulating immune complexes decrease during corticosteroids therapy in cystic fibrosis. Pediatr Res 1982; 49: 207-212.
- Greally P, Hussain MJ, Vergani D, Price JF. Interleukin-1, soluble interleukin-2 receptor, and IgG concentrations in cystic fibrosis treated with prednisolone. Arch Dis Child 1994; 71: 35-39.
- Auerbach HS, Williams M, Kirkpatrick JA, Cohen HR. Alternate day prednisolone reduces the morbidity and improves pulmonary function in cystic fibrosis. Lancet 1985; 2: 686-688.
- Rosenstein BJ, Eigen H. Risks of alternate-day prednisone in patients with cystic fibrosis. Pediatrics 1991; 87: 245-246.
- Van Haren EHJ, Lammers JWJ, Festen J, Heijerman HGM, Groot CAR, Van Herwaarden CLA. The effects of the inhaled corticosteroid budesonide on lung function and bronchial hyperresponsiveness in adult patients with cystic fibrosis. Respir Med 1995; 89: 209-214.
- Nikoazik WJ, Schölni MH. Effects of inhaled corticosteroids on lung function-a prospective study. Eur Respir J 1994; 7 (Suppl 8): 430.
- Nikoazik WH, Schölni MH. Pilot study to assess the effect of inhaled corticosteroids on lung function in patients with cystic fibrosis. J Pediatr 1996; 128: 271-274.
- Auerbach HS, Williams M, Kirkpatrick JA, Colten HR. Alternate-day prednisone reduces morbidity and improves pulmonary function in cystic fibrosis. Lancet 1985; 2: 686-688.
- Rosenstein BJ, Eigen H. Risks of alternate-day prednisone in patients with cystic fibrosis. Pediatrics 1991; 87: 245-246.
- Konstan MW, Byard PJ, Hoppel CL, Davis PB. Effect of high-dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis. N Engl J Med 1995; 332: 848-854.
- Konstan MW, Hoppel CL, Chai BL, Davis PB. Ibuprofen in children with cystic fibrosis: pharmacokinetics and adverse effects. J Pediatr 1991; 118: 956-964.
- Colten HR. Airway inflammation in cystic fibrosis. N Engl J Med 1995; 332: 886-887.
- McElvaney NG, Hubbard RC, Birrer P, Cherniack MS, Caplan DB, Frank MM et al. Aerosol alpha1-antitrypsin treatment for cystic fibrosis. Lancet 1991; 337: 392-394.

26. Robinson M, Regnis JA, Bailey DL, King M, Bautovich GJ, Bye PTP. Effect of hypertonic saline, amiloride, and cough on mucociliary clearance in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1.503-1.509.
27. Hodson ME, Shah PL. DNasa trials in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 1995; 8: 1.786-1.791.
28. Range SP, Knox AJ. rhDNasa in cystic fibrosis. *Thorax* 1995; 59: 321-322.
29. Shah PL, Scott SF, Fuchs HJ, Geddes DM, Hodson ME. Medium term treatment of stable stage cystic fibrosis with recombinant human DNasa I. *Thorax* 1995; 30: 333-338.
30. Shennib H. Heart-lung and bilateral lung transplantation in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1995; 11 (Supl): 76-78.
31. Madden BP. Lung transplantation. En: Hodson ME, Geddes DM, editores. *Cystic fibrosis*. Londres: Chapman & Hall Medical, 1995; 329-346.
32. Helms P. Commentary to heart-lung transplantation: all the facts. *Arch Dis Child* 1991; 66: 1.016-1.017.
33. Wilson JM. Adenoviruses as gene-delivery vehicles. *N Engl J Med* 1996; 334: 1.185-1.186.
34. Yang Y, Trinchieri G, Wilson JM. Recombinant IL-12 prevents formation of blocking IgA antibodies to recombinant adenovirus and allows repeated gene therapy to mouse lung. *Nat Med* 1995, 1: 890-893.
35. Wilson JM. Gene therapy for cystic fibrosis: challenges and future directions. *J Clin Invest* 1995; 96: 2.547-2.554.