

Protocolo de exacerbación respiratoria y hemoptisis en Fibrosis Quística

Unidad de Neumología, Fibrosis Quística y Alergia Infantil.
Hospital Clínico Universitario de Valencia

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad hereditaria, autosómica recesiva, producida por la mutación en el gen CFTR (brazo largo del cromosoma 7), que codifica la proteína reguladora de la conductancia transmembrana de la FQ. La función de esta proteína es la de ser un canal para el paso del cloro a través de las membranas celulares (Figura 1).

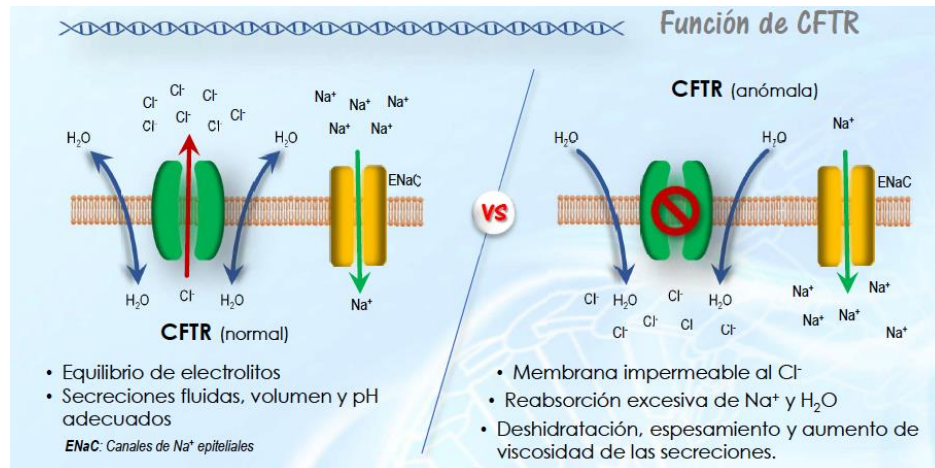


Figura 1. Tomado de “Fibrosis quística y genética”. Curso de formación online. Vertex.

Aunque se trata de una enfermedad multisistémica, la afectación pulmonar es la causa más importante de morbilidad y mortalidad. La ocupación de las vías respiratorias por secreciones viscosas, difícilmente eliminables por el sistema mucociliar, produce de forma secundaria infecciones recurrentes o crónicas por microorganismos, inflamación, destrucción tisular y bronquiectasias, con descenso de la función pulmonar (FP). Se produce una enfermedad pulmonar progresiva, con episodios de empeoramiento de los síntomas respiratorios, conocidos como “exacerbaciones pulmonares”.

1. Exacerbación respiratoria.

1.1. Definición.

Existe una falta de consenso en cuanto a su definición. En la mayoría de publicaciones se hace mención a la necesidad de ingreso o utilización de antibióticos intravenosos, aunque también se puede definir como un cambio en la sintomatología habitual del paciente (Tabla 1), especialmente en niños menores de 2 años.

El incremento de la tos habitual, sobre todo el cambio de tos seca a húmeda, el aumento de la producción de esputo, el aumento de la frecuencia respiratoria y el hallazgo de crepitantes a la auscultación pulmonar son parámetros muy sensibles. Sin embargo, una auscultación normal, la ausencia de fiebre o una Rx de tórax normal no excluyen el diagnóstico. La presencia de hemoptisis siempre indica exacerbación en los niños. Existe asociación entre el $\text{FEV}_{1.0}$, el estado clínico y la supervivencia, por lo que su evolución puede resultar útil para valorar la respuesta al tratamiento antibiótico.

Hasta el 30-40% de los pacientes tienen una exacerbación anual, siendo más frecuentes cuanto peor es su $\text{FEV}_{1.0}$. Asocian una considerable morbi-mortalidad, produciendo en ocasiones empeoramiento permanente e irreversible de la FP.

Criterios clínicos: • Cambios en la intensidad y características de la tos • Aumento del volumen y cambio en las características del esputo • Aumento o aparición de disnea • Disminución de apetito y pérdida de peso • Disminución de la tolerancia al ejercicio • Fiebre • Incremento de la frecuencia respiratoria basal • Cambios en la auscultación pulmonar habitual
Criterios radiológicos: aparición de nuevos infiltrados pulmonares
Criterios analíticos: • Aumento de VSG o PCR (son muy inespecíficos) • Alteración en la gasometría arterial (hipoxemia con/sin hipercapnia) • Valoración de microorganismos en esputo
Criterios espirométricos: disminución de, al menos, un 10% en el FEV ₁ respecto a su valor anterior

Tabla 1. Criterios de exacerbación respiratoria.

Tomado de Gartner S, Salcedo Posadas A, García Hernández G. Enfermedad respiratoria en la fibrosis quística. *Protoc diagn ter pediatr*. 2017;1:299-319.

Según su gravedad se pueden clasificar en:

- leves: buen aspecto general, sin afectación de la FP, tolerancia al ejercicio o actividad habitual;
- moderadas: signos claros de infección con/sin fiebre, afectación leve del estado general, ↓ moderada de la FP o tolerancia al ejercicio;
- graves: mal aspecto general, signos de IRA con hipoxia, hipercapnia y ↓↓ FP y su actividad.

1.2. Etiología.

Los desencadenantes pueden ser tanto infecciosos como de origen no infeccioso:

- bacterias (63%);
- bacterias y virus (13%);
- virus (6%): Coxsackie/Echovirus, Rhinovirus, VRS, Parainfluenza, Adenovirus e Influenza. Respecto al SARS-COV-2, la incidencia acumulada entre pacientes españoles con FQ es menor de lo esperado (32/10.000 FQ vs 49/10.000 población general);
- ausencia de microorganismos (18%).

Lo más frecuente es que se deba a un sobrecrecimiento del germen responsable de la infección crónica. Por ello, se les realiza una valoración microbiológica completa del esputo en cada visita programada.

La infección-colonización bronquial suele presentar una cronología singular (Figura 2). En las fases iniciales de la enfermedad (primeros meses de la vida), sufren colonizaciones por *Haemophilus influenzae* (HI) y *Staphylococcus aureus* (SA).

Generalmente, estos microorganismos pueden erradicarse con el tratamiento adecuado, si bien, sobre todo en el caso de SA es posible que se establezca una infección crónica.

En edades más tardías, casi la totalidad de los pacientes presentan colonización por *Pseudomonas aeruginosa* (*Pa*) (hasta un 80% en ≥ 18 años). La infección intermitente ($\leq 50\%$ de cultivos positivos en los 12 meses previos) se produce después de una colonización-infección inicial. La infección crónica ($> 50\%$ de cultivos positivos en los 12 meses previos) se asocia a mayor expectoración purulenta persistente y a un deterioro progresivo e irreversible de la FP, siendo la causa más importante de morbilidad.

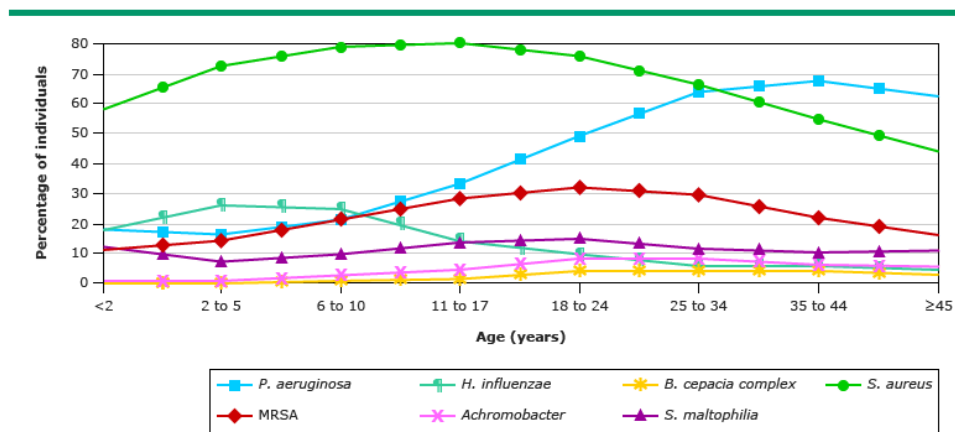


Figura 2. El gráfico muestra la proporción de individuos de distintos grupos de edad que han tenido cultivos positivos para estas especies bacterianas durante 2019. Tomado de: Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry: 2019 Annual Data Report, Bethesda, MD. Copyright © 2020 Cystic Fibrosis Foundation.

Aunque con menos frecuencia, podemos encontrar otros gérmenes:

- “complejo *Burkholderia cepacia*”. Pueden producir desde clínica más leve hasta el “síndrome cepacia” (*B. cenocepacia*), caracterizado por bacteriemia, fiebre alta, neumonía necrotizante y rápida progresión hacia una insuficiencia respiratoria y muerte;
- *Stenotrophomonas maltophilia* y *Achromobacter xylosoxidans*: patogenicidad no establecida, aunque se han descrito casos aislados de evolución clínica tórpida;
- Mycobacterias atípicas: sobre todo *Mycobacterium avium complex* y *Mycobacterium abscessus complex* (este último asociado a mayor deterioro de la FP);
- hongos: papel patógeno muy discutido, aunque *Candida albicans* se relaciona con disminución de la FP y mayor número de exacerbaciones.

1.3. Diagnóstico.

- Anamnesis detallada y exploración clínica (criterios clínicos).
- Pulsioximetría.

- Estudio microbiológico: **revisar siempre los cultivos previos, sobre todo el último.** Además, solicitaremos en cada exacerbación:
 - cultivo de esputo bacteriano, fúngico y micobacterias no TBC. Debemos asegurarnos que la muestra enviada es válida, con ≤ 10 células epiteliales y ≥ 25 leucocitos PMN. Es importante **especificar en el diagnóstico** que se trata de un paciente con **FQ**;
 - alternativas: frotis o aspirado nasofaríngeo en niños pequeños o no colaboradores. No siempre representa un indicador real de la infección del tracto respiratorio inferior; así, para la colonización por *PA* se han descrito valores predictivos positivos entre el 40-80%, aunque con aceptables valores predictivos negativos (70-97%);
 - en época estacional: PCR virus en frotis nasofaríngeo;
 - PCR SARS-COV 2 en exudado nasofaríngeo;
 - en casos graves que precisen ingreso: Biofire Filmarray (PCR multiplex bacterias y virus) en muestras del tracto respiratorio inferior. **Contactar previamente con microbiología.** Permite la detección de virus, bacterias atípicas, bacterias y genes marcadores de resistencia a los antimicrobianos.
- Otros estudios (individualizar según el paciente):
 - EAB capilar/arterial;
 - hemograma, bioquímica, PCR/PCT, perfil hepático, coagulación, hemocultivo (si fiebre);
 - Rx de tórax: no de rutina. Indicada en casos graves o con mala respuesta al tto empírico;
 - espirometría: en pacientes colaboradores y en horario de consultas.

1.4. Tratamiento.

Se basa en los siguientes puntos (Figura 3):

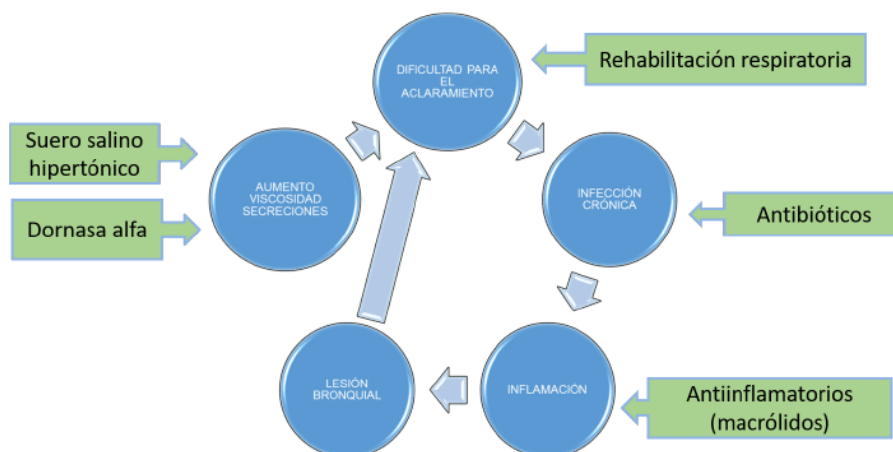


Figura 3. Lugar de acción de los diferentes tratamientos. Tomado de “Fibrosis quística y genética”. Curso de formación online. Vertex.

1.4.1. Mejorar el aclaramiento de secreciones.

- Fisioterapia respiratoria: mantener la realización de fisioterapia y si la situación del paciente lo permite, intensificarla.

- SS hipertónico al 6-7% (Mucone 6%[®] o Hyane 7%[®]). Ha demostrado disminuir las exacerbaciones y el deterioro de la función pulmonar. Se administran 4 mL nebulizados cada 12 horas. Mantener durante la exacerbación. Sus efectos adversos más importantes son irritación orofaríngea y broncoespasmo, que se pueden reducir administrando previamente BD o diluyéndolo con SSF.

- Dnasa (Pulmozyme[®]). Degrada las cadenas de ADN de neutrófilos y bacterias que confieren mayor densidad a las secreciones, haciendo que estas sean más fluidas. Es el único mucolítico indicado en el tto de la FQ (2,5 mg nebulizados cada 24 horas). Se pauta generalmente en niños > 6 años. Mantener durante la exacerbación.

1.4.2. Mejorar la obstrucción bronquial y la inflamación.

- Broncodilatadores: la obstrucción bronquial está causada por la inflamación de la vía aérea y las impactaciones mucosas, más que por broncoespasmo. Si el paciente tiene hiperreactividad bronquial asociada puede responder a B₂ de acción corta (SABA), también se recomiendan antes de los ATB nebulizados y del SS hipertónico. Los anticolinérgicos no han demostrado beneficios.

- Antiinflamatorios:

- glucocorticoides inhalados (GCI): uso controvertido, administrar sólo en asma concomitante y ABPA;
- glucocorticoides sistémicos: no hay evidencia para su uso en agudizaciones, sólo si existe obstrucción bronquial reversible (asma);
- macrólidos: útiles por su efecto antiinflamatorio e inmunomodulador. Disminuyen las exacerbaciones y el uso de ATB y mejora la FP. Además, disminuye la capacidad de la *Pseudomonas* para producir biofilm. Están indicados en > 6 años con afectación pulmonar o en menores si hay aislamiento de *Pa*. Se pautan 250-500mg 1 vez al día, 3 días no consecutivos a la semana. Pueden producir ototoxicidad, efectos GI y prolongación de QT.

1.4.3. Tratar la infección.

Es importante conocer qué bacteria está presente de forma crónica a la hora de instaurar un tratamiento en una reagudización.

Tanto el *H. influenzae* como el *S. pneumoniae* no suelen producir infecciones crónicas. Se recomienda intentar erradicar el primer aislamiento de *S. aureus* y sobre todo de *P.a.* donde está bien establecido su beneficio en el retraso de la colonización crónica (Figura 4).

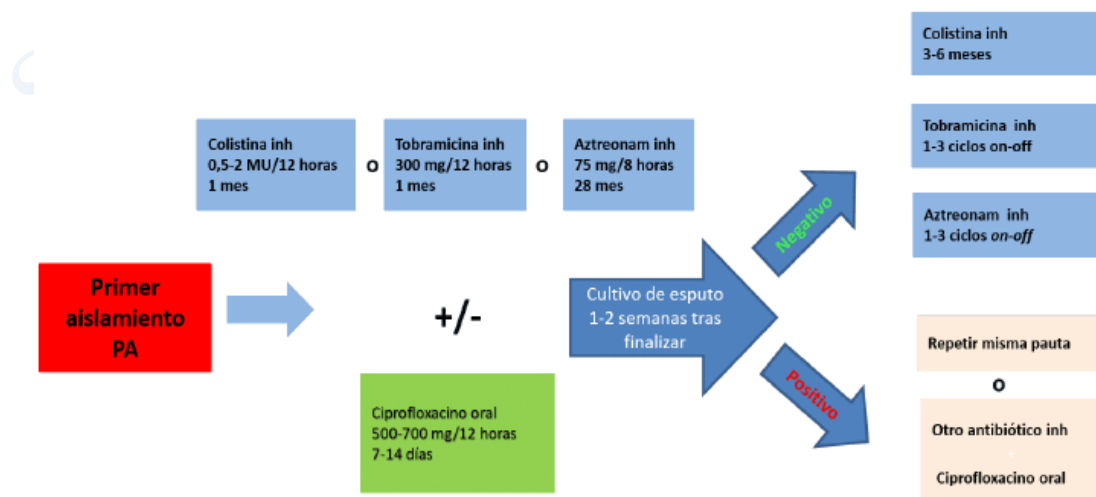


Figura 4. Algoritmo para el tratamiento de la infección por *Pseudomonas aeruginosa* en pacientes con Efibrosis quística. Adaptado de Cantón R, et al. Arch Bronconeumol. 2015;51(3):140-50.

En las exacerbaciones seleccionaremos el tratamiento ATB según el **último cultivo positivo** y la gravedad de la exacerbación (Tablas 2, 3 y 4). Ajustar con el resultado del cultivo actual, pero si la evolución es favorable se recomienda no cambiar.

Microorganismo	Exacerbación leve (VO)	Exacerbación moderada-grave (IV)
Virus	- Amoxicilina-clavulánico 2 semanas - Alternativa: azitromicina 10 días	
Desconocido	- Amoxicilina-clavulánico vo 2 semanas. - Alternativa: azitromicina 10 días/ciprofloxacino	- Sin Pa previa: meropenem iv (cefepime+tobramicina iv) - Pa crónica: ceftazidima/cefepime+tobramicina iv
<i>H influenzae</i> <i>S pneumoniae</i>	- Amoxicilina-clavulánico - Alt: quinolonas/macrólidos	- CF 3ª generación
SAMS	- Amoxicilina-clavulánico 2-4 S (1-3 meses) - Alt: cloxacilina o cotrimoxazol - Clindamicina	- Cefazolina 14 días
SAMR	- Cotrimoxazol+/-Rifampicina 14-21 días - Doxiciclina (> 8 años) - Linezolid (2ª línea) - Clindamicina - Descontaminación tópica	- Vancomicina/Teicoplanina - Linezolid iv/vo - Ceftarolina
<i>Pseudomonas aeruginosa (Pa)</i>	- Ciprofloxacino o levofloxacino oral 2 S - Si lleva tto inhalado crónico continuarlo o reanudarlo si está en período "off"	- Ceftazidima/cefepime* + tobramicina (amikacina)2-3 S - Alt: meropenem+tobramicina - Otros (2): - Piperacilina-tazobactam - Ciprofloxacino - Aztreonam - En cepas muy resistentes: - Ceftolozano-tazobactam - Ceftazidima-avibactam - Cefiderocol
<i>P. Aeruginosa</i> + SAMS o SAMR	- Ciprofloxacino + 2ª ATB oral según si es SAMS o SAMR (cotrimoxazol)	- SAMS: cefepime o piperacilina-tazobactam + tobramicina - SAMR: ceftazidima + tobramicina + vancomicina o linezolid

Tabla 2. Antibioterapia recomendada en los gérmenes más frecuentes.

Microorganismo	Exacerbación leve (VO)	Exacerbación moderada-grave (IV)
<i>Burkholderia cepacia</i> <i>complex</i>	- Cotrimoxazol (monoT) - Doxiciclina - Ciprofloxacino	- Meropenem + Ceftazidima o amikacina - Aztreonam - Ciprofloxacino - Piperacilina-Tazobactam
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	- Cotrimoxazol - Doxiciclina	- Cotrimoxazol + levofloxacino o ceftazidima
<i>Achromobacter xylosoxidans</i> .	- Cotrimoxazol - Ciprofloxacino	- Imipenem o Meropenem - Piperacilina-tazobactam - Colistina nebulizada

Tabla 3. Antibioterapia recomendada en el aislamiento de microorganismos resistentes. El tratamiento debe ser agresivo desde el principio, asociando varios antibióticos (2 ó 3) en diferentes modalidades (1 nebulizado y 2 ó 3 intravenosos u orales según la gravedad). *En el caso de *B cepacia complex* las combinaciones de ATB deben incluir en la mayoría de los casos Meropenem.

Microorganismo	Tratamiento
Micobacterias atípicas (<i>M. avium complex</i> y <i>M abscessus complex</i>)	- <i>M abscessus Complex</i> : Imipenem o cefoxitina + amikacina 1 mes Amikacina neb + claritromicina o linezolid - <i>M. avium complex</i> : claritromicina + rifampicina o etambutol. Alt: amikacina
Hongos (patogenicidad ?)	- <i>A. Fumigatus</i> : itraconazol - <i>Cándida albicans</i> : fluconazol
Gram negativos (<i>Klebsiella spp</i> , <i>E. coli</i> , ...)	- Amoxicilina-clavulánico vo 2 S

Tabla 4. Tratamiento recomendado en gérmenes menos frecuentes

Consideraciones especiales:

- utilizar mayor dosis de ATB que en población pediátrica general (Tabla 5);
- administrar los aminoglucósidos en dosis única. Realizar niveles sanguíneos antes de la 3ª dosis y semanalmente;
- en neumonías graves, extensas, con cavitación o necrosis o riesgo de cepa multirresistente podemos utilizar betalactámicos en perfusión extendida de 3 horas;
- ¿qué hacer con la antibioterapia crónica que recibe el paciente?:
 - azitromicina oral: mantener excepto si puede interactuar con otro fármaco:
 - quinolonas (prolongación QTc);
 - tobramicina: no existe consenso sobre la actitud, ↓ niveles de tobramicina.
 - ATB inhalados: no existe evidencia sobre la actitud. **No sustituye al ATB iv, aunque se puede asociar durante el tratamiento sistémico o al finalizarlo.**

Antibiótico	Dosis pediátrica	Dosis adulto (máx.)	Vía administración
Penicilinas			
Amoxicilina/ác. clavulánico	- 40-80 mg/kg/día, c/8 horas - 100 mg/kg/día, c/ 8 horas	875/125 mg c/8 h 1g c/8 horas	oral intravenosa
Cloxacilina	- 50-100 mg/kg/día, c/6 horas - 100 mg/kg/día, c/6 horas	1 g c/6h (máx 6g/día) 2 g c/4-6h (máx 12 g/día)	Oral intravenosa
Piperacilina-tazobactam	350-450 mg/kg/día, c/6 horas	4/0,5 g c/6 horas	intravenosa
Cefalosporinas			
Cefazolina	100 mg/kg/día, c/6-8 horas	1,5 gr c/6 horas, ó 2 gr c/8 horas	intravenosa
Cefepime	150 mg/kg/día, c/8 horas	2 gr c/ 8 horas	intravenosa
Cefiderocol*	150 mg/kg/día, c/ 8 horas	2 gr c/ 8 horas	intravenosa
Ceftazidima	150 mg/kg/día, c/8 horas	2 gr c/ 8 horas	intravenosa
Ceftazidima-avibactam*	150 mg/kg/día de ceftazidima c/ 8 horas	2 g/8h	intravenosa
Ceftolozano-tazobactam*	60-120 mg/kg/día, c/ 8 horas	2 g/8h	intravenosa
Monobactámicos			
Aztreonam	150-200mg/kg/día, c/6 h	1-2 g c/6-8 horas	intravenosa
Carbapenémicos			
Imipenem	60-100mg/kg/día, c/6 h	0,5-1 g c/6 horas	intravenosa
Meropenem	60-120 mg/kg/día, c/8 h	2g c/8 horas	intravenosa
Aminoglucósidos			
Amikacina	20-30 mg/kg/día, c/24 h	1,5 g c/24 horas	intravenosa
Gentamicina	6-15 mg/kg/día, c/12 h	5-7 mg/kg/día, c/24 horas	intravenosa
Tobramicina	5-10 mg/kg/día, c/24 h	5-10 mg/kg/día, c/24 horas	intravenosa
Quinolonas			
Ciprofloxacino	20-40 mg/kg/día, c/12 h 20-30 mg/kg/día, c/12 h	0,5-0,75 g cada 12 h 0,2-0,4 g c/ 8-12 h	oral intravenosa
Levofloxacino	10 mg/kg/día, c/24 horas	500 mg	oral/intravenosa
Glucopéptidos			
Vancomicina	60 mg/kg/día, c/6 h (máx. 2 g/día)	1 g c/ 6 horas (ajustar según niveles)	intravenosa
Teicoplanina	20 mg/kg/día, c/12h (3 primeras dosis, luego c/24 h)	400 mg/día	intravenosa
Otros antibacterianos			
Linezolid	20-30 mg/kg/día, c/12 h	600 mg c/12 horas	Oral/endovenosa
Cotrimoxazol	12-20 mg/kg/día (TMP), c/12 h		Oral/endovenosa
ATB inhalados			
Aztreonam	75 mg c/8 h		Inhalada
Tobramicina	300 mg/kg/día, c/12 h		Inhalada
Tobra (Podhaler/polvoseco)	112 mg, c/12 h		Inhalada
Colistimetato sódico	1-2 mega unidades c/12 h		Inhalada
Colimicina en polvo	125 mg, c/12 h		Inhalada

Tabla 5. Dosis de antibióticos en FQ. * ATB de uso compasivo en pediatría, reservados a casos de bacterias muy resistentes.

1.5. Criterios de ingreso.

- Exacerbación grave (moderada) con IR que precisa oxigenoterapia o soporte respiratorio.
- Hemoptisis significativa.
- Broncorrea cuantiosa que requiere FT intensiva.
- Resistencia o fracaso del ATB vo.
- Insuficiencia renal.

Podemos plantear tratamiento domiciliario intravenoso cuando el paciente esté estable (generalmente tras unos días de ingreso), no exista insuficiencia respiratoria o complicaciones, podamos asegurar el cumplimiento e infraestructura familiar y dispongamos de una vía de administración segura (puede ser port-a-cath, vía central, vía periférica,...).

1.6. Factores de riesgo de mala evolución.

- Sexo femenino.
- Malnutrición.
- Insuficiencia pancreática.
- Infección persistente por *P. aeruginosa*, *SARM*, *Burkholderia cepacia complex*
- ABPA.
- ↓↓ FEV₁

2. Hemoptisis.

2.1. Definición.

Se trata de una complicación relativamente frecuente en pacientes con FQ. La incidencia es de un 9% y hasta en un 20% de los casos pueden recaer.

Lo más frecuente es que sea leve, de escasa cantidad (< 5 mL). La hemoptisis masiva aparece en 0,2% de niños y en 1,7% de pacientes mayores de 18 años. Se define como la presencia de un sangrado mayor de 240 ml en 24 horas, o episodios recurrentes de hemoptisis moderada (tres o más emisiones de sangre de 100 ml por día en una semana) o un sangrado recurrente que pone en peligro la vida del paciente.

Su patogénesis es compleja, pero la causa más aceptada es la inflamación persistente de la vía aérea asociada a una neovascularización con daño en la vasculatura de las arterias bronquiales.

2.2. Etiología.

Suele ser un **signo de exacerbación respiratoria**, especialmente de infección pulmonar por *S. aureus*. También debemos investigar otras causas:

- déficit de vitamina K;
- consumo de fármacos (AINES, AAS, Penicilinas);
- trombocitopenia;
- trastornos de la función hepática;
- inhalación de fármacos irritantes (sobre todo DNasa y SSH), ...

2.3. Diagnóstico.

Es fundamentalmente clínico. En todos los casos realizaremos un **cultivo de esputo** (igual que en apartado 1.3). Según la magnitud de la hemoptisis realizaremos:

- hemograma y coagulación;
- estudio de función hepática;
- gasometría;
- grupo sanguíneo y reserva de sangre;
- Rx de tórax (puede mostrar nuevos infiltrados pero es posible que no cambie y es de poca utilidad para localizar el sangrado);
- AngioTAC (en hemoptisis masiva, clínicamente inestables o con sintomatología recurrente).

2.4. Manejo inicial.

Hemoptisis leve: en el contexto de una exacerbación infecciosa puede resolverse espontáneamente.

- Dejar en observación al menos 6-8 horas.
- Reposo. Se puede colocar en decúbito lateral sobre el lado afecto (algunos pacientes notan un gorgoteo en el lado de la hemoptisis).
- Tratamiento antibiótico vo/iv según el resultado de los cultivos previos (incluir cobertura frente a *S. aureus*).
- **Suspender SSH, DNasa y FT** durante 24-72 horas. No suspender el resto de aerosoles.
- Valorar antitusígeno (codeína).

Casos más graves: el manejo se recoge en la Figura 5.

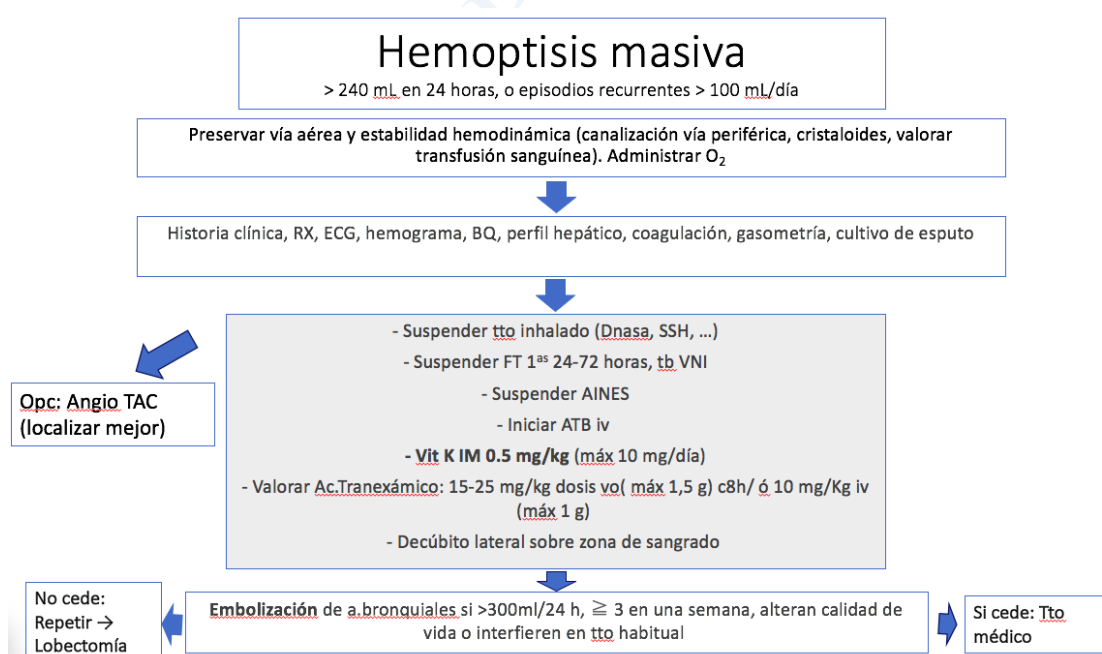


Figura 5. Manejo de la hemoptisis masiva.

Bibliografía:

- Gartner S, Salcedo Posadas A, García Hernández G. Enfermedad respiratoria en la fibrosis quística. *Protoc diagn ter pediatr*. 2017;1:299-319.
- Estela P, rez Ruiz - Pilar Caro Aguilera. Estrategias terapéuticas antimicrobianas. En: A. Salcedo Posadas, S. Gartner, R.M. Girón Moreno, M.D. García Novo. *Tratado de fibrosis quística*. Edición y distribución Praxis Pharmaceutical. Editorial Justim S.L; 2012. 255-263.
- Oscar Asensio de la Cruz, Concepción Montón Soler. Infección pulmonar por microorganismos resistentes. Estrategias terapéuticas. En: A. Salcedo Posadas, S. Gartner, R.M. Girón Moreno, M.D. García Novo. *Tratado de fibrosis quística*. Edición y distribución Praxis Pharmaceutical. Editorial Justim S.L; 2012. 265-275.
- R. Cantón et al. Consenso español para la prevención y el tratamiento de la infección bronquial por *Pseudomonas aeruginosa* en el paciente con fibrosis quística. *Arch Bronconeumol*. 2015;51(3):140–150.
- Alicia Edina,b , Hinnerk Eilersa and Annika Allarda. Evaluation of the Biofire Filmarray Pneumonia panel plus for lower respiratory tract infections. *Infectious Diseases*, 52:7, 479-488.
- Clinical Guidelines: Care of children with Cystic Fibrosis. Royal Brompton Hospital.
- Asner S, et al. Role of respiratory viruses in pulmonary exacerbations in children with cystic fibrosis. *Jurnal of Cystic Fibrosis* 11 (2012) 433-439.
- Mondéjar-López P, et al. Impacto de la infección por SARS-COV-2 en pacientes con fibrosis quística en España: Incidencia y resultados de la encuesta nacional CF-COVID19-España. *Neumología* Vol 170, agosto-septiembre 2020.
- A. Escribano Montaner. Diagnóstico y tratamiento de la exacerbación infecciosa en la fibrosis quística. *Archivos de Bronconeumología*. Vol. 36, núm. 9, 2000.