

La evolución del manejo de la fibrosis quística. Revisión bibliográfica

The evolution of the management of cystic fibrosis. Bibliographic review

Santiago Andrés Vintimilla Pesántez¹

RESUMEN

Introducción: La fibrosis quística es una condición patológica de tipo genética, que afecta al cromosoma 7, la que codifica la proteína CFTR. Esta patología se caracteriza por la producción abundante de moco que produce a su vez un bloqueo de las vías respiratorias y un bloqueo del aparato digestivo.

Objetivo: El objetivo de esta revisión bibliográfica es reunir la mayor cantidad disponible de información relacionada con la fibrosis quística y analizarla detalladamente, indicando los resultados y expectativas que se ha tenido con el uso de algunos fármacos a lo largo del tiempo en pacientes con Fibrosis Quística. También se tiene como misión mencionar las actualizaciones de procedimientos y la efectividad de los mismos. **Metodología:** se realizó una búsqueda sistemática y completa desde la base de datos Cochrane Library, con el término Fibrosis Quística. Los documentos que se encontraron estuvieron en

el idioma español e inglés. Se excluyeron algunos artículos debido a la falta de información actualizada.

Resultados: La Dornasa alfa inhalatoria es un medicamento útil para la mejoría de las vías aéreas y la reducción de la viscosidad mucosa, al igual que los broncodilatadores. Las enzimas pancreáticas y el ácido ursodesoxicólico tienen su beneficio en el área gastrointestinal, disminuyendo la sintomatología intestinal. En pacientes que presentan diabetes, se prefiere usar Insulina. Solo el glutatión tiene efecto beneficioso en los pacientes con fibrosis quística. El realizar una rehabilitación y el manejo de anomalías posturales es vital para mejorar la vida de los pacientes. En pacientes con deficiencias nutricionales, se prefiere colocar una sonda nasogástrica o realizar una gastrostomía para mejorar su alimentación. **Conclusiones:** La fibrosis quística es una enfermedad que tiene una progresión inevitable. Los tratamientos que aquí se han estudiado demuestran que solo ayudan a la calidad de vida y a las funciones pulmonares y gastrointestinales de manera temporal. Se necesitan más estudios para determinar las terapias que puedan mejorar considerablemente a los pacientes, tanto físicamente como psicológicamente; y quien sabe, alguna o algunas terapias que lleguen a la curación de esta enfermedad.

Palabras clave: Fibrosis quística, exacerbación, rehabilitación, broncodilatadores, antibióticos.

DOI: <https://doi.org/10.47307/GMC.2022.130.2.17>

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1450-6128>

Médico General - Ministerio de Salud Pública del Ecuador.

Autor de correspondencia: Santiago Andrés Vintimilla Pesántez
Dirección: Emilio Carrera y Av. 12 de Octubre
Código Postal: 010102. Tel: 0994147561.
E-mail: santiagovintimillap@gmail.com

Recibido: 13 de febrero 2022

Aceptado: 24 de abril 2022

SUMMARY

Introduction: Cystic fibrosis is a genetic pathological condition that affects chromosome 7, which encodes the CFTR protein. This pathology is characterized by the

abundant production of mucus that in turn produces a blockage of the respiratory tract and a blockage of the digestive system. **Objective:** The objective of this review is to gather as much information as possible related to cystic fibrosis and analyze it in detail, indicating the results and expectations that have been had with the use of some drugs over time in patients with Cystic Fibrosis. There is also a mission to mention the updates of procedures and their effectiveness. **Methodology:** A systematic and complete search was carried out from the Cochrane Library database, with the term Cystic Fibrosis. The documents found were in Spanish and English. Some articles were excluded due to a lack of updated information. **Results:** Inhalation Donase alpha is a useful medication for airway improvement and mucosal viscosity reduction, as well as bronchodilators. Pancreatic enzymes and ursodeoxycholic acid have their benefits in the gastrointestinal area, reducing intestinal symptoms. In patients with diabetes, insulin is preferred. Only glutathione has a beneficial effect in patients with cystic fibrosis. Performing rehabilitation and management of postural abnormalities is vital to improving the lives of patients. In patients with nutritional deficiencies, it is preferred to place a nasogastric tube or perform a gastrostomy to improve their nutrition. **Conclusions:** Cystic fibrosis is a disease that has an inevitable progression. The treatments studied here show that they only help the quality of life and lung and gastrointestinal function temporarily. More trials are needed to further determine therapies that can significantly improve patients, both physically and psychologically; and who knows, some or some therapies that come to cure this disease.

Keywords: Cystic fibrosis, exacerbation, rehabilitation, bronchodilators, antibiotics.

INTRODUCCIÓN

La fibrosis quística (FQ) es una de las enfermedades más comunes genéticas autosómica recesiva que acortan la vida, con alrededor de 100 000 personas afectadas a nivel mundial. La FQ afecta múltiples sistemas, principalmente el pulmón; la principal causa de mortalidad en personas con la afección es la insuficiencia respiratoria. Otros sistemas corporales también se ven afectados, sobre todo el digestivo y sistemas reproductivos. Esta enfermedad se debe a mutaciones en el gen CFTR (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística), situado en el brazo largo

del cromosoma 7, que codifica una proteína transmembrana implicada en la regulación del transporte transepitelial de iones cloruro (Cl⁻). La mutación más frecuente es la delección del aminoácido 508 (fenilalanina), denominada F508del. La ausencia o la disfunción de la proteína CFTR provoca un defecto en el transporte de Cl⁻ y un aumento de la reabsorción de sal y agua, en particular en el epitelio bronquial, lo que conlleva una reducción del líquido de la superficie bronquial. Esta exocrinopatía generalizada conduce a la producción de «moco viscoso» que obstruye varios sitios en el cuerpo, en particular el sistema respiratorio, el tracto digestivo y sus anexos (1-3). La afección se dirige posteriormente hacia las células epiteliales localizadas glándulas mucosas del intestino, glándulas sudoríparas, vesícula biliar, páncreas, hígado y vías aéreas, donde no el transporte del cloro se encuentra afectado aunado a la elevación de la reabsorción de sodio y agua, lo que induce a la formación de un moco muy espeso (4,5).

METODOLOGÍA

Se analizaron un total de 44 artículos científicos de la base de Cochrane Library, Pubmed y Star Pearl, y se enfocó la revisión en las más importante de las terapias y los beneficios que pueden brindar a los pacientes con fibrosis quística. Se eliminaron 15 documentos relacionados con fibrosis quística debido a que ninguno de estos artículos ofrecía una información adecuada para esta revisión.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La Dornasa–alfa inhalatoria es un medicamento que se usa actualmente como mucolítico pulmonar en la fibrosis quística. Reduce la viscosidad del moco en los pulmones, promoviendo una mejor eliminación de las secreciones ya que, este medicamento disminuye el esputo y su viscosidad. Incluso, los niños que presentan fibrosis quística con una función pulmonar preservada se les puede administrar Dornasa alfa vía inhalatoria antes de las técnicas de depuración de las vías respiratorias para un mayor beneficio (6,7). Cuando existe una afectación a nivel pulmonar, la fibrosis puede

generar un daño pulmonar considerable.

Se ha evaluado el posible efecto beneficioso de los corticoides inhalatorios sobre la reducción de la inflamación en los pacientes con fibrosis quística. La reducción de la inflamación pulmonar es uno de los objetivos del tratamiento de la fibrosis quística. Los corticosteroides inhalados a menudo se usan para tratar a niños y adultos con fibrosis quística por su potencial para reducir el daño pulmonar que surge de la inflamación, así como su efecto sobre las sibilancias sintomáticas. Lamentablemente no se ha demostrado de manera concluyente un beneficio significativo en reducir la inflamación; y, además, el uso en niños puede ralentizar su crecimiento en dosis altas (8).

Los broncodilatadores de acción corta y prolongada se prescriben para la mayoría de las personas con fibrosis quística para dilatar las vías respiratorias y mejorar los síntomas. Así, se evaluó el efecto de broncodilatadores inhalados de acción prolongada (agonistas beta-2, como el salmeterol, y antagonistas muscarínicos como el tiotropio) en un estudio que participaron un total de 1 082 personas cuyas edades oscilaron entre cinco meses y 70 años, durante un periodo entre 28 días y 12 semanas. Se demostró que los agonistas beta-2 en comparación con placebo producen alguna mejoría en la función pulmonar medida como volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1). Por el contrario, en los estudios en los que se compararon tiotropio con un placebo se encontró poca diferencia en el valor de FEV1, entre el tratamiento y el placebo (9).

Las personas con fibrosis quística a menudo tienen bacterias intestinales alteradas e inflamación. Se sabe que los probióticos son bacterias vivas que proporcionarán un beneficio para la salud del individuo. Los probióticos lo usan comúnmente las personas con fibrosis quística y pueden mejorar la inflamación intestinal y la salud en general. En un estudio con 464 pacientes con fibrosis quística, a los que se les administró probióticos se observó que tuvieron una mejoría de su estado de salud; al final, se determinó una reducción de la tos, el esputo y disnea (exacerbaciones pulmonares). A nivel intestinal, los probióticos reducen la calprotectina fecal, un marcador de inflamación intestinal, en niños y adultos (10).

El uso de enzimas pancreáticas en los pacientes con fibrosis quística es importante, debido a que el páncreas de estos pacientes no puede producirlas; el efecto de la no producción es la desnutrición, el dolor abdominal, heces malolientes y frecuentes, con esteatorrea (11); es más, una afección importante que produce la fibrosis quística es la diabetes por falta de producción de insulina. Es por eso, que los síntomas de tipo gastrointestinal mejoran con la administración de enzimas pancreáticas. Se recomienda el uso de enzimas pancreáticas en forma de microesferas de liberación prolongada, ya que éstas producen menos esteatorrea en las heces; además de reducir la frecuencia de presentar dolor abdominal (12). Incluso, existe evidencia, aunque limitada, que los agentes reductores de la acidez mejoran la absorción intestinal y mejoran la sintomatología gastrointestinal (13). No obstante, el aumento de la mucosidad a nivel intestinal provocado por la enfermedad, sumado a la falta de acción de enzimas pancreáticas a nivel intestinal, permite que esta mucosidad se mezcle con las heces, produciendo una masa, la que genera una oclusión parcial o total del intestino, patología conocida como Síndrome de Obstrucción intestinal distal. El paciente también puede presentar vómito, distensión abdominal, y dolor abdominal. Lastimosamente, en estos casos, las enzimas pancreáticas no tienen efectividad (14).

En los pacientes que presentan este síndrome, se ha utilizado Cisaprida, que ha demostrado que disminuye la sintomatología gastrointestinal (15). Aunque en los casos de pacientes con fibrosis quística que presentan diabetes se prefiere un tratamiento hipoglucemiante oral, según las guías americanas de la Cystic Fibrosis Foundation, se prefiere el uso de insulina (16). La administración de vitamina K, debido a la deficiencia en la absorción de vitaminas liposolubles, es un tema a discusión; puesto que los pacientes que la consumen tienen menor probabilidad de fractura de cadera, gracias a la disminución de la osteocalcina descarboxilasa (sustancia indicadora del riesgo de fractura de cadera) (17).

Otro factor importante en estos pacientes es la bilis y su tendencia para producir enfermedades hepáticas, debido a un aumento de la consistencia de la misma; puesto que esta se obstruye y puede producir cirrosis. Por lo que, se ha utilizado el

ácido ursodesoxicólico en dosis de 20 mg/kg al día para prevenir la progresión de la enfermedad hepática (18). Aunque la evidencia es bastante limitada, el consumo de omega-3 ha reducido el riesgo de exacerbaciones pulmonares y el uso de antibióticos. Sumado a esto, se observa una disminución de la cantidad del esputo, junto con una mejora en la función pulmonar (19).

La infección de las vías respiratorias conduce a un daño progresivo de los pulmones en la fibrosis quística y el estrés oxidativo se ha implicado en la etiología. Por lo tanto, la suplementación con micronutrientes antioxidantes (vitamina E, vitamina C, β -caroteno y selenio) o glutatión puede ayudar potencialmente a mantener un equilibrio oxidante-antioxidante. En relación con el consumo de suplementos dietéticos, no hay diferencias entre el consumo o no de estos y la función pulmonar (20,21). Parece haber pruebas contradictorias con respecto a la eficacia clínica de la suplementación con antioxidantes en la fibrosis quística. Según la evidencia disponible, el glutatión administrado por vía oral o por inhalación parece mejorar la función pulmonar en algunos casos y disminuir el estrés oxidativo; sin embargo, debido al tratamiento antibiótico muy intensivo y otros tratamientos que reciben los pacientes con fibrosis quística, el efecto beneficioso de los antioxidantes es muy difícil de evaluar en pacientes con infección crónica sin una muestra de población muy grande y a largo plazo (22).

La fisioterapia en los pacientes que presentan fibrosis quística es un elemento fundamental para mejorar la función respiratoria. Una técnica utilizada en fisioterapia es el drenaje postural. Cuando se realiza un drenaje postural a 30 grados y la cabeza hacia arriba, los pacientes presentan menor riesgo de reflujo y menores complicaciones respiratorias (23).

El *Mycobacterium abscessus* y el *Mycobacterium avium* son un tipo de especies de micobacterias encontradas con mayor frecuencia en pacientes con fibrosis quística. Por lo que, siempre se deben seguir las guías de práctica clínica para el tratamiento de estas (24). Otras bacterias presentes en estos pacientes son: la *Stenotrophomonas maltophilia* y la *Pseudomonas aeruginosa*; estas bacterias deben ser tratadas

en base al criterio clínico (sobre todo, si se encuentra de manera incidental; puesto que, estas bacterias están presentes en este tipo de pacientes y son resistente a antibióticos (25-28). Ahora bien, estudios han reportado que la administración de antibióticos por vía inhalatoria en una infección por *Pseudomonas aeruginosa*, mejoran la función pulmonar y reducen la probabilidad de exacerbaciones, sobre todo con el uso de Aztreonam sobre la Tobramicina. No obstante, ambos medicamentos se pueden utilizar igualmente (29).

Inclusive, si se administra antibióticos inhalados y orales, se obtiene una mejoría importante. En relación con la Tobramicina inhalada en niños, cuando se recibe un ciclo regular de tobramicina inhalada, menos pacientes desarrollan *Pseudomonas aeruginosa* a partir de su esputo (30). Sin embargo, no hay tal beneficio entre el uso de Aztreonam y la presencia de una infección por *Burkholderia cepacia* (31). En el caso de exacerbaciones pulmonares, se ha definido que la administración de aminoglucósidos en 1 dosis diaria es efectiva para el tratamiento de las mismas, además de presentar menor riesgo de nefrotoxicidad (32).

Una condición que indica la progresión de la fibrosis quística es la presencia de anomalías posturales. Por lo que, en estos pacientes, se decide iniciar terapias de estiramiento y fortalecimiento de músculos; todo esto es importante, ya que, se puede conseguir mejorar la calidad de vida y reducir el dolor de los pacientes con estas anomalías (33). Incluso, el entrenamiento físico puede mejorar la capacidad pulmonar y la calidad de vida (34). El entrenamiento de los músculos al generar en los pacientes un esfuerzo máximo del 60 % al 80 % provoca que los pacientes tengan una mejoría en la función pulmonar (35). Una técnica no tan usual, como el canto, puede ayudar a mejorar la presión espiratoria máxima y la calidad de vida (36).

Todos los pacientes con fibrosis quística que inhalan solución salina hipertónica antes o durante la limpieza de las vías aéreas, es más efectiva que la inhalación después de la limpieza de las vías respiratorias. Además, se ha evidenciado un beneficio a largo plazo cuando se inhala 2 veces al día (37). Las nebulizaciones a base de

solución salina hipertónica producen una mejoría en la función pulmonar y reduce la probabilidad de presentar exacerbaciones pulmonares. Es más, el uso de la solución salina hipertónica como complemento eficaz de la fisioterapia, es una técnica muy beneficiosa en pacientes que presentan exacerbaciones pulmonares agudas (38). El manitol inhalado también ha sido utilizado; este medicamento mejora la función pulmonar al eliminar la cantidad de mucosidad de las vías respiratorias (39).

La variante F508del carece de una función conductancia transmembrana de la fibrosis quística significativa, por ello la terapia correctiva podría beneficiar a muchas de las personas con FQ. Una técnica relativamente nueva ha sido el desarrollo de medicamentos que actúen sobre el gen de la fibrosis quística; específicamente sobre la proteína F508del. El objetivo de estos medicamentos modificadores de esta proteína es permitir que se reanude el intercambio de sales y, por ende, la corrección de los problemas crónicos de la fibrosis quística. Al evaluar los efectos de los correctores del regulador de conductancia transmembrana de la fibrosis quística (CFTR) (con o sin potenciadores) sobre los efectos beneficiosos y perjudiciales clínicamente importantes en personas con FQ de cualquier edad con mutaciones de CFTR de clase II (más comúnmente F508del), se observó que la monoterapia con corrector no tuvo efectos clínicamente importantes. Las terapias duales (lumacaftor-ivacaftor, tezacaftor-ivacaftor) resultaron en mejoras similares en la calidad de vida y la función respiratoria con tasas más bajas de exacerbación pulmonar. Este efecto fue más beneficioso con la combinación Tezacaftor-Ivacaftor. Lumacaftor-ivacaftor se asoció con un aumento de la falta de aire transitoria temprana y aumentos a largo plazo de la presión arterial, no observado con tezacaftor-ivacaftor. En población de niños, lumacaftor-ivacaftor tuvo un impacto importante en la función respiratoria sin problemas aparentes de seguridad inmediatos. En relación con la terapia triple con elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor, la evidencia indica alta calidad de eficacia clínica con probablemente poca o ninguna diferencia en los efectos adversos para en pacientes con FQ con una o dos variantes F508del de 12 años o más (40).

Las personas con FQ a menudo tienen desnutrición y retraso en el crecimiento. La suplementación nutricional adecuada no mejora el crecimiento de manera óptima y, por lo tanto, se ha propuesto un agente anabólico, la hormona de crecimiento humano recombinante (rhGH), como una posible intervención para mejorar el peso, estatura, la densidad ósea, así como para mejorar la función pulmonar, la calidad de vida y el estado clínico de niños y adultos jóvenes con FQ. Los estudios con esta terapia indicaron que cuando se compara con ningún tratamiento, la terapia con rhGH es efectiva para mejorar los resultados intermedios en altura, peso y masa corporal magra. Algunas medidas de la función pulmonar mostraron una mejoría moderada (41).

El daño pulmonar progresivo causa la mayoría de las muertes en la fibrosis quística. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) (como el ibuprofeno) pueden prevenir el deterioro pulmonar progresivo y la morbilidad en la fibrosis quística. Al evaluar la efectividad del tratamiento con AINEs orales en la fibrosis quística, se demostró que el ibuprofeno, en dosis altas, puede retrasar la progresión de la enfermedad pulmonar en FQ, especialmente en niños, lo que sugiere que las estrategias para modular la inflamación pulmonar pueden ser beneficiosas para las personas con fibrosis quística (42).

Para las personas con fibrosis quística grave y daño pulmonar avanzado, el trasplante de pulmón es una opción disponible y viable. Sin embargo, el rechazo del injerto es una consecuencia potencial importante después del trasplante de pulmón. La terapia inmunosupresora es necesaria para prevenir episodios de rechazo del injerto y así reducir posteriormente la morbimortalidad en esta población. Hay varias clases de fármacos inmunosupresores que actúan sobre diferentes componentes del sistema inmunitario. En un estudio en el que se compara tacrolimus con ciclosporina en todos los receptores de trasplante de pulmón (no restringido a aquellos con fibrosis quística) no se observaron diferencias significativas en la mortalidad y el riesgo de rechazo agudo. Sin embargo, el uso de tacrolimus se asoció con un menor riesgo de síndrome de bronquitis obliterante e hipertensión arterial y un mayor riesgo de diabetes mellitus (43).

Finalmente, cuando los pacientes presentan un cuadro considerable de desnutrición debido a la falta de absorción de calorías, la alimentación por sonda nasogástrica o alimentación por gastrostomía se usa de forma rutinaria en muchos centros de fibrosis quística cuando la dieta oral y la ingesta de suplementos no logran un estado nutricional adecuado. Sin embargo, aunque existan beneficios como una mejoría nutricional y respiratoria, estos resultan costosos y pueden tener un efecto negativo sobre la autoestima y la imagen corporal de los pacientes (44).

CONCLUSIONES

La fibrosis quística es una patología que afecta tanto al sistema gastrointestinal como al aparato respiratorio. Sus efectos pueden ser aliviados temporalmente; sin embargo, su progresión es inevitable. Existe en la actualidad varias alternativas terapéuticas para ralentizar su progreso, y en algunos casos, hasta llegar a la curación. Sin embargo, se necesitan más estudios clínicos para determinar terapias definitivas para la curación de esta patología; o en su defecto, encontrar las terapias más adecuadas y con menores efectos adversos, para mejorar la capacidad pulmonar, gastrointestinal y sobre todo, la calidad de vida de los pacientes.

Financiamiento

Los autores no reportan financiamiento por parte de ninguna organización o empresa.

Disponibilidad de datos

Los datos fueron recolectados de la base de datos de PubMed, Cochrane y StatPearl.

Contribuciones de autores

Vintimilla S: Concepción y diseño del autor. Recolección de datos, revisión bibliográfica, escritura y análisis del artículo con lectura y aprobación de la versión final.

Conflicto de intereses

Los autores no reportan conflictos de intereses.

Consentimiento para la publicación

Los autores aprueban de manera unánime la publicación de esta revisión en la revista.

REFERENCIAS

1. Toner A, McCloy A, Dyce P, Nazareth D, Frost F. Continuous glucose monitoring systems for monitoring cystic fibrosis-related diabetes. *Cochrane Database of Systematic Rev.* 2021;11: CD013755.
2. Regan KH, Bhatt J. Eradication therapy for complex in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Rev.* 2019;4:CD009876.
3. Noël S, Sermet-Gaudelus I. Mucoviscidosis: fisiopatología, genética, aspectos clínicos y terapéuticos. *EMC Pediatr.* 2020;55(1):1-23.
4. Yu E, Sharma S. Cystic Fibrosis. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493206/>
5. Escobar H, Sojo Aguirre A, Gil Ortega D, Nadal Ortega J. Fibrosis Quística. protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica SEGHPN-AEP. 2010. ISBN 978-84-8473-869-5
6. Dentice R, Elkins M. Timing of dornase alfa inhalation for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Rev.* 2021;3:CD007923.
7. Yang C, Montgomery M. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Rev.* 2021;3:CD001127.
8. Balfour-Lynn IM, Welch K, Smith S. Inhaled corticosteroids for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Rev.* 2019;7:CD001915.
9. Smith S, Edwards CT. Long-acting inhaled bronchodilators for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Rev.* 2017;12:CD012102.
10. Coffey MJ, Garg M, Homaira N, Jaffe A, Ooi CY. Probiotics for people with cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Rev.* 2020;1:CD012949.
11. Ng C, Major G, Smyth AR. Timing of pancreatic enzyme replacement therapy (PERT) in cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Rev.* 2021;8:CD013488.

12. Somaraju URR, Solis-Moya A. Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Rev.* 2020; 8: CD008227.
13. Ng SM, Moore HS. Drug therapies for reducing gastric acidity in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Rev.* 2021;4:CD003424.
14. Gilchrist FJ, Green J, Carroll W. Interventions for treating distal intestinal obstruction syndrome (DIOS) in cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Rev.* 2021;12:CD012798.
15. Carroll W, Green J, Gilchrist FJ. Interventions for preventing distal intestinal obstruction syndrome (DIOS) in cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Rev.* 2021;12:CD012619.
16. Onady GM, Stolfi A. Drug treatments for managing cystic fibrosis-related diabetes. *Cochrane Database of Systematic Rev.* 2020;10:CD004730.
17. Jagannath VA, Thaker V, Chang AB, Price AI. Vitamin K supplementation for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Rev.* 2020;6:CD008482.
18. Cheng K, Ashby D, Smyth RL. Ursodeoxycholic acid for cystic fibrosis-related liver disease. *Cochrane Database of Systematic Rev.* 2017;9:CD000222.
19. Watson H, Stackhouse C. Omega-3 fatty acid supplementation for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Rev.* 2020;4:CD002201.
20. Smyth RL, Rayner O. Oral calorie supplements for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Rev.* 2017;5:CD000406.
21. de Vries JJV, Chang AB, Bonifant CM, Shevill E, Marchant JM. Vitamin A and beta (β)-carotene supplementation for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Rev.* 2018;8:CD006751.
22. Ciofu O, Smith S, Lykkesfeldt J. Antioxidant supplementation for lung disease in cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Rev.* 2019;10:CD007020.
23. Freitas DA, Chaves GSS, Santino TA, Ribeiro CTD, Dias FAL, Guerra RO, Mendonça KMPP. Standard (head-down tilt) versus modified (without head-down tilt) postural drainage in infants and young children with cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Rev.* 2018;3:CD010297.
24. Waters V, Ratjen F. Antibiotic treatment for nontuberculous mycobacteria lung infection in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Rev.* 2020;6:CD010004.
25. Amin R, Jahnke N, Waters V. Antibiotic treatment for *Stenotrophomonas maltophilia* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Rev.* 2020; 3: CD009249.
26. Hurley MN, Smith S, Forrester DL, Smyth AR. Antibiotic adjuvant therapy for pulmonary infection in cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Rev.* 2020;7:CD008037.
27. Smith S, Ratjen F, Remington T, Waters V. Combination antimicrobial susceptibility testing for acute exacerbations in chronic infection of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Rev.* 2020;5:CD006961.
28. Remington T, Jahnke N, Harkensee C. Oral anti-pseudomonal antibiotics for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Rev.* 2016;7:CD005405.
29. Smith S, Rowbotham NJ, Regan KH. Inhaled anti-pseudomonal antibiotics for long-term therapy in cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Rev.* 2018;3:CD001021.
30. Langton Hewer SC, Smyth AR. Antibiotic strategies for eradicating *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Rev.* 2017;4:CD004197.
31. Frost F, Shaw M, Nazareth D. Antibiotic therapy for chronic infection with *Burkholderia cepacia*; complex in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Rev.* 2021;12:CD013079.
32. Bhatt J, Jahnke N, Smyth AR. Once-daily versus multiple-daily dosing with intravenous aminoglycosides for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Rev.* 2019;9:CD002009.
33. Oliveira VHB, Mendonça KMPP, Monteiro KS, Silva IS, Santino TA, Nogueira PMS. Physical therapies for postural abnormalities in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Rev.* 2020;3:CD013018.
34. Radtke T, Nevitt SJ, Hebestreit H, Kriemler S. Physical exercise training for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Rev.* 2017;11:CD002768.
35. Stanford G, Ryan H, Solis-Moya A. Respiratory muscle training for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Rev.* 2020;12:CD006112.
36. Irons J, Petocz P, Kenny D, Chang AB. Singing as an adjunct therapy for children and adults with cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Rev.* 2019;7:CD008036.
37. Elkins M, Dentice R. Timing of hypertonic saline inhalation for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Rev.* 2020;2:CD008816.
38. Wark P, McDonald VM. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Rev.* 2018;9:CD001506.
39. Nevitt SJ, Thornton J, Murray CS, Dwyer T. Inhaled mannitol for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Rev.* 2020;5:CD008649.
40. Southern KW, Murphy J, Sinha IP, Nevitt SJ. Corrector therapies (with or without potentiators) for people with cystic fibrosis with class II CFTR gene variants (most commonly F508del). *Cochrane Database of Systematic Rev.* 2020;12:CD010966.

41. Thaker V, Carter B, Putman M. Recombinant growth hormone therapy for cystic fibrosis in children and young adults. *Cochrane Database of Systematic Rev.* 2021;8:CD008901.
42. Lands LC, Stanojevic S. Oral non-steroidal anti-inflammatory drug therapy for lung disease in cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Rev.* 2019;9:CD001505.
43. Saldanha IJ, Akinyede O, Robinson KA. Immunosuppressive drug therapy for preventing rejection following lung transplantation in cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Rev.* 2014;11:CD009421.
44. Shimmin D, Lowdon J, Remington T. Enteral tube feeding for cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Rev.* 2019;7:CD001198.