

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

ANÁLISIS DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS EN LA  
INDICACIÓN DEL TRASPLANTE PULMONAR EN LA  
FIBROSIS QUÍSTICA

JUAN PABLO FERRER GONZÁLEZ

UNIVERSITAT DE VALENCIA  
Servei de Publicacions  
2004

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 1 d'Octubre de 2004 davant un tribunal format per:

- D. Guillermo Ramos Seisdedos
- D. Javier López Pujol
- D. Carlos Paredes Cencillo
- D. J. Diego Padilla Alarcón
- D. Carlos Carbonell Cantí

Va ser dirigida per:

D. Víctor J. Calvo Medina

D. Francisco París Romeu

D. Vicente Tarrazón

©Copyright: Servei de Publicacions  
Juan Pablo Ferrer González

---

Depòsit legal:

I.S.B.N.:84-370-6086-9

Edita: Universitat de València  
Servei de Publicacions  
C/ Artes Gráficas, 13 bajo  
46010 València  
Spain  
Telèfon: 963864115

ANÁLISIS DE LOS FACTORES PRONÓSTICOS EN LA  
INDICACIÓN DEL TRASPLANTE PULMONAR EN LA  
FIBROSIS QUÍSTICA



JUAN PABLO FERRER GONZÁLEZ

# ÍNDICE GENERAL



---

|   |           |
|---|-----------|
| <b>ÍNDICE GENERAL</b> .....                           | <b>1</b>  |
| <b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....                          | <b>7</b>  |
| <b>1.1 MOTIVACIÓN DEL TRABAJO</b> .....               | <b>7</b>  |
| <b>1.2. CONCEPTO DE FQ</b> .....                      | <b>11</b> |
| 1.2.1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS.....                   | 13        |
| 1.2.2. EPIDEMIOLOGÍA.....                             | 17        |
| 1.2.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS .....                 | 20        |
| 1.2.3.1. APARATO RESPIRATORIO.....                    | 20        |
| 1.2.3.2. APARATO DIGESTIVO.....                       | 25        |
| 1.2.3.3. APARATO REPRODUCTOR.....                     | 28        |
| 1.2.3.4. OTRAS PATOLOGIAS ASOCIADAS .....             | 29        |
| 1.2.4. GENÉTICA .....                                 | 32        |
| 1.2.4.1. ESTRUCTURA Y MUTACIONES DEL GEN CFTR .....   | 33        |
| 1.2.4.2. CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO .....          | 37        |
| 1.2.5. DIAGNÓSTICO .....                              | 39        |
| <b>1.3. SEGUIMIENTO DE LA ENFERMEDAD</b> .....        | <b>43</b> |
| 1.3.1. VALORACIÓN RESPIRATORIA.....                   | 43        |
| 1.3.2. VALORACIÓN ANALÍTICA .....                     | 46        |
| 1.3.3. VALORACIÓN PANCREÁTICA.....                    | 49        |
| 1.3.4. VALORACIÓN MICROBIOLÓGICA .....                | 50        |
| 1.3.5. VALORACIÓN NUTRICIONAL.....                    | 51        |
| 1.3.6. VALORACIÓN DEL GRADO DE SEVERIDAD.....         | 53        |
| <b>1.4 OPCIONES TERAPÉUTICAS EN LA FQ</b> .....       | <b>59</b> |
| 1.4.1. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD RESPIRATORIA..... | 59        |
| 1.4.2. CORRECCIÓN DE LAS ALTERACIONES DIGESTIVAS..... | 71        |
| <b>1.5. PRONÓSTICO DEL PACIENTE FQ</b> .....          | <b>74</b> |
| <b>2. HIPÓTESIS DE TRABAJO</b> .....                  | <b>87</b> |
| <b>3. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....         | <b>90</b> |
| <b>3.1. SELECCIÓN DE LOS CASOS</b> .....              | <b>91</b> |
| <b>3.2. DISEÑO DEL ESTUDIO</b> .....                  | <b>92</b> |
| 3.2.2. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES.....               | 93        |
| 3.2.2.1. VARIABLES DEMOGRÁFICAS .....                 | 93        |
| 3.2.2.2. VARIABLES SOMATOMÉTRICAS.....                | 93        |
| 3.2.2.3. VARIABLES CLÍNICO-FUNCIONALES .....          | 94        |
| 3.2.2.4. VARIABLES DE LABORATORIO.....                | 95        |
| 3.2.2.5. VARIABLES EVOLUTIVAS .....                   | 96        |
| <b>3.3. TÉCNICA DE TRASPLANTE EMPLEADA</b> .....      | <b>98</b> |

---

|   |            |
|---|------------|
| <b>3.4. PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN.....</b>                | <b>100</b> |
| <b>3.5. ANALISIS ESTADÍSTICO .....</b>                          | <b>100</b> |
| 3. 5. 1. ESTADISTICA DESCRIPTIVA .....                          | 100        |
| 3. 5. 2. ESTADÍSTICA COMPARATIVA.....                           | 100        |
| <b>ANEXO 1: .....</b>   | <b>103</b> |
| CUESTIONARIO PARA LA RECOGIDA DE DATOS .....                    | 103        |
| <b>4. RESULTADOS.....</b>                                       | <b>109</b> |
| <b>4.1. REVISIÓN DE LOS DATOS: ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.....</b> | <b>109</b> |
| 4.1.1. DATOS DEMOGRÁFICOS.....                                  | 109        |
| 4.1.2. DATOS SOMATOMÉTRICOS.....                                | 110        |
| 4.1.3. DATOS CLÍNICOS Y FUNCIONALES.....                        | 111        |
| 4.1.4. DATOS DE LABORATORIO .....                               | 113        |
| 4.1.5. DATOS EVOLUTIVOS.....                                    | 115        |
| <b>4.2. ANÁLISIS DE LOS DATOS: ESTADÍSTICA COMPARATIVA.....</b> | <b>117</b> |
| 4.2.1. ANÁLISIS UNIVARIANTE.....                                | 117        |
| 4.2.1.1. DATOS DEMOGRÁFICOS.....                                | 117        |
| 4.2.1.2. DATOS SOMATOMÉTRICOS.....                              | 117        |
| 4.2.1.3. DATOS CLÍNICOS Y FUNCIONALES.....                      | 119        |
| 4.2.1.4. DATOS DE LABORATORIO.....                              | 125        |
| 4.2.1.5. DATOS EVOLUTIVOS.....                                  | 127        |
| 4.2.2. ANÁLISIS MULTIVARIANTE.....                              | 135        |
| <b>5. DISCUSIÓN.....</b>  | <b>141</b> |
| <b>6. CONCLUSIONES.....</b>                                     | <b>153</b> |
| <b>7. BIBLIOGRAFÍA.....</b>                                     | <b>159</b> |

# INTRODUCCIÓN





---

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1 MOTIVACIÓN DEL TRABAJO

La fibrosis quística (FQ) es una enfermedad congénita que suele manifestarse y diagnosticarse en los primeros años de vida. Su tratamiento es eminentemente médico y principalmente se lleva a cabo por pediatras, consiguiendo en gran medida el alivio de los síntomas y la prolongación de la supervivencia.

Gracias a los avances terapéuticos la esperanza de vida de estos pacientes ha mejorado en las últimas décadas, pero aun así continúa siendo una enfermedad de gran relevancia tanto por su prevalencia como por su elevada morbilidad, y la esperanza de vida de estos pacientes sólo supera discretamente los 33 años<sup>1</sup>. Con el paso de los años, el deterioro progresivo de la función pulmonar marca el pronóstico de la enfermedad, siendo la insuficiencia respiratoria la causa más frecuente de muerte ya en la edad adulta.

El trasplante de pulmón (TP) como tratamiento de elección de la enfermedad pulmonar grave e irreversible se viene empleando en la FQ desde hace poco más de 15 años. Inicialmente fue acogido por los pacientes con gran entusiasmo, considerándolo casi la solución definitiva a sus problemas respiratorios y poco menos que la "curación" de su enfermedad.

La consideración de la FQ como indicación de TP ha sido progresiva, y a medida que crecía la experiencia de los diversos grupos de TP se producía una evolución en cuanto a las potenciales indicaciones del mismo en dicha enfermedad. De hecho, la propia FQ como enfermedad séptica fue considerada en sus inicios contraindicación absoluta ya que se pensaba que la inmunodepresión requerida tras el trasplante favorecería una infección generalizada que acabaría con la vida del paciente. Algunos grupos más intervencionistas que comenzaron a trasplantar a estos pacientes comprobaron

---

que no ocurría así, y se empezaron a publicar resultados favorables del TP en pacientes de FQ, similares en supervivencia y complicaciones a los de cualquier otra indicación<sup>2-4</sup>.

Esta misma experiencia pudo ser repetida y confirmada por el resto de grupos, y en la evolución a la que nos referimos hemos podido ver como algunas contraindicaciones absolutas han pasado a ser contraindicaciones relativas e incluso, en algunos casos, han quedado finalmente como meros factores de riesgo<sup>5-8</sup>.

Actualmente, la FQ es una de las indicaciones más frecuentes de TP y el momento del trasplante viene marcado por la alteración irreversible de la función respiratoria, medida objetivamente como un volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1) menor del 30%; también son determinantes para decidir la realización del TP por FQ: el deterioro de la función pulmonar de forma rápida (aunque no llegue a un nivel inferior al 30% del FEV1), la presencia de hemoptisis masiva, o la infección recurrente por gérmenes multirresistentes<sup>9,10</sup>.

Hay pacientes con FQ que se beneficiarán de un TP y otros que, por sus características clínicas, no serán candidatos al mismo. Por otro lado hay pacientes en los que las particularidades de su enfermedad hacen que en el momento en que llega a plantearse el TP sea demasiado tarde, desaconsejando la intervención o realizándola finalmente "in extremis", con malos resultados de supervivencia.

En nuestra impresión personal basada en la observación, está la idea de que los sistemas clásicos de valoración de la FQ en cuanto al pronóstico y al grado de la enfermedad, pueden ser empleados para indicar el momento de realizar el TP, bien sea de forma aislada o asociado a otros parámetros objetivos.

Con este trabajo nos planteamos si tal vez la indicación de trasplante basada exclusivamente en pruebas funcionales respiratorias (FEV1) pueda ser

---

mejorada o complementada con la utilización de una puntuación pronóstico que incluya otros aspectos de la enfermedad además de los respiratorios; igualmente nos planteamos si podríamos ser capaces de identificar algún otro factor pronóstico que pueda constituir una contraindicación al trasplante.

En ese sentido, la motivación de nuestro trabajo ha sido el tratar de objetivar en nuestra población el peso específico de los diversos factores de riesgo conocidos en la evolución de la FQ, intentar identificar nuevos factores de riesgo y tratar de definir las posibles medidas a adoptar para reducir dicho riesgo en un intento finalmente de mejorar la supervivencia de estos pacientes.



---

## **1.2. CONCEPTO DE FQ**

La FQ del páncreas es la enfermedad hereditaria autosómica recesiva más frecuente de la población de raza blanca; esta clásica definición sigue vigente en la actualidad, afectando a 1 de cada 2500 recién nacidos vivos. Estas frecuencias son variables según las regiones. Se estima que hasta el 5% de la población caucasiana es portadora de la enfermedad<sup>11</sup>.

El cuadro clínico de la FQ se caracteriza por manifestaciones digestivas y respiratorias, aunque puede presentarse con un amplio abanico de síntomas y signos que van desde la afectación del sistema reproductor a alteraciones cardíacas y/o endocrinas. Su tratamiento adecuado requiere de la coordinación entre distintas disciplinas y especialidades.

El pronóstico de los pacientes de FQ es variable, dependiendo principalmente de la afectación pulmonar, y en general ha mejorado en los últimos tiempos, extendiéndose la supervivencia media por encima de los 30 años.



---

### 1.2.1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS.

Ya en un manuscrito alemán del siglo XV, en concreto en el Codex Latinus Monacensis 849<sup>12</sup> se recoge la bendición "Wider Elbe" contra niños encantados; en ella hace referencia a *"aquellos niños que al ser besados en la frente saben salados, ellos están embrujados y pronto morirán"*.

El holandés Pieter Paaw de Leiden<sup>12</sup> realizó, en 1595, lo que posiblemente sea la primera descripción histológica de esta enfermedad. En el informe de la autopsia practicada a una niña de once años dice: *"Se suponía que estaba hechizada. Había tenido síntomas extraños durante ocho años. La niña estaba muy flaca y agotada por la fiebre prolongada. El páncreas estaba abultado, cirroso y de color blanco brillante después de cortarlo y abrirlo. La causa de la muerte fue el páncreas"*.

En 1606, en el Siglo de Oro español aparece una referencia del Dr. D. Juan Alonso y de los Ruyzes de Fonteca<sup>13</sup>, Profesor de Medicina de la Universidad de Alcalá, en su libro *"Diez privilegios para mujeres preñadas"*. En él dice que *"conoce a la gente embrujada si al rascarles en la frente, después nota un sabor salado en los dedos"*. A lo largo de todo el siglo XVII aparecen referencias similares en la literatura europea<sup>14</sup>.

En 1673, el polaco Georg Seger<sup>12</sup> se refiere a una niña de tres años de edad que presentaba fiebre, vómitos, diarrea, dificultades para ganar peso e inanición prolongada. Murió poco después. Y en la autopsia realizada por Taubenheim se encontró un páncreas endurecido y cirroso.

En el siglo XVIII, el pediatra sueco Nils Rosen von Rosenstein<sup>15</sup>, describe una enfermedad a la que llama *"fluxus coeliasus"* que se caracterizaba por diarrea, distrofia, falta de medro y debilidad. Presentaban apetito voraz, dilataciones en manos y pies, y vientre distendido.



---

En Viena (1842) Rokitansky<sup>16</sup> describe un feto de siete meses en la autopsia con los signos característicos de un íleo meconial; y, también en Viena, Bednar<sup>17</sup> describe un caso parecido de un recién nacido fallecido al sexto día de vida.

Desde principios del siglo XX se han venido publicando casos de enfermedades que por sus características clínicas y anatomopatológicas bien podrían tratarse de casos de FQ<sup>18</sup>. Tal es el caso del *síndrome de Clarke-Hadfield*<sup>19</sup>, que consistía en la asociación de enfermedad pancreática, enfermedad celíaca y déficit de vitamina A.

En 1936 Fanconi *et al*<sup>20</sup> observaron que un grupo de pacientes "celíacos" presentaba bronquitis desde su nacimiento, y describió en ellos la asociación entre bronquiectasias y fibromatosis quística de páncreas congénita.

Con la publicación casi simultánea de los trabajos de Blackfan y May<sup>21</sup>, Harper<sup>22</sup> y Andersen<sup>23</sup> en 1938, se empezó a comprender la FQ como una entidad definida. Concretamente Andersen hizo una descripción anatomopatológica de la enfermedad, demostrando una asociación entre la extensa fibrosis pancreática y la destrucción generalizada del parénquima pulmonar de origen infeccioso. Tras este trabajo se acuñó el término de "fibrosis quística del páncreas". Ocho años más tarde llegaba a la conclusión en un trabajo publicado conjuntamente con Hodges<sup>24</sup> que la agrupación familiar de esta enfermedad se debía posiblemente a una herencia de forma recesiva.

Desde 1945 se conoce a la enfermedad también como "mucoviscidosis", vocablo empleado por Farber<sup>25</sup> para describir el carácter viscoso de las secreciones que encontró en estos pacientes y que podía ser la explicación etiopatogénica de este cuadro.

Tras describir una incidencia elevada de casos de postración por calor en los enfermos con FQ, Di Sant 'Agnese y colaboradores<sup>26</sup> en 1953 hicieron una aportación fundamental para el diagnóstico al poner de manifiesto que la concentración de electrolitos en el sudor de estos enfermos estaba elevada. A

---

partir de este hallazgo se utilizó la concentración de electrolitos del sudor como prueba diagnóstica de la enfermedad. Fueron Gibson y Cooke<sup>27</sup> los que en 1959 diseñaron un método para la estimulación de la sudoración en un área localizada de la piel por iontoforesis con pilocarpina.

Quinton<sup>28</sup> demostró en 1983 que existía un transporte anormal de sal en los conductos excretores de las glándulas sudoríparas. Posteriormente Knowles y colaboradores<sup>29</sup> demostraron lo mismo en el epitelio nasal.

En 1985 Tsui y colaboradores<sup>30</sup> localizaron en el brazo largo del cromosoma 7 el gen responsable de la FQ, y, cuatro años más tarde, en septiembre de 1989 el mismo grupo del Dr. Tsui junto con el grupo del Dr. Collins<sup>31, 32</sup> de la Universidad de Michigan identificaron completamente a dicho gen, al que se denominó *Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator* (CFTR). Esta proteína es de extrema importancia en el control del transporte de varios iones, fundamentalmente el cloro. Actualmente se han descrito más de 1000 mutaciones diferentes sobre el gen CFTR responsables de la enfermedad. Asimismo se han clasificado las mutaciones en cinco tipos diferentes, según la forma en la que afectan a la formación de la proteína o a su función como canal de cloro.



---

## 1.2.2. EPIDEMIOLOGÍA.

En general antes de empezar cualquier estudio epidemiológico es necesaria la definición clara y precisa de la enfermedad de que se trate a fin de identificar a los pacientes afectados, estableciendo el diagnóstico con certeza. En la FQ, la presencia de casos atípicos cuyo diagnóstico es difícil de realizar o los casos de muertes prematuras sin confirmación diagnóstica podrían llegar a modificar ligeramente la incidencia y prevalencia de la enfermedad.

La clonación del gen CFTR y la identificación de sus mutaciones en pacientes han logrado una mayor precisión en el enfoque diagnóstico, haciendo que algunos de los casos dudosos desde un punto de vista clínico, con test de sudor no concluyente, puedan confirmarse desde el punto de vista molecular identificando las mutaciones en dicho gen.

Sería ideal poder definir a cada individuo según su mutación, homo o heterocigoto, correspondiéndose con un fenotipo que desarrollaría después. Sin embargo, la correlación fenotipo-genotipo no es absoluta. Igualmente hay mutaciones poco frecuentes con las que no se han podido obtener datos significativos representativos, de hecho, se han identificado más de 1000 mutaciones distintas sobre el mismo gen CFTR<sup>33</sup>. Esto obliga a continuar basándose en datos fenotípicos para definir y clasificar a los pacientes.

La incidencia de FQ entre las diferentes razas y países muestra una gran variabilidad, probablemente debido a la desigual distribución del gen mutado en las distintas poblaciones.

Debido a las grandes diferencias en las tasas de incidencia, clásicamente se estudia ésta en dos grupos separados según la procedencia caucásica o no caucásica de la población.

---

En la población caucásica se suele dar una incidencia general de entre 1/1600 y 1/2000 nacidos vivos. En 1967 se cifraba como una incidencia aceptable y conservadora en 1/2000 nacidos vivos para homocigotos del gen de la FQ en poblaciones de descendencia caucásica<sup>34</sup>. En la actualidad las incidencias publicadas son muy variadas. Dentro de Estados Unidos la mayor incidencia publicada es 1/489, mientras que la menor ha sido de 1/6667, siendo la incidencia general de 1/2000-4000<sup>34</sup>. En Irlanda se ha publicado una incidencia de 1/2000<sup>34</sup>. En Australia (Victoria), Reino Unido y Rusia (Moscú) de 1/2500<sup>35, 36</sup>. En Turquía y Nueva Zelanda (Auckland) la incidencia descrita es de 1/3000<sup>34</sup>. En España, con los datos disponibles de 1989, la incidencia esperada de la enfermedad era de 1/3500<sup>37</sup>. En 1994 en Canarias se publicó una incidencia de 1/2810<sup>38</sup> en un trabajo realizado sobre 8431 recién nacidos vivos. El dato de incidencia más reciente en España es de Cataluña en 2003 donde se refiere una incidencia de 1/5532<sup>39</sup>.

Estas incidencias contrastan con otras publicadas de poblaciones no caucásicas como es el caso de los negros americanos 1/17000<sup>40</sup> o la hawaiana de origen oriental 1/90000<sup>41</sup>.

Como explican Romeo *et al*<sup>42</sup> la elevada incidencia de la FQ podría deberse a una selección de población sana, como consecuencia de una menor severidad de la diarrea por enterotoxinas en la etapa infantil respecto de la población de su edad que moría por deshidratación en la época de las grandes epidemias. En la FQ hay una deficiencia en la secreción de iones y agua a nivel epitelial, incluido el intestino delgado; aunque en los individuos heterocigotos esta deficiencia está compensada por la función de las proteínas CFTR codificadas por el gen sano, en casos de grandes pérdidas de fluidos por el intestino la disfunción secretora de iones y agua por parte de las proteínas CFTR codificadas por el gen anómalo, es posible que hiciera que las pérdidas fueran de menor intensidad<sup>42</sup>.

Algunos estudios epidemiológicos<sup>43-45</sup> refieren que la proporción de enfermos de sexo masculino es ligeramente superior a la de sexo femenino y

---

que la edad de supervivencia media sigue la misma tendencia que el sexo, sin que exista una explicación clara para estos hallazgos.

Se ha registrado también cierto efecto estacional en la tasa de nacimientos con FQ, aunque este efecto no aparece de forma consistente en todas las publicaciones, pudiendo encontrar otros estudios<sup>46,47</sup> que no han conseguido demostrar este efecto al ajustar las variaciones estacionales con las tasas de natalidad en base a la población. De hecho, en el Reino Unido no se ha confirmado un efecto estacional claro, aunque se ha observado un aumento notable de la incidencia en un ciclo de aproximadamente cada 11 años<sup>48</sup>.

A pesar de seguir considerándose la FQ como una enfermedad pediátrica, en los últimos años se ha producido un incremento significativo del número de pacientes adultos (tabla 1)<sup>49</sup>. Esto ha sido motivado por un aumento en la supervivencia, pero también por el diagnóstico mediante estudio genético de casos nuevos con formas leves, que antes no se diagnosticaban de FQ<sup>50</sup>.

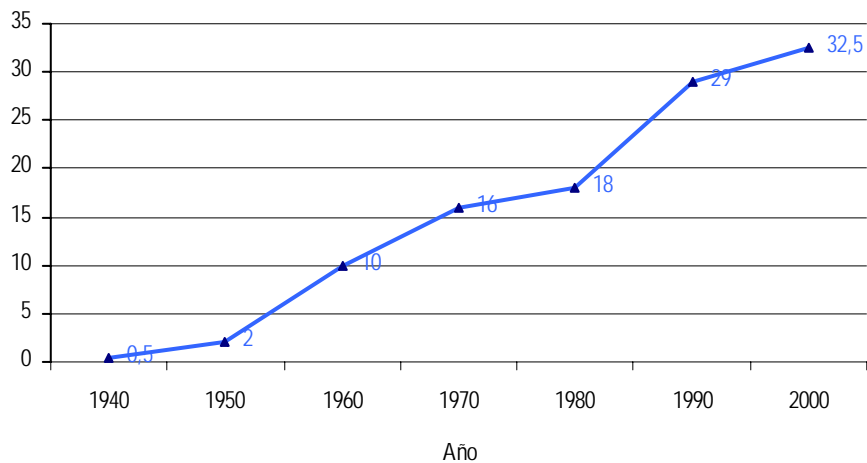


Tabla 1: Supervivencia en años de enfermos con FQ desde 1940 hasta 2000.

---

### **1.2.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.**

Las manifestaciones clínicas en la FQ pueden ser estudiada a nivel de los diferentes órganos y sistemas afectados, clasificándolas como:

- 1.- Afectación del aparato respiratorio.
- 2.- Afectación del aparato digestivo.
- 3.- Afectación del aparato reproductor.
- 4.- Otras patologías asociadas.

#### **1.2.3.1. APARATO RESPIRATORIO**

La edad de comienzo de los síntomas respiratorios es muy variable y no existen diferencias previas claras entre los que desarrollan la enfermedad pulmonar de forma precoz o tardía<sup>51</sup>, aunque si existen algunas mutaciones genéticas (R117H), que parecen estar asociadas con enfermedad respiratoria menos severa<sup>52</sup>. En la tabla 2 se reflejan las principales manifestaciones de la afectación respiratoria en FQ.

La tasa de progresión de la enfermedad pulmonar es el principal determinante de la morbilidad y mortalidad. Como previamente hemos expuesto, hay mutaciones que parecen preservar el pulmón, pero en general el curso de la enfermedad pulmonar es independiente del genotipo. Es más probable que sean las infecciones virales graves y recurrentes en edades tempranas, las que determinen el pronóstico.

En la mayoría de los pacientes el curso de la enfermedad es más o menos insidioso, interrumpido por las exacerbaciones de su enfermedad pulmonar crónica. Estas reagudizaciones se caracterizan por aumento de la tos, cambios en el volumen y en el aspecto del esputo, aparición de dificultad para respirar, disminución de la actividad física, pérdida de peso, anorexia, cambios en la auscultación habitual, imágenes radiológicas nuevas y sobre todo un

---

empeoramiento de las pruebas funciones respiratorias. El tratamiento antibiótico y la fisioterapia deben instaurarse de forma precoz.

Algunos niños comienzan a presentar síntomas respiratorios durante el primer mes de vida, mientras que otros pueden permanecer asintomáticos hasta los 10 ó 20 años. En algunos casos, los problemas respiratorios son importantes durante los primeros uno o dos años, para luego tener una gran mejoría y pasar un periodo más o menos amplio libre de síntomas, volviendo a recaer durante la adolescencia<sup>53</sup>.

- Con frecuencia el primer síntoma es una **tos** persistente, exacerbada generalmente por infecciones víricas. La tos se resuelve mal, incluso con antibióticos, y va siendo progresivamente más frecuente para ser al final continua. A veces la tos es paroxística y produce el vómito. Con frecuencia se diagnostica erróneamente al paciente de tosferina o de bronquiolitis recurrente<sup>54</sup>.
- La producción de mucosidad espesa y abundante en las vías aéreas suele conducir a la formación de **tapon**es bronquiales y a **atelectasias** que pueden ser reversibles. Las atelectasias lobares o segmentarias aparecen entre un 5 y un 10% de los pacientes, sobre todo adultos, producidas por tapon
- La infección e inflamación crónicas de la vía aérea conduce a la destrucción de la pared bronquial y a la formación de **bronquiectasias** irreversibles, que a su vez favorecen el acúmulo de mucosidad y la bronquitis crónica. La **expectoración**, no suele ser evidente hasta que el niño es mayor, pues los lactantes y niños pequeños suelen tragar la mucosidad. Inicialmente es un esputo claro que se va haciendo progresivamente más espeso, cambiando de



- 
- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Tos</b></li> <li>• <b>Tapones de moco, atelectasias, ocupación de senos</b></li> <li>• <b>Bronquiectasias y expectoración</b></li> <li>• <b>Insuficiencia respiratoria y disnea</b></li> <li>• <b>Exacerbaciones infecciosas</b></li> <li>• <b>Aspergilosis broncopulmonar alérgica</b></li> <li>• <b>Neumotórax</b></li> <li>• <b>Hemoptisis</b></li> </ul> |
|--|

Tabla 2: Manifestaciones de la afectación respiratoria en la FQ.

color a amarillo o verdoso cuando se infecta. En niños mayores puede aparecer manchado de sangre durante las infecciones, siendo poco frecuente que presenten una hemoptisis franca. A la edad de 15 años, aproximadamente el 50% de los niños con FQ producen esputo diariamente y el 85% de forma intermitentemente.

- Los episodios de **disnea** son frecuentes durante los primeros años de la vida. Si no se sospecha FQ con frecuencia estos niños se diagnostican de bronquiolitis o asma. El 37% de los niños debutan como infecciones respiratorias con disnea durante el primer año de vida. Generalmente estos episodios de dificultad respiratoria en edades precoces responden mal a broncodilatadores, mientras que en niños mayores la obstrucción de la vía aérea suele ser reversible.

A la exploración física los primeros hallazgos son un aumento del diámetro anteroposterior del tórax, hiperresonancia generalizada, estertores dispersos o localizados y acropaquias. Es posible auscultar sibilancias espiratorias, especialmente en niños pequeños. La cianosis constituye un signo

---

### **Criterios mayores**

- Broncoconstricción reversible
- Prueba cutánea inmediata a *Af* positiva
- IgE sérica total > 400 UI/ml
- Precipitinas positivas a *Af*
- Aumento de IgE e IgG específicas a *Af*
- Infiltrados pulmonares radiológicos
- Bronquiectasias proximales
- Eosinofilia periférica > 8% ó > 300-500 eosinófilos/mm<sup>3</sup>

### **Criterios menores**

- Presencia de *Af* en esputo
- Moldes de moco de color marrón
- Prueba cutánea tardía (4-6 horas)

Tabla 3: Criterios diagnósticos de ABPA.

tardío. Son complicaciones frecuentes las atelectasias, la hemoptisis, el neumotórax y el *cor pulmonale*, y suelen aparecer durante la preadolescencia.

- El **estudio microbiológico del esputo** muestra en etapas precoces una colonización por *Haemophilus influenzae*, para posteriormente hacerse más frecuente el *Staphylococcus aureus*. A medida que pasan los años y asociado a un deterioro de la función respiratoria, el árbol bronquial se coloniza por *Pseudomonas aeruginosa*<sup>55</sup>. En los últimos años se ha incrementado el aislamiento de *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* y *Alcaligenes xylosoxydans*.

- La **Aspergilosis Broncopulmonar Alérgica (ABPA)** consiste en una reacción de hipersensibilidad al *Aspergillus fumigatus* (*Af*) que presentan entre el 10 y el 20% de los pacientes. El diagnóstico se basa en la confirmación de al menos cuatro de los criterios diagnósticos que aparecen en la tabla 3<sup>56</sup>, junto

---

con la presencia de un deterioro de la función pulmonar no debido a reagudización bacteriana y que no mejora con antibioterapia<sup>57</sup>.

- El **neumotórax** aparece en el 10% de los enfermos de FQ y suele producirse por la rotura de bullas y quistes subpleurales. Su incidencia aumenta con la edad. Sus síntomas principales suelen ser dificultad respiratoria y dolor torácico de aparición súbita.
- La **hemoptisis** suele ser mínima y esta relacionada con exacerbaciones infecciosas en un porcentaje elevado de pacientes. La hemoptisis masiva es menos frecuente y supone un riesgo vital. Cuando aparece, el tratamiento suele consistir en la embolización de las arterias bronquiales que originan el sangrado. La hemoptisis recidivante y en cuantía considerable se considera una indicación de TP.

---

### 1.2.3.2. APARATO DIGESTIVO

Las principales manifestaciones clínicas a nivel del aparato digestivo y del hígado quedan relacionadas en la tabla 4.

- El **íleo meconial** aparece en el 10 al 15 % de los recién nacidos con FQ<sup>58, 59</sup>. Se ha observado una mayor frecuencia de íleo meconial en pacientes con FQ hermanos menores de niños nacidos previamente con íleo meconial (30%), que en la población global de FQ. El cuadro, originado por la insuficiencia pancreática, debuta a las 24 a 48 primeras horas de vida con distensión abdominal, vómito, y falta de eliminación de meconio. Las radiografías muestran asas de intestino con niveles hidroaéreos y frecuentemente una imagen granular "en vidrio esmerilado" en la parte inferior y central del abdomen. Aunque es raro, se ha descrito la peritonitis meconial por la rotura intrauterina de la pared intestinal<sup>60</sup>, puede detectarse radiológicamente por la presencia de calcificaciones peritoneales y escrotales<sup>61, 62</sup>. Aunque el síndrome de tapón meconial se produce con más frecuencia en enfermos con FQ<sup>63</sup>, es menos específico que el íleo meconial<sup>64</sup>.

|  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Íleo meconial</b></li><li>• <b>Síndrome de obstrucción intestinal distal</b></li><li>• <b>Insuficiencia pancreática exocrina</b></li><li>• <b>Pancreatitis</b></li><li>• <b>Invaginación intestinal e impactación fecal</b></li><li>• <b>Prolapso rectal</b></li><li>• <b>Reflujo gastroesofágico</b></li><li>• <b>Colonopatía fibrosante</b></li><li>• <b>Cirrosis biliar</b></li><li>• <b>Litiasis biliar</b></li></ul> |
|--|

Tabla 4: Manifestaciones clínicas de la afectación digestiva y hepática en la FQ.

---

- El **síndrome de obstrucción intestinal distal** (DIOS) se produce en pacientes de mayor edad, ocasionando estreñimiento, dolor cólico y distensión abdominal. Se ha descrito hasta en un 40% de los pacientes<sup>65</sup>. Se considera un equivalente del fleo meconial en la edad adulta y se asocia a la insuficiencia pancreática, habiéndose descrito también en pacientes sin esteatorrea<sup>66</sup> y en casos que fueron sometidos a cirugía previa<sup>67</sup>.

- La **insuficiencia pancreática exocrina** está presente en más del 85 % de los pacientes. Suele ocasionar deposiciones frecuentes, voluminosas y grasientas, con desmedro, incluso cuando la cantidad de alimento ingerido parece abundante. La **malabsorción** origina hipoproteinemia, que da lugar a edemas y a anasarca. El déficit de vitamina K se manifiesta con hipoprotrombinemia, y puede haber alteraciones neurológicas y anemia hemolítica por déficit de vitamina E. La distensión abdominal, las masas musculares consumidas, el crecimiento escaso y la falta de maduración, son constantes en la exploración física de los pacientes con FQ. En cuanto al genotipo, prácticamente todos los portadores de la mutación F508del presentan insuficiencia pancreática. Igualmente la mutación R117H parece que preserva en cierto grado la función pancreática<sup>68</sup>.

- La **pancreatitis** suele ocurrir en pacientes con suficiencia pancreática, aunque también puede darse de forma excepcional en pacientes insuficientes. Se presenta con dolor abdominal agudo o episodios recurrentes de dolor abdominal severo localizado en epigastrio, con irradiación hacia la espalda y acompañado generalmente de vómitos. La elevación de amilasa y lipasa en sangre y orina confirma el diagnóstico<sup>69</sup>.

- También pueden aparecer **invaginación intestinal** o una impactación fecal en ciego o apéndice, manifestándose como una masa asintomática en fosa ilíaca derecha, o bien como dolor epigástrico secundario a la inflamación duodenal<sup>70</sup>.

- 
- El **prolapso rectal** puede constituir el primer signo de la enfermedad y suele afectar a menores de cinco años. La esteatorrea, la debilidad de la musculatura anal por la desnutrición y el aumento de la presión abdominal por la tos, son los factores que contribuyen a la aparición del mismo. Su frecuencia oscila entre el 20 y el 22% de los casos y para evitar su recurrencia es necesario un adecuado aporte nutricional y enzimático<sup>71</sup>.
  - El **reflujo gastroesofágico** (RGE) se encuentra presente en un alto porcentaje de pacientes con FQ. El mecanismo del reflujo se atribuye a una relajación transitoria de la presión en el esfínter esofágico inferior<sup>72</sup>. La presencia del reflujo se asocia a enfermedad pulmonar crónica, y en la mayoría de los casos el RGE es refractario al tratamiento quirúrgico<sup>73</sup>. El reflujo duodenogástrico también está presente en los pacientes con FQ<sup>74</sup> pero el menor contenido de ácidos biliares secundarios en la bilis hace que esófago de *Barret* sea menos frecuente de lo esperado.
  - La **colonopatía fibrosante** consiste en una alteración de colon, generalmente ascendente, con zonas de estenosis fibrótica y úlceras. Descrita por vez primera en 1994<sup>75</sup>, se cree que está relacionada bien con la administración de grandes dosis de enzimas de alta concentración o con la cubierta de las mismas<sup>75-77</sup>.
  - La **afectación hepática** se considera independiente del genotipo<sup>78</sup>. Puede ser la primera manifestación de la enfermedad en forma de colestasis neonatal<sup>79</sup>. La cirrosis biliar sólo es sintomática en el 2-3% de los pacientes, aunque se ha descrito hasta en el 10% de los mismos<sup>80</sup> y puede manifestarse como ictericia, ascitis, hematemesis por varices esofágicas o cuadros de hiperesplenismo. La litiasis biliar es más frecuente que en la población general, y en su patogenia se ha implicado la expresión alterada del gen CFTR en el epitelio biliar<sup>81</sup>.

---

### 1.2.3.3. APARATO REPRODUCTOR

La FQ se manifiesta en el tracto genitourinario masculino y femenino. Los pacientes varones con FQ pueden presentar testículos de tamaño menor al normal y pueden encontrarse en el canal inguinal (criptorquidia), aunque estructuralmente suelen ser normales<sup>82</sup>. Las vesículas seminales se encuentran atróficas en gran parte de los casos. También puede observarse la atrofia o incluso la ausencia del cuerpo y cola del epidídimo.

- Pero la afectación más característica y más estudiada de los pacientes varones con FQ es la **atrofia o ausencia bilateral de conductos deferentes** (CAVD). Estos pacientes presentan azoospermia, con volumen seminal bajo y un pH más ácido; el nivel de fructosa se encuentra también muy disminuido<sup>83</sup>. Los niveles hormonales suelen ser normales. El estudio genético de pacientes con CAVD demuestra que entre el 60 y el 72% de éstos presentan sólo una de las mutaciones que originan la FQ; el 33% presenta una de las mutaciones conocida y el alelo 5T; un 27% presenta una mutación conocida, sin el alelo 5T; un 19% de los pacientes muestran dos mutaciones conocidas; en el resto no se detecta ninguna mutación conocida ni el alelo 5T<sup>84</sup>.

- La **mujer con FQ** no presenta anomalías anatómicas en su aparato reproductor. Suelen presentar una pubertad y una menarquia retrasadas unos dos años con respecto a la población normal. Aunque no se conoce la causa de dicho retraso, se han postulado hipótesis como la desnutrición, el bajo contenido corporal graso, factores genéticos a nivel cerebral o la disfunción ovárica. Las alteraciones menstruales son frecuentes, y cuando se presentan ciclos anovulatorios, suelen tener niveles bajos de estradiol y progesterona, así como niveles altos de testosterona. Con frecuencia se puede comprobar por ecografía la presencia de un ovario poliquístico.

- Debido a la alta tasa de esterilidad en el varón con FQ (95-98%), y a que la **fertilidad de la mujer FQ** se considera reducida a un 10-20% de la

---

normal, los pacientes que desean procrear deben recurrir a técnicas de reproducción asistida. La técnica más empleada es la inyección intracitoplásmica de espermatozoides<sup>85</sup>.

- En cuanto a la evolución del **embarazo**, se ha comprobado que si el FEV1 es mayor del 80%, lo esperable es que sea buena. En cambio si el FEV1 se encuentra por debajo de 50%, el embarazo debe ser desaconsejado ya que los resultados son muy malos tanto para la madre como para el hijo<sup>86</sup>. Un IMC por debajo de 18 se ha relacionado con un incremento de la tasa de partos prematuros. En las mujeres sometidas a trasplante pulmonar se desaconseja el embarazo en los dos años siguientes al trasplante y, una vez iniciado, requiere de unos controles cuidadosos<sup>87</sup>.

#### **1.2.3.4. OTRAS PATOLOGÍAS ASOCIADAS**

- **Diabetes mellitus**

La intolerancia a la glucosa y la diabetes mellitus son trastornos que se asocian a la FQ<sup>88</sup>. Ambas se relacionan con la edad, siendo la edad de comienzo habitual entre los 13 y los 16 años. La frecuencia varía notablemente, entre 21% y 75% en las distintas series. Su origen es la falta de insulina secundaria a la pérdida progresiva de tejido pancreático. Siempre hay que descartar la diabetes ante una pérdida de peso marcada. Las expectativas de vida no se ven alteradas por esta complicación.

- **Colonización intestinal por parásitos.**

En la FQ es relativamente frecuente la colonización por *Giardia Lamblia*, debiendo descartar su presencia en heces ante cuadros de diarrea persistente, pérdida de peso o molestias abdominales. El tratamiento con metronidazol o tinidazol es eficaz, erradicando este protozoo<sup>89</sup>.



---

- **Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII)**

Si bien la frecuencia de EII parece estar aumentada en los pacientes de FQ, la asociación entre EII y FQ no está demostrada. La presencia de fístulas o abscesos perianales en un paciente con FQ obliga a descartar la existencia de una enfermedad de Crohn añadida. Se cree que la incidencia de EII esta aumentando debido a la mayor supervivencia de estos enfermos<sup>90</sup>.

- **Enfermedad celíaca**

Aunque desde 1969 se estableció una relación entre FQ y enfermedad celíaca, estudios posteriores no han demostrado que exista una asociación entre ambas enfermedades<sup>91, 92</sup>.

- **Amiloidosis**

La infección crónica pulmonar constituye un intenso estímulo para la producción de proteína amiloide sérica, por ello la amiloidosis suele aparecer en pacientes mayores de 20 años, manifestándose como síndrome nefrótico, proteinuria aislada, hepatoesplenomegalia o bocio<sup>93</sup>.

- **Osteoporosis**

En pacientes adultos se objetiva una disminución de la masa ósea. La causa es multifactorial, habiéndose relacionado con malabsorción de vitaminas y minerales, el hipogonadismo, la malnutrición y la relativa inactividad que acompaña a esta enfermedad, como consecuencia de la afectación respiratoria y la disnea de esfuerzo<sup>94, 95</sup>.

---

- **Otras patologías asociadas.**

A medida que ha aumentado la esperanza de vida en FQ se han objetivado una mayor frecuencia de determinadas **neoplasias**, tal es el caso del adenocarcinoma de páncreas y de íleon terminal<sup>96</sup>.

Tanto la **artritis** episódica como la **osteartropatía hipertrófica** pulmonar se relacionan directamente con la mayor esperanza de vida de estos pacientes. Las **vasculitis** y **rashes** pueden tener un origen inmunológico, su aparición es signo de mal pronóstico ya que se asocia a una menor supervivencia<sup>97, 98</sup>.

---

#### 1.2.4. GENÉTICA

El gen de la FQ fue uno de los primeros genes identificados responsable de una enfermedad hereditaria. Los dos factores fundamentales en la identificación del gen de la FQ fueron su elevada prevalencia, que facilitó la obtención de suficientes familias para estudios de ligamiento genético, y el desarrollo de la metodología de clonación posicional, basada en el análisis de marcadores polimórficos distribuidos por el genoma. La primera indicación de marcadores que mostraban ligamiento para la FQ se obtuvo en 1985<sup>30</sup>. En 1989 se consiguió identificar el gen CFTR<sup>31, 32, 99</sup> y la mutación F508del, mayoritariamente responsable de la enfermedad<sup>99</sup>.

La elevada heterogeneidad molecular de la FQ queda reflejada en el amplio espectro fenotípico de la enfermedad. El efecto de las distintas mutaciones sobre la función de la proteína y el nivel de expresión del gen CFTR en cada tejido, contribuyen a la variabilidad clínica que se observa en estos pacientes.

El estudio genético se realiza en la actualidad a todos los pacientes en el momento del diagnóstico. La técnica empleada consiste en el procesamiento del ADN leucocitario obtenido a partir de una extracción de sangre periférica y realizando el análisis de las siguientes mutaciones en el gen CFTR de la fibrosis Quística: F508del, I507del, 1609delCA, G542X, G551D, R553X, N1303K, G85E, G85V, R334W, R347P, 1078delT, 1811+1.6kb A\_G, W1282X, R117H, I148T, 464delC, R116X, 2869insG, Q890X, R1066C, M1101K, 3849+10KbC\_T. De esta manera se cubren aproximadamente el 76-80% de la frecuencia total de mutaciones de nuestra población (tabla 5)<sup>100</sup>.

La evolución clínica del paciente con FQ guarda además una relación directa con el diagnóstico y tratamiento tempranos. Esta idea ha favorecido la implantación de programas de cribaje de FQ en varios países. Por lo general,

| Mutación | España | Resto del Mundo |
|----------|--------|-----------------|
| F508del  | 53%    | 60-70%          |
| G542X    | 8,8%   | 2,4%            |
| N13031K  | <2%    | <1%             |
| Resto    | <1%    | <1%             |

Tabla 5: Tabla de frecuencias de las mutaciones estudiadas.

los protocolos de detección precoz incluyen las pruebas bioquímicas (determinación de tripsina inmunorreactiva) y moleculares (análisis del gen CFTR), con lo que se consigue optimizar la especificidad y la sensibilidad de los mismos.

#### 1.2.4.1. ESTRUCTURA Y MUTACIONES DEL GEN CFTR

El **gen CFTR** está localizado en la región cromosómica 7q31 y cubre una región genómica de 250 kb organizada en 27 exones<sup>101</sup>. El cDNA del CFTR identifica un transcrito de 6,5 kb que se traduce en una proteína de 1.480 aminoácidos con un peso molecular de 168 kDaltons<sup>31</sup>. La región promotora del CFTR se ha determinado entre las posiciones -228 y +48<sup>102</sup>. Algunos intrones (fragmentos de ADN no codificante) contienen secuencias polimórficas (microsatélites) que son de utilidad por su elevada capacidad informativa en los estudios de ligamiento; los más empleados<sup>103, 104</sup> son IVS8CA en el intrón 8, y IVS17bTA y IVS17bCA en el intrón 17b .

La **proteína** traducida por el gen CFTR, también llamada proteína CFTR, es un canal de iones cloruro regulado por AMP cíclico, el cual activa la proteína quinasa A (PKA) que a su vez fosforila el dominio regulador y

---

produce la apertura del canal<sup>105</sup>. Por su estructura, esta proteína se incluye en la familia de transportadores ATP-binding cassette (ABC)<sup>106</sup>.

Desde la identificación del gen CFTR se han descrito más de 1.000 **mutaciones** distintas<sup>33</sup>. La principal mutación del gen CFTR es la delección del triplete CTT que determina la pérdida<sup>99</sup> de la fenilalanina en el codón 508. Esta mutación denominada F508del, impide la localización de la proteína CFTR en la membrana celular<sup>107</sup>. En Europa se han descrito frecuencias de la mutación F508del que oscilan entre 30% y 90% de los cromosomas FQ<sup>107</sup>. En el Norte de Europa se encuentran frecuencias entre 70% y 88%, mientras que en la región mediterránea las frecuencias varían entre 30% y 60%. Los datos de la mutación F508del indican una gran heterogeneidad alélica principalmente en el Sur de Europa. La identificación en la región mediterránea de 200 mutaciones más<sup>108</sup> que en el Norte de Europa concuerdan con el desequilibrio de ligamiento que se detectó con marcadores próximos al gen CFTR, los cuales predijeron que una mutación principal era responsable de la enfermedad y que debía existir una elevada heterogeneidad molecular en las poblaciones de origen mediterráneo.

Se han analizado varios miles de cromosomas FQ para caracterizar las mutaciones y determinar su frecuencia y distribución. Sólo otras cuatro mutaciones, G542X, G551D, N1303K y W1282X, tienen una frecuencia superior al 1% (1,2-2,4%) en la población mundial y se encuentran en prácticamente todas las poblaciones<sup>109</sup>. Otras 19 mutaciones tienen una frecuencia relativamente alta en poblaciones determinadas. Sin embargo, la mayoría de las mutaciones son raras o están restringidas a una región geográfica específica<sup>109</sup>.

El nivel de heterogeneidad molecular en el gen CFTR varía en función de la región geográfica y/o el grupo étnico de origen. En la población Hutterita las mutaciones F508del y M1101K representan el 100% de los cromosomas FQ<sup>110</sup>. En la población Judía Ashkenazi cinco mutaciones identifican el 97% de los cromosomas<sup>111</sup>. En las poblaciones mediterráneas la heterogeneidad es muy elevada, con más de 100 mutaciones detectadas en España<sup>111</sup>.

---

Las mutaciones en el gen CFTR son mayoritariamente cambios puntuales que afectan a uno o pocos nucleótidos, aunque también se han detectado deleciones que causan la pérdida de la mayor parte del gen CFTR. Las distintas mutaciones se denominan siguiendo el criterio consensuado<sup>112, 113</sup> y se distribuyen en "*missense*" (el cambio de un nucleótido produce la sustitución de un aminoácido) (43%), "*frameshift*" (la inserción/delección de uno o pocos nucleótidos altera la pauta de lectura) (22%), de "*splice*" (modifican el correcto "*splicing*" del gen CFTR) (16%), "*nonsense*" (originan un codón de terminación) (14%) y las deleciones o inserciones de varios aminoácidos o parte del gen CFTR (5%).

Debido a la frecuencia y distribución de las mutaciones F508del, G542X y N1303K, se cree que estas tres mutaciones fueron las primeras en originarse y expandirse. Para la mutación F508del hay dos grupos geográficos genéticamente distantes en base a los haplotipos CFTR:

- a) La región Mediterránea (Bulgaria, Albania, Italia, Francia y España) y las Islas Británicas (Gran Bretaña e Irlanda). En estas zonas el haplotipo más común es 23-31-13.
- b) El Centro de Europa (Hungría, República Checa, Eslovaquia y Alemania) y el Norte de Europa (Dinamarca, Suecia y Finlandia). En ellas el haplotipo 17-31-13 es el más frecuente.

Esta separación entre los dos grupos sugiere que la mutación F508del no se originó en la población europea actual, sino que lo hizo en una población ancestral. Tras la introducción de la mutación F508del en Europa seguramente sucedieron otras expansiones que modificaron la frecuencia de la mutación F508del<sup>114</sup>.

Las mutaciones *missense* (más de 430) constituyen el grupo más numeroso de las alteraciones en el gen CFTR (CFGAC). La mayoría de mutaciones que alteran el *splice* del gen CFTR dan lugar a la ausencia de

---

proteína CFTR o producen una proteína anómala. El fenotipo de los pacientes que tienen una mutación de splice en las secuencias *consensus* AG/GT y mutaciones F508del, *nonsense* o *frameshift* en el otro cromosoma, es el de una FQ grave<sup>115, 116</sup>.

Los estudios de correlación han mostrado que existen ciertas discrepancias clínicas entre los pacientes con un mismo genotipo. Este hallazgo sugiere la acción de genes moduladores o la presencia de mutaciones adicionales en el gen CFTR, que modificarían la gravedad de la enfermedad.

En la experimentación con modelos animales se han obtenido ratones modificados genéticamente que presentan la sintomatología de FQ. Las diferencias entre los ratones de una misma camada, algunos de los cuales presentaban una supervivencia superior a la esperada, permitieron identificar una región del cromosoma 7 murino responsable del fenotipo con mayor supervivencia. El análisis de secuencias homólogas condujo a la identificación de una región candidata en el cromosoma 19 humano (19q13). Aunque todavía no se ha identificado un gen que regule al CFTR, el análisis de marcadores en esta región del cromosoma 19 en parejas de hermanos concordantes o discrepantes para la presencia de íleo meconial ha permitido definir una región menor a 3Mb que debería contener un gen modificador para esta patología<sup>116</sup>.

---

### 1.2.4.2. CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO

Incluso antes de que se identificase el gen CFTR se sabía que parte de las diferencias clínicas de los pacientes FQ están determinadas genéticamente. Las mutaciones CFTR reducen o impiden el transporte de electrolitos en la membrana de las células epiteliales afectando a los tejidos donde el gen CFTR se expresa (pulmón, páncreas, glándulas sudoríparas, hígado, intestino y conductos deferentes).

Aunque la mayoría de pacientes se diagnostican en los primeros meses/años de vida, se ha constatado una gran variedad de manifestaciones clínicas en la FQ que definen la gravedad y evolución de la enfermedad. La mayoría de los pacientes FQ presentan insuficiencia pancreática (FQ-IP) y precisan el tratamiento con enzimas pancreáticas; sin embargo, un 15% de los pacientes tiene la función pancreática conservada (FQ-SP)<sup>117</sup>. Asimismo, aunque la infertilidad en el hombre es mayoritaria entre los pacientes FQ a causa de la agenesia de los conductos deferentes, se han descrito algunos pacientes fértiles<sup>118</sup>. Para la enfermedad pulmonar también se han observado grandes diferencias en el inicio y evolución clínica. Estas diferencias clínicas se atribuyen en parte a las distintas mutaciones CFTR.

La combinación de mutaciones en un paciente y la evaluación de las manifestaciones clínicas que presenta permiten establecer la correlación entre el genotipo y el fenotipo. La mayor dificultad para desarrollar los estudios de correlación radica en reunir el número suficiente de pacientes con una mutación en común y evaluarlos bajo el mismo criterio clínico que permita definir el fenotipo asociado a dicha mutación.

El genotipo CFTR más frecuente en los pacientes con FQ es la homocigosis para la mutación F508del. Este genotipo se asocia a un cuadro clínico de FQ grave, con inicio temprano de las manifestaciones clínicas características: insuficiencia pancreática, niveles altos de electrolitos en el sudor y enfermedad pulmonar crónica. Los estudios de otras mutaciones



---

distintas a F508del (N1303K, G551D y R1066C, entre otras) indican que un genotipo con dos mutaciones graves determina un fenotipo grave<sup>119, 120</sup>, similar al de los homocigotos para la mutación F508del.

Por su parte, los genotipos con al menos una mutación leve se asocian a manifestaciones clínicas claramente diferenciadas del fenotipo grave, destacando: un diagnóstico en edad más avanzada, la concentración de electrolitos en el límite o en valores intermedios y un mejor estado nutricional. El diagnóstico de estos pacientes debe cumplir los criterios establecidos en el Consenso de la *Cystic Fibrosis Foundation* (CFF) en 1998<sup>121</sup>.

Algunas mutaciones de *splice* producen una cantidad reducida de mRNA normal junto con el mRNA mutado, dando lugar a situaciones clínicas distintas que van de un fenotipo FQ-IP a un fenotipo normal. Los pacientes homocigotos para el alelo 5T tienen el 90% de proteína no funcional. La mutación IVS8-6(5T) es el defecto molecular más frecuente en el gen CFTR de los pacientes con azoospermia obstructiva por agenesia de conductos deferentes (CAVD)<sup>122</sup>, aunque también se ha identificado en otros fenotipos. La amplia variedad de fenotipos asociados con la mutación 5T evidencia que otros factores deben interactuar con el gen CFTR en la producción de dichos fenotipos.

---

### 1.2.5. DIAGNÓSTICO

Desde que hace 50 años Di Sant'Agnese *et al*<sup>26</sup> observaran una concentración elevada de cloro y sodio en los enfermos con FQ y seis años después Gibson y Cooke<sup>27</sup> describieran el método de test de sudor por iontoforesis cuantitativa con pilocarpina, ésta ha sido y sigue siendo la técnica diagnóstica principal de la enfermedad. La prueba se considera positiva cuando se obtienen concentraciones superiores a 60 mmol/l de cloro y sodio en sudor obtenido tras la iontoforesis con pilocarpina. La mayoría de los pacientes con FQ presentan valores superiores a 80 mmol/l de cloro. Los valores entre 40 y 60 mmol/L son considerados sospechosos, y aunque en la mayoría de pacientes se encuentran niveles superiores a 60 mmol/l, en el 1-2% de los pacientes FQ pueden observarse niveles inferiores a 60 mmol/l, y muy raramente pacientes con una concentración de cloro en sudor menor de 40 mmol/l<sup>123</sup>.

El diagnóstico de FQ se basaba clásicamente en la presencia de dos test de sudor con resultados patológicos, realizados en un centro con experiencia en la enfermedad, junto con al menos uno de los siguientes criterios: a) antecedentes familiares (hermano con FQ), b) íleo meconial, c) insuficiencia pancreática exocrina o d) enfermedad pulmonar crónica<sup>121</sup>.

Hoy se sabe que existe una gran variabilidad clínica, y que por tanto estos criterios clínicos no representan todas las formas en que puede presentarse la enfermedad<sup>118</sup>. Por otra parte, y a pesar de haber conseguido identificar gran cantidad de mutaciones sobre el gen CFTR, el diagnóstico genético es complicado ya que en algunos pacientes se detecta sólo una o incluso ninguna de las mutaciones más frecuentes. El conocimiento desde 1994 de la existencia de mutaciones que se asocian a test de sudor normal complica el diagnóstico, y ha determinado que para establecerlo sea necesario la constatación de al menos uno de los criterios clínicos anteriores junto a, o bien un test de sudor patológico, o bien la detección de dos mutaciones responsables de la enfermedad.

---

Los recién nacidos con FQ presentan niveles elevados de tripsina inmunorreactiva en sangre durante las primeras cuatro semanas de vida. El despistaje de la enfermedad en la época neonatal puede favorecer el diagnóstico precoz, con la aplicación de tratamientos que mejoren el pronóstico de la enfermedad. El empleo universal del despistaje neonatal no se recomienda por el momento debido a problemas de sensibilidad en el test de la tripsina. En la actualidad se plantea incluir el estudio genético en la primera muestra de sangre, con lo que se incrementaría la detección precoz de casos<sup>124</sup>.

Existen otras enfermedades que se asocian con valores elevados de las concentraciones de electrolitos en el sudor<sup>125</sup>. La mayoría de ellas tienen manifestaciones clínicas diferentes de la FQ. Un caso especial es la malnutrición proteica-energética en la que debe excluirse la FQ<sup>126</sup>. Algunos pacientes con fibrosis quística y edemas pueden presentar niveles de cloro falsamente disminuidos en sudor. En estos casos puede ser de utilidad el estudio de las formas de cristalización del sudor, ya que se observa una cristalización dendrítica independiente de la concentración de cloruros en los pacientes con FQ<sup>127</sup>.

- **Diagnóstico prenatal**

La FQ es una enfermedad autosómica recesiva y, por consiguiente, los padres de un paciente FQ son portadores obligados de la enfermedad, por lo que el riesgo de tener un hijo afecto de FQ es del 25% en cada embarazo.

El diagnóstico prenatal está indicado en las parejas con riesgo elevado de tener un hijo que presente la enfermedad. Esto incluye dos tipos de parejas: a) aquellas en que ambos son portadores de una mutación y por consiguiente el riesgo del feto es de 1/4 y b) un segundo grupo de menor riesgo, en las que un miembro de la pareja es portador y el otro pertenece a la población general (riesgo de portador 1/25-30), siendo en este caso el riesgo del feto de 1/100-120. En las parejas de menor riesgo que solicitan diagnóstico prenatal se

---

aconseja complementar el diagnóstico molecular con la determinación de enzimas intestinales (peptidasas, glicosidasas y fosfatasas) en una muestra de líquido amniótico a las 17-18 semanas de gestación<sup>128</sup>.

También está indicado el análisis del gen CFTR cuando en la ecografía de un feto sin historia familiar de FQ se observa hiperrefringencia intestinal. Aunque este hallazgo no es específico, aproximadamente un 3% de los casos se deben a FQ<sup>129</sup>.

En los países con una incidencia alta de FQ, se informa sobre la enfermedad y su posibilidad de estudio genético a las parejas que proyectan o tienen en curso un embarazo. En general este análisis se ofrece únicamente a las personas que establecen un vínculo de pareja con afectados o portadores de la enfermedad para determinar el riesgo de su descendencia. Para el cálculo de riesgo en una pareja es necesario conocer la incidencia de FQ y la sensibilidad del estudio en su población de origen<sup>130</sup>.

La estimación del riesgo (R) en un individuo sin historia de FQ dependerá de la sensibilidad del estudio (S) (mutaciones analizadas y nivel de detección) y de la frecuencia de portadores (q) en cada población,  $[R = q(1-S)]$ . Si la frecuencia de portadores en una población es 1/25 y el análisis molecular tiene una sensibilidad del 80%, el riesgo de ser portador de alguna otra mutación se reduce a 1/125. En general en una pareja con un miembro portador, el estudio molecular del otro disminuye el riesgo de FQ en el feto. En la estimación anteriormente citada (1/125), el riesgo de FQ en el feto es 1/500, cinco veces menor al riesgo inicial de la pareja.

El diagnóstico molecular está indicado en todos los pacientes con una sospecha clínica de la enfermedad, ya que permite la confirmación del diagnóstico y es extensible a los miembros de la familia que puedan requerir diagnóstico prenatal y detección de portadores. También es importante el diagnóstico molecular en las enfermedades asociadas a una alta frecuencia de mutaciones en el gen CFTR. Este grupo incluye la infertilidad por agenesia de conductos deferentes, las enfermedades respiratorias relacionadas con FQ

---

(ABPA, bronquiectasias,...) y la pancreatitis crónica de etiología desconocida. En la población general los programas de detección precoz incluyen el diagnóstico molecular de las muestras con hipertripsinemia<sup>35</sup>.

---

### **1.3. SEGUIMIENTO DE LA ENFERMEDAD**

Las visitas regulares a la consulta por parte de los pacientes con FQ permiten controlar mejor el estado clínico y la evolución de la enfermedad. De la misma manera, posibilitan el tratamiento precoz de las complicaciones que puedan aparecer. Generalmente se recomienda un mínimo de cuatro visitas de seguimiento al año. Este número se incrementará en función de la situación clínica del paciente; si el paciente está estable suele hacer las revisiones más frecuentes cerca de su domicilio, y una vez al año acude a su centro de referencia.

En cada visita se interroga acerca del tipo y frecuencia de la tos, volumen y color del esputo, presencia de fiebre, anorexia, astenia, disnea, dolor abdominal, pérdida de peso y sobre el aspecto de las deposiciones. Además de una exploración física completa, se realiza una valoración de la afectación respiratoria, analíticas sanguíneas, exploración de la función pancreática y un estudio microbiológico. También se realiza una encuesta dietética y una valoración nutricional con somatometría (peso y talla), que permitirá calcular los índices nutricionales. Para finalizar, en cada visita se calcula el grado de severidad de la FQ con los sistemas de puntuación de Shwachman y Taussig.

#### **1.3.1. VALORACIÓN RESPIRATORIA.**

La valoración de la afectación respiratoria se realiza tanto a nivel funcional como con técnicas de imagen. Las pruebas funcionales respiratorias se realizan al menos una vez al año a partir de los 5-6 años de edad, con objeto de conocer la progresión de la enfermedad y cuantificar la posible pérdida de función respiratoria. En dichas pruebas funcionales se cuantifican en valores absolutos y en porcentajes teóricos la capacidad vital (VC), la capacidad vital forzada (FVC), el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1), el

---

flujo espiratorio medio entre el 25-75% de la FVC (FEF25-75) y la relación entre el FEV1 y la FVC. El parámetro que se altera más precozmente es el FEF25-75, aunque los más útiles en la valoración de la evolución de la función respiratoria a largo plazo son el FEV1 y la FVC.

Se han descrito tres patrones de función pulmonar: a) el primero es aquel en que el paciente con FQ permanece estable durante meses o incluso años; b) otro patrón incluye un periodo de estabilidad, seguido de un punto de inflexión y una disminución lineal anual a partir de entonces; c) el tercer patrón es el de los pacientes que presentan una disminución continua y progresiva de su función pulmonar desde la edad de seis años o antes<sup>131</sup>.

Ha habido diversos intentos por definir la exacerbación pulmonar, dada la importancia que tiene en la evolución de la enfermedad<sup>132</sup>. En general se piensa que la exacerbación debe diagnosticarse en función de los signos y síntomas clínicos, independientemente del tratamiento que se vaya a aplicar<sup>133</sup>. Las exacerbaciones pulmonares se traducen en una disminución de un 15-20% del FEV1. El tratamiento efectivo de la reagudización se traduce en una mejoría de dicho FEV1. A todos los pacientes que presentan un FEV1 < 50% se les realiza pulsioximetría de reposo y durante el ejercicio físico<sup>134</sup>. Cuando hay afectación severa de la función respiratoria debe realizarse además una gasometría arterial.

En cada revisión se realiza radiografía de tórax y anualmente se recomienda TAC torácica de alta resolución, describiéndose diversos métodos de valoración objetiva del grado de afectación pulmonar según las técnicas de imagen<sup>135-139</sup>, como se representa en las tablas 6, 7 y 8.

Por medio del sistema de puntuación de Brasfield<sup>136</sup>, basado exclusivamente en las imágenes de la radiografía de tórax, podemos obtener de una idea del grado de afectación pulmonar. En este sistema la puntuación total se alcanza restando de 25 los puntos obtenidos. En la valoración de Chrispin-Norman<sup>135</sup> se tiene en cuenta la configuración del tórax, además de las imágenes pulmonares. Cada hemitórax se divide en dos zonas, inferior y

| PARÁMETRO                        | DESCRIPCIÓN  | VALORACIÓN   |
|----------------------------------|--|--|
| <b>Atrapamiento aéreo</b>        | Hiperinsuflación pulmonar, prominencia esternal, aplanamiento diafragmático y/o cifosis dorsal.  | 0 = Ausente.<br>1 - 4 = Según gravedad.  |
| <b>Marcas lineales</b>           | Densidades lineales debidas a engrosamiento bronquial, que aparecen a veces ramificadas y otras veces como densidades circulares debidas al engrosamiento de la pared.   | 0 = Ausente.<br>1 - 4 = Según gravedad   |
| <b>Lesiones nódulo-quísticas</b> | Pequeñas y múltiples lesiones redondeadas de unos 0,5 cm de diámetro o más; unas veces radiopacas y otras con el centro radiotransparente. Las lesiones nodulares confluentes no deben valorarse como "lesiones mayores" | 0 = Ausente.<br>1 - 4 = Según gravedad   |
| <b>Lesiones mayores</b>          | Condensaciones o atelectasias segmentarias y/o lobares.  | 0 = Ausente.<br>3 = Atelectasia segmentaria o lobar.<br>5 = Múltiples atelectasias.                      |
| <b>Gravedad general</b>          | Impresión de gravedad de las alteraciones radiográficas.   | 0 = Ausente.<br>1 - 4 = Según gravedad.<br>5 = Si existen complicaciones (cardiomegalia, neumotórax...). |

Tabla 6: Sistema de puntuación de Brasfield.

superior. En el lado derecho la división la da la cisura horizontal; en el izquierdo la división viene marcada por el hilio.

Los tres parámetros se puntúan en cada una de las cuatro zonas. Las grandes sombras se valoran en cada una de las cuatro zonas y se puntúan como 1 si la afectación es segmentaria o como 2 si la afectación es lobar. El sistema de Bhalla<sup>138</sup> está basado en la valoración del TAC torácico, en este la puntuación final se obtiene restando de 25 los puntos obtenidos.



| PARÁMETROS                          | DESCRIPCIÓN                        |  | VALORACIÓN  |
|-------------------------------------|------------------------------------|--|---|
| <b>Configuración torácica</b>       | Grado de prominencia del esternón. |  | <b>0 = Ausencia.</b><br><b>1 = Presente.</b><br><b>2 = Marcado.</b> |
|                                     | Grado de cifosis.                  |  |   |
|                                     | Grado de depresión diafragmática.  |  |   |
| <b>Sombras o manchas pulmonares</b> | Sombras lineales                   | Son sombras bronquiales. Incluye las sombras circulares transversales.                               | <b>0 = Ausencia.</b><br><b>1 = Presente.</b><br><b>2 = Marcado.</b> |
|                                     | Sombreado moteado                  | Presencia de múltiples sombras pequeñas redondeadas, mal definidas. De 0,5 cm de diámetro o menores. |   |
|                                     | Grandes sombras                    | Colapso o consolidación que afecta a un segmento o lóbulo.   |   |

Tabla 7: Sistema de puntuación de radiografía de tórax en FQ de Chrispin y Norman.

### 1.3.2. VALORACIÓN ANALÍTICA

Las pruebas analíticas de sangre se realizan anualmente, salvo en caso de alteración de algún parámetro o reagudización clínica. Incluyen un hemograma completo con morfología de las tres series, recuento de reticulocitos, sideremia, proteína C reactiva, velocidad de eritrosedimentación, transaminasa glutámico oxalacética (GOT), transaminasa glutámico pirúvica (GPT), gamma glutamil transpeptidasa (GGT), fosfatasa alcalina, albúmina, estudio completa de coagulación, niveles de inmunoglobulinas, niveles de vitaminas liposolubles (A, D, E), inmunoglobulina E específica a Af y cualquier otra determinación que sea necesaria en función de las circunstancias clínicas.

Los enfermos con FQ suelen tener niveles bajos de hierro debido a baja ingesta en la dieta, malabsorción, infección crónica y pérdidas hemáticas. La ferritina puede estar elevada guardando relación con la infección. Los niveles

| CATEGORÍAS  | VALORACIÓN |                 |                         |                |
|---|------------|-----------------|-------------------------|----------------|
|   | 0          | 1               | 2                       | 3              |
| <b>Gravedad Bronquiectasias</b>                         | Ausente    | Leve            | Moderada                | Grave          |
| <b>Grosor peribronquial</b>                             | Ausente    | Leve            | Moderado                | Grave          |
| <b>Extensión bronquiectasias (n° de segmentos)</b>      | Ausente    | 1 - 5           | 6 - 9                   | > 9            |
| <b>Extensión tapones de moco</b>                        | Ausente    | 1 - 5           | 6 - 9                   | > 9            |
| <b>Saculaciones o abscesos (n° de segmentos)</b>        | Ausente    | 1 - 5           | 6 - 9                   | > 9            |
| <b>Generaciones de divisiones bronquiales afectadas</b> | Ausente    | > 4ª generación | >5ª generación          | >6ª generación |
| <b>N° de bullas</b>                                     | Ausente    | Unilateral      | Bilateral, no más de 4. | > 4            |
| <b>Enfisema (n° de segmentos)</b>                       | Ausente    | 1 - 5           | > 5                     | -              |
| <b>Colapso-Consolidación</b>                            | Ausente    | Subsegmentario  | Subsegmentario-lobar    | -              |

Tabla 8: Sistema de puntuación de Bhalla.

de hemoglobina pueden estar disminuidos. Los leucocitos suelen elevarse durante las exacerbaciones pulmonares o en la infección crónica.

La prevalencia de enfermedad hepática es muy variable en la literatura, posiblemente por la falta de consenso en cuanto al diagnóstico. Un porcentaje elevado de pacientes con FQ tienen evidencia bioquímica, ecográfica o clínica de enfermedad hepática. Anualmente se debe realizar una valoración hepática por ultrasonidos. La cirrosis se ha descrito hasta en el 10% de los pacientes<sup>80</sup>, apareciendo en un tercio de esos casos antes de los cinco años de edad<sup>140</sup>.

La hipoproteinemia es frecuente en los pacientes con FQ, constituyendo la hipoalbuminemia un marcador de estado nutricional. Por su parte los niveles de inmunoglobulinas suelen ser normales, elevándose la IgG durante las reagudizaciones infecciosas<sup>141, 142</sup>.

Las vitaminas liposolubles muestran niveles disminuidos<sup>143</sup>. La vitamina A se encuentra en concentraciones séricas bajas a pesar del

---

tratamiento de la esteatorrea, lo que sugiere que otros mecanismos como una alteración en la movilización de las reservas hepáticas podrían estar implicados<sup>144</sup>. Los niveles de vitamina D suelen estar disminuidos debido a un problema de transporte<sup>145</sup>. Puede existir un déficit asintomático de vitamina K, lo que se ha relacionado con la tendencia a la osteoporosis<sup>146</sup>.

---

### 1.3.3. VALORACIÓN PANCREÁTICA.

Para valorar la función pancreática se cuantifica la esteatorrea por dos métodos indirectos: el test de Van De Kamer y los niveles de elastasa-1 pancreática en heces.

Para realizar el test de Van de Kamer<sup>147</sup> se deben recoger las heces "marcadas" de 72 horas consecutivas y se analizar de forma cuantitativa la cantidad de gramos de grasa en heces en relación a los gramos de grasa ingerida. Para nuestro estudio los resultados se estratificaron en tres niveles, según se expresa en la tabla 9.

La valoración de la esteatorrea se realizó en todos los casos manteniendo el tratamiento habitual con suplementos de enzimas pancreáticos siempre que el paciente los estuviera recibiendo.

En la cuantificación de la elastasa 1 pancreática<sup>148</sup> se mide la concentración de la elastasa específica humana en heces. Esto ofrece la ventaja de no verse alterado por el empleo de los suplementos enzimáticos (que son de origen animal).

A partir de los 5-10 años de vida se recomienda realizar el test de Tolerancia Oral a la Glucosa con objeto de estudiar la función endocrina del páncreas y descartar Diabetes mellitus asociada a FQ.

| <b>VAN DE KAMER</b>      | <b>Gr. de grasa/24 horas.</b> |
|--------------------------|-------------------------------|
| 1.- Normal               | <b>0-10</b>                   |
| 2.- Esteatorrea Moderada | <b>10-20</b>                  |
| 3.- Esteatorrea Severa   | <b>&gt;20</b>                 |

Tabla 9: Valoración de la esteatorrea según el test de Van de Kamer.

---

### 1.3.4. VALORACIÓN MICROBIOLÓGICA

En la valoración microbiológica se estudia básicamente la presencia de gérmenes en los cultivos de esputo. Como recogen la práctica totalidad de las series publicadas el *Staphylococcus aureus* y la *Pseudomonas aeruginosa* son los patógenos más frecuentes aislados en los cultivos de esputo de los enfermos con FQ<sup>149</sup>. Aunque en algunos estudios se considera como patrón de colonización la sola presencia de un cultivo positivo sin recuento significativo en un paciente en un momento determinado, se recomienda considerar colonizado a un paciente cuando este presenta positivo al menos uno de los cultivos realizados durante un año<sup>150</sup>. Un cultivo se considera positivo para un patógeno determinado cuando el recuento bacteriano es superior a  $10^3$  UFC/ml.

Se sabe que la presencia de *Aspergillus fumigatus* no constituye un factor de deterioro pulmonar, y que la presencia de hongos en las vías respiratorias de estos pacientes aumenta con la edad, posiblemente debido al empleo masivo de antibióticos<sup>151</sup>.

---

### 1.3.5. VALORACIÓN NUTRICIONAL

Además de la encuesta dietética, en cada visita se realiza una valoración nutricional completa. Deben medirse peso y talla, y calcularse los índices nutricionales, siendo los más empleados el índice de masa corporal y en porcentaje de peso ideal corporal.

- **Índice de masa corporal:** Calculado según la fórmula.

$$IMC = \frac{Peso(Kg)}{Talla(m)^2}$$

Muestra relación con la masa grasa en adultos. Para poder hacer comparaciones entre pacientes, sobre todo menores de 18 años o de diferentes sexos, debe calcularse el valor zeta (Z). El valor Z permite saber el múltiplo o fracción de desviaciones estándar que un individuo se separa de la media.

Recientemente se ha redefinido el índice de masa corporal por categorías (tabla 10)<sup>152</sup>.

- **Porcentaje del Peso Ideal Corporal (%IBW) o índice de Waterlow:** Es considerado el mejor índice para medir la malnutrición según algunos autores<sup>153</sup>.

Se calcula según la fórmula:

$$IBW = \frac{Peso\ real(Kg)}{Peso\ para\ la\ Talla\ en\ PC\ 50(Kg)} \times 100$$

El grado de malnutrición se establece según los valores obtenidos tal y como se indica en la tabla 11.

---

| <b>CATEGORIAS</b> | <b>IMC</b> |
|-------------------|------------|
| Bajo peso         | <18,5      |
| Peso ideal        | 18,5-24,9  |
| Pre-obesidad      | 25,0-29,9  |
| Obesidad          | =>30,0     |

Tabla 10: Categorías nutricionales en función del IMC<sup>152</sup>.

|   |                 |
|---|-----------------|
| <b>Estado Nutricional Normal</b>                            | <b>90-110%</b>  |
| <b>Malnutrición Incipiente o Aporte Calórico Inadecuado</b> | <b>89,9-85%</b> |
| <b>Malnutrición Leve</b>                                    | <b>84,9-80%</b> |
| <b>Malnutrición Moderada</b>                                | <b>79,9-75%</b> |
| <b>Malnutrición Grave</b>                                   | <b>&lt; 75%</b> |

Tabla 11: Valoración del estado nutricional según el %IBW<sup>153</sup>.

---

### 1.3.6. VALORACIÓN DEL GRADO DE SEVERIDAD.

Debido a que la afectación en la FQ se produce a nivel de diversos órganos y sistemas, y a que en cada uno de ellos las lesiones pueden tener un grado diferente, diversos autores han desarrollado escalas en un intento por describir de forma generalizada el grado de severidad global de la enfermedad en un momento dado.

- **Valoración de Shwachman**

En este sistema se contemplan cuatro apartados<sup>154</sup>. El paciente puede obtener una puntuación máxima de 25 puntos en cada una de las siguientes categorías: actividad general, exploración física, estado nutricional y características de la radiografía de tórax (tabla 12). El estado de los pacientes se clasifica según se especifica en la tabla 13. La puntuación es mayor cuanto mejor están, el máximo que se puede alcanzar es de 100 puntos

- **Valoración de Taussig**

La valoración del pronóstico de la enfermedad se realiza mediante la puntuación o *score* de Taussig (conocido también como NIH -*National Institutes of Health- score*)<sup>155</sup>. En este sistema se valoran dos aspectos independientes: por un lado la situación pulmonar, y por otro la situación general (tabla 14).

- a) La valoración de la situación pulmonar incluye ocho apartados que son: radiografía de tórax, pruebas funcionales respiratorias, exacerbaciones pulmonares, neumotórax, hemoptisis, cirugía pulmonar, cor pulmonale y producción de esputo y/o tos.
- b) La valoración general del paciente comprende tres apartados donde se valora el peso, la actividad y la actitud frente a la enfermedad.



| Puntuación       | Actividad general   | Exploración Física  | Crecimiento y Nutrición   | Radiografía de Tórax  |
|------------------|---|---|---|---|
| <b>25 puntos</b> | Normal.<br>Tolerancia al ejercicio normal.<br>Desarrollo motor normal.<br>Personalidad normal.<br>Asistencia al colegio normal.   | No tose.<br>Pulso y respiración normal.<br>No enfisema.<br>Auscultación normal.<br>No acropaquias   | Peso y Talla >pc25.<br>Masa muscular y tono normal.<br>Grasa subcutánea normal.<br>Buen apetito.<br>Heces normales o casi.<br>Maduración sexual normal.   | No enfisema.<br>No aumento de la trama.<br>No infiltrados ni atelectasias.  |
| <b>20 puntos</b> | Ligera limitación a la actividad vigorosa.<br>Cansancio al final del día o tras ejercicio. Menor energía, rango bajo del desarrollo motor.<br>Ocasionalmente irritable o pasivo.<br>Aceptable escolarización. | Tos débil ocasional.<br>Carraspera. Pulso y respiración normal. Respiración ruda. Roncus o espiración alargada ocasional y normalmente localizada.<br>Acropaquias +   | Talla y peso >pc10. Masa y tono muscular normales.<br>Disminución del pániculo adiposo. Retraso de la maduración sexual ligero.<br>Apetito normal. Heces deposiciones frecuentes y discretamente anormales.   | Enfisema mínimo. Ligero aumento de trama broncovascular. No infiltrados ni atelectasias.  |
| <b>15 puntos</b> | Descansa durante el día. Se cansa con el ejercicio.<br>Regular asistencia al colegio. Moderadamente inactivo. Discreto retraso motor. Pasivo o irritable  | Tos crónica leve matutina, después del ejercicio o con el llanto, ocasionalmente durante el día. No tos nocturna. Frecuencia respiratoria y pulso discretamente acelerados. Aumento del diámetro anteroposterior del tórax. Estertores gruesos localizados. Roncus o sibilancias. Acropaquias +/+ | Talla y peso >p3. Peso menor que la talla. Masa muscular y tono regulares. Pérdida del pániculo adiposo.<br>Maduración retrasada.<br>Anorexia. Deposiciones anormales, no diarrea.                            | Enfisema moderado, aumento diámetro A-P. Radiolucencia, diafragmas aplanados. Aumento de la trama. Atelectasias localizadas o parcheadas.<br>Infiltración transitoria ocasional.  |
| <b>10 puntos</b> | Actividad física y tolerancia a ejercicio limitadas. Disnea tras ejercicio. Moderado retraso motor. Irritable. Mala escolarización. Perezoso. Apático   | Tos crónica, repetitiva, productiva y rara vez paroxística. Pulso y respiraciones acelerados. Enfisema moderado-grave. Deformación torácica. Estertores, Roncus o sibilancias, generalizados.<br>Acropaquias ++/+++   | Talla y peso <p5. Peso menor que la talla. Masa muscular y tono regulares. Pérdida del pániculo adiposo. Distensión abdominal. Fallo de maduración sexual sin brote puberal. Anorexia.<br>Esteatorrea franca. | Enfisema marcado con aumento del diámetro A-P. Aplanamiento diafragmas. Silueta cardiaca pequeña. Áreas de atelectasia, ocasionalmente segmentaria o lobar. Infiltrados persistentes. Quistes localizados. Aumento de la trama. |
| <b>5 puntos</b>  | Limitación importante a la actividad. Disnea y ortopnea. Inactivo y confinado en cama o silla.<br>Retraso motor grave.<br>Apático o irritable. Nula escolarización.   | Tos severa, paroxística, frecuente y productiva, emetizante y hemoptóica. Tos nocturna.<br>Taqüipnea y taquicardia. Tórax rígido, enfisema grave. Estertores finos generalizados. Roncha y sibilancias musicales. Espiración audible. Acropaquias +++/++++.<br>Cianosis.                          | Malnutrido. Talla baja. Débil. Pérdida muscular y ausencia de pániculo adiposo.<br>Abdomen distendido y blando. Perdida de peso.<br>Esteatorrea. Prolapso rectal.   | Cambios extensos. Enfisema grave. Atelectasia e infiltrado general. Quistes generalizados.<br>Bronquiectasias. Abscesos.<br>Atelectasia lobar persistente.  |

Tabla 12: Sistema de puntuación de Shwachman-Kulczycki (modificado por Doershuk)<sup>154</sup>.

---

Entre las pruebas de función respiratoria valoradas en el sistema de Taussig se han escogido la VC y el FEV1 como porcentajes por su reproducibilidad y su relación con el pronóstico de la enfermedad.

La puntuación final se obtiene de sustraer de 100 los puntos obtenidos por el paciente. En función de la valoración de Taussig, en el paciente que obtiene menos de 50 puntos la probabilidad de muerte a tres años es del 100%; con una puntuación de 51 a 60 la probabilidad de muerte a tres años es del 70%. Según este sistema, la curva de probabilidad de muerte a tres años permite una valoración sencilla del pronóstico individual de un paciente (figura 2).

| <b>GRADO DE ENFERMEDAD</b> | <b>PUNTOS</b> |
|----------------------------|---------------|
| <b>Excelente</b>           | <b>100-86</b> |
| <b>Bueno</b>               | <b>85-71</b>  |
| <b>Leve</b>                | <b>70-56</b>  |
| <b>Moderado</b>            | <b>55-40</b>  |
| <b>Grave</b>               | <b>&lt;40</b> |

Tabla 13: Valoración de Shwachman.

|   |  |   |            | PUNTOS       | MÁXIMO    |           |
|---|--|---|------------|--------------|-----------|-----------|
| <b>1. VALORACIÓN PULMONAR</b>                 | <b>Radiología</b>  | 1. Mínimo aumento de la trama pulmonar  |            | <b>1-3</b>   | <b>17</b> |           |
|   |  | 2. Incremento de la trama leve o sobredistensión pulmonar, atelectasia y/o impactación mucosa.            |            | <b>4-6</b>   |           |           |
|   |  | 3. Moderada sobredistensión, fibrosis, atelectasia y/o impactación mucosa; formaciones quísticas precoces |            | <b>7-10</b>  |           |           |
|   |  | 4. Hiperinsuflación severa. Extensa fibrosis quistes. Obstrucción pulmonar y bronquiectasias.             |            | <b>11-13</b> |           |           |
|   |  | 5. Infiltración aguda.  |            | <b>1-4</b>   |           |           |
|   | <b>Pruebas Funcionales Respiratorias</b>                   | Capacidad vital(CV)   | <90%       |              | <b>1</b>  | <b>17</b> |
|   |  |   | <80%       |              | <b>3</b>  |           |
|   |  |   | <70%       |              | <b>5</b>  |           |
|   |  |   | <60%       |              | <b>7</b>  |           |
|   |  |   | <50%       |              | <b>9</b>  |           |
|   |  | FEV1  | <70% de CV |              | <b>1</b>  |           |
|   |  |   | <60% de CV |              | <b>2</b>  |           |
|   |  |   | <58% de CV |              | <b>4</b>  |           |
|   |  |   | <50% de CV |              | <b>6</b>  |           |
|   |  |   | <42% de CV |              | <b>8</b>  |           |
|   | <b>Exacerbación pulmonar que requiera terapia intensa.</b> | En los pasados tres meses   |            | <b>3</b>     | <b>5</b>  |           |
|   |  | En el pasado año  |            | <b>5</b>     |           |           |
|   | <b>Neumotórax</b>  | Recurrente o últimos 6 meses.   |            | <b>5</b>     | <b>5</b>  |           |
|   |  | Nunca   |            | <b>3</b>     |           |           |
| <b>Hemoptisis</b>                             | Masiva: En los pasados 6 meses o hace más de 6 meses.      |   | <b>4</b>   | <b>7</b>     |           |           |
|   | En pequeña cuantía en el año pasado.                       |   | <b>1-3</b> |              |           |           |
| <b>Cirugía pulmonar (cualquier resección)</b> |  |   |            | <b>2-7</b>   | <b>7</b>  |           |
| <i>Cor Pulmonale</i>                          |  |   |            | <b>3-5</b>   | <b>5</b>  |           |
| <b>Examen Físico Pulmonar</b>                 |  |   |            | <b>1-9</b>   | <b>9</b>  |           |
| <b>Espujo y/o tos</b>                         |  |   |            | <b>1-3</b>   | <b>3</b>  |           |
| <b>TOTAL VALORACIÓN PULMONAR</b>              |  |   |            | <b>75</b>    |           |           |

Tabla 14: Sistema de puntuación pronóstico de Taussig. Valoración pulmonar<sup>155</sup>.

|   |                                 |  | PUNTOS | MÁXIMO     |  |
|---|---------------------------------|--|--------|------------|--|
| <b>2. VALORACIÓN GENERAL</b>                      | Nutrición                       | 1. Anorexia  | 1-2    | <b>6</b>   |  |
|   |                                 | 2. Percentil <3.   | 2      |            |  |
|   |                                 | 3. Pérdida de más de 2 Kg. en los últimos tres meses.                              | 2      |            |  |
|   |                                 | 4. Pérdida de más de 5 Kg. en el último año o descenso de la curva de crecimiento. | 4      |            |  |
|   | Actividad                       | 1. Se cansa fácilmente. No es capaz de ir a trabajar o al colegio.                 | 1-6    | <b>10</b>  |  |
|   |                                 | 2. Disnea de reposo o al mínimo ejercicio  | 1-3    |            |  |
|   | Actitud                         | 1. Sigue las instrucciones y/o toma la medicación de manera informal.              | 1-6    | <b>9</b>   |  |
|   |                                 | 2. Pensamientos negativos con respecto a su enfermedad                             | 1-3    |            |  |
|   | <b>TOTAL VALORACION GENERAL</b> |  |        | <b>25</b>  |  |
|   | <b>TOTAL PUNTOS DEDUCIDOS</b>   |  |        | <b>100</b> |  |
| <b>PUNTUACIÓN FINAL = 100 – PUNTOS DEDUCIDOS.</b> |                                 |  |        |            |  |

Tabla 14(Cont.): Sistema de puntuación pronóstico de Taussig. Valoración general<sup>155</sup>.

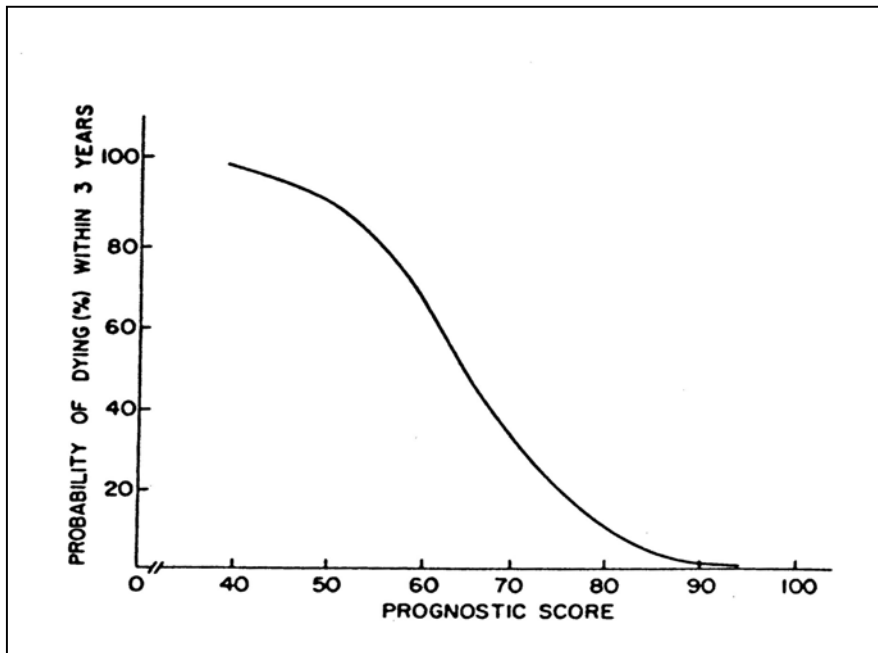


Figura 2: Curva de probabilidad de muerte a tres años en función de la puntuación pronóstico de Taussig<sup>155</sup>.

---

## 1.4 OPCIONES TERAPÉUTICAS EN LA FQ

### 1.4.1. TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD RESPIRATORIA.

El tratamiento de la afección respiratoria se fundamenta en las bases fisiopatológicas de la enfermedad pulmonar, concebida como un proceso obstructivo de carácter crónico y progresivo, dominado por tres factores fundamentales: 1) obstrucción de la vía aérea, 2) infección persistente y 3) inflamación mantenida<sup>156</sup>. Los controles periódicos programados en un centro especializado facilitan la adopción de medidas preventivas y el tratamiento precoz.

Como **normas preventivas generales** se recomienda la vacunación anual contra la gripe, evitar la inhalación de humo del tabaco, tanto activa como pasiva, evitar el contacto entre los pacientes en el medio hospitalario y en sus relaciones sociales, pues se ha descrito la infección cruzada entre pacientes colonizados por gérmenes multirresistentes como *Burkholderia cepacia*, *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente y *Staphylococcus aureus* meticilina-resistente y pacientes no colonizados<sup>157</sup>, y por último la vacuna anti-*Pseudomonas* actualmente en ensayo<sup>158,159</sup>.

El paciente de FQ debe realizar **fisioterapia** respiratoria diaria con objeto de facilitar la eliminación de las secreciones y como complemento al tratamiento antibiótico y antiinflamatorio

La **oxigenoterapia** suplementaria en gafas nasales se administra en los casos de fallo respiratorio hipóxico.

El tratamiento de la **obstrucción bronquial** consiste básicamente en la administración de aerosoles de broncodilatadores y mucolíticos, asociados a la fisioterapia respiratoria intensa diaria. El tratamiento broncodilatador inhalado

---

se indica cuando se haya demostrado efectivo con un test de broncodilatación. Se recomienda utilizar beta-2 adrenérgicos de larga duración y/o bromuro de ipratropio<sup>160</sup>.

La DNasa recombinante humana es un enzima que actúa reduciendo la viscosidad del moco al deshacer el DNA extracelular derivado de los neutrófilos. La DNasa en aerosol ha demostrado su seguridad y eficacia en pacientes mayores de cinco años con afectación pulmonar moderada<sup>161, 162</sup>. Generalmente se administra en dosis de 2,5 mg nebulizados cada 24 horas en pautas de tres a seis meses en función del efecto producido<sup>163, 164</sup>.

En el **tratamiento de la infección respiratoria** el empleo de antibióticos es uno de los factores que han determinado una mejoría en el pronóstico de esta enfermedad. La elección del antibiótico está sujeta al cultivo de esputo y al resultado del antibiograma. Suelen emplearse en ciclos de al menos 14 días y a dosis más elevadas de lo habitual, para conseguir concentraciones eficaces en las secreciones bronquiales<sup>165</sup>.

En algunos centros se propuso el tratamiento preventivo de la infección por *Staphylococcus aureus*, pero quedó demostrado que en estos pacientes se favorecía la colonización por *Pseudomonas aeruginosa*<sup>166</sup>.

Ante un primer cultivo de esputo positivo a *Pseudomonas aeruginosa* se administra un ciclo antibiótico oral o intravenoso según la pauta referida (tabla 15)<sup>167</sup>. Puede añadirse simultáneamente un ciclo de antibiótico inhalado de tres nuevas semanas de duración. Si en los controles posteriores a finalizar el ciclo vuelve a aislarse *Pseudomonas aeruginosa*, hay tres opciones de tratamiento: a) administrar un nuevo ciclo de antibiótico si coincide con sintomatología de exacerbación, b) iniciar ciclos de antibiótico oral o intravenoso junto con antibiótico inhalado intermitente cada tres meses independientemente del estado del paciente, o por último, c) iniciar la administración diaria y continua de antibiótico inhalado reservando los ciclos intravenosos y orales para las exacerbaciones<sup>168</sup>.

| VÍA DE ADMINISTRACIÓN | ANTIBIÓTICO  |  |
|-----------------------|--|--|
| Oral                  | <i>Fluorquinolonas</i>                                 |  |
| Inhalada              | <i>Penicilinas anti-Pseudomonas y aminoglicósidos.</i> |  |
|                       | <i>Gentamicina y/o colistina</i>                       |  |
|                       | <i>Tobramicina (TOBI®)</i>                             |  |
| Intravenosa           | $\beta$ -lactámicos                                    | <i>Penicilinas anti-Pseudomonas</i>                  |
|                       |  | <i>Cefalosporinas anti-Pseudomonas (Ceftacidima)</i> |
|                       |  | <i>Carbapenem (Meropenem e Imipenem)</i>             |
|                       |  | <i>Monobactam</i>                                    |
|                       | <i>Aminoglicósidos (Tobramicina, Amikacina)</i>        |  |

Tabla 15: Antibióticos más frecuentemente empleados en FQ y vía de administración.

Desde 1999 se viene usando una formulación especial de tobramicina para aerosol (TOBI®). Se ha mostrado efectiva en un estudio randomizado y controlado en 520 pacientes disminuyendo la concentración de *Pseudomonas aeruginosa* en esputo, mejorando la función pulmonar en enfermos con FQ y disminuyendo el riesgo de hospitalización<sup>169</sup>.

La tobramicina en solución para aerosol se emplea de forma mantenida en ciclos de 28 días alternos con 28 días de descanso. Con esta pauta se han demostrado efectos beneficiosos a largo plazo en la función pulmonar, hospitalizaciones reducidas, disminución de uso de antibióticos intravenosos e incluso aumento de peso<sup>170</sup>.

En cuanto al **tratamiento de la inflamación** de vías respiratorias el ibuprofeno a altas dosis se ha propuesto como antiinflamatorio no esteroideo de base<sup>171</sup>. Los corticoides se reservan para el tratamiento de los casos con aspergilosis broncopulmonar alérgica y en la bronquiolitis refractaria. En



---

estudios preliminares se ha demostrado la efectividad de la  $\alpha$ -1AT administrada en aerosol para reducir los niveles de actividad de la elastasa antineutrófilo<sup>172</sup>. El tratamiento oral con azitromicina tres días a la semana durante seis meses, se ha demostrado recientemente beneficioso para la función pulmonar en pacientes con FQ, quizás debido a su efecto como antiinflamatorio<sup>173, 174</sup>.

- **Opciones futuras: terapia génica.**

Los esfuerzos por tratar de desarrollar una terapia génica, introduciendo el gen CFTR en los tejidos afectados de los pacientes con FQ, se han centrado en el aparato respiratorio, principalmente por su fácil acceso, por ser el órgano más afectado y porque quizás sería sólo necesaria la corrección parcial del déficit genético para conseguir resultados favorables.

Tanto los vectores no virales (complejos formados por liposomas y DNA) como los virales (adenovirus recombinantes) han demostrado su capacidad para transmitir de forma efectiva el gen al epitelio respiratorio<sup>175</sup>. La baja eficiencia en la transducción y la expresión transitoria del gen parecen ser problemas resueltos con el empleo de nuevos vectores virales basados en los virus adenoasociados (*adeno-associated viruses* -AAV-) y lentivirus, los cuales presentan una expresión génica estable<sup>176</sup>.

El AAV es un virus que se aísla habitualmente en el hombre en el que no suele provocar patología. Esta estructura vírica dispone de un mecanismo natural que le permite prolongar su vida intracelular. El primer reto supuso lograr introducir un gen tan grande como el CFTR en uno de los virus más pequeños que se conocen (20 nm). El serotipo más empleado para ello es el AAV2. Aunque este vector es considerado menos potente que otros, se consiguió una expresión suficiente para corregir las características fenotípicas de las células sin CFTR cultivadas<sup>177</sup>. Posteriormente se demostró su persistencia en pulmones de conejos y monos<sup>178</sup>.

---

Con distintas modificaciones, este vector desarrollado por *Targeted Genetics Corporation*<sup>®</sup> ha sido utilizado en 95 voluntarios con FQ en varias series de estudios en fase I y II. Aparte de la llamativa seguridad en la administración, este vector ha demostrado evidencia de transmisión de DNA dosis-dependiente en senos paranasales y vías respiratorias bajas, corrección parcial de la diferencia de potencial transepitelial en los senos, disminución de la IL-8 y mejoría transitoria de la función pulmonar, todo en un estudio controlado con placebo y doble ciego<sup>179</sup>.

Paralelamente a estos ensayos se trabaja para identificar las barreras que pueden impedir el uso de la terapia génica con CFTR-AAV, desarrollando nuevos vectores. Algunas de estas complicaciones son los productos extracelulares que ocupan la vía respiratoria del paciente con FQ, la relativa escasez de receptores del AAV2 en la superficie epitelial, o los defectos en el transporte intracelular del vector que lo conducen a su degradación antes que al núcleo celular. El *turn-over* celular acelerado del epitelio respiratorio en la FQ hace que no se consiga una persistencia a largo plazo del gen en el epitelio.

Las soluciones potenciales a estos problemas planteados son el empleo de serotipos de AAV alternativos de reciente aparición (AAV 5, 1 ó 6), el uso de promotores de mayor tamaño y más activos, o el empleo de otros vectores como los desarrollados a partir del virus Ébola o el virus de la inmunodeficiencia felina, que como lentivirus tienen la capacidad de lograr una transducción estable tras integrar su genoma provírico en células que no están en división<sup>178</sup>.

En el futuro la investigación debe hacer frente a la cuestión de la persistencia del efecto terapéutico. Para ello debería lograr la replicación del gen en una población celular con gran renovación gracias a su integración en el DNA. Una opción alternativa para lograr la persistencia sería la administración en dosis repetidas del gen CFTR-AAV. Aunque este vector no se conoce que desencadene una reacción humoral innata, sí que se han documentado respuestas humorales adaptativas cuyo significado no esta claro, y que quizás habría que conocer más en profundidad con vistas a su empleo a largo plazo<sup>178</sup>.

---

### 1.4.1.1 LA CIRUGÍA EN EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD RESPIRATORIA DE LA FQ.

La cirugía juega también un importante papel en el tratamiento de la FQ. Conforme aumenta la edad del paciente y la enfermedad sigue su curso, aumenta de forma paralela el riesgo de presentar complicaciones que requieran una actuación terapéutica intervencionista. Entre las posibles patologías que requieran una actuación quirúrgica, destacan por su frecuencia y gravedad el neumotórax (fuga aérea al espacio pleural) y la hemoptisis masiva (sangrado procedente del árbol respiratorio), ya que pueden poner al paciente, que de por sí presenta una insuficiencia respiratoria de base, en un grave compromiso vital; también y no menos graves, debemos destacar la aparición de colecciones purulentas pleuropulmonares.

La cirugía puede proporcionar una solución a las complicaciones mencionadas; además, una vez agotadas todas las demás opciones terapéuticas, puede ofrecer una salida a una situación terminal con el trasplante pulmonar.

- **La cirugía en el neumotórax**

El neumotórax en la FQ presenta una incidencia que aumenta progresivamente con la edad y en función directa de la gravedad de la afectación pulmonar, llegando a padecer algún episodio hasta el 20% de los pacientes en edad adulta<sup>180</sup>.

Suele ser secundario a la rotura de bullas o “*blebs*” subpleurales. Requiere siempre ingreso hospitalario para su control y tratamiento, y la actitud a seguir está en función del grado del neumotórax y de la recurrencia de los episodios<sup>181</sup>. Cuando el neumotórax es laminar, de pequeño tamaño, y no presenta repercusión respiratoria evidente, el tratamiento se hace con reposo y oxigenoterapia, durante un mínimo de 24 horas para observación y control radiológico evolutivo. Si en la nueva radiografía de tórax el neumotórax se

---

mantiene igual o ha disminuido, el paciente puede continuar el reposo y observación en su domicilio. Cuando el neumotórax es inicialmente de gran tamaño o aumentó en el control evolutivo, el tratamiento debe ser la evacuación del mismo mediante un tubo de drenaje torácico conectado a un sistema de aspiración unidireccional controlada. Este tratamiento relativamente conservador, consigue la resolución del proceso en un elevado porcentaje de casos.

La fuga aérea pulmonar puede ser persistente, obligando a mantener el drenaje durante largo tiempo. En niños, si no conseguimos retirarlo en dos semanas debemos plantear la indicación quirúrgica por el riesgo de infección pleural (empiema). En adultos, generalmente con peor situación funcional y mayor riesgo quirúrgico, se tiende a ser más conservador, esperando hasta cuatro semanas. También se debe plantear la cirugía en aquellos pacientes que ya han tenido en el mismo lado más de dos episodios previos de neumotórax que precisaron drenaje. La cirugía del neumotórax en la FQ dificulta e incrementa considerablemente los riesgos en el caso de realizar posteriormente un TP<sup>181,182</sup>. Por ello se recomienda una actitud relativamente conservadora, empleando una técnica mínimamente invasiva, extirpando únicamente la zona pulmonar que presente la afectación causante del neumotórax y limitando la pleurodesis en la medida de lo posible. En cualquier caso, la cirugía de neumotórax no contraindica la realización posterior de un trasplante y siempre es prioritario resolver el problema actual del paciente<sup>182-5</sup>.

- **La cirugía ante la hemoptisis**

Las arterias bronquiales en los pacientes con FQ, están aumentadas de tamaño debido a las frecuentes infecciones respiratorias, y tienen mayor facilidad para sangrar, habitualmente durante una reagudización respiratoria. La hemoptisis puede ser de gravedad y recurrencia variable, desde esputos ocasionalmente manchados de sangre hasta la expectoración de una gran cantidad de sangre o de forma repetitiva en cuantía moderada. Cuando el sangrado supera los 250 cc en 24 horas hablamos de hemoptisis masiva<sup>181</sup>. Este

---

sangrado puede poner en peligro la vida del paciente, asociándose a una mortalidad del 50 al 85%. Al igual que en los neumotórax, su incidencia aumenta con la edad y aproximadamente el 7% de los pacientes con FQ tienen algún episodio de hemoptisis masiva anual.

El tratamiento de la hemoptisis masiva debe ser de entrada conservador, cediendo la mayoría de los casos de forma espontánea con el reposo y la instauración de un tratamiento adecuado para asegurar una oxigenación correcta y corregir los factores desencadenantes, generalmente infecciosos.

La embolización de las arterias bronquiales que originan el sangrado es la técnica de elección en los casos de hemoptisis persistente o masiva con riesgo vital y en las hemoptisis recurrentes aún sin ser masivas<sup>183</sup>. Su eficacia para controlar el sangrado es del 75% en el primer intento, aumentando en los siguientes, y, aunque los riesgos de esta técnica son relativamente escasos, no está exenta de ellos, pudiendo provocar serias complicaciones e incluso la muerte.

Cuando tras la embolización el sangrado persiste, deben plantearse nuevos intentos, hasta tres veces en el mismo episodio, antes de plantear opciones más agresivas como la cirugía o el trasplante. La cirugía de resección pulmonar sólo debe plantearse si el punto sangrante está bien localizado, han fracasado otras medidas y el paciente tiene una reserva funcional pulmonar suficiente. Una vez superado el episodio, el pronóstico de un paciente con FQ no empeora por el hecho de haber presentado una hemoptisis masiva<sup>180</sup>.

- **La cirugía ante las colecciones purulentas**

Las infecciones recurrentes dan lugar a destrucción de parénquima pulmonar y aparición de bronquiectasias. La confluencia de las cavidades quísticas pulmonares puede llegar a originar colecciones purulentas de gran tamaño (abscesos pulmonares) que si contactan y se abren al espacio pleural originan la aparición de un empiema pleural, situaciones ambas de gran

---

gravedad por el cuadro séptico que originan. Cuando esto sucede, la evacuación de la colección es obligada, bien por medio de drenaje pleural de gran calibre o con desbridamiento quirúrgico que puede variar en función del caso, desde limpieza del espacio pleural, resección pulmonar parcial o incluso neumonectomía<sup>184</sup> en casos extremos. El objetivo de la cirugía en estos casos es controlar el cuadro séptico y salvar la vida del paciente<sup>180</sup>.

- **La cirugía de trasplante pulmonar**

A pesar de los avances terapéuticos conseguidos y de recibir un tratamiento óptimo, hay un gran número de pacientes con FQ que fallecen en la segunda o tercera décadas de la vida como consecuencia de la insuficiencia respiratoria progresiva. El TP es la opción terapéutica para estos pacientes. Su indicación se reserva para aquellos casos en los que la patología pulmonar está en situación terminal, la expectativa de supervivencia del paciente es limitada, y se han agotado todos los demás recursos terapéuticos<sup>9</sup>. Actualmente la FQ es la indicación más frecuente de TP bilateral a nivel mundial<sup>185</sup> (gráfico 1).

Es difícil determinar el momento idóneo para indicar el trasplante, y por ello existen normas aceptadas en consenso por los especialistas implicados en el tema. Según este consenso, el trasplante se debe plantear cuando aparece alguna de las condiciones siguientes<sup>9,186</sup>:

- Espirometría con  $FEV_1 \leq 30\%$  del previsto.
- Deterioro progresivo de la función respiratoria, aún con  $FEV_1 > 30\%$ , evidenciado por un aumento en la frecuencia y duración de las exacerbaciones infecciosas graves y/o aumento de la desnutrición a pesar de recibir un tratamiento médico óptimo.
- Hipoxemia y/o hipercapnia.
- Complicaciones pulmonares que pongan en peligro la vida del paciente como la hemoptisis masiva.

---

Todas estas situaciones predicen de manera bastante fiable la implacable progresión de la enfermedad y una corta expectativa de vida. Cuando se cumple alguna de estas condiciones, el paciente debe ser remitido por su especialista a un grupo trasplantador, para así contar con tiempo suficiente para su evaluación y preparación adecuadas. La expectativa media de vida de un paciente en esta situación se estima en menos de dos años, como confirma el hecho de que, en países con gran escasez de donantes como EE.UU. en los que el tiempo medio de espera para el TP es de 24 meses, hasta el 50% de pacientes fallecen sin llegar a ser trasplantados. En España el tiempo medio de espera para un TP es de cuatro meses, por lo que, afortunadamente, el margen de actuación es más amplio y la mortalidad en lista bastante menor. De todas formas no debemos perder de vista el hecho de que no podemos elegir el momento del TP, pues la realización del mismo depende de la disponibilidad de un donante que, además de ser compatible, tenga unas características morfológicas adecuadas al receptor, jugando el azar y la solidaridad un papel definitivo<sup>186</sup>.

Para plantear el TP partimos de la premisa de que el paciente ha de estar respiratoriamente tan mal como para necesitarlo, pero no hay que esperar a que esté tan mal que ya no pueda ser trasplantado. El trasplante no puede convertirse en una salida desesperada, debiendo ser realizado con las mayores garantías de éxito. Además de las contraindicaciones absolutas generales (enfermedad neoplásica, fallo severo de otro órgano vital, infección VIH, hepatitis B, o hepatitis C con daño hepático grave), existen otra serie de contraindicaciones potenciales al trasplante más propias de la FQ como son la colonización pulmonar por gérmenes multirresistentes (*Burkholderia cepacia*, micobacterias atípicas, *Staphylococcus aureus* meticilin-resistente o *Aspergillus fumigatus*), la cirugía previa o la pleurodesis química y la ventilación mecánica invasiva<sup>9,182-5</sup>. Algunas de ellas, inicialmente contraindicaciones absolutas, han pasado a ser consideradas contraindicaciones relativas o simplemente factores de riesgo conforme ha progresado la experiencia en el trasplante.

---

Al ser la FQ una enfermedad séptica, con infección crónica de la vía aérea, es obligatorio el reemplazo de ambos pulmones, siendo el procedimiento de elección el trasplante bipulmonar secuencial, que ha desplazado a otros procedimientos como el trasplante bipulmonar en bloque, siempre que el corazón mantenga una función adecuada. Si el corazón presenta una afectación severa e irreversible, se realizará un trasplante cardio-pulmonar. En raras ocasiones es necesaria la realización de un trasplante combinado de pulmón con algún otro órgano sólido como hígado o riñón<sup>187-8</sup>.

Una vez extraído, el pulmón soporta un máximo de seis a ocho horas de isquemia, por lo que el TP se realiza siempre en situación de urgencia. Actualmente, la cirugía del TP está perfectamente estandarizada y la práctica totalidad de los grupos trasplantadores siguen la técnica originalmente descrita por Patterson<sup>188, 189</sup>. Con la experiencia se han superado muchas de las dificultades técnicas iniciales, pero a pesar de ello continúa siendo un procedimiento con un riesgo considerable. Con frecuencia el corazón no soporta la gran agresión que sufre durante la cirugía y es preciso emplear circulación extracorpórea de apoyo para completar el trasplante. Además, no debemos olvidar que el acto quirúrgico es tan sólo el primer paso en la larga cadena de acontecimientos que se inician con el TP, y la adaptación del organismo al nuevo órgano durante las primeras semanas es fundamental, determinando en gran medida el resultado posterior del trasplante<sup>190</sup>.

El organismo tiende a rechazar de forma natural el pulmón trasplantado por medio de su sistema inmune y por ello debemos establecer una continua lucha contra la naturaleza recibiendo el paciente de por vida un tratamiento inmunodepresor para evitar el rechazo. La inmunodepresión también pasa su tributo, reduciendo la capacidad defensiva del organismo y haciéndolo más vulnerable a las infecciones, tan frecuentes los pacientes de FQ que viven perpetuamente colonizados, requiriendo el paciente una serie de medidas de prevención también de por vida. El período crítico para la infección y el rechazo es el primer mes postrasplante y se prolonga los tres primeros meses,



---

aunque tanto la infección como el rechazo pueden aparecer en cualquier momento de la historia natural del paciente una vez trasplantado<sup>190</sup>.

Tras el TP, el paciente debe seguir una serie de normas básicas y unos controles periódicos tanto de la inmunodepresión como de la eficacia de la profilaxis antiinfecciosa, vigilando los efectos secundarios de los tratamientos, que pueden afectar a numerosos órganos y sistemas. Con un control adecuado conseguimos minimizar el riesgo de infección y los efectos secundarios del tratamiento, devolviendo al paciente en la mayoría de los casos a una situación de relativa normalidad y mejorando tanto sus expectativas de supervivencia como su calidad de vida.

Hasta un 10% de todos los pacientes con FQ llegan a recibir un TP y, aunque la mortalidad dentro de los tres primeros meses tras el trasplante llega a ser de hasta un 10%, los resultados son bastante satisfactorios. A medida que avancemos en el control de la inmunodepresión y del rechazo, podremos mejorar estos resultados, ya por sí mismos bastante esperanzadores.

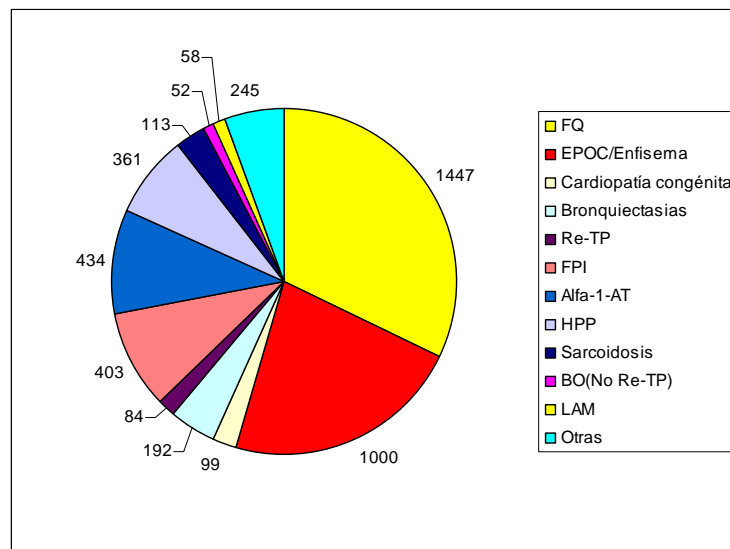


Gráfico 1: Indicaciones de trasplante bipulmonar, según el registro de la ISHLT en el año 2003.

---

## 1.4.2. CORRECCIÓN DE LAS ALTERACIONES DIGESTIVAS.

El tratamiento de las alteraciones digestivas se basa en la mejora del estado nutricional, la corrección del déficit enzimático pancreático, el tratamiento de la afectación hepática y la solución de las complicaciones relacionadas.

- Desde el punto de vista de la **corrección del déficit nutricional** en los pacientes con FQ se recomienda una ingesta calórica del 120% de las necesidades medias estimadas, con un aporte de grasas no inferior al 40%<sup>191</sup>. En la práctica se ha demostrado que alcanzar estos niveles con la alimentación habitual es muy difícil y habitualmente se hace de una forma no equilibrada.

Los **suplementos orales** en forma de batidos hiperenergéticos pueden administrarse antes o después de las comidas, o antes de acostarse, pero no deben interferir en el apetito de las comidas normales. Para asegurar el cumplimiento la elección del preparado debe hacerse en función de las preferencias de sabor del paciente<sup>192</sup>.

En un estudio llevado a cabo en Alemania se comprobó que la intervención nutricional agresiva, con **nutrición enteral** a débito continuo durante la noche a través de una gastrostomía percutánea y a lo largo de más de dos años, mejoraba los índices nutricionales y la función respiratoria<sup>193</sup>.

La **nutrición parenteral** total no se recomienda para tratamientos largos pero puede ser útil a corto plazo en niños y lactantes que han sufrido cirugía gastrointestinal importante o en aquellos muy afectados a la espera del trasplante de pulmón o de hígado<sup>194</sup>.

En un metaanálisis de la literatura sobre los enfoques terapéuticos de la malnutrición en la FQ, se trató de evaluar la efectividad en la ganancia de peso antes y después del tratamiento con suplementos orales, nutrición enteral, nutrición parenteral y terapia conductual. Los cuatro tipos de intervención

---

fueron efectivos, mostrándose la **terapia conductual** tan efectiva como otros tratamientos más invasivos<sup>195</sup>.

- El tratamiento de la malabsorción por **insuficiencia pancreática** esta basado en la administración de extractos enzimáticos exógenos. Se trata de microesferas o microtabletas con cubierta entérica, resistentes a la acidez gástrica, y que liberan su contenido en duodeno a pH igual o mayor a 5,5-6. Las dosis de los preparados enzimáticos se calculan en función de la lipasa y deben individualizarse para cada paciente y cada comida.

Generalmente se inicia el tratamiento con dosis bajas de 500-1500 Unidades Internacionales de lipasa/kg/comida o cena, y 250-750 UI lipasa/kg/almuerzo o merienda. La dosis se aumenta progresivamente en los siguientes días, en función de la mejoría de la esteatorrea. Nunca debe sobrepasarse la dosis de 10.000 UI de lipasa/kg/día<sup>196</sup> por el riesgo de colonopatía fibrosante<sup>75</sup>.

El tratamiento con enzimas debe ser monitorizado con la valoración periódica de la esteatorrea<sup>147</sup> y tiene como objetivo final el conseguir un estado nutricional y un desarrollo ponderoestatural adecuados.

- El **tratamiento de la afectación hepática** con ácido ursodeoxicólico se ha mostrado eficaz en la corrección de la alteración bioquímica hepática, disminuyendo los niveles de enzimas hepáticos<sup>192</sup>, pero los beneficios a largo plazo y su eficacia en la prevención de cirrosis no están bien definidos. En un estudio randomizado, controlado y con placebo, no se consiguió demostrar el efecto del ácido ursodeoxicólico en el estado nutricional de pacientes con FQ y enfermedad hepática<sup>197</sup>.

- La aplicación de la **terapia génica** en el tratamiento de la enfermedad hepatobiliar asociada a la FQ se encuentra en fase experimental; se ha conseguido la transferencia del gen CFTR a las células epiteliales de los conductos biliares en ratas<sup>198</sup>. A pesar de todo, las mayores perspectivas de la terapia génica se centran en la corrección de las alteraciones respiratorias.

---

- El papel de la **cirugía** en la resolución de los problemas digestivos de estos pacientes es también bastante relevante. Además de la posibilidad ya mencionada de realizar gastrostomías percutáneas, otras opciones terapéuticas incluyen el tratamiento del íleo meconial, que puede conllevar resecciones amplias del tubo digestivo, y el tratamiento de las diferentes complicaciones digestivas posibles como síndrome de obstrucción intestinal distal, apendicitis aguda o derivación de quistes pancreáticos, entre otras. La realización de una derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS) se emplea en casos de cirrosis hepática evolucionada que condiciona hipertensión portal y hemorragia digestiva por rotura de varices esofágicas<sup>199</sup>. También puede ser útil en estos casos la esclerosis endoscópica de las varices esofágicas.

El **trasplante hepático** tiene un efecto beneficioso en los pacientes con cirrosis hepática relacionada con FQ<sup>200</sup>. Además se ha objetivado un efecto beneficioso del trasplante sobre la función pulmonar, barajándose como posibles factores la disminución de la distensión abdominal, el efecto de un hígado metabólicamente activo, la desaparición de los *shunts* intrapulmonares y el tratamiento inmunosupresor, que puede tener un efecto específico y beneficioso sobre la inflamación mejorando la función pulmonar<sup>201</sup>. En los pacientes en que se asocia a la indicación de trasplante hepático una función pulmonar muy alterada se ha de considerar la realización de una cirugía de trasplante combinado de más de un órgano en casos seleccionados<sup>187, 202</sup>.



---

## **1.5. PRONÓSTICO DEL PACIENTE FQ.**

El pronóstico de los pacientes con FQ ha mejorado espectacularmente en las últimas tres décadas. Existen elementos de riesgo que se consideran influyentes en la supervivencia. Estos factores se asocian al deterioro progresivo de función pulmonar, a mal pronóstico de la enfermedad o a ambos a la vez. Entre todos ellos algunos están bien establecidos y demostrados como la insuficiencia pancreática, el mal estado nutricional, la infección o colonización por *Pseudomonas aeruginosa* o *Burkholderia cepacia*, la mala forma física, la exposición al humo del tabaco, el sexo femenino, el ser controlado fuera de una unidad de FQ o el carecer de seguro médico.

Hoy en día se considera que la supervivencia media de estos pacientes supera los 30 años de vida (33 años según los registros de pacientes en Estados Unidos y Canadá)<sup>1</sup>. A pesar de esta espectacular mejoría, un número considerable de pacientes continúa sin lograr sobrevivir como adultos, siendo la enfermedad pulmonar la causa más frecuente de fallecimiento. En este contexto el TP ha quedado posicionado como una de las principales bazas para modificar la supervivencia.

En España la oferta de órganos supera la de la mayoría de los países, y por tanto el tiempo de espera para la realización de un TP es menor. De todas formas sigue siendo de vital importancia la adecuada selección de los pacientes candidatos y del momento de realización en base a los criterios internacionalmente aceptados<sup>9</sup>.

Se ha sugerido que el momento de remitir a un paciente para la consideración de un TP viene marcado por una afectación pulmonar grave, crónica e irreversible o ante la situación de episodios repetidos que condicionen riesgo vital, en estas condiciones su esperanza de vida suele ser inferior a dos años<sup>203</sup>, con lo que aceptamos un tiempo de espera variable hasta la aparición de un donante compatible y adecuado y permite al paciente iniciar un programa de rehabilitación para prepararlo para la futura intervención.

---

En cualquier caso, predecir o determinar cuál es la esperanza de vida de un paciente con FQ es una tarea difícil. Cuando se trata de estimar de la supervivencia potencial de uno de estos pacientes al ser remitido para TP es incluso más complicado. Hasta hace relativamente poco tiempo esta estimación se realizaba exclusivamente en función de los resultados de las pruebas funcionales respiratorias. En general, actualmente se considera más apropiada la revisión de un conjunto de datos, tanto clínicos como fisiológicos, que se constituyen en parámetros indicadores de pronóstico.

A nivel clínico se emplean a diario diversos sistemas de puntuación que orientan sobre la situación de la enfermedad en un momento dado; al ser usados de forma regular en el seguimiento rutinario también informan de la evolución de la enfermedad a través de los años.

Anteriormente a otros métodos de valoración, el único y más empleado -como ya se ha comentado- era el de Shwachman y Kulczycki de 1958<sup>154</sup>, basado en cuatro categorías: actividad, hallazgos físicos, nutrición y radiografía de tórax (tabla 11). El principal inconveniente de este sistema era la gran subjetividad en la valoración de la puntuación.

Con posterioridad se desarrolló un sistema para la valoración de la evolución de pacientes con FQ que además pretendía dar una idea objetiva de la esperanza de vida. Fue el propuesto por Taussig en 1973<sup>155</sup>. Este sistema evalúa la situación pulmonar y general del paciente. Se realiza una valoración de la radiografía de tórax, las pruebas funcionales respiratorias, se valora la presencia de exacerbaciones respiratorias y la aparición de complicaciones como neumotórax, hemoptisis, cirugía previa, cor pulmonale o la producción de tos. En el apartado general se valora el peso del paciente, su actividad y su actitud frente a la enfermedad (tabla 13). La puntuación resultante se puede trasladar a una curva de probabilidad de muerte a tres años (figura 2).

Los sistemas de valoración de Shwachman y de Taussig, discretamente modificados, han venido empleándose hasta nuestros días como únicas

---

herramientas de valoración clínica de la progresión de la enfermedad y en cierta medida como sistemas de predicción del pronóstico del paciente.

Cuando se emplea en la clínica el sistema de Shwachman, es habitual combinarlo con el sistema de puntuación de radiografías de tórax de Brasfield<sup>136</sup>. Limitaciones importantes de estos sistemas son la imposibilidad para aplicarlos a pacientes de menos de seis años y lo poco definidas que para algunos autores están las puntuaciones de cada apartado, lo que conlleva una elevada variabilidad en función del observador.

En los últimos años han aparecido algunos modelos pronósticos basados en la estimación de riesgos proporcionales con la intención de identificar aquellas variables que poseen un valor pronóstico en este grupo de pacientes, con especial énfasis en la valoración de parámetros de función pulmonar que pudiesen determinar la esperanza de vida.

En 1992 Kerem *et al*<sup>204</sup> publican un estudio realizado sobre una cohorte de pacientes con FQ controlados en el Hospital for Sick Children de Toronto. Se trataba de 673 casos reclutados durante 13 años (1977-1989). Ellos identifican que un porcentaje de FEV1 inferior al 30 % del previsto era un importante factor de riesgo de fallecimiento en un plazo de dos años (riesgo estimado del 50 %). El sexo femenino y una edad inferior a 18 años tenían a su vez un peor pronóstico para un mismo valor de FEV1. También encontraron que, en su experiencia, el estado nutricional valorado como porcentaje del peso ideal corporal no era un buen marcador de mortalidad a dos años, especialmente en pacientes jóvenes.

Hayllar *et al*<sup>205</sup>, del Royal Brompton Hospital de Londres, publican cinco años después un trabajo con 403 pacientes con FQ, principalmente adultos, reclutados a lo largo de 20 años. En este análisis concluyen que el valor bajo del FEV1, la FVC baja, la estatura baja, la presencia de leucocitosis, la afectación crónica hepática considerada como hepatomegalia clínica, la concentración de albúmina baja y la concentración de fosfatasa alcalina alta, se correlacionaban negativamente con la supervivencia. Más aún, cuando se



---

analizaban las variables con un análisis multivariante, se podía obtener un índice pronóstico con el cual se podía predecir de forma ajustada la supervivencia a un año, tanto en la población a estudio como en una cohorte reclutada en los últimos dos años del estudio.

En el año 2000, Aurora *et al*<sup>206</sup> presentan un trabajo basado en 181 pacientes pediátricos con FQ grave remitidos para valorar la indicación TP al Great Ormond Street Hospital for Children de Londres. Estos autores identificaron la corta edad, el sexo femenino, el porcentaje de FEV1 previsto bajo, la saturación arterial de oxígeno baja durante el test de marcha de 12 minutos, la frecuencia cardiaca elevada en reposo una vez ajustada para la edad, la concentración plasmática de albúmina baja y la baja concentración sanguínea de hemoglobina, como los marcadores de supervivencia más adecuados.

Un año más tarde, Sharma y Hodson<sup>207</sup> del Departamento de FQ del Royal Brompton Hospital de Londres, publican un estudio realizado con 584 pacientes de 21 años de edad media, reclutados a lo largo de 10 años. En él se plantean averiguar si la emaciación corporal puede predecir el pronóstico, independientemente de la función pulmonar y los gases arteriales. El peso de los pacientes se calculó como porcentaje del peso ideal corporal ajustado a la edad, talla y sexo. Al final del estudio encuentran que los pacientes con un IBW mayor del 85% tienen mejor pronóstico a cinco años (supervivencia acumulada de 84%) que aquellos con IBW igual o menor de 85% (53%), y concluyen que el peso ideal corporal es un predictor importante de la supervivencia en pacientes con FQ independientemente de la función pulmonar y las tensiones arteriales de oxígeno y dióxido de carbono.

Liou *et al*<sup>208</sup> publican un estudio llevado a cabo en EE.UU. sobre pacientes incluidos en el Registro de la Fundación para la FQ (CFFPR). En él exponen un modelo predictivo para estimar la supervivencia a cinco años que incluye como variables sexo, edad, FEV1, valor Z del peso ideal para la talla, presencia de diabetes, datos microbiológicos y número de exacerbaciones al año.

---

Se piensa que otros muchos factores pueden influir en la progresión de la enfermedad y del deterioro del paciente; entre estos están el poseer un genotipo de los considerados leves, el tratamiento agresivo, la intervención temprana, la administración de tobramicina y DNasa inhaladas y la administración de antiinflamatorios. Todos ellos tienen un efecto positivo enlenteciendo el deterioro general y mejorando los resultados globales y la función pulmonar. Por su parte, un nivel socioeconómico bajo que puede considerarse un factor de riesgo negativo.

Los principales factores que se han relacionado con el pronóstico a largo plazo de la FQ son:

### **1. Tratamiento antibiótico.**

Los tratamientos agresivos<sup>167</sup>, precoces<sup>209-211</sup> y llevados a cabo en centros o unidades especializados en FQ<sup>212, 213</sup> han sido asociados a mejor pronóstico. El tratamiento antibiótico erradicador agresivo tras el primer aislamiento de *Pseudomonas aeruginosa* en esputo, consigue evitar la colonización y frenar el deterioro de la función pulmonar<sup>167</sup>. El tratamiento antibiótico de mantenimiento en enfermos colonizados por *Pseudomonas aeruginosa* mejora la supervivencia<sup>214</sup>. La tobramicina en solución para nebulización, administrada en ciclos de 28 días alternos con ciclos de descanso durante seis meses en adolescentes, demostró beneficios a largo plazo en términos de mejora del peso y mejora de la función pulmonar<sup>170</sup>.

### **2. Estado físico.**

El ejercicio aeróbico tiene relación con la supervivencia a ocho años de forma que cuanto mayor es el ejercicio realizado mayor es la supervivencia. La capacidad para realizar un ejercicio aeróbico se ha relacionado más con el estado nutricional que con la función pulmonar, por otro lado la capacidad de resistencia anaeróbica parece ser similar a la de la población normal<sup>215</sup>. La

---

respuesta inmune celular secundaria a la realización de un ejercicio físico intenso en pacientes con FQ no difiere de la de los sujetos normales<sup>216</sup>.

### **3. Afectación pulmonar.**

El grado de afectación de la función pulmonar, y la velocidad de deterioro de la misma se correlacionan con la supervivencia a uno y dos años. Tanto el FEV1 como la FVC son los mejores parámetros para valorar la progresión de la enfermedad pulmonar, correlacionándose el deterioro del FEV1 con la mortalidad en distintos estudios<sup>204, 217</sup>. Es por ello que el FEV1 y la FVC deben recogerse periódicamente desde los cinco años de edad. El deterioro de la función pulmonar suele ser lento y progresivo, estimándose una pérdida de alrededor del 2% anual del FEV1 previsto<sup>217</sup>.

Hay diversos factores que influyen en la velocidad de deterioro. Así los pacientes colonizados por *Pseudomonas aeruginosa* disminuyen un 3,5% anual, frente a los no colonizados que lo hacen un 1,9%<sup>218, 219</sup>. Los pacientes diagnosticados por screening neonatal disminuyen su porcentaje de FEV1 previsto en un 1,2% anual, frente a los diagnosticados fuera del programa de despistaje que lo hacen en un 2,6%<sup>211</sup>, probablemente debido al tratamiento precoz que recibían los primeros.

### **4. Estado nutricional.**

El buen estado nutricional se ha relacionado con una mayor supervivencia. Diversos factores contribuyen a la malnutrición en la FQ, como la malabsorción intestinal, el gasto de energía incrementado, la ingesta energética inadecuada, la enfermedad hepática, la pérdida de sales biliares o la diabetes mellitus. En general, los pacientes suficientes pancreáticos tienen mejor pronóstico que los insuficientes<sup>115</sup>. Pero debido a la naturaleza progresiva de la lesión pancreática, los pacientes suficientes pancreáticos pueden desarrollar eventualmente insuficiencia pancreática<sup>220</sup>. Sin el tratamiento enzimático, la malabsorción de grasa y nitrógeno es severa, a pesar

---

de que el 40-50% de grasa podría absorberse sin tratamiento gracias a la acción de las lipasas lingual y gástrica<sup>221</sup>.

El grado de malabsorción grasa se considera marcador de la malabsorción intestinal general, puesto que la malabsorción de carbohidratos es mínima. El patrón de medida de la esteatorrea es la valoración de la excreción de grasa en tres días y su relación con la ingesta de grasa en el mismo periodo de tiempo, siendo normalmente menor del 7%. El método de rutina empleado es el test de Van de Kamer<sup>147, 222</sup>. Aunque el déficit de enzimas pancreáticos es el factor más importante, no es el único responsable de la malabsorción. El déficit de bicarbonato inactiva los enzimas, tanto endógenos como exógenos, y la precipitación de las sales biliares.

En los pacientes con FQ suele verse un desequilibrio energético negativo, debido a que no suelen alcanzarse las recomendaciones de ingesta calórica (120-150% de la cantidad diaria recomendada) y a que las pérdidas de energía están aumentadas debido a la malabsorción y a la inflamación crónicas, a la glucosuria en los diabéticos o a las pérdidas proteicas por las grandes cantidades de esputo. El gasto energético en reposo determina el 60-70% del gasto energético. El 10-25% es por actividad física y el 10% restante por la termogénesis inducida por la dieta. La función pulmonar disminuida provoca una mayor carga de trabajo para los músculos respiratorios, con un incremento del gasto de oxígeno al respirar, lo que origina que el gasto energético en reposo del paciente con FQ sea aproximadamente el doble que el de una persona sana<sup>223</sup>. Las exacerbaciones respiratorias agudas aumentan el gasto energético basal, volviendo a los valores previos tras el tratamiento antibiótico<sup>224</sup>. De esta forma se entiende que la afectación nutricional y pulmonar se interrelacionan entre sí a lo largo de la vida del paciente. Se ha descrito que los enfermos con genotipo F508del homocigoto presentan un gasto energético en reposo medio superior<sup>225</sup>, aunque posteriormente no ha sido confirmado. Sí se encontró una correlación positiva entre el aumento del gasto energético en reposo y la presencia de la mutación F508del en una población homogénea de lactantes con FQ sin afectación pulmonar ostensible<sup>226</sup>.

---

## **5. Grado de afectación hepática.**

La enfermedad hepática en la FQ origina graves problemas nutricionales relacionados con macronutrientes, vitaminas liposolubles y factores de la coagulación. En estudios prospectivos recientes se indica que la enfermedad hepática es una enfermedad relativamente frecuente y de aparición temprana en la FQ. Con una prevalencia de cirrosis de aproximadamente el 10%<sup>80</sup>. El ácido ursodeoxicólico se emplea para el tratamiento de la enfermedad bioquímica hepática y se ha demostrado que reduce los niveles de transaminasas, pero la mejoría del estado nutricional con este fármaco no se ha confirmado en un estudio controlado<sup>197</sup>.

## **6. Diabetes Mellitus.**

La “diabetes mellitus asociada a FQ” comparte características de la diabetes tipo 1 y 2, y se la considera como un tipo especial de diabetes<sup>88</sup>. La infección crónica, las reagudizaciones infecciosas, la malnutrición, la malabsorción, el tránsito intestinal enlentecido, la enfermedad hepática, el sobrecrecimiento bacteriano intestinal, el gasto energético de reposo incrementado o el propio déficit de glucagón influyen en la tolerancia a la glucosa.

## **7. Sexo.**

Es sabido que entre los enfermos con FQ en el momento del nacimiento existe una relación a favor del sexo masculino<sup>227</sup>. Aunque no se sabe la razón para esa diferencia de incidencia en relación al sexo, se piensa que podría deberse a diferencias en el momento de la concepción o a distintas tasas de aborto. Hay estudios contradictorios sobre la influencia del sexo en la supervivencia de los pacientes con FQ. Se piensa que el sexo femenino es un factor de riesgo de mala evolución en las pacientes con FQ. En un estudio realizado por Kerem *et al*<sup>204</sup> se objetivó una mayor mortalidad entre las mujeres, lo que podría estar relacionado en parte con un peor estado

---

nutricional. En este estudio, a una edad y un FEV1 determinados, el riesgo de muerte a dos años en las mujeres duplica al de los hombres.

## **8. Asistencia a Centros especializados.**

Se han descrito importantes variaciones internacionales en la supervivencia de los pacientes con FQ, y ha habido intentos para hacer asociaciones entre estas variaciones y los tratamientos recibidos en los distintos centros<sup>228</sup>. En la actualidad no hay estudios randomizados y controlados que demuestren las ventajas de que estos pacientes acudan a clínicas especializadas. Aunque se han documentado importantes diferencias en los recursos entre distintos centros<sup>211</sup>, hay factores de confusión como son los genotipos con prevalencia distinta según el área geográfica, diferentes climatologías o diferencias sociales, que harán difíciles estas comparaciones<sup>34</sup>.

## **9. Exposición al humo del tabaco.**

En cuanto a la exposición al humo del tabaco hay varios estudios en los que se encuentra una asociación entre ésta y la alteración en la función pulmonar<sup>229</sup>, pero igualmente pueden existir factores de confusión que influyan en esas relaciones. Un trabajo interesante es el que relaciona la exposición masiva al humo del tabaco con el deterioro de la situación clínica en pacientes homocigotos para la mutación F508del<sup>230</sup>, aunque el efecto adverso del humo no fue distinto del provocado en personas sanas.

## **10. Diagnóstico tardío de la enfermedad.**

El retraso en el diagnóstico de la enfermedad se ha relacionado con un peor pronóstico. La introducción de un programa de despistaje neonatal puede reducir la morbilidad en los dos primeros años de vida<sup>231</sup>, aunque en el diseño de estos estudios no existe el ciego por parte del investigador y esto puede influir en el tratamiento. El estudio del efecto a los siete años de vida del diagnóstico y tratamiento realizado en el primer año de vida (incluso antes de

---

que aparezcan los signos de enfermedad pulmonar) frente al diagnóstico y tratamiento tardíos entre parejas de hermanos, sugirió que el inicio temprano de los tratamientos produce mejoras objetivables al cabo de varios años en los hermanos pequeños<sup>210</sup>. Estudios sobre pronóstico a largo plazo en enfermos con FQ han demostrado la influencia del diagnóstico temprano a través del despistaje neonatal en la mejora de parámetros de función pulmonar y en la supervivencia<sup>211, 232</sup>.

### **11. Forma de presentación al diagnóstico.**

En cuanto a la forma de presentación de la enfermedad, se sabe que alrededor del 10% de los pacientes con FQ debutan con íleo meconial. Los recién nacidos que presentan íleo meconial tienen un peor pronóstico frente a los que no lo presentan. En un estudio americano llevado a cabo para comparar la evolución de recién nacidos diagnosticados por haber presentado íleo meconial y aquellos diagnosticados mediante despistaje neonatal se comprobó que aquellos que habían sufrido íleo meconial tenían peor estado nutricional a lo largo de su infancia, a pesar de haber sido diagnosticados en los primeros días de vida<sup>233</sup>.

En definitiva los factores pronósticos a largo plazo en FQ distan mucho de estar completamente definidos. La introducción de nuevas alternativas terapéuticas, como el TP en su momento, determina la posibilidad de alterar radicalmente el pronóstico de este grupo de pacientes.

# HIPÓTESIS





---

## 2. HIPÓTESIS DE TRABAJO

El objetivo del presente trabajo es determinar en qué medida los factores demográficos, nutricionales y de funcionalidad cardiorrespiratoria actúan como determinantes de la indicación de TP en pacientes con FQ evolucionada, así como su influencia en la mortalidad perioperatoria precoz y tardía, y la supervivencia a largo plazo.

Con objeto de realizar un análisis de los factores que condicionan la indicación del TP en FQ, el trabajo se enfoca hacia los siguientes objetivos:

1. Analizar los resultados obtenidos en nuestra población en el tratamiento y seguimiento de pacientes con FQ, tanto los sometidos a TP como los no trasplantados.
2. Confirmar la equiparación de nuestros resultados con el TP en pacientes de FQ con respecto a otras series de referencia.
3. Identificar y confirmar los factores de riesgo relacionados con la enfermedad que condicionan la supervivencia de los pacientes con FQ trasplantados y no trasplantados, y su grado de importancia.
4. Identificar y definir otros factores de riesgo que condicionan la supervivencia de los pacientes con FQ, trasplantados y no trasplantados, no considerados en la actualidad.
5. En caso de identificar nuevos factores de riesgo, tratar de definir si existe alguna medida que podríamos establecer para reducir dicho riesgo.

---

A la vista de lo expuesto en los capítulos previos, y en relación con las indicaciones del TP en FQ, podemos plantearnos las siguientes cuestiones:

1. En base a nuestra experiencia, **¿mejora el trasplante pulmonar la supervivencia de los pacientes con FQ evolucionada?**
2. **¿Confirma nuestra experiencia los factores de riesgo ya establecidos?**
3. Las indicaciones actuales para el trasplante de pulmón son: un valor de FEV1 < del 30%, hemoptisis masiva recidivante, deterioro rápido y progresivo de la función respiratoria y/o infecciones repetidas por gérmenes multirresistentes. **¿Existen otros factores pronósticos que puedan determinar la indicación de TP en la FQ?**
4. Las contraindicaciones actuales para el TP tanto en FQ como en otras patologías son: la disfunción importante y no corregible de otro órgano vital (no subsidiaria de trasplante combinado), la enfermedad neoplásica maligna no controlada, la infección por VIH, la hepatitis C con evidencia histológica de daño hepático establecido o la hepatitis B activa, **¿Podemos definir algún otro factor pronóstico que pueda considerarse contraindicación para el TP?**
5. **¿Podríamos establecer nuevos criterios de selección de casos para indicación de TP y/o mejorar los resultados a largo plazo corrigiendo algún factor pronóstico previo modificable?**

# **PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS**



---

### **3. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS.**

#### **3.1. SELECCIÓN DE LOS CASOS.**

Se han incluido como casos para nuestro estudio a todos los pacientes con FQ valorados por primera vez en los Servicios de Cirugía Torácica y de Neumología del Hospital Universitario La Fe de Valencia entre el 1 de enero de 1992 y el 31 de diciembre de 2002.

En el periodo definido fueron atendidos en consultas externas 105 casos diagnosticados de FQ. Dos casos fueron vistos únicamente en una primera visita, no volviendo a ningún control posterior, por lo que no han sido incluidos en nuestro estudio. Un caso recibió un trasplante combinado hepatopulmonar que, por sus características especiales, fue excluido para el estudio de seguimiento. Un caso que finalmente fue trasplantado en otro centro también fue excluido.

La población de nuestro estudio quedó definida por tanto en 101 pacientes, 49 finalmente trasplantados y 52 no trasplantados. Del total de pacientes, 37 fueron inicialmente remitidos para trasplante y 64 se remitieron para seguimiento de la enfermedad. Cincuenta y ocho pacientes fueron traspasados por llegar a edad adulta, desde el Hospital Infantil La Fe, donde se venía realizando el seguimiento desde su diagnóstico.

Todos los pacientes fueron diagnosticados de FQ por medio de<sup>121</sup>:

- Dos determinaciones del sudor patológicas (cloro >60 mmol/l o sodio >80 mmol/l) y mantenidas patológicas durante toda la vida del paciente.
- Conductividad positiva (> 90 mmol/L) y cristalización positiva (considerada positiva cuando se observan formas dendríticas).
- La presencia de sintomatología pulmonar o gastrointestinal típica.

- 
- Confirmación por estudio genético de las mutaciones más frecuentes.

Durante el tiempo que duró nuestro estudio, todos los pacientes mantuvieron los tratamientos habituales de base para su enfermedad.

Todos los pacientes, trasplantados o no, fueron seguidos en su evolución durante un periodo mínimo de 12 meses tras la fecha de cierre del estudio para poder calcular la supervivencia posterior, teniendo en todos los casos una expectativa de vida tras el trasplante de al menos un año. El seguimiento finalizó el 31 de diciembre de 2003, quedando establecido el censor a fecha 1 de enero de 2004.

### **3.2. DISEÑO DEL ESTUDIO.**

De la revisión de los archivos de los Servicios de Cirugía Torácica y de Neumología, se obtuvo una relación de todos los pacientes con FQ que realizaron su primera visita a cualquiera de los dos servicios en el intervalo de tiempo establecido para el estudio.

Los hallazgos clínicos, analíticos, así como los evolutivos de cada uno de los pacientes fueron revisados retrospectivamente a partir del historial clínico de cada uno de ellos procedente de los archivos de historias clínicas del hospital. Se revisaron datos de las hojas de evolución de las visitas a consultas externas, de la hoja quirúrgica en los casos de TP y de los periodos de estancia hospitalaria, tanto de los servicios de Cirugía Torácica y Neumología, como de cualquier otra Unidad del hospital.

Se utilizó una hoja de recogida de datos, con la intención de facilitar la introducción los mismos en un archivo informático para su posterior procesamiento estadístico, tal y como figura en el cuestionario que se adjunta (anexo 1). Se recogieron un total de 25 variables: dos **demográficas** (sexo y

---

edad al diagnóstico), cuatro **somatométricas** (Z del peso, Z de la talla, Z del IMC y %IBW), siete **clínico-funcionales** (clínica al diagnóstico, FEV1, FVC, saturación de oxígeno, valoración de Shwachman, valoración de Taussig, fracción de eyección de ventrículo derecho y fracción de eyección de ventrículo izquierdo), cinco variables de **laboratorio** (genotipo, microbiología, test de Van de Kamer, hemoglobina, albúmina) y siete **evolutivas** (tiempo en lista de TP, realización de trasplante, circulación extracorpórea durante el TP, supervivencia postrasplante, supervivencia al final del estudio, estatus final, situación al éxitus).

### 3.2.2. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

#### 3.2.2.1. VARIABLES DEMOGRAFICAS

- **Sexo:** Varón o hembra.
- **Edad:** Edad del paciente en la fecha que se efectuó el diagnóstico. Contabilizada de forma discreta en años enteros.

#### 3.2.2.2. VARIABLES SOMATOMETRICAS

Recogidas en cada caso al inicio del estudio, en la primera valoración realizada en el Hospital La Fe, y en la revisión más próxima al trasplante pulmonar.

- **Peso:** Medido con una báscula marca Seca<sup>®</sup> en fracciones de cien gramos.
- **Talla:** Medida en bipedestación; con el paciente colocado en posición erecta, con la parte superior de la espalda apoyada en la guía vertical del tallímetro, los tobillos juntos, las palmas de las manos hacia dentro y el borde inferior de la órbita en el mismo



---

plano horizontal del conducto auditivo externo. Se empleó un tallímetro marca Seca<sup>®</sup>, graduado en milímetros.

- **Índice de Masa Corporal:** Medido en kg/m<sup>2</sup>.

El cálculo de la puntuación zeta (Z) o "*standard deviation score*" del peso, talla e IMC se realizó según la fórmula:

$$Z = \frac{X - \bar{X}}{DE}$$

Donde X es la medida de la talla o el peso, a la que se

le resta la media, obtenida según las tablas de Hernández *et al*<sup>234</sup> para la población española, ajustada a la edad y el sexo, y se divide por la desviación estándar (DE), obtenida en las mismas tablas.

- **Porcentaje de Peso Ideal Corporal (%IBW):** Calculado en porcentaje, ajustándolo a la altura, la edad y el sexo de cada paciente. Se consideró un estado nutricional normal a los valores comprendidos entre 90-110% del peso ideal.

### 3.2.2.3. VARIABLES CLÍNICO-FUNCIONALES

En todos los pacientes se valoró la funcionalidad respiratoria. Recogimos para nuestro estudio estadístico las primeras pruebas respiratorias realizadas en el Hospital La Fe, y las últimas realizadas lo más cerca posible del trasplante. Las pruebas se realizaron siempre por el mismo equipo de enfermería especializada y con el mismo aparato (Collins/GS. Modular PFT. de Cybermedic. Warren E. Collins, Inc.). Fueron recogidos los valores más altos de entre tres o más maniobras realizadas por cada paciente en espiración forzada (según la normativa de la SEPAR)<sup>235</sup>.

- **FEV1:** Tomado como valor absoluto, en litros, y también como porcentaje de los valores teóricos predichos que le corresponderían de acuerdo con su edad, sexo, peso, talla y raza.

- 
- **FVC:** Tomada como valor absoluto, en litros, y también como porcentaje de los valores teóricos predichos que le corresponderían de acuerdo con su edad, sexo, peso, talla y raza.
  - **Saturación de oxígeno:** Medido como porcentaje, por pulsioximetría en reposo antes de la realización de la espirometría.
  - **Valoración de Shwachman:** Medido como puntuación al inicio del estudio. Se tuvo en cuenta la puntuación obtenida en situación estable, sin presentar exacerbaciones infecciosas respiratorias.
  - **Valoración de Taussig:** Medida como puntuación total al inicio del estudio. Se tuvo en cuenta la puntuación obtenida en situación estable, sin presentar exacerbaciones infecciosas respiratorias.
  - **Fracciones de Eyección Ventricular:** Cuantificadas como porcentaje mediante ventriculografía isotópica. En los pacientes no incluidos en lista de TP no fueron estudiadas las fracciones de eyección, al no ser relevantes para nuestro estudio.

#### 3.2.2.4. VARIABLES DE LABORATORIO

- **Genotipo:** Se realizó estudio genético en todos los pacientes. El análisis se centró en las mutaciones más frecuentes observadas en el área geográfica. Debido a la heterogeneidad genética de la población, el número de pacientes con idéntico genotipo es relativamente pequeño, y por esta razón clasificamos a nuestros pacientes en seis grupos según el genotipo: F508del homocigoto, F508del heterocigoto, G542X homocigoto, G542X heterocigoto, F508del/G542X y en el grupo restante se recogieron otros genotipos con mutaciones conocidas o desconocidas. Se escogieron las mutaciones citadas tanto por razones de prevalencia (sólo estas dos mutaciones suponen un 61,8% de todas las mutaciones observadas

---

en la población española) (Tabla 4), como por su mecanismo de acción o efecto sobre en gen CFTR.

- **Microbiología:** En todos los pacientes se registró su estado microbiológico, tanto en la primera valoración como antes del trasplante. Para el estudio se recogió el estado de colonización por los gérmenes más prevalentes: *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* y hongos (*Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans*). No se pudo analizar la colonización por bacterias multirresistentes como *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia* o *Alcaligenes xylosoxydans*, debido a que en los primeros años del estudio no era habitual el aislamiento de estos gérmenes.
- **Test de Van de Kamer:** Valorado como normal, esteatorrea moderada o esteatorrea severa. La valoración se realizó en todos los casos manteniendo el tratamiento habitual con suplementos de enzimas pancreáticos (salvo en los casos en que no los precisaban).
- **Hemoglobina:** Registrada como la concentración de hemoglobina en sangre, medida en gramos por decilitro. Se recogió al inicio del estudio.
- **Albúmina:** Registrada como la concentración de albúmina en suero, medida en gramos por decilitro, recogida al inicio del estudio.

### 3.2.2.5. VARIABLES EVOLUTIVAS

- **Tiempo en lista de TP:** Tiempo transcurrido entre la fecha de inclusión en lista y la fecha de trasplante, medido en días.
- **Realización de trasplante:** Según si fue o no trasplantado.

- 
- **Necesidad de circulación extracorpórea durante el TP:** Según si precisó o no soporte de circulación extracorpórea durante el TP
  - **Supervivencia postrasplante:** Días transcurridos desde la fecha de trasplante hasta la fecha de muerte o de final del estudio.
  - **Supervivencia al final del estudio:** Días transcurridos desde la fecha de inclusión hasta la fecha de salida del estudio o fecha de muerte. Para nuestro estudio, se consideró como fecha de inclusión el día en que se realizó la primera visita a los Servicios de Cirugía Torácica o de Neumología.
  - **Estatus final:** Considerado como vivo o éxitus en la fecha final del estudio.
  - **Situación al éxitus:** Considerada como muerte en lista de espera, muerte por la enfermedad o muerte postrasplantado.

---

### **3.3. TÉCNICA DE TRASPLANTE EMPLEADA.**

En todos los casos de nuestra serie se realizó el trasplante bipulmonar secuencial, procedimiento obligado en los casos de enfermedad respiratoria séptica, realizando una estimación de la disfunción cardíaca secundaria a la afectación pulmonar por medio de ecografía y ventriculografía isotópica. Sólo en aquellos casos que plantearon dudas por valores discordantes o presencia de hipertensión pulmonar severa, se realizó un cateterismo cardíaco. En todos los casos se valoró la potencial reversibilidad y adecuada función miocárdica, con fracciones de eyección ventriculares en cifras no inferiores al 50% de lo esperado.

Ninguno de los casos incluidos en nuestro estudio presentaba previo al TP disfunción de otro órgano vital. La aceptación de los pacientes para TP se realizó en base a los criterios internacionalmente establecidos<sup>9</sup>.

La selección del donante pulmonar para cada caso cumplió criterios de compatibilidad isogrupo sanguíneo y de adecuación de tamaño al volumen de la cavidad torácica de cada uno de nuestros pacientes. Los criterios para aceptación del donante en cada caso fueron los internacionalmente aceptados<sup>236-239</sup>: Gasometría arterial, con fracción inspirada de 100% de oxígeno y presión espiratoria forzada final de 5 mmHg, con resultado de presión parcial de oxígeno superior a 300 mmHg. Todo ello en ausencia de signos de infección, enfermedad sistémica concomitante ni alteración pulmonar radiológica ni en la inspección directa. La preservación pulmonar se realizó anticoagulando al donante con heparina y perfundiendo directamente por la arteria pulmonar con solución fría (4°C) de Euro-Collins modificado a dosis de 60 cc/kg de peso, previa perfusión de 500 mcg de prostaglandina E1 en un gotero de 50 cc de dextrosa al 5%. Simultáneamente se enfriaron localmente los pulmones con suero fisiológico a 4°C.

---

Una vez extraído el pulmón, el transporte se realizó manteniéndolo refrigerado, procediendo a su implante inmediato dentro del plazo máximo de ocho horas y siguiendo la técnica de trasplante bipulmonar secuencial originalmente descrita por Patterson<sup>189</sup>. Previa a la reperfusión de cada uno de los pulmones a implantar, se inyectaron al receptor sendos bolos intravenosos de 500 mg de metilprednisolona. En aquellos casos en que la función cardíaca era límite o si apareció edema de reperfusión tras el primer implante pulmonar, fue preciso el empleo de circulación extracorpórea de asistencia hasta finalizar la cirugía, retirándola previo al cierre en la totalidad de los casos.

Tras el TP el paciente pasó a una unidad de reanimación postquirúrgica para su monitorización y vigilancia intensiva.

---

### **3.4. PROCESAMIENTO DE LA INFORMACIÓN.**

Para facilitar el análisis de los datos y aplicar el método estadístico que posteriormente se refiere, la información recogida fue introducida y procesada en un ordenador PC Intel® Pentium® 4 con S.O. Windows XP, mediante el programa de base de datos Access® 2002 de Microsoft®. Para el cálculo estadístico se utilizó el programa SPSS® 11.5.

### **3.5. ANALISIS ESTADÍSTICO**

El análisis estadístico comprendió una primera parte descriptiva y posteriormente una parte comparativa o inferencial.

#### **3. 5. 1. ESTADISTICA DESCRIPTIVA.**

Con la información obtenida de la base de datos, realizamos inicialmente un análisis estadístico descriptivo, incluyendo el cálculo de diferentes medidas de distribución (media, mediana, rango, desviación estándar, distribución de frecuencias,...), así como una estimación de la función de supervivencia para cada uno de los tiempos de observación siguiendo el método de Kaplan-Meier<sup>240</sup>. Este método es el adecuado cuando queremos examinar la distribución de tiempos entre sucesos, cuando el segundo suceso no ha ocurrido necesariamente.

#### **3. 5. 2. ESTADÍSTICA COMPARATIVA.**

Siguiendo igualmente el método de Kaplan-Meier, realizamos un análisis univariante obteniendo una serie de curvas de supervivencia para los distintos valores de cada variable que pudiera ser un factor pronóstico considerada individualmente.

---

Las curvas de supervivencia obtenidas de esta manera fueron procesadas, estudiando las relaciones de cada factor con la supervivencia, utilizando los test de Mantel-Cox<sup>241</sup>, Breslow<sup>242</sup> y Tarone-Ware<sup>243</sup>. Las diferencias entre dichas pruebas radican fundamentalmente en las ponderaciones asignadas en la construcción del estadístico correspondiente y por tanto en la mayor o menor potencia al rechazar la hipótesis nula. El test de Mantel-Cox es el más potente en muestras con pacientes censados y no censados y asigna pesos iguales a las observaciones a lo largo de toda la curva de supervivencia. El test de Breslow por su parte da más peso a las observaciones iniciales que a las finales y por tanto detecta con mayor probabilidad las diferencias existentes al principio de la curva. El test de Tarone-Ware se recomienda cuando las funciones de supervivencia se cruzan o la proporción de pacientes censados es demasiado elevada. La aplicación simultánea de los tres test citados nos asegura el estudio del principio, zona intermedia y cola derecha de las curvas de supervivencia.

Con la aplicación de dichas pruebas determinamos qué variables presentaban una significación estadística en relación con la supervivencia. Los datos fueron considerados estadísticamente significativos cuando el valor de  $p$  no excedía de 0,05 ( $p < 0,05$ ).

Las variables de nuestra serie que resultaron significativas en el análisis univariante anteriormente descrito, así como aquellas que aunque no mostraran una significación estadística consideramos de interés por haberla presentado en otros estudios, fueron posteriormente empleadas en un análisis multivariante realizado con el método de regresión del riesgo proporcional múltiple para datos de supervivencia desarrollado por Cox<sup>244</sup>. Dicho análisis se aplicó paso a paso, mediante el método Forward para la selección de variables, y fue definido para seleccionar cada variable cuando el valor  $p$  asociado al estadístico de Wald no excediera de 0,05, eliminándola cuando el valor de  $p$  superara el valor crítico prefijado (0,1).

Con dicho análisis, estudiamos las relaciones entre los conjuntos de variables con el fin de resumir la información procedente del estudio previo,



---

tratando de simplificar la estructura compleja de la información, para así clasificar y agrupar individuos y/o variables. De esta manera, identificaríamos grupos homogéneos de pacientes respecto a los distintos factores lo que finalmente nos permitiría estimar qué factores condicionan el pronóstico en nuestro grupo de pacientes.

---

**ANEXO 1:**

**CUESTIONARIO PARA LA RECOGIDA DE DATOS**

1.- Número de orden: .....

2.- Número de Historia: .....

3.- Nombre: .....

4.- Sexo:

1.- Masculino

2.- Femenino

5.- Edad al diagnóstico: .....años

**VALORACIÓN EN LA  
PRIMERA VISITA:**

**VALORACIÓN  
PRETRASPLANTE**

6.- Peso Z: .....

6.- Peso Z: .....

7.- Talla Z: .....

7.- Talla Z: .....

8.- I.M.C. Z: .....

8.- I.M.C. Z: .....

9.-%I.B.W.:.....

9.- %I.B.W.:.....

10.- FEV1%:.....

10.- FEV1%: .....

11.- FVC%: .....

11.- FVC%: .....

12.- Saturación de O2: .....

12.- Saturación de O2: .....

---

13.- Clínica al diagnóstico:

1. Antecedentes Familiares
2. Íleo meconial
3. Digestiva
4. Respiratoria
5. Digestiva y respiratoria
6. Otras (deshidratación)

14.- Shwachman: .....

15.- Taussig: .....

16.- Fracción de eyección: Ventrículo Derecho: .....

Ventrículo Izquierdo: .....

17.- Genotipo:

1. F508del homocigoto
2. F508del heterocigoto
3. G542X homocigoto
4. G542X heterocigoto
5. F508del / G542X
6. Otro homocigoto, otro heterocigoto o desconocida.

18.- Microbiología:

1. *Pseudomonas aeruginosa*.
2. *Staphylococcus aureus*.
3. *Burkholderia cepacia*.
4. *Haemophilus influenzae*.
5. *Aspergillus fumigatus*.

---

19.- Van de Kamer:

1. < 10 gr.
2. 10-20 gr.
3. >20 gr.

20.- Hemoglobina: .....

21.- Albúmina: .....

22.- Fecha de Inclusión en el estudio: ...../...../.....

23.- Fecha de inclusión en lista de TP: ...../...../.....

24.- Trasplante:

- 1.- Si
- 2.- No

25.- Fecha de trasplante: ...../...../.....

26.- Fecha de muerte: ...../...../.....

27.- Estatus final: .....

28.- Situación al éxitus: .....

29.- Circulación extracorpórea:

1. Si
2. No



# RESULTADOS



---

## 4. RESULTADOS

### 4.1. REVISIÓN DE LOS DATOS: ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.

Los resultados del estudio estadístico se refieren al total de los 101 pacientes incluidos en el estudio diagnosticados de FQ y controlados en el Servicio de Cirugía torácica y Neumología del Hospital Universitario La Fe.

#### 4.1.1. DATOS DEMOGRÁFICOS

La distribución por sexos en nuestra serie mostró un discreto predominio del sexo masculino, con 57 hombres (56,4%) frente a 44 mujeres (43,6%), siendo el cociente hombres/mujeres de 1,3/1.

La edad media de diagnóstico de la FQ en nuestra población fue de 4,7 años con una desviación típica de 5,5 y un rango de 0,1 a 33 años (figura 3).

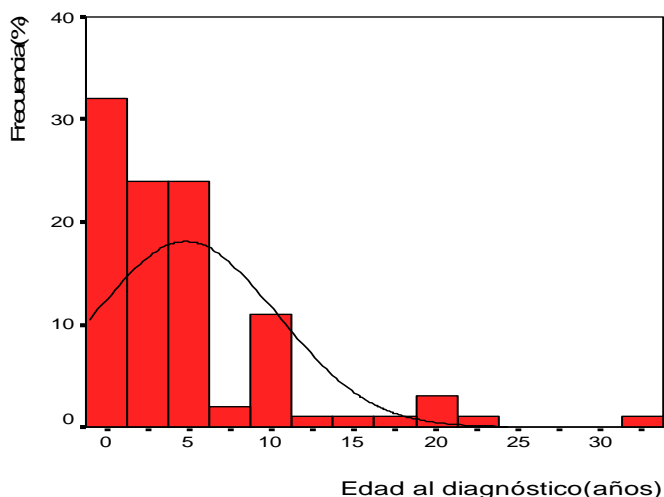


Figura 3: Edad al diagnóstico y curva de distribución normal correspondiente a nuestra población.



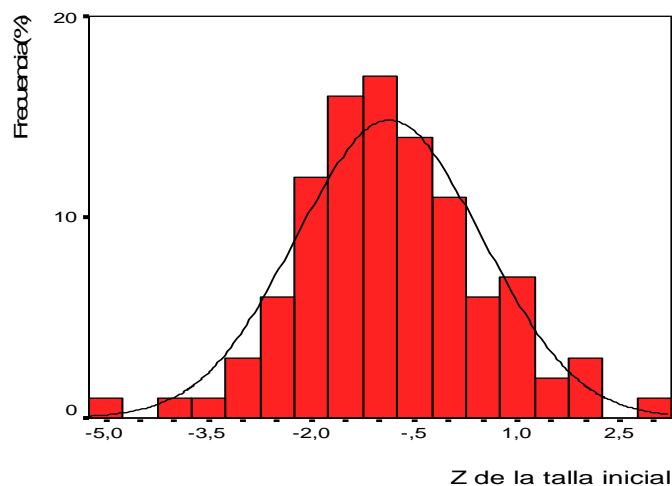


Figura 4: Histograma de frecuencias con la curva de distribución normal de la Z de la talla inicial.

#### 4.1.2. DATOS SOMATOMÉTRICOS.

El valor medio de la puntuación Z para el peso de todos los pacientes en la primera visita realizada fue de -0,90 (con un rango de -3 a 2,39). El valor medio de la puntuación Z para la talla de todos los pacientes en la primera visita realizada fue de  $-0,87 \pm 1,35$  (rango de -5,2 a 2,76) (figura 4). Igualmente, la puntuación Z del IMC mostró un valor medio negativo de  $-0,87 \pm 0,96$  (rango de -2,9 a 2,62) (figura 5). Por su parte, el valor medio del porcentaje de IBW fue del 90% (rango 65-130).

En la valoración previa al trasplante, la media para la puntuación Z del peso fue de -1,6 (rango -3,8 a 3,4); la puntuación Z de la talla media fue de -1,29 (rango -4,07 a 2,37), y la Z del IMC mostró un nivel de -1,28 (rango -3,45 a 2,52). El IBW medio fue de 86,7 % (rango 65,5 a 122).

Estos datos indican que gran parte de los pacientes de nuestra serie ya en la primera valoración presentaron un grado de malnutrición importante; es más, en aquellos que precisaron TP, el estado nutricional empeoró hasta el momento de realizarlo.

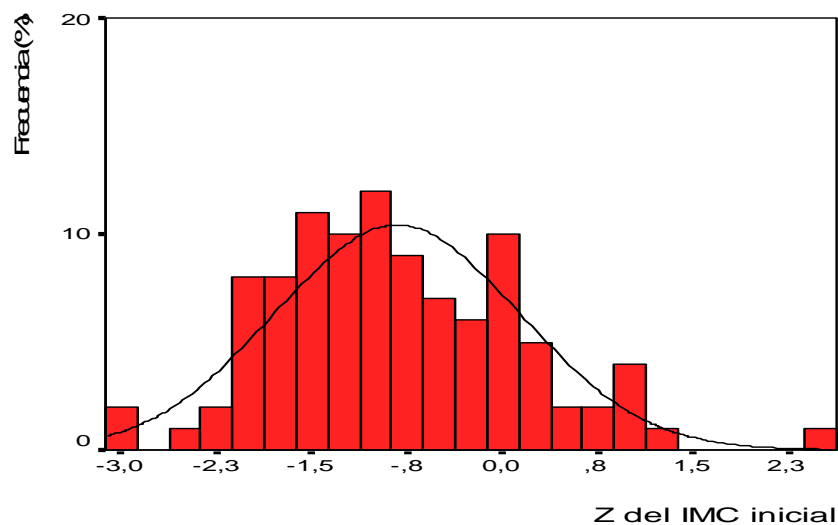


Figura 5: Histograma de frecuencias con curva de distribución normal de la Z del IMC inicial.

#### 4.1.3. DATOS CLÍNICOS Y FUNCIONALES.

La forma clínica en el momento del diagnóstico fue exclusivamente digestiva en un 25,7% y exclusivamente respiratoria en un 22,8%, apareciendo clínica simultánea en el 32,7% de los casos. Un 7,9% debutó como íleo meconial. El resto (9,9%) de los pacientes fueron diagnosticados por antecedentes familiares.

En la valoración inicial, el valor medio del porcentaje de FEV1 predicho fue del 52% (17-112%). En cuanto al porcentaje de la FVC predicha la media fue de 62% (17-108%). Estos valores indican la presencia en general de afectación respiratoria importante en una gran mayoría de pacientes en nuestra serie.

La saturación de oxígeno media en la primera valoración fue de 92,7%, con un rango de 56% a 100%.

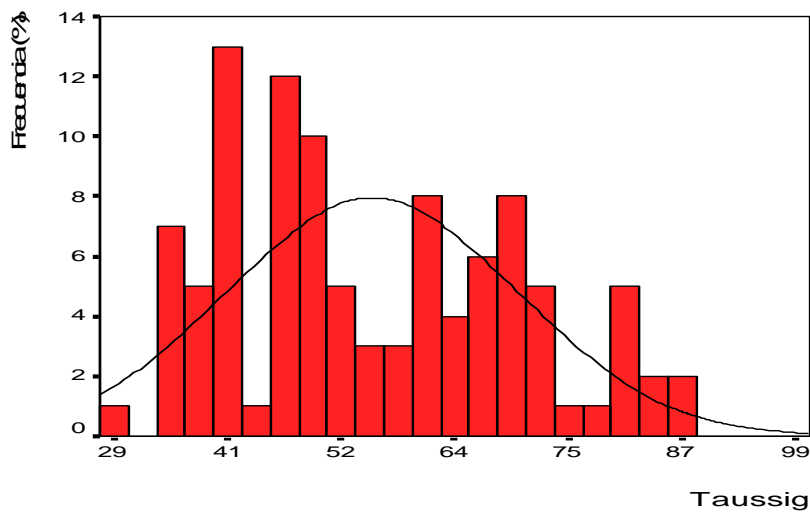


Figura 6: Histograma y curva de distribución normal para los valores de la puntuación de Taussig.

La valoración media del grado de enfermedad según la puntuación de Shwachman en la muestra estudiada fue de 53,2 (rango 20 - 100). Por su parte, la valoración media pronóstico según la puntuación de Taussig fue de 55,3 puntos, con un rango de 30 a 87, lo que identifica a nuestra población como de alto riesgo con un mal pronóstico de supervivencia (figura 6).

La fracción de eyección media de ventrículo derecho fue de 36% con una desviación típica de 6,8 (rango de 25 a 60%). La fracción de eyección media de ventrículo izquierdo fue de 56% con una desviación típica de 7,9 y un rango de 40 a 76%. Estos valores muestran la sobrecarga del ventrículo derecho secundaria a la afectación respiratoria crónica.

El valor medio del porcentaje de FEV1 predicho en la valoración previa al trasplante fue de  $53,09 \pm 25,7\%$ . La mediana del FEV1 fue de 43%. En cuanto al porcentaje de la FVC predicha la media fue de  $63,13 \pm 23\%$  y la mediana de 61%.

---

#### 4.1.4. DATOS DE LABORATORIO

El genotipo más frecuente en nuestra muestra fue F508del heterocigoto (32,7%), seguido de F508del homocigoto (24,8%), el resto de genotipos aparecieron en unos porcentajes menores del 7% (figura 7). Las mutaciones F508del y G542X combinadas, en homocigosis o heterocigosis aparecieron en el 70,4% de los genotipos.

El 79,2% de los pacientes se encontraba colonizado por *Pseudomonas aeruginosa* en la primera valoración. En el cultivo de esputo se detectó además *Staphylococcus aureus* en el 19,8% de los pacientes y hongos en el 18,8%.

Detectamos 93 pacientes (92,1%) con esteatorrea leve-moderada, presentando tan solo el 7,9% esteatorrea grave a pesar de estar recibiendo el tratamiento sustitutivo.

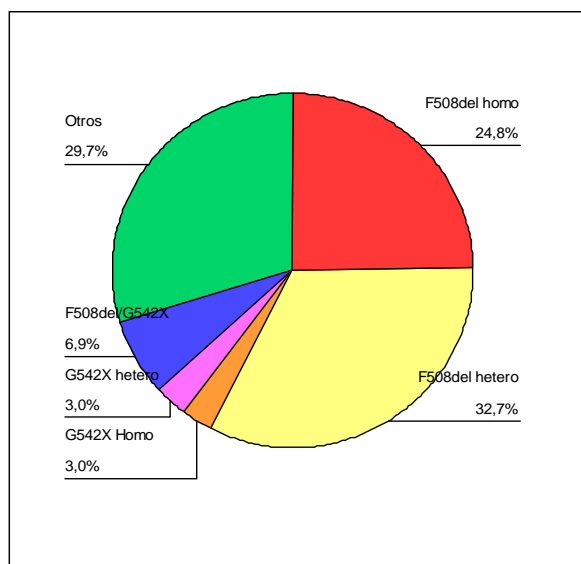


Figura 7: Distribución por grupos según genotipo.

---

La hemoglobina media de los pacientes de nuestra muestra fue de 13,3 gr/dl con un rango de 9,2 a 16,2. La concentración media de albúmina antes del trasplante fue de 3,4 mg/dl.

---

#### 4.1.5. DATOS EVOLUTIVOS.

Al finalizar nuestro estudio de seguimiento, el 1 de enero de 2004, seguían con vida 79 pacientes (79,7%). Del total de la serie, 22 pacientes habían fallecido; catorce fallecieron habiendo sido trasplantados, seis fallecieron en espera de un TP y dos pacientes fallecieron por causas atribuibles a su enfermedad sin haber sido considerados para trasplante.

La estimación de supervivencia global calculada para nuestra población completa de pacientes con FQ fue de  $81,67 \pm 3,9\%$  a los cinco años y de  $74,7 \pm 4,9\%$  a los diez años. El tiempo medio de supervivencia fue de  $9,39 \pm 0,45$  años con intervalo de confianza para el 95% de 8,5 a 10,27 años (figura 8).

Del total de nuestra serie fueron trasplantados 49 pacientes, lo que supone el 48,5% de la muestra, permaneciendo en espera de trasplante una

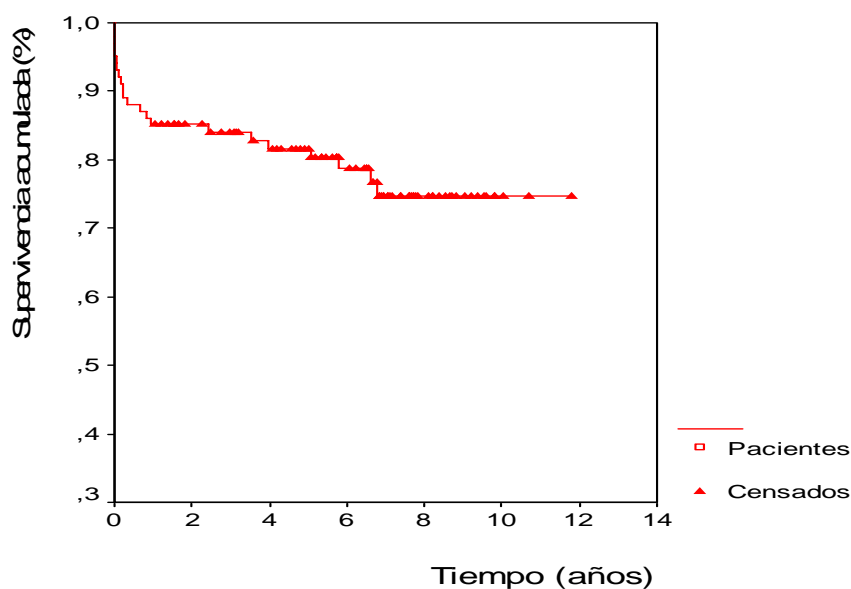


Figura 8: Curva de supervivencia global para nuestra población de pacientes con FQ, según el método de Kaplan-Meier.

---

media de 158 días. La edad media de este grupo fue de 19,2 años (rango de 9 a 34 años).

En 21 de los 49 pacientes trasplantados (42,8%) fue necesario el empleo de circulación extracorpórea durante la cirugía de trasplante. Esta cifra elevada, con respecto a la indicación de TP por otras enfermedades, resulta representativa de la afectación cardiaca concurrente en este grupo de pacientes.

El porcentaje estimado de supervivencia calculado para los pacientes trasplantados fue de  $71,04 \pm 6,9\%$  a los cinco años y de  $65,9 \pm 8\%$  a los 10 años. El tiempo medio de supervivencia en este grupo fue de  $7,87 \pm 0,65$  años (intervalo de confianza para el 95%: de 6,6 a 9,15 años). La representación gráfica de la curva de supervivencia tras el trasplante se muestra en la figura 9.

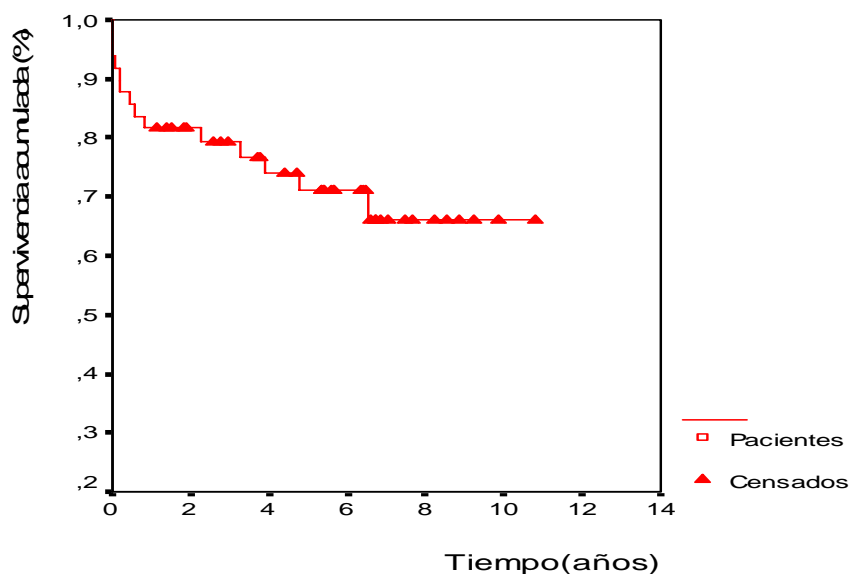


Figura 9: Curva de supervivencia para nuestra población de pacientes trasplantados de pulmón por FQ, según el método de Kaplan-Meier.

---

## **4.2. ANÁLISIS DE LOS DATOS: ESTADÍSTICA COMPARATIVA.**

### **4.2.1. ANÁLISIS UNIVARIANTE.**

#### **4.2.1.1. DATOS DEMOGRÁFICOS.**

En nuestra serie de pacientes la supervivencia global se mostró discretamente superior en hombres ( $83,2\pm 5,1\%$ ) frente a las mujeres ( $79,5\pm 6\%$ ), aunque estas diferencias carecieron de significación ( $p=0,46$ ).

Las curvas de supervivencia por edad al diagnóstico mostraron una divergencia con el paso del tiempo, presentando una mayor mortalidad aunque no significativa ( $p=0,07$ ) en los pacientes diagnosticados por encima de los cinco años de edad. Sin embargo, cuando situamos el punto de corte a los cuatro años, las diferencias encontradas en éste mismo sentido sí que mostraron significación estadística ( $p=0,01$ ) (figura 10).

Al repetir el mismo análisis pero estratificando en función de si los pacientes fueron o no trasplantados, observamos una mejor supervivencia significativa ( $p<0,05$ ) entre los trasplantados diagnosticados por debajo de los cuatro años ( $80,7\%$  frente a  $60,8\%$ ); igualmente entre los no trasplantados la supervivencia fue significativamente mejor entre los diagnosticados más tempranamente ( $93,3\%$  frente a  $72,7\%$ ). Estos datos orientan a un mejor pronóstico en función de la precocidad del diagnóstico.

#### **4.2.1.2. DATOS SOMATOMÉTRICOS.**

Cuando comparamos la supervivencia en función de la Z del peso en la valoración inicial tomando como punto de corte  $-1$ , observamos que los pacientes mejor nutridos tienen mejor pronóstico que los más desnutridos con diferencias significativas ( $p=0,008$ ) (figura 11). Ocurre lo mismo al estudiar la



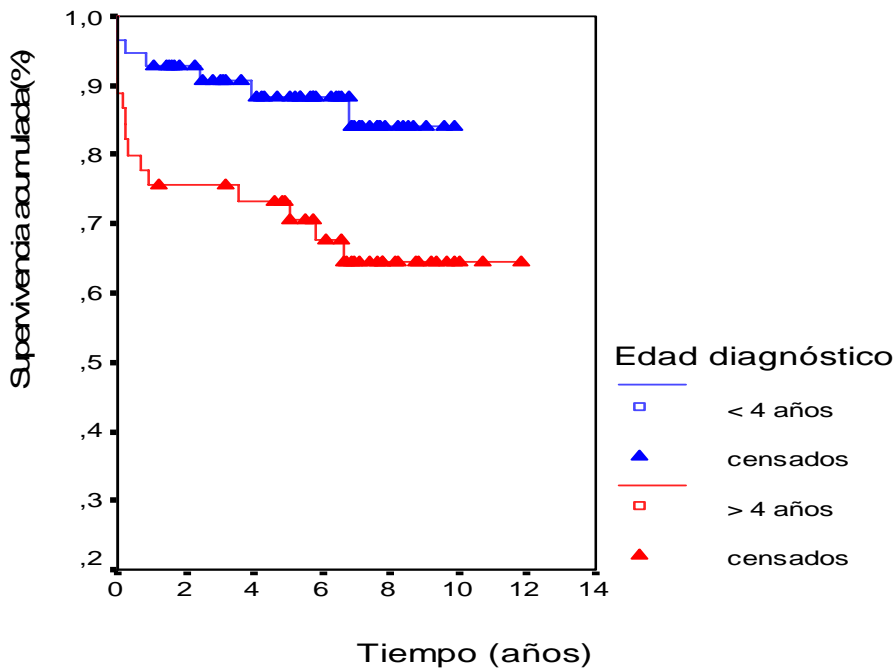


Figura 10: Curvas de supervivencia según grupos de edad al diagnóstico en nuestra población, según el método de Kaplan-Meier ( $p=0,01$ ).

Z de la talla ( $p=0,003$ ), con mejor supervivencia para aquellos cuya talla se encontraba más cercana a la media (figura 12).

Al estudiar la supervivencia en función de la Z del IMC, encontramos que los pacientes con valores que se separaban menos de la media presentaban una supervivencia significativamente superior ( $p=0,003$ ) (figura 13). Al estratificar en dos grupos, trasplantados y no trasplantados, obtuvimos los mismos resultados, con un mejor pronóstico significativo para el grupo de los trasplantados con mejor IMC (83,3% frente a 64,5%). También entre los no trasplantados la supervivencia fue significativamente superior en aquellos con mejor IMC (93,3% frente a 71,4%) ( $p<0,05$ ).

Cuando comparamos la supervivencia según el estado nutricional medido como porcentaje del IBW, observamos que para los pacientes con IBW inferior a 75% (malnutrición grave) la supervivencia era significativamente menor ( $p=0,01$ ) que para el resto de pacientes (50% frente a 80,6%). Al

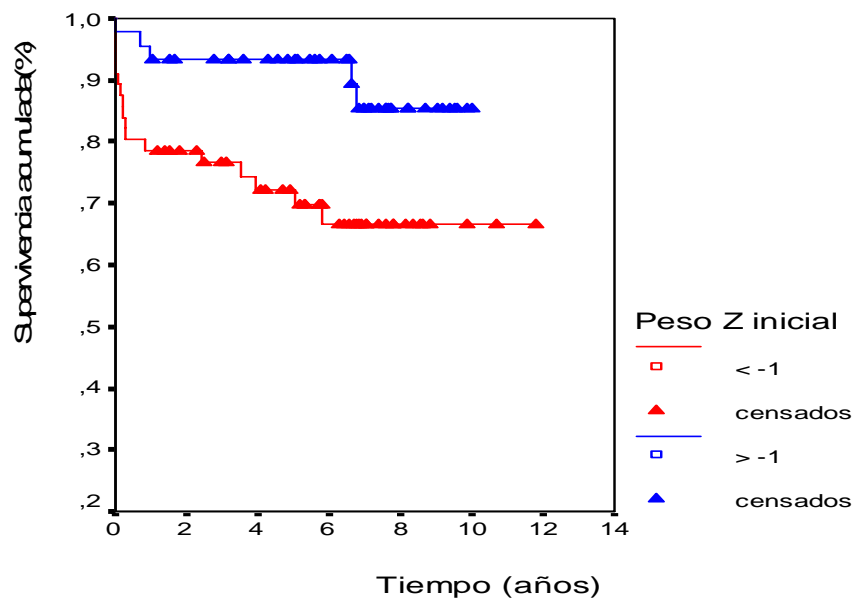


Figura 11: Curvas de supervivencia en función de la Z del peso inicial, según el método de Kaplan-Meier ( $p=0,008$ ).

realizar el punto de corte de IBW en 80% (malnutrición moderada) se mantienen las diferencias significativas (65% frente a 81,4%), y lo mismo ocurre si establecemos el punto de corte en 85% (malnutrición leve), con un 65,6% frente a 84% ( $p=0,02$ ) (figura 14). En cambio, al situar el punto de corte en 90%, equivalente a malnutrición incipiente, no apreciamos diferencias significativas en cuanto a la supervivencia ( $p=0,07$ ).

#### 4.2.1.3. DATOS CLÍNICOS Y FUNCIONALES.

En el estudio de supervivencia según la forma de presentación de la enfermedad observamos que el pronóstico para aquellos que debutaron con clínica exclusivamente digestiva es mejor que el de los que debutaron con clínica respiratoria (92% frente a 71,9%). En los pacientes diagnosticados en etapa neonatal comprobamos que aquellos que debutaron como íleo meconial presentan un peor pronóstico de supervivencia que los diagnosticados por antecedentes familiares (figura 20). En cualquier caso, las diferencias observadas no fueron estadísticamente significativas ( $p=0,11$ ).

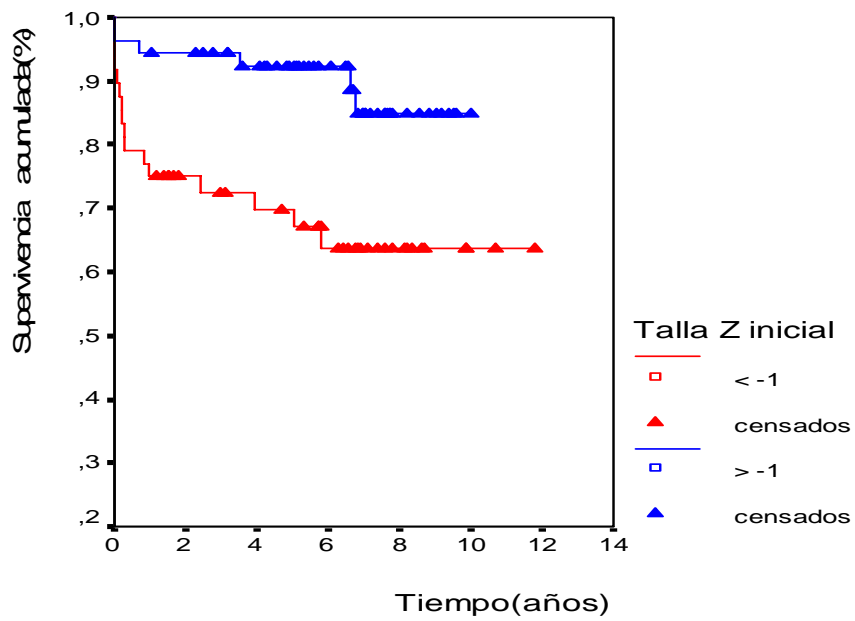


Figura 12: Curvas de supervivencia en función de la Z de la talla inicial, según el método de Kaplan-Meier ( $p=0,003$ ).

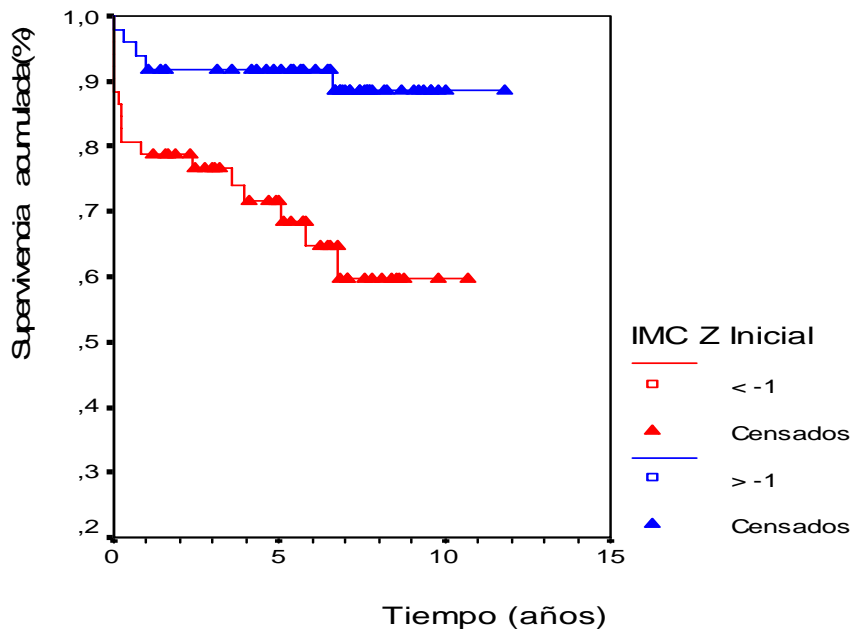


Figura 13: Curvas de supervivencia en función de la Z del IMC inicial, según el método de Kaplan-Meier ( $p=0,003$ ).

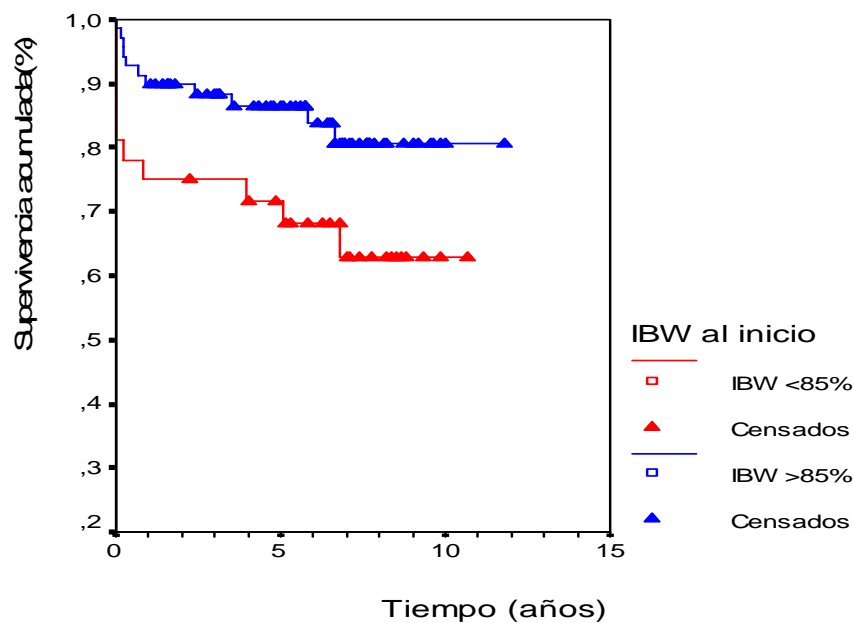


Figura 14: Curvas de supervivencia en función del %IBW inicial, según el método de Kaplan-Meier ( $p=0,02$ ).

La alteración de función respiratoria medida como deterioro en el porcentaje de FEV1 condicionó una peor supervivencia (figura 15). Cuando analizamos dichas diferencias estratificando la serie tomando como punto de corte del FEV1 el 30%, confirmamos una peor supervivencia entre los pacientes con menor FEV1 (81,8% frente a 66,6%), aunque las diferencias no fueron significativas ( $p=0,10$ ). Sin embargo, dichas diferencias comenzaron a mostrar significación por encima del 30%, incrementándose a medida que ampliábamos el punto de corte ( $p=0,02$  al 31%;  $p=0,03$  al 35%;  $p=0,006$  al 37%;  $p=0,009$  al 40%). Esto nos establece como punto de corte para la indicación de TP el 30% del FEV1.

Por su parte, si consideramos el deterioro de la FVC con un punto de corte en 50% observamos diferencias estadísticamente significativas ( $p<0,05$ ) en las curvas de supervivencia global entre los dos grupos, con peor pronóstico para el grupo con menor FVC (89,8% y 61,9% respectivamente) (figura 16).

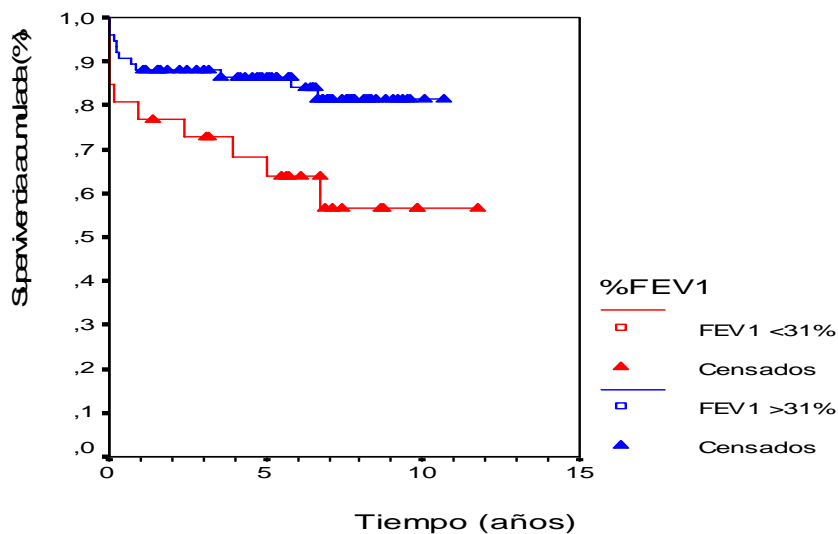


Figura 15: Curvas de supervivencia en función del %FEV1 inicial, según el método de Kaplan-Meier ( $p=0,02$ ).

Aunque al analizar la supervivencia global en función de la saturación de oxígeno obtenida en la primera medición observamos que era mejor en aquellos que presentaban saturaciones mayores de 95% (83,35 frente a 75,3%), estas diferencias carecieron de significación estadística ( $p=0,5$ ).

La supervivencia global de los pacientes con FQ en función de la puntuación pronóstico de Taussig calculada en el momento de la primera valoración mostró diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,003$ ), presentando los pacientes con puntuaciones inferiores a 50 una supervivencia a 5 años de 69,32% frente al resto en que la supervivencia era de 92,59% (figura 17). Al realizar el mismo estudio de supervivencia estratificando los pacientes en dos grupos (trasplantados y no trasplantados) confirmamos que se mantienen las diferencias y la significación estadística con una  $p=0,004$ . Entre los pacientes con puntuación menor de 50 que no fueron trasplantados, la supervivencia fue nula. La supervivencia de aquellos pacientes con Taussig menor de 50 que fueron trasplantados fue del 85,71% a dos años y del 83,12%

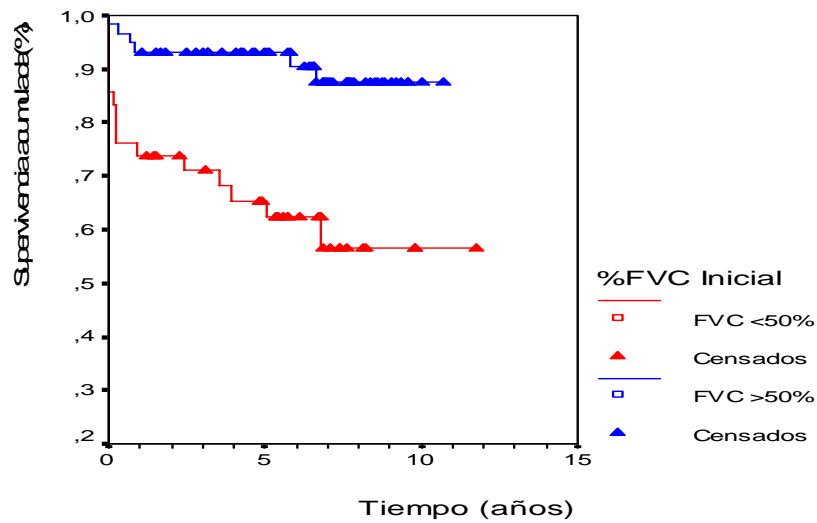


Figura 16: Curvas de supervivencia en función del %FVC inicial, según el método de Kaplan-Meier ( $p=0,004$ ).

a cinco años. En definitiva, la supervivencia a cinco años de los pacientes con Taussig menor de 50 mejoró con el TP de 0% a 77,58%.

Por su parte el grado de enfermedad medido por la puntuación de Shwachman en la primera valoración no condicionó una mejor supervivencia global ( $p=0,6$ ) (figura 18).

Tanto la fracción de eyección de ventrículo derecho como la del ventrículo izquierdo no determinaron diferencias en la supervivencia tras el trasplante. Tomando como puntos de corte la media y una desviación estandar por arriba y por debajo de la media para ambos ventrículos, seguimos sin observar diferencias significativas( $p=0,2$ ).

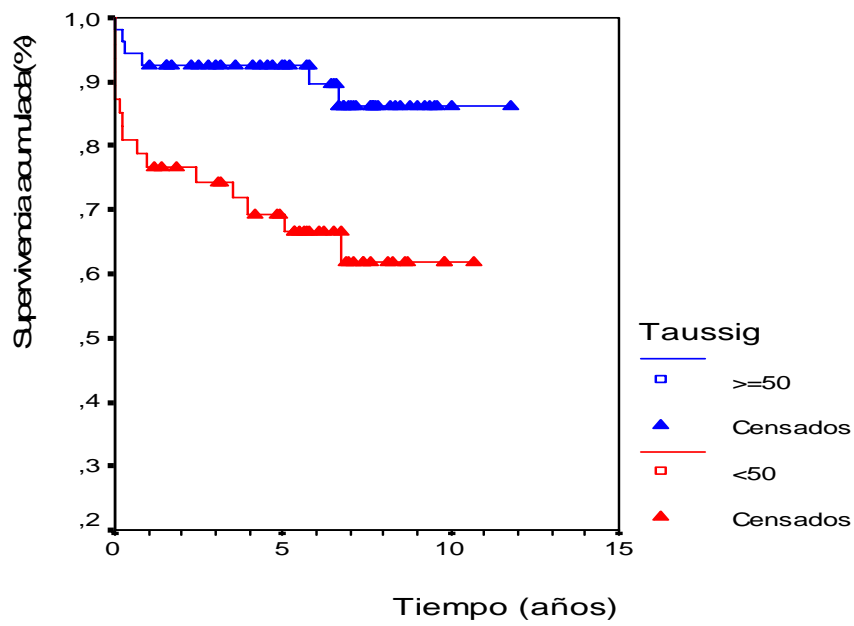


Figura 17: Curvas de supervivencia en función de la puntuación pronóstico de Taussig, según el método de Kaplan-Meier ( $p=0,003$ ).

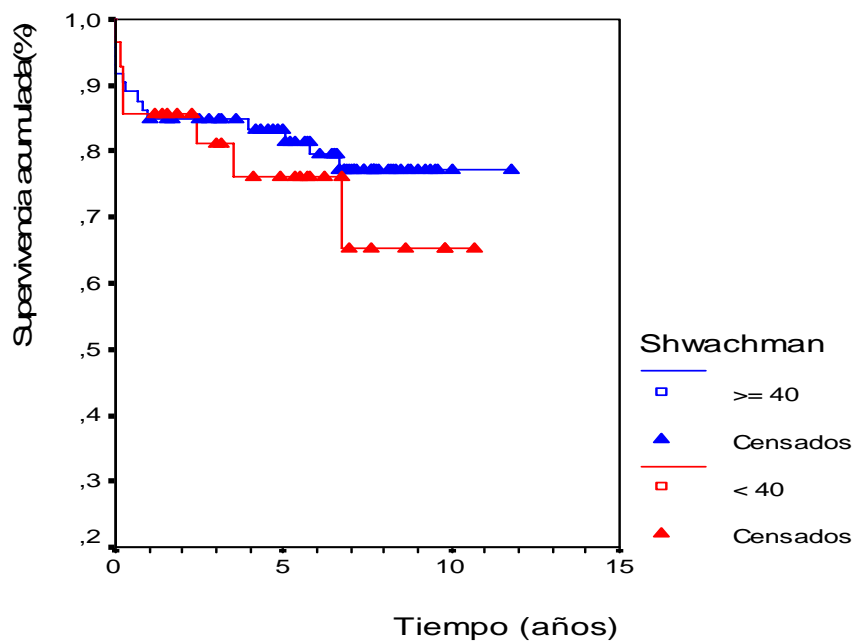


Figura 18: Curvas de supervivencia en función del grado de enfermedad medido por el sistema de Shwachman, según el método de Kaplan-Meier ( $p=0,6$ ).

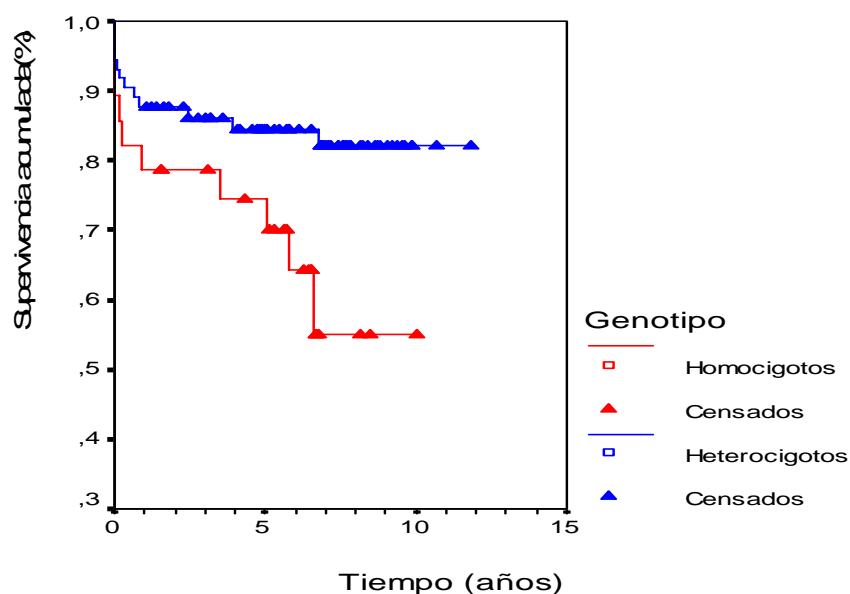


Figura 19: Curvas de supervivencia en función del genotipo, según el método de Kaplan-Meier ( $p=0,02$ ).

#### 4.2.1.4. DATOS DE LABORATORIO

En la serie global, el genotipo de los pacientes agrupado en dos categorías, homocigotos y heterocigotos, condicionó una significativa peor supervivencia para el grupo de homocigotos ( $p=0,02$ ) (figura 19). Realizando la comparación de ambos grupos estratificados en función de si fueron o no trasplantados también observamos mejor pronóstico postrasplante del grupo de pacientes heterocigotos ( $p=0,04$ ). En cambio, estudiando los genotipos de forma independiente no aparecieron diferencias estadísticamente significativas.

La supervivencia a 5 años de los pacientes colonizados por *Pseudomonas aeruginosa*, tanto trasplantados como no trasplantados, fue de 79,3% frente a 90,48% respectivamente (figura 21). La supervivencia del grupo de pacientes no colonizados por *Pseudomonas aeruginosa* y que tampoco precisaron trasplante fue del 100%. En cualquier caso, aunque las diferencias observadas al establecer comparaciones entre todos los grupos no



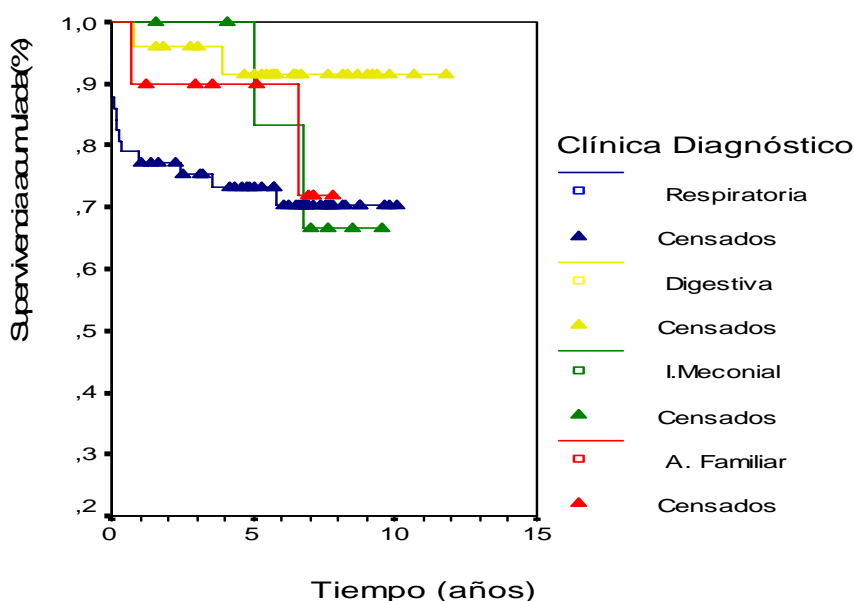


Figura 20: Curvas de supervivencia en función de la clínica al diagnóstico, según el método de Kaplan-Meier ( $p=0,11$ ).

fueron estadísticamente significativas ( $p=0,2$ ). Igualmente, aunque observamos mayor supervivencia de los pacientes colonizados por *Staphylococcus aureus*. Las diferencias apreciadas carecieron de significación ( $p=0,6$ ) (figura 22). Según los datos obtenidos, el estar o no colonizado no condicionó peor pronóstico, tanto en la serie global, como en el grupo de trasplantados.

El grado de esteatorrea medido en la primera valoración no condicionó una peor supervivencia ( $p=0,18$ ). En cuanto a los niveles de hemoglobina tomados independientemente no condicionaron diferencias en la supervivencia de los pacientes ( $p=0,2$ ). Cuando estratificamos a los pacientes en función de su estado nutricional, observamos que aquellos pacientes desnutridos (con Z de IMC menor de -1), que además mostraban un nivel de hemoglobina inferior a 13 mg/dl tuvieron una peor supervivencia que el grupo de pacientes también desnutridos y con hemoglobina mayor de 13 mg/dl (40% frente a 86,09%) ( $p=0,002$ ).

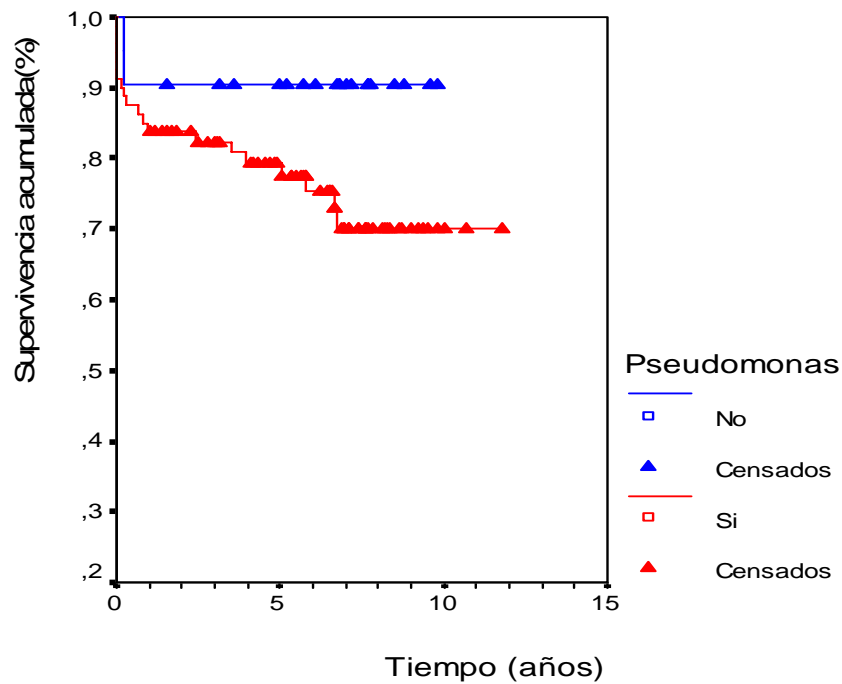


Figura 21: Curvas de supervivencia en función de la colonización por *Pseudomonas aeruginosa*, según el método de Kaplan-Meier ( $p=0,12$ ).

La concentración de albúmina menor de 3 mg/dl condicionó una peor supervivencia a 5 años, aunque en el análisis estadístico no se observó significación ( $p=0,08$ ) (figura 23). Estableciendo el punto de corte en 3,5 mg/dl ( $p=0,3$ ) y estratificando el grupo en trasplantados y no trasplantados continuamos sin observar diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,08$ ). Todo ello nos orienta al papel determinante que juegan algunos factores nutricionales en la evolución de la enfermedad.

#### 4.2.1.5. DATOS EVOLUTIVOS.

El estado nutricional medido como Z del IMC menor de -1, tanto en la primera valoración como en la valoración más próxima al trasplante no condicionó una peor supervivencia en los trasplantados ( $p=0,6$ ) (figura 24).

---

No encontramos diferencias en la supervivencia postrasplante en función de los días transcurridos en lista de TP, aunque esto puede estar motivado por la gran variabilidad en el tiempo de permanencia en espera. En algún caso, el paciente permaneció menos de un día en lista; otros en cambio se mantuvieron varios meses, bien por no disponer de un donante adecuado o bien por dar prioridad a otros pacientes que presentaban una situación más inestable (figura 25).

Al estudiar la supervivencia a 5 años postrasplante en función de la necesidad de CEC durante el TP observamos que aquellos pacientes en los que se empleó CEC presentaron peor supervivencia (53,57%) frente al resto (83,71%), con diferencias significativas ( $p=0,03$ ) (figura 26). Estas diferencias se mantuvieron, aunque sin significación estadística cuando estratificamos a los pacientes en función de los valores de las fracciones de eyección ventricular.

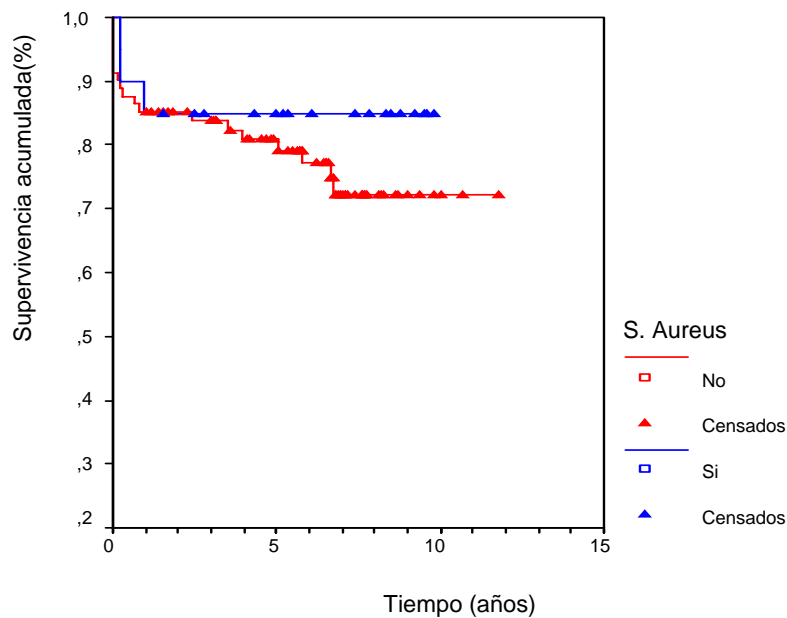


Figura 22: Curvas de supervivencia en función de la colonización por *Staphylococcus aureus*, según el método de Kaplan-Meier ( $p=0,4$ ).

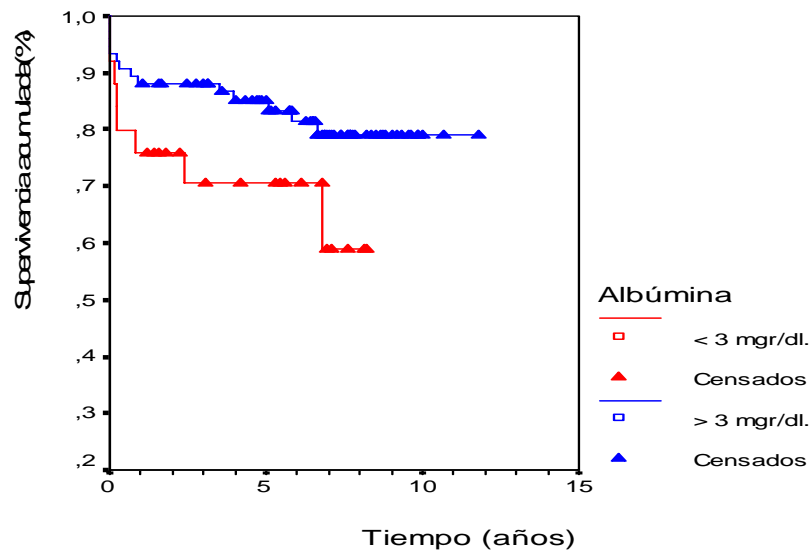


Figura 23: Curvas de supervivencia en función de la concentración de albúmina, según el método de Kaplan-Meier ( $p=0,08$ ).

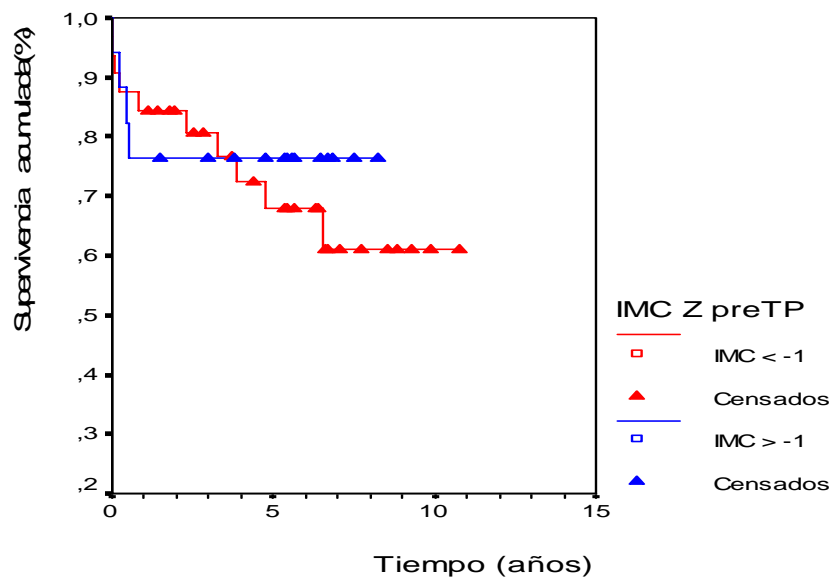


Figura 24: Curvas de supervivencia postrasplante en función de la Z del IMC previo al TP, según el método de Kaplan-Meier ( $p=0,2$ ).

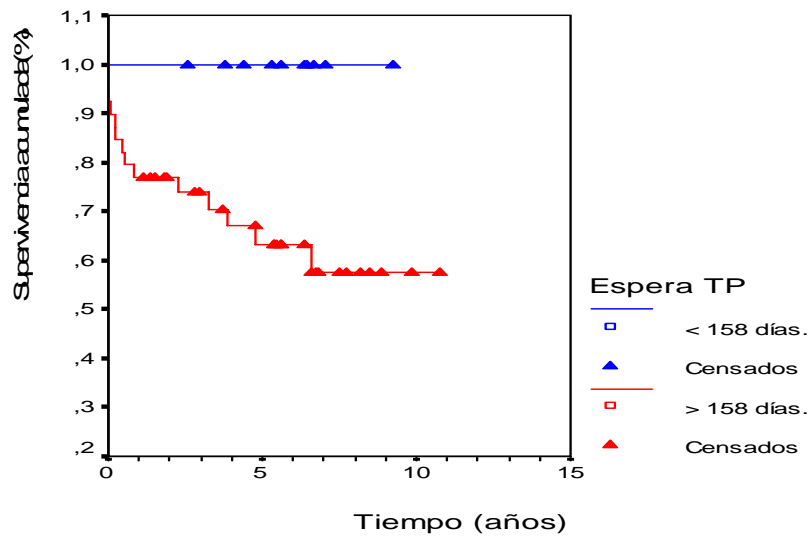


Figura 25: Curvas de supervivencia postrasplante en función del tiempo en espera para el TP, según el método de Kaplan-Meier ( $p=0,07$ ).

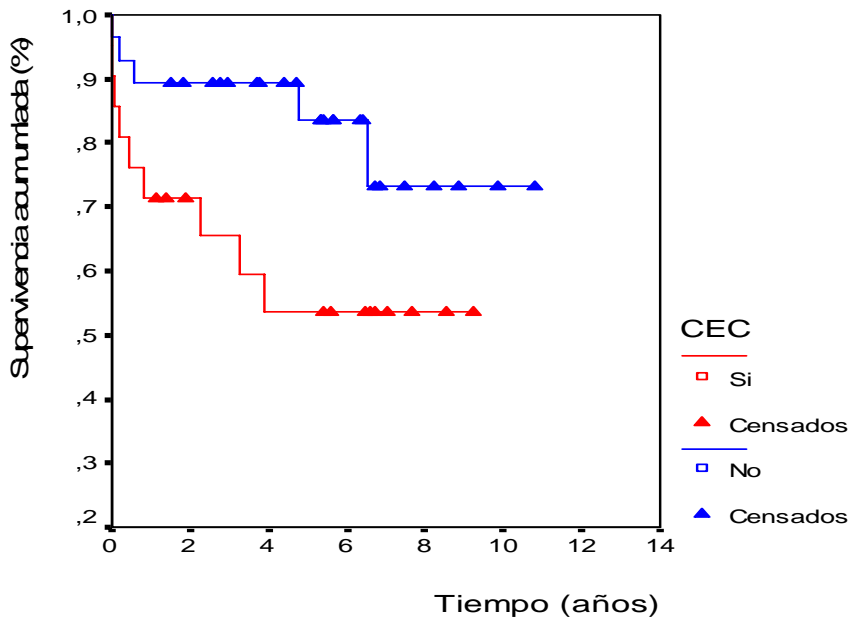


Figura 26: Curvas de supervivencia postrasplante en función de la necesidad de CEC durante el TP, según el método de Kaplan-Meier ( $p=0,03$ ).

En la tabla 16 (A-D) se recoge a modo de resumen los resultados más representativos del análisis univariante.

| VARIABLES                  | Nº de Pacientes | Supervivencia a 5 años (%) | Supervivencia a 10 años (%) | P            |
|----------------------------|-----------------|----------------------------|-----------------------------|--------------|
| <b>Sexo</b>                |                 |                            |                             |              |
| Hombre                     | 57              | 83,26                      | 77,50                       | 0,4          |
| Mujer                      | 44              | 79,55                      | 71,55                       |              |
| <b>Edad al diagnóstico</b> |                 |                            |                             |              |
| < 5 años                   | 63              | 86,60                      | 80,75                       | 0,07         |
| > 5 años                   | 38              | 73,49                      | 65,71                       |              |
| < 4 años                   | 56              | 88,40                      | 83,98                       | <b>0,01</b>  |
| > 4 años                   | 45              | 73,19                      | 64,42                       |              |
| <b>Z del Peso Inicial</b>  |                 |                            |                             |              |
| ≤ -1                       | 56              | 72,18                      | 66,53                       | <b>0,008</b> |
| > -1                       | 45              | 93,33                      | 85,38                       |              |
| <b>Z de Talla Inicial</b>  |                 |                            |                             |              |
| ≤ -1                       | 48              | 69,81                      | 63,67                       | <b>0,003</b> |
| > -1                       | 53              | 92,20                      | 84,80                       |              |
| <b>Z del IMC Inicial</b>   |                 |                            |                             |              |
| ≤ -1                       | 52              | 71,55                      | 59,77                       | <b>0,003</b> |
| > -1                       | 49              | 91,84                      | 88,56                       |              |
| <b>% IBW</b>               |                 |                            |                             |              |
| < 75%                      | 8               | 62,50                      | 50,00                       | <b>0,01</b>  |
| > 75%                      | 93              | 83,28                      | 77,23                       |              |
| < 80%                      | 20              | 70,00                      | 64,17                       | <b>0,03</b>  |
| > 80%                      | 81              | 84,48                      | 77,51                       |              |
| < 85%                      | 32              | 71,74                      | 62,91                       | <b>0,02</b>  |
| > 85%                      | 69              | 86,38                      | 80,77                       |              |
| < 90%                      | 45              | 75,00                      | 67,50                       | 0,07         |
| > 90%                      | 56              | 87,06                      | 80,56                       |              |

Tabla 16-A: Resumen de los resultados del análisis comparativo de las curvas de supervivencia en los pacientes de nuestra serie, desglosado para cada una de las variables analizadas. Se muestran los niveles de significación de acuerdo con el método univariante. Los resultados significativos ( $p < 0,05$ ) aparecen resaltados.

| Variables                       | Nº de Pacientes | Supervivencia a 5 años (%) | Supervivencia a 10 años (%) | P            |
|---------------------------------|-----------------|----------------------------|-----------------------------|--------------|
| <b>Clínica al diagnóstico</b>   |                 |                            |                             |              |
| A. Familiares                   | 10              | 90,00                      | 72,00                       | 0,11         |
| Íleo meconial                   | 8               | 100                        | 66,67                       |              |
| Digestiva                       | 26              | 91,58                      | 91,58                       |              |
| Respiratoria                    | 57              | 73,17                      | 70,36                       |              |
| <b>%FEV<sub>1</sub></b>         |                 |                            |                             |              |
| < 31                            | 26              | 68,32                      | 58,68                       | <b>0,02</b>  |
| ≥ 31                            | 75              | 86,40                      | 81,50                       |              |
| <b>%FCV</b>                     |                 |                            |                             |              |
| < 50                            | 42              | 65,39                      | 56,61                       | <b>0,004</b> |
| ≥ 50                            | 59              | 93,22                      | 87,42                       |              |
| <b>Saturación O<sub>2</sub></b> |                 |                            |                             |              |
| < 95%                           | 65              | 80,85                      | 70,25                       | 0,5          |
| ≥ 95%                           | 36              | 83,14                      | 83,14                       |              |
| <b>Taussig</b>                  |                 |                            |                             |              |
| < 50                            | 47              | 69,32                      | 61,80                       | <b>0,003</b> |
| ≥ 50                            | 54              | 92,59                      | 86,29                       |              |
| < 50 / TP si                    | 42              | 77,58                      | 69,15                       | <b>0,004</b> |
| ≥ 50 / TP si                    | 7               | -                          | -                           |              |
| < 50 / TP no                    | 5               | 0                          | 0                           |              |
| ≥ 50 / TP no                    | 47              | 97,8                       | 91,2                        |              |
| <b>Shwachman</b>                |                 |                            |                             |              |
| < 40                            | 28              | 76,13                      | 65,25                       | 0,6          |
| ≥ 40                            | 73              | 83,36                      | 7,21                        |              |
| < 40 / TP si                    | 27              | 78,95                      | 67,67                       | 0,6          |
| ≥ 40 / TP si                    | 22              | 67,88                      | 67,68                       |              |
| < 40 / TP no                    | 1               | 0                          | 0                           |              |
| ≥ 40 / TP no                    | 51              | 90,20                      | 84,05                       |              |

Tabla 16-B (continuación): Resumen de los resultados del análisis comparativo de las curvas de supervivencia en los pacientes de nuestra serie, desglosado para cada una de las variables analizadas. Se muestran los niveles de significación de acuerdo con el método univariante. Los resultados significativos ( $p < 0,05$ ) aparecen resaltados.

| Variables  | Nº de Pacientes | Supervivencia a 5 años (%) | Supervivencia a 10 años (%) | P           |
|--|-----------------|----------------------------|-----------------------------|-------------|
| <b>Fracción de eyección del ventrículo derecho</b>   |                 |                            |                             |             |
| < 31%  | 12              | 70,01                      | 62,23                       | 0,7         |
| ≥ 31%  | 37              | 74,07                      | 74,07                       |             |
| <b>Fracción de eyección del ventrículo izquierdo</b> |                 |                            |                             |             |
| < 56%  | 27              | 73,83                      | 73,83                       | 0,2         |
| ≥ 56%  | 22              | 66,97                      | 50,23                       |             |
| <b>Genotipo</b>                                      |                 |                            |                             |             |
| Homocigoto   | 73              | 74,4                       | 55,05                       | <b>0,02</b> |
| Heterocigoto   | 28              | 84,40                      | 82,06                       |             |
| <b>Colonizados por Pseudomonas aeruginosa</b>        |                 |                            |                             |             |
| Colonizados  | 80              | 79,30                      | 70,18                       | 0,12        |
| Nocolonizados  | 21              | 90,48                      | 90,48                       |             |
| <i>Pa</i> sí / TPsi                                  | 44              | 75,64                      | 66,65                       | 0,2         |
| <i>Pa</i> no / TPsi                                  | 5               | 60,00                      | 60,00                       |             |
| <i>Pa</i> sí / TPno                                  | 36              | 83,33                      | 74,70                       |             |
| <i>Pa</i> no / TPno                                  | 16              | 100                        | 100                         |             |
| <b>Colonizados por Staphylococcus aureus</b>         |                 |                            |                             |             |
| Colonizados  | 20              | 85                         | 85                          | 0,4         |
| Nocolonizados  | 81              | 80,84                      | 72,21                       |             |
| <i>Sa</i> sí / TP sí                                 | 7               | 57,14                      | 57,14                       | 0,5         |
| <i>Sa</i> no / TP sí                                 | 42              | 76,80                      | 76,80                       |             |
| <i>Sa</i> sí / TP no                                 | 13              | 100                        | 100                         |             |
| <i>Sa</i> no / TP no                                 | 39              | 84,62                      | 77,04                       |             |
| <b>Esteatorrea</b>                                   |                 |                            |                             |             |
| Grave  | 8               | 100                        | 100                         | 0,15        |
| No grave   | 93              | 80,13                      | 72,47                       |             |

Tabla 16-C (continuación): Resumen de los resultados del análisis comparativo de las curvas de supervivencia en los pacientes de nuestra serie, desglosado para cada una de las variables analizadas. Se muestran los niveles de significación de acuerdo con el método univariante. Los resultados significativos ( $p < 0,05$ ) aparecen resaltados.



| VARIABLES                               | Nº de Pacientes | Supervivencia a 5 años (%) | Supervivencia a 10 años (%) | P            |
|---|-----------------|----------------------------|-----------------------------|--------------|
| <b>Hemoglobina – Estado Nutricional</b> |                 |                            |                             |              |
| IMC>-1 / ≥13                            | 4               | 100                        | -                           | <b>0,002</b> |
| IMC>-1 / <13                            | 39              | 94,87                      | 91,08                       |              |
| IMC<-1 / ≥13                            | 12              | 40                         | -                           |              |
| IMC<-1 / <13                            | 30              | 86,09                      | 8,26                        |              |
| <b>Albúmina</b>                         |                 |                            |                             |              |
| < 3 mg/dl                               | 25              | 70,57                      | -                           | 0,08         |
| ≥ 3mg/dl                                | 76              | 85,14                      | 79,05                       |              |
| <b>Z de IMC Pre TP</b>                  |                 |                            |                             |              |
| ≤ -1                                    | 31              | 63,29                      | 55,38                       | 0,2          |
| > -1                                    | 18              | 83,33                      | -                           |              |
| <b>Tiempo el lista de espera</b>        |                 |                            |                             |              |
| > 158 días                              | 39              | 63,24                      | 57,50                       | 0,07         |
| < 158 días                              | 10              | 100                        | -                           |              |
| > 210 días                              | 4               | 100                        | -                           | 0,2          |
| < 210 días                              | 45              | 68,04                      | 61,86                       |              |
| <b>Necesidad de CEC</b>                 |                 |                            |                             |              |
| No                                      | 28              | 83,71                      | 73,24                       | <b>0,03</b>  |
| Si                                      | 21              | 53,57                      | -                           |              |

Tabla 16-D (continuación): Resumen de los resultados del análisis comparativo de las curvas de supervivencia en los pacientes de nuestra serie, desglosado para cada una de las variables analizadas. Se muestran los niveles de significación de acuerdo con el método univariante. Los resultados significativos ( $p < 0,05$ ) aparecen resaltados.

---

#### 4.2.2. ANÁLISIS MULTIVARIANTE.

Como describimos en el apartado de metodología, las variables que utilizamos en el análisis multivariante fueron todas aquellas previas al TP que inicialmente mostraron significación estadística en el análisis univariante. Además de éstas, añadimos otras variables que aún sin haber mostrado significación estadística en dicho análisis, sí que mostraron valores próximos a la significación en una primera aproximación pronóstica.

Las variables que finalmente incluimos para el análisis multivariante fueron: edad al diagnóstico, genotipo, puntuación de Taussig, Z del IMC, Z de la talla, Z del peso, %IBW, FEV1, FVC, concentración de hemoglobina y concentración de albúmina.

Cuando analizamos el conjunto de las variables siguiendo el método de Cox para toda la población de pacientes de nuestra serie, estableciendo el intervalo de confianza al 95%, encontramos que la primera variable en entrar en regresión fue la concentración de hemoglobina, mostrando un peor pronóstico aquellos pacientes cuya concentración de hemoglobina era menor, con una correlación directamente proporcional (tabla 17). Estos resultados confirman la impresión que teníamos en el análisis univariante de la importancia de determinados indicadores nutricionales en el pronóstico de estos pacientes.

La segunda variable en entrar en regresión para la serie global fue la talla, confirmando también que el déficit de desarrollo estatural condicionó un peor pronóstico para los pacientes de nuestra serie.

Curiosamente ninguna otra variable de las que mostraron significación en el estudio univariante entró en regresión al realizar el análisis multivariante, aunque los valores de  $p$  quedaron en algunos casos próximos a la significación estadística (edad al diagnóstico, genotipo, peso, IMC, %IBW y albúmina),

|        |                               | Coefficiente<br>de<br>regresión | -2LL    | $\chi^2$ | <i>p</i> |
|--------|-------------------------------|---------------------------------|---------|----------|----------|
| Global | Hemoglobina <sup>a</sup>      | -1,710                          | 117,537 | 14,385   | 0,001    |
|        | Talla <sup>a</sup>            | -0,449                          | 111,469 | 21,178   | 0,012    |
| TP     | Taussig <sup>b,c</sup>        | -0,105                          | 93,242  | 12,287   | 0,001    |
|        | FEV <sub>1</sub> <sup>c</sup> | -0,024                          | 185,929 | 6,142    | 0,013    |

Tabla 17: Resultados del análisis multivariante mostrando las variables seleccionadas por el método de Cox en nuestra serie. En la tabla se refleja el orden de entrada de las variables en el modelo de regresión para todos los pacientes (a), para los pacientes estratificados en trasplantados y no trasplantados (b) y únicamente para los trasplantados (c).

matizando la importancia de determinados parámetros analíticos o somatométricos, que en definitiva condicionan el pronóstico de los pacientes de FQ, considerados globalmente.

Por su parte, cuando estratificamos la serie de pacientes entre trasplantados y no TP, observamos que la única variable que entró en regresión fue la puntuación de Taussig tomada como variable continua, indicando un pronóstico mejor para los pacientes que presentaban una puntuación mayor en dicha valoración (tabla 17).

Por su parte, seleccionando y analizando de forma multivariante únicamente a la población de pacientes con FQ que habían sido sometidos a TP, encontramos que las variables que entraron en regresión fueron respectivamente y en este orden la puntuación de Taussig y el valor de FEV1 con punto de corte en 30% (tabla 16).

Estos datos nos confirman la importancia de los parámetros de función respiratoria tal y como definen todos los protocolos de inclusión de pacientes para TP según las normativas internacionales, pero añaden con un peso considerable otra serie de valores que probablemente deberían ser considerados

---

a la hora de establecer el pronóstico y probablemente la indicación de TP en un paciente con FQ con una afectación respiratoria severa. Aparentemente la puntuación de Taussig recopila todos aquellos parámetros funcionales respiratorios, de evolución o nutricionales, de la manera más fiable para el establecimiento de dicho pronóstico o riesgo en el TP.

La curva de supervivencia que obtenemos a partir de la estimación de la función de supervivencia evaluada por el método de Cox es equivalente a la obtenida en el análisis univariante y que se representa en la figura 8, para cada uno de los casos.

A la vista de nuestros resultados podemos concluir que los factores de riesgo más relevantes de nuestra serie fueron la concentración de hemoglobina, la talla, la puntuación de Taussig, y el porcentaje de FEV1, con punto de corte en 30%.



## DISCUSIÓN



---

## 5. DISCUSIÓN

La espectacular mejora en la supervivencia de los pacientes con FQ en los últimos años ha sido sustentada en los importantes avances en el diagnóstico y sobre todo en el manejo terapéutico, tanto a nivel preventivo como de tratamiento de las complicaciones. Gracias a ello se ha conseguido pasar de una esperanza de vida de 15 años en los años 70 a 33 años en el año 2000.

La puesta en práctica de las distintas opciones terapéuticas frente a la enfermedad, no consigue evitar el deterioro progresivo en la mayoría de los pacientes fundamentalmente a nivel pulmonar, que es el que en definitiva va a acortar su supervivencia. Es por ello que en últimas dos décadas los pacientes han percibido el TP como el único tratamiento que les permitía aumentar su expectativa de vida.

El TP permite mejorar el pronóstico de los pacientes con FQ evolucionada, y su rentabilidad, en términos de supervivencia o años de vida ganados, es evidente tal y como hemos podido confirmar con nuestra propia experiencia. En nuestro trabajo hemos tratado de objetivar en un grupo de 101 pacientes el peso de cada factor de riesgo en la supervivencia global. También hemos querido objetivar los factores pronóstico de supervivencia en aquellos pacientes sometidos a TP, para así intentar definir las actuaciones que nos permitan reducir el riesgo y aumentar la supervivencia.

Diversos autores<sup>245, 246</sup> han encontrado que determinados factores demográficos actúan como factores de riesgo en la evolución de la FQ. El trabajo de Rosenfeld *et al*<sup>245</sup>, sugiere que el sexo femenino tiene peor pronóstico que el masculino y adjudica a las mujeres una supervivencia media tres años menor que a los hombres. Stallings *et al*<sup>246</sup> atribuyen además esta diferencia al desigual gasto energético de reposo entre ambos sexos. En nuestra serie encontramos una supervivencia mayor entre los pacientes de sexo



---

femenino aunque no significativa, probablemente debido al reducido número de casos.

Por otro lado, nuestra serie no difiere de otras más amplias y de ámbito internacional en cuanto a la distribución por sexos, encontrando un leve predominio del sexo masculino<sup>1</sup>.

El momento en que se realiza el diagnóstico también parece tener un peso importante en el pronóstico de estos pacientes. Hay autores<sup>210, 218,232</sup> que refieren mejor pronóstico en aquellos pacientes diagnosticados más precozmente. El diagnóstico prenatal o el diagnóstico neonatal por medio del screening universal de los recién nacidos tiene como objetivo el iniciar los tratamientos oportunos para la enfermedad incluso en una fase preclínica<sup>232, 247</sup>.

En nuestra población hemos observado que los pacientes con cuadros clínicos diagnosticados más precozmente tienen mejor pronóstico. Esta observación puede explicarse porque los pacientes con clínica respiratoria que son diagnosticados más tardíamente llevan más tiempo colonizados y sus pulmones presentan un deterioro mayor al no haber recibido los tratamientos adecuados antes del diagnóstico.

Por el contrario, teniendo en cuenta que hacia los 7 años de vida hasta el 44% de los pacientes con FQ pueden estar colonizados por *Pseudomonas aeruginosa*<sup>218</sup>, se podría pensar que los pacientes diagnosticados más tardíamente también habrían sufrido una colonización retrasada y que por tanto la lesión pulmonar habría sido menor. De hecho se ha relacionado colonización precoz con diagnóstico precoz de FQ. Igualmente la colonización precoz por *Pseudomonas aeruginosa* se asocia a íleo meconial y a síntomas digestivos en el momento del diagnóstico<sup>218,248</sup>.

El diagnóstico de íleo meconial acompañará al paciente de FQ durante toda su vida, ya que este suele asociarse a formas graves de la enfermedad con insuficiencia pancreática, colonización precoz por *Pseudomonas aeruginosa* y deterioro de la función pulmonar<sup>233</sup>. Nosotros hemos observado cómo la

---

presentación neonatal de la enfermedad en forma de íleo meconial ha condicionado una supervivencia peor que cuando el diagnóstico se efectuó en la misma etapa por antecedentes familiares y sin íleo meconial.

La alteración del estado nutricional y su relación con el pronóstico de los pacientes con FQ están bien documentadas<sup>204, 249, 250</sup>, aunque no existen estudios que demuestren que una intervención nutricional conduzca a la mejora de la supervivencia a largo plazo.

La relación precisa entre talla baja y supervivencia no está aclarada por el momento. En diversas series se observa cómo los pacientes de menor talla sobreviven menos. Los resultados obtenidos en nuestro estudio corroboran esta observación. Es posible que en otros trabajos<sup>204</sup> en los que no se confirma esta relación entre supervivencia y talla baja, ésto sea debido a que la valoración de la talla se realizó en valores absolutos y no mediante el cálculo de la Z. La imposibilidad para lograr un crecimiento en estatura adecuado en estos pacientes puede ser probablemente un reflejo de su grado de malnutrición crónica, y de esta forma ser un marcador de la severidad de la enfermedad. En nuestra serie, la talla se comportó como un factor pronóstico de primer orden siendo la segunda variable que entró en regresión en el análisis multivariante.

Se ha especulado que una de las causas de malnutrición en FQ sea el gasto energético basal aumentado que presentan estos pacientes<sup>224-226, 246</sup>. Hay pocos trabajos que relacionen aisladamente el peso de los pacientes con FQ y su supervivencia. En nuestro estudio hemos observado que el bajo peso evaluado por medio de su puntuación Z puede ser considerado factor de mal pronóstico. Es posible que al valorar el peso de forma absoluta se vea influenciado por muchos factores, como pueden ser la edad o sexo del paciente, que dificulten las comparaciones. También es importante tener en cuenta que alteraciones más o menos agudas del peso y que puedan ser reversibles, no influyen realmente en el pronóstico.

Si bien el peso tomado aisladamente tiene un valor pronóstico relativo, cuando se considera integrado dentro de uno de los índices nutricionales como

---

el IMC o el IBW, sí que ha demostrado tener una clara influencia en la supervivencia de los pacientes con FQ<sup>207</sup>. De hecho, la malnutrición ha sido también reconocida como marcador de menor supervivencia en otras patologías como la insuficiencia cardiaca crónica, el cáncer o la infección por HIV<sup>251, 252</sup>.

En la valoración nutricional del paciente pediátrico con FQ suele recomendarse el empleo del %IBW, utilizando el IMC para la valoración en los adultos y adolescentes que han cesado en su crecimiento. En nuestro análisis hemos empleado la puntuación Z para facilitar las comparaciones independientemente de la edad y el sexo. El IMC bajo se ha relacionado con mayor mortalidad en pacientes de FQ en espera de trasplante<sup>253</sup>, y se ha propuesto como predictor de la mortalidad a tres meses postrasplante<sup>254</sup>. Por su parte, la puntuación Z para el %IBW se incluye en el modelo de predicción de la supervivencia a 5 años de Liou *et al*<sup>208</sup>. En nuestra serie confirmamos una mayor supervivencia entre los pacientes con mejor estado nutricional, medido tanto como Z del IMC como por el %IBW.

Esto último confirma los resultados de Sharma *et al*<sup>207</sup>, quienes plantean que el estado nutricional, medido como porcentaje del peso ideal corporal o %IBW se constituye como un marcador independiente de pronóstico en la FQ. Según los autores, un %IBW menor del 83% se relaciona de forma muy ajustada con la supervivencia a cinco años independientemente de su función pulmonar. Es posible que la progresión de la enfermedad respiratoria, la malabsorción no controlada, las reagudizaciones infecciosas y otros factores como la diabetes mellitus o la enfermedad hepática, tengan una traducción en el peso, pero parece algo arriesgado atribuir a éste de forma independiente la capacidad de predecir la supervivencia en FQ.

En este sentido, Corey<sup>248</sup> puntualiza que es posible que el pronóstico en la FQ se vea afectado por las diferentes combinaciones de las mutaciones sobre el gen CFTR, por el efecto de otros genes modificadores y por la interacción de todos estos factores genéticos con factores ambientales. Entre estos últimos, puede que sean la dieta y la intervención nutricional los que se puedan

---

modificar de forma que alteren significativamente el pronóstico de los pacientes.

En cualquier caso, el estado nutricional no debe ser valorado exclusivamente con parámetros antropométricos. En diversos estudios realizados con objeto de estimar la supervivencia en FQ, han sido incluidos otros parámetros nutricionales como las concentraciones en sangre de hemoglobina o de albúmina. Hayllar *et al*<sup>205</sup> encuentran una asociación significativa entre niveles bajos de albúmina y hemoglobina en sangre y peor supervivencia, aunque tras el análisis multivariante no consiguen incluirlo en el modelo predictivo.

Por su parte, Aurora *et al*<sup>206</sup> presentan un modelo de predicción de esperanza de vida en niños con FQ que incluye las concentraciones sanguíneas de albúmina y la hemoglobina. Estos autores apuntan que la sensibilidad de estos supuestos marcadores nutricionales sería incluso superior al %IBW. Los mismos autores<sup>255</sup> en otro trabajo acerca del efecto del estado clínico valorado antes del TP en niños y la mortalidad postrasplante, incluyen igualmente la albúmina y la hemoglobina dentro de su índice pronóstico de mortalidad a dos años. Sin embargo, otros investigadores<sup>254, 256</sup> no han encontrado relación entre estos parámetros y la supervivencia, o simplemente no los han considerado.

En nuestro análisis hemos incluido estos dos parámetros como marcadores nutricionales observando que, tanto los niveles de hemoglobina como los de albúmina, incluso tomando distintos niveles de corte, no condicionaban una peor supervivencia. Sin embargo al realizar el estudio comparativo entre los niveles de hemoglobina estratificados en función del estado nutricional y la supervivencia global de la serie, sí pudimos comprobar una peor supervivencia en aquellos desnutridos con hemoglobinas bajas frente a los desnutridos con hemoglobinas superiores a 13 mg/dl. En este sentido, pensamos que los niveles disminuidos de hemoglobina sí pueden ser considerados un factor de mal pronóstico en la FQ.

---

En nuestra serie la hemoglobina se comportó junto con la talla como un predictor de riesgo negativo, y de hecho fue la primera variable en entrar en regresión en el primer análisis multivariante que realizamos. Si bien la concentración de albúmina no mostró relación con el pronóstico de nuestros pacientes, tal vez con un mayor número de casos hubiésemos obtenido un resultado similar al de las cifras de hemoglobina, aunque también es posible que antes que esto debiésemos estudiar los niveles de prealbúmina como marcador más sensible del estado nutricional tal y como proponen Sinaasappel *et al*<sup>192</sup>.

No existen demasiados datos en la literatura que relacionen el estado nutricional y el pronóstico de los pacientes que han de ser sometidos a trasplante. Es por ello que el deterioro de la función respiratoria es el que determina fundamentalmente la indicación de TP. Desde que en 1992 Kerem *et al*<sup>204</sup> publicaran su trabajo acerca del modelo de predicción de supervivencia basado en el porcentaje del valor previsto de FEV1, bien aislado o modificado según la edad o el sexo del paciente, éste ha sido el parámetro más empleado por los clínicos para valorar el momento de plantear el TP. Este modelo es relativamente simple en su empleo, pero no ha sido validado y tampoco incluye otras características clínicas de los pacientes con FQ que posteriormente han sido reconocidas como predictores de mortalidad.

En la mayoría de trabajos referentes a la supervivencia en FQ y en modelos de predicción de mortalidad, se incluyen parámetros de función pulmonar, bien sea el FEV1, la FVC o ambos<sup>204-206,208, 256-258</sup>. De hecho, las directrices internacionales para la selección de candidatos a TP<sup>9</sup> están basadas principalmente en un valor del FEV1 menor del 30%.

Es posible que si tuviésemos que escoger una única variable que indicase el grado de deterioro del paciente con FQ y la conveniencia de realizar un TP, fuesen los parámetros de las pruebas funcionales respiratorias los más adecuados, y entre ellos el mejor sería el porcentaje de FEV1 previsto. Esto es así porque la insuficiencia respiratoria es la principal causa de muerte en gran parte de los pacientes y el FEV1 es uno de los primeros parámetros

---

respiratorios alterados, y también porque sobre la propia función respiratoria inciden la mayoría de las otras variables que se pueden considerar en estos pacientes<sup>259</sup>.

Pero no es menos cierto que desde el principio del conocimiento de la enfermedad se vienen realizando esfuerzos para tratar de definir sistemas de puntuación del grado de enfermedad<sup>154</sup> o sistemas de valoración del pronóstico<sup>155</sup> que no se limiten exclusivamente al aspecto respiratorio, evitando así una visión excesivamente simplista del cuadro clínico de la FQ.

En referencia al deterioro de la función respiratoria como factor de riesgo en la supervivencia de los pacientes con FQ, nosotros hemos encontrado que, estableciendo el punto de corte por debajo de 31% del FEV1, los pacientes presentan una supervivencia peor. Pero lo más llamativo es que estas diferencias en la supervivencia se mantienen cuando ascendemos el punto de corte y lo establecemos hasta un valor de FEV1 de 37%. Algunos autores han coincidido con esta observación<sup>257</sup>. Este dato hace pensar que tal vez no deberíamos esperar a una mayor disminución en la función respiratoria y, en contraposición a los criterios de la ISHLT, los pacientes con un FEV1 menor de 35 ó 37% deberían ser ya considerados como potenciales candidatos para TP.

Abundando en este sentido, hemos observado que los pacientes con FVC menor de 50% también sobreviven menos. Este dato no es nuevo en la literatura<sup>257</sup>, como se ha expuesto anteriormente. Sin embargo, es resaltable que en nuestra serie los valores de FVC se mostraron incluso más sensibles que los valores de FEV1 como marcadores de riesgo de mortalidad. La explicación a este hallazgo es posible al entender que, si bien la FQ constituye una enfermedad pulmonar que muestra un patrón espirométrico obstructivo que se traduce principalmente en la disminución del FEV1, en su evolución la desestructuración de los pulmones es tal que se produce un atrapamiento aéreo con aumento del volumen residual, y ésto, unido a cierto componente restrictivo en la enfermedad evolucionada, hace que la FVC se vea significativamente reducida. Es posible que en un estadio final de la FQ, la

---

disminución de la FVC constituya el parámetro que mejor exprese el deterioro pulmonar, y quizá debiera ser considerado un paciente como candidato al TP cuando muestre una FVC menor del 50%. En nuestro análisis multivariante sobre los pacientes trasplantados observamos que tanto el FEV1 como la FVC entraron en regresión, presentando peor pronóstico significativo los pacientes con cifras menores.

Como anteriormente hemos expuesto, la valoración de una enfermedad multisistémica como la FQ mediante un único parámetro, bien sea nutricional o de función pulmonar, probablemente sea poco realista y algo simplista. Con este pensamiento surgieron hace más de 15 años unos indicadores de gravedad de la enfermedad y de pronóstico<sup>154,155</sup>. Como fruto de la observación clínica diaria nosotros planteamos la idea de valorar estos sistemas como posibles marcadores de la indicación de TP.

En nuestro análisis hemos observado que los pacientes que obtienen puntuaciones inferiores a 50 en el sistema de Taussig presentan una supervivencia menor que el resto. Estas diferencias se mantienen al estratificar el grupo en función de si fueron o no trasplantados. Nuestros resultados corroboran por tanto las observaciones iniciales de Taussig y dan valor a su método como predictor de la mortalidad en FQ. En base a estos resultados, planteamos que empleando este método se podría indicar el TP cuando un paciente con afectación respiratoria severa obtuviera una puntuación menor de 50. En el análisis multivariante fue la puntuación de Taussig la única variable que entró en regresión al hacer el análisis estratificando a nuestra población en trasplantados y no trasplantados. De hecho, aquellos que obtuvieron un Taussig menor de 50 y no fueron trasplantados fallecieron en todos los casos. En cambio, aquellos con la misma puntuación que fueron sometidos a trasplante, que según Taussig tendrían una probabilidad de muerte del 100% a los 3 años, mostraron supervivencias a 5 años del 77,5%, y a 10 años del 67,6%. Estos últimos datos confirman al TP como tratamiento efectivo de la fase terminal de la FQ al conseguir prolongar la supervivencia.

---

En el análisis del sistema de valoración de grado de enfermedad de Shwachman objetivamos una menor supervivencia de los pacientes con enfermedad grave (puntuaciones inferiores a 40), pero las diferencias carecieron de significación estadística. Como hemos descrito en capítulos anteriores, este sistema no pretende ser una valoración de pronóstico sino más bien describir el momento evolutivo en que se encuentra la enfermedad. Es más, este sistema carece de una evaluación objetiva de la función pulmonar o nutricional, centrándose en aspectos relativos a la anamnesis, a la exploración física y radiológica, y a aspectos de carácter general.

En un intento por establecer nuevos factores de riesgo hemos estudiado el genotipo de los pacientes de nuestra serie, observando que aquellos que presentaban genotipos homocigotos para una misma mutación grave, fuera F508del o G542X, tenían peor pronóstico que los que eran heterocigotos o presentasen otras mutaciones. Esto viene a resaltar que gran parte de los aspectos clínicos de la FQ son dependientes de la carga genética. Por tanto es lógico pensar que aquellos pacientes con dos mutaciones graves heredadas vayan a mostrar una enfermedad más agresiva, pero no es menos cierto que en la actualidad se conoce la existencia de otros genes moduladores que pudiesen influir determinando distintos fenotipos entre pacientes con genotipos aparentemente idénticos. Igualmente trascendental es la modulación que sobre el cuadro clínico va a ejercer el ambiente, principalmente porque es el aspecto sobre el que nosotros más podemos incidir con los tratamientos y medidas preventivas, hasta que en un futuro pueda emplearse la terapia génica de forma generalizada.

Uno de los factores ambientales que influyen en el pronóstico de los pacientes con FQ es la colonización crónica por bacterias. En nuestro trabajo hemos observado cerca de un 80% de pacientes colonizados por *Pseudomonas aeruginosa*, cifra coincidente con las publicadas en otras series<sup>219</sup>, teniendo en cuenta que la edad media de los pacientes era superior a los 17 años. Las supervivencias a cinco y diez años han sido menores en los pacientes colonizados frente a los no colonizados por *Pseudomonas aeruginosa*, aunque las diferencias observadas no fueron significativas.



---

En cambio hemos observado que la supervivencia a 10 años de los pacientes colonizados por *Staphylococcus aureus* fue superior a los no colonizados por este germen, lo que confirma las observaciones de Stutman *et al*<sup>166</sup> y de Liou *et al*<sup>258</sup>, quienes comprobaron que el tratamiento preventivo frente a *Staphylococcus aureus* favorecía la infección por *Pseudomonas aeruginosa*, probablemente al eliminar la inhibición competitiva del primero sobre el segundo. Si bien Liou *et al* llegaron a incluir la colonización por *Staphylococcus aureus* en su modelo de predicción de supervivencia a 5 años en base a sus resultados, en nuestro análisis no hemos podido confirmar dicho papel en el pronóstico pues, a pesar de la mejoría en la supervivencia en los colonizados por *Staphylococcus aureus*, las diferencias no se mostraron significativas tanto en el análisis univariante como en el multivariante.

En el modelo de supervivencia de Liou anteriormente citado, se incluía la insuficiencia pancreática como factor de mal pronóstico, pues los pacientes con suficiencia pancreática presentaron mejor pronóstico que el resto. En este sentido nuestro trabajo no ha aportado datos concluyentes, quizá porque la mayoría de pacientes mostraban una esteatorrea leve o moderada y estaban bien controlados con los suplementos enzimáticos.

A pesar del papel que el estado nutricional juega en el pronóstico de los pacientes con FQ considerados globalmente, al igual que lo observado en otras series<sup>255</sup> no hemos encontrado que el estado nutricional en el momento previo al trasplante suponga un factor de riesgo para el mismo, descartando la idea de que un estado de desnutrición severo previo al TP constituiría de entrada una contraindicación para la realización de dicho procedimiento.

El empleo de la CEC condicionó significativamente la supervivencia de los pacientes trasplantados de nuestra serie, principalmente por un aumento considerable de las complicaciones perioperatorias y un incremento en la mortalidad precoz (uno de cinco fallecidos en los primeros 90 días entre los que no precisaron CEC frente a cuatro de nueve fallecidos entre los que

---

precisaron CEC). En base a estos datos podemos apuntar a que la necesidad de CEC durante el TP traduce la expresión de un grado más avanzado de afectación pulmonar y/o cardíaca.

Si bien la necesidad o no de CEC durante el TP se correlacionó significativamente con la supervivencia postrasplante de los pacientes, no pudimos establecer en nuestra serie una correlación directa entre el empleo de la CEC y las fracciones de eyección ventriculares. La disminución en las fracciones de eyección de ambos ventrículos no condicionó una peor supervivencia postrasplante en nuestros pacientes, tal y como observaron Burghuber *et al*<sup>260</sup>. Sin embargo observamos que los pacientes con mejores fracciones de eyección que precisaron CEC durante el TP, presentaron un peor pronóstico que aquellos con peores fracciones de eyección y que no precisaron CEC. Todo esto nos orienta a la existencia de otros factores condicionantes de la necesidad de CEC independientes de las fracciones de eyección determinadas por ventriculografía isotópica (problemas de preservación, respuesta al implante, hipertensión pulmonar larvada, etc.).

Existe el concepto general de que en la FQ y en ausencia de patología cardíaca conocida, siempre que las fracciones de eyección estén por encima del 25%, la indicación de la cirugía a realizar sería el trasplante bipulmonar secuencial, cuando determinados pacientes tal vez precisarían de un trasplante cardiopulmonar.

Como en otras enfermedades pulmonares crónicas, en la FQ, la hipertensión pulmonar (HTP) y el *cor pulmonale* no son infrecuentes en el curso natural de la enfermedad y algunos autores consideran la HTP como un factor pronóstico de primer orden hasta el punto que condiciona la mortalidad de los pacientes en lista de trasplante<sup>261, 262</sup>, por lo que consideran que cuando existe HTP el paciente debe ser trasplantado con carácter prioritario.

Por ello se insiste en que estos pacientes deben ser cuidadosamente valorados desde el punto de vista cardiológico (eco-cardiografía, cateterismo,

---

etc)<sup>263</sup> para determinar si existe o no HTP con el fin de decidir si precisa un TP de manera prioritaria y que tipo de trasplante.

Es posible que como plantean Venuta *et al*<sup>263,264</sup> el estudio de las fracciones de eyección mediante ventriculografía isotópica no sea el método de mayor sensibilidad para detectar la HTP larvada que se sospecha que padecen frecuentemente estos pacientes. En este sentido, tal vez sería importante realizar un despistaje de HTP subclínica entre los pacientes FQ candidatos a TP ya que constituiría una importante causa de mortalidad<sup>261</sup> (en nuestra serie dos pacientes sin antecedentes cardiológicos y con ecografía cardiaca y fracciones de eyección normales previas, fallecieron en el postoperatorio inmediato por fracaso ventricular derecho no justificable).

A la vista de lo expuesto en este estudio podemos concluir que existen otros factores pronósticos en la FQ además de los valores funcionales respiratorios, que deberían ser tenidos en cuenta en la indicación del momento óptimo de inclusión de un paciente para TP. Incluso podemos tener la posibilidad de corregir alguno de ellos con objeto de que el paciente que precise un TP llegue al mismo en la mejor situación posible y con las mejores expectativas potenciales.

# CONCLUSIONES



---

## 6. CONCLUSIONES.

- 1.- Los resultados en cuanto a supervivencia obtenidos del análisis de nuestra serie de pacientes tanto trasplantados como no trasplantados, son superponibles a los publicados en series internacionales más amplias.
- 2.- Confirmamos que el TP mejora las expectativas de supervivencia de los pacientes con FQ y afectación respiratoria severa, siendo un procedimiento rentable en términos de años de vida ganados.
- 3.- Confirmamos el FEV1 con punto de corte en 30% como parámetro de referencia para la indicación del TP en FQ.
- 4.- La afectación respiratoria medida como alteración de FEV1 por debajo del 30% del esperado no debería ser el único parámetro a considerar para incluir al paciente en lista de TP, debiéndose considerar otros parámetros respiratorios (FVC) y no respiratorios.
- 5.- Afectaciones respiratorias menos severas con FEV1 de 37% o FVC de 50% de los esperados podrían ser ya indicación de TP cuando exista deterioro secundario a la FQ a otros niveles.
- 6.- Confirmamos la importancia de factores de riesgo ya establecidos, como son el grado de afectación respiratoria, la alteración del estado nutricional, la colonización por *Pseudomonas* o el diagnóstico tardío de la enfermedad en el pronóstico de pacientes con FQ.
- 7.- Confirmamos otros factores de riesgo conocidos, pero habitualmente no considerados, como son la talla baja, el IMC bajo, el %IBW bajo y la concentración de hemoglobina baja, los cuales representan marcadores nutricionales que se correlacionan de forma significativa con una peor supervivencia en pacientes con FQ, tanto trasplantados como no

---

trasplantados, por lo que deberían valorarse en el momento de la consideración del TP.

- 8.- El déficit nutricional severo del paciente FQ no debe ser considerado de entrada contraindicación al TP y no debe demorar la inclusión del paciente para TP ni la realización del mismo; si bien su corrección durante la espera podría mejorar el pronóstico del paciente.
- 9.- La puntuación de Taussig se mostró como un importante factor pronóstico que debería ser considerado a la hora de incluir a un paciente para TP.
- 10.- Las fracciones de eyección ventriculares constituyen una medida poco sensible para evaluar el grado de afectación cardíaca previo al TP, no determinando el pronóstico postrasplante ni los requerimientos de CEC durante la cirugía.
- 11.- En caso de discordancia en los resultados de los estudios cardiológicos no invasivos o si se sospecha afectación cardíaca moderada o HTP subclínica en base a las fracciones de eyección, es recomendable realizar un cateterismo cardíaco con medición exacta de la presión arterial pulmonar.

## BIBLIOGRAFÍA





---

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Cystic Fibrosis Foundation (CFF). Patient Registry 2001 Annual Report. Bethesda , Maryland; 2002.
2. Jones K, Higenbottam T, Wallwork J. Successful heart-lung transplantation for cystic fibrosis. *Chest* 1988;93(3):644-5.
3. Smyth R, Scott J, McGoldrick J, Higenbottam T, Wallwork J. Heart-lung transplantation for pneumothorax in cystic fibrosis. *Ann Thorac Surg* 1989;48(5):744-5.
4. De Leval M, Smyth R, Whitehead B, Scott J, Elliott M, Sharples L, *et al.* Heart and lung transplantation for terminal cystic fibrosis. A 4 1/2-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101(4):633-41.
5. Noyes BE, Orenstein DM. Treatment of pneumothorax in cystic fibrosis in the era of lung transplantation. *Chest* 1992;101(5):1187-8.
6. Massard G, Shennib H, Metras D, Camboulives J, Viard L, Mulder D, *et al.* Double-lung transplantation in mechanically ventilated patients with cystic fibrosis. *Ann Thorac Surg* 1993;55(5):1087-91.
7. Snell G, de Hoyos A, Krajden M, Winton T, Maurer J. *Pseudomonas cepacia* in lung transplant recipients with cystic fibrosis. *Chest* 1993;103(2):466-71.
8. 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(2):224-35.
9. Maurer JR, Frost AE, Estenne M, Higenbottam TW, Glanville AR. International guidelines for the selection of lung transplant candidates. The International Society for Heart and Lung Transplantation, The American Thoracic Society, The American Society of Transplant Physicians, The European Respiratory Society. *Transplantation* 1998;66:951-6.
10. The American Society for Transplant Physicians (ASTP), American Thoracic Society (ATS), European Respiratory Society(ERS), International Society for Heart and Lung transplantation (ISHLT). International guidelines for the selection of lung transplant candidates. *Am J Resp Crit Care Med* 1998;158:335-9.

- 
11. Cobos N, Gartner S, Liñán S. Epidemiología en fibrosis quística. En: Dapena FJ, editor. *Fibrosis quística Atención integral, manejo clínico y puesta al día*. Granada: Alhulia; 1998. p. 31-40.
  12. Busch R. On the history of cystic fibrosis. *Acta Univ Carol* 1990;36:13-5.
  13. Alonso y De los Ruyzes de Fonteca J. *Diez privilegios para mujeres preñadas*. Alcalá de Henares; 1606.
  14. Pérez Frías J, Pérez Ruiz E. Antecedentes históricos en la fibrosis quística. En: Dapena FJ, editor. *Fibrosis quística Atención integral, manejo clínico y puesta al día*. Granada: Editorial Alhulia; 1998. p. 23-9.
  15. Rosen von Rosenstein N. *The diseases of children and their remedies*. Estocolmo; 1776.
  16. Rokitansky C. *Von Handbuch der speciellen pathologischen Anatomie II*. Vienna: Braumuller & Seidel; 1842.
  17. Busch R. Cystic fibrosis in the XIX century. *Arch Hist Filoz Med* 1987;50:427-34.
  18. Garrod AE, Hurlley WH. Congenital familiar Steatorrhea. *Quart J Med* 1912;6:242.
  19. Clarke C, Hadfield G. Congenital pancreatic disease with infantilism. *Quarterly Journal of Medicine* 1923;17:358-64.
  20. Fanconi GE, Uehlinger E, Knauer C. Das coeliakiesyndrom bei angeborener zystischer pankreasfibromatose und bronchiectasien. *Wiener Medizinische Wochenschrift* 1936;86:756.
  21. Blackfan KD, May CD. Inspissation of secretion, dilation of the ductus and acini, atrophy and fibrosis of the pancreas in infants. *J Pediatr* 1938;38(5):627-34.
  22. Harper MH. Congenital steatorrhea due to pancreatic defect. *Arch Dis Child* 1938;13:45-56.
  23. Andersen D. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: clinical and pathological study. *Am J Dis Child* 1938;56:344-99.
  24. Hodges R, Andersen D. Celiac syndrome: Genetics of cystic fibrosis of the pancreas, with a consideration of etiology. *Am J Dis Child* 1946;72:62.
  25. Farber S. Some organic digestive disturbances in early life. Pathological changes associated with pancreatic insufficiency. *Michigan Med Soc* 1945;44:587-94.

- 
26. Di Sant Agnese PA, Darling NC, Perea GA, Shea E. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas. Clinical significance and relationship to the disease. *Pediatrics* 1953;12:549-63.
  27. Gibson LE, Cooke RE. A test for the concentration of electrolytes in cystic fibrosis using pilocarpine by electrophoresis. *Pediatrics* 1959;23:545-49.
  28. Quinton PM. Chloride impermeability in cystic fibrosis. *Nature* 1983;301:421-22.
  29. Knowles MR, Gatzky J, Boucher RC. Relative ion permeability of normal and cystic fibrosis nasal epithelium. *J Clin Invest* 1983;71:1410-17.
  30. Tsui LC, Buchwald M, Barker D. Cystic fibrosis locus defined by a genetically linked polymorphic DNA marker. *Science* 1985;230:1054-7.
  31. Riordan JR, Rommens JM, Kerem BS, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, *et al.* Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989;245:1066-73.
  32. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem BS, Drumm ML, Melmer G, Dean M, *et al.* Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science* 1989;245:1059-65.
  33. Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium. The Cystic Fibrosis Mutation Database Statistics. En: <http://www.genet.sickkids.on.ca/>; 2003.
  34. Lewis PA. The epidemiology of cystic fibrosis. En: Geddes H, editor. *Cystic Fibrosis*. First ed. London: Chapman & Hall; 1995. p. 1-14.
  35. Ranieri E, Lewis BD, Gerace RL. Neonatal screening for cystic fibrosis immunoreactive trypsinogen and direct gene analysis: four years' experience. *BMJ* 1994;308:1469-72.
  36. Dodge JA. Cystic fibrosis in the United Kingdom, 1977-85: an improving picture. *BMJ* 1988;297:1599-602.
  37. Boat TF, Welsh MJ, Beaudet AL. Cystic fibrosis. En: Scriver CL, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *The metabolic basis of inherited disease*. 6th ed. ed. New York: Mc Grawhill; 1989. p. 2649-80.
  38. Armas Ramos H, González García CM, González González A. Screening neonatal de fibrosis quística mediante tripsina inmunoreactiva sérica. *Medicina fetal y neonatología* 1994;4:261-6.
  39. Gartner S, Cobos N, Maya A, Casals T. Neonatal screening for cystic fibrosis in Catalunya. Spain. *Pediatr Pulmonol* 2003;Suppl 25:221.

- 
40. Stern RC, Doerschuk CF, Boat TF. Course of cystic fibrosis in black patients. *J Paediatr* 1976;89:412-7.
  41. Wright SW, Morton NE. Genetic studies on CF in Hawaii. *Am J Hum Genet* 1968;20:157-69.
  42. Romeo G, Devoto M, Galietta LJ. Why is the cystic fibrosis gene so frequent?. *Hum Genet* 1989;84:1-5.
  43. Cutting GR. An overview of epidemiology of cystic fibrosis in the US. En: VI Latin American Cystic Fibrosis Congress; 1994; 1994.
  44. Bossi A, Gagliardini R, Manca A, al e. Experience of the italian register for cystic fibrosis. En: H Escobar FB, L Suarez, editor. European: Cystic Fibrosis Conference; 1993 1993; Madrid: Elsevier Science Publishers BV; 1993. p. 305-7.
  45. FitzSimmons SC. The changing epidemiology of cystic fibrosis. *J Pediatr* 1993;122:1-9.
  46. Daigneault J, Aubin G, Simard F, Braekeler MD. Birth distribution in cystic fibrosis in Saguenay-Lac-St-Jean, Quebec, Canada. *J Med Genet* 1991;28:613-14.
  47. David TJ, Elstow GA, Baumer JH, Evans CM. Cystic fibrosis and the month of birth. *J Med Genet* 1981;18:299-300.
  48. Dodge JA, Morison S, Lewis PA. Cystic fibrosis in the United Kingdom, 1968-1988: incidence, population and survival. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1993;7:157-66.
  49. Orenstein D, Winnie GB, Altman H. Cystic fibrosis: a 2002 update. *J Paediatr* 2002;140(2):156-64.
  50. Rosenstein BJ. Cystic fibrosis in adults. En: VI Latin American Cystic Fibrosis Congress; 1994; 1994.
  51. Shoitz PO. Systemic and mucosal immunity and non-specific defence mechanisms in Cystic Fibrosis patients. *Acta Paediatr Scand* 1982;301:55-60.
  52. Cuppens H, Marynen P, De Boeck C. A child, homozygous for a stop codon in exon 11, shows milder cystic fibrosis symptoms than her heterozygous nephew. *Med Genet* 1990;27:717-9.
  53. Hodson ME, Warner JO. Respiratory problems and their treatment. *Br Med Bull* 1992;48:931-48.
  54. Lloyd-Still JD, Khan KT, Shwachman H. Severe respiratory disease in infants with cystic fibrosis. *Pediatrics* 1974;53:678-82.

- 
55. Hybiske K, Ichikawa JK, Huang V, Lory SJ, Machen TE. Cystic fibrosis airway epithelial cell polarity and bacterial flagellin determine host response to *Pseudomonas aeruginosa*. *Cell Microbiol* 2004;6(1):49-63.
  56. Rosemberg H. Diagnostic criteria for Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis. *Ann Int Med* 1977;86:405.
  57. Salcedo A. Aspergilosis broncopulmonar alérgica en fibrosis quística. *An Esp Ped* 1999;Supl 133:16-21.
  58. Littlewood JM. Gastrointestinal complications in Cystic fibrosis. *JR Soc Med* 1992;85(suppl 19):13-9.
  59. Davidson AGF. Gastrointestinal and pancreatic disease in cystic fibrosis. En: Hodson ME and Geddes DM e, editor. *Cystic Fibrosis*. Cambridge: Chapman and Hall; 1995. p. 259-80.
  60. Maguire CH, Moore WR. Meconium peritonitis. *Surgery* 1950;28(3):568-73.
  61. Clair MR, Rosenberg ER, Ram PC, Bowie JD. Prenatal sonographic diagnosis of meconium peritonitis. *Prenat Diagn* 1983;3(1):65-8.
  62. Milas Z, Atkinson G, Gow KW. Pediatric surgical images. Meconium peritonitis. *J Pediatr Surg* 2004;39(2):245-6.
  63. Ellis DG, Clatworthy MW. The meconium plug syndrome revisited. *J Pediatr surg* 1996;1:54-61.
  64. Park RW, Grand RJ. Gastrontestinal manifestations in cystic fibrosis; a review. *Gastroenterology* 1981;81:1143-61.
  65. Rosenstein BJ, Langbaum TS. Incidence of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1983;2(2):299-301.
  66. Millar-Jones L, Goodchild MC. Cystic fibrosis, pancreatic sufficiency and distal intestinal obstruction syndrome: a report of four cases. *Acta Paediatr* 1995;84(5):577-8.
  67. Boyle MP, Orens JB. Distal intestinal obstruction syndrome after surgery in cystic fibrosis. *Chest* 2003;124(6):2408-9.
  68. Estivill X. Spectrum of mutations in cystic fibrosis. *Arch dis child* 1993;44:401-3.
  69. Atlas AB, Orenstein SR, Orenstein DM. Pancreatitis in young children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1992;120:756-9.
  70. Shields MD, Levison H, Reisman JJ, Durie PR, Canny GJ. Appendicitis in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1990;65:307-10.

- 
71. Stern RC, Izant RJ, Boat TF. Treatment and prognosis of rectal prolapse in cystic fibrosis. *Gastroenterology* 1982;82:707-10.
  72. Cuchiara S, Santamaria F, Andreotti MR, et al. Mechanims of gastroesophageal reflux in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1991;66:617-22.
  73. Taylor LA, Weiner T, Lacey SR, Azizkhan RG. Chronic lung disease is the leading risk factor correlating with the failure (wrap disruption) of antireflux procedures in children. *J Pediatr Surg* 1994;29(2):161-4; discussion 4-6.
  74. Hallberg K, Fandriks L, Strandvik B. Duodenogastric bile reflux is common in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;38(3):312-6.
  75. Smyth RL, Van Velsen D, Smyth AR, et al. Strictures of ascending colon in cystic fibrosis and high strength pancreatic enzymes. *Lancet* 1994; 343:85-6.
  76. Schwarzenberg SJ, Wielinski CL, Shumich Y, et al. Cystic fibrosis associated colitis and fibrosing colonopathy. *J Pediatr* 1995;127:565-70.
  77. Freiman JP, FitzSimmons SC. Colonic strictures in patients with cystic fibrosis: results of a survey of 114 cystic fibrosis care centers in the United States. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996;2:153-6.
  78. Colombo C, Battezzali PM, Podda M. Hepatobiliary disease in cystic fibrosis. *Semin Liver Dis* 1994;14:259-69.
  79. Lykavieris P, Bernard O, Hadchouel M. Neonatal cholestasis as the presenting feature in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1996;75(1):67-70.
  80. Colombo C, Crosignani A, Battezzali PM. Liver involvement in cystic fibrosis. *J Hepatol* 1999;31:946-54.
  81. Kim HJ, Lee SK, Kim MH, Son JM, Lee SS, Park JS, *et al.* Cystic fibrosis transmembrane conductance regulators (CFTR) in biliary epithelium of patients with hepatolithiasis. *Dig Dis Sci* 2002;47(8):1758-65.
  82. Wong PYD. Abnormal fluid transport by the epididymis as a cause of obstructive azoospermia. *Reprod Fertil Dev* 1990;2:115-27.
  83. Gottlieb C, Ploen L, Kvist U, Strandvik B. The fertility potencial of male cystic fibrosis patients. *Int J Androl* 1991;28:420-21.
  84. Bienvenu T, Claustres M. Molecular basis of cystic fibrosis and congenital bilateral agenesis of vas deferens. *Contracept Fertil Sex* 1996;246:495-500.

- 
85. Seigel B, Seigel S. Pregnancy and delivery in patients with cystic fibrosis of the pancreas. *Obstet Gynecol* 1960;16:439-40.
  86. Edenborough FP, Stableforth DE, Webb AK, Mackenzie WE, Smith DL. Outcome of pregnancy in women cystic fibrosis. *Thorax* 1995;50:170-74.
  87. FitzSimmons SC, Winnie G, Fiel SB, Hilman B, Fitzpatrick S. Effect of pregnancy in women with cystic fibrosis. A one to six years followup study. *Am J Resp Crit Care Med* 1995;151:A742.
  88. Handwerker S, Roth J, Gorden P, et al. Glucose intolerance in cystic fibrosis of the pancreas. *N Eng J Med* 1969;281:451-61.
  89. Roberts DM, Craft JC, Mather FJ, Davies SM, Wright JA. Prevalence of giardiasis in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1988;112:555-9.
  90. Lloyd-Still JD. Cystic fibrosis, Chron's disease, biliary abnormalities and cancer. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990;11:434-7.
  91. Hide DW, Burman D. An infant with both cystic fibrosis and coeliac disease. *Arch Dis Child* 1969;44:533-35.
  92. Vallette EA, Mastella G. Incidence of celiac disease in a cystic fibrosis population. *Acta Pediatr Scand* 1989;78:784-5.
  93. Canciani M, Pederzini F, Mastella G. Systemic amyloidosis in cystic fibrosis. *Acta Pediatr Scand* 1985;74:613-4.
  94. Henderson RC, Madsen CD. Bone density in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1996;128:28-34.
  95. Bachrach LK, Louit CW, Moss RB, Marcus R. Osteopenia in adults with cystic fibrosis. *Am J Med* 1994;96:27-33.
  96. Neglia JT, Wielinski CL, Warwick WJ. Cancer risk among patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1991;119:764-6.
  97. Schidlow DV, Goldsmith DP, Palmer J. Arthritis in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1984;59:377-9.
  98. Schidlow DV, Panitch H, Zaeri N. Purpuric rashes in cystic fibrosis. *AJDC* 1989;143:1030-2.
  99. Kerem E, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz DA, Cox TK, Chakravarti A, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 1989;245:1073-80.
  100. Casals T, Nunes V, Palacio A, Gimenez J, Gaona A, Ibañez N, et al. Cystic Fibrosis in Spain: high frequency of mutation G542X in the Mediterranean coastal area. *Hum Genet* 1993;91:66-70.



- 
101. Zielenski J, Rozmahel R, Bozon D, Kerem BS, Grzelczak Z, Riordan JR, *et al.* Genomic DNA sequence of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene. *Genomics* 1991;10(a):214-28.
  102. Chou J-L, Rozmahel R, Tsui L-C. Characterization of the promoter region of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene. *J Biol Chem* 1991;266:244-71.
  103. Zielenski J, Markiewicz D, Rininsland F, Rommens JM, Tsui L-C. A cluster of highly polymorphic dinucleotide repeats in intron 17B of the CFTR gene. *Am J Hum Genet* 1991;49(b):1256-62.
  104. Morral N, Nunes V, Casals T, Estivill X. CA/GT microsatellite alleles within the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) gene are not generated by unequal crossingover. *Genomics* 1991;10:692-8.
  105. Cheng SH, Rich DP, Marshall J, Gregory RJ, Welsh MJ, Smith AE. Phosphorylation of the R domain by cAMP-dependent protein kinase regulates the CFTR chloride channel. *Cell* 1991;66:1027-36.
  106. Hyde SC, Emsley P, Artshorn MJ, Mimmack MM, Gileadi U, Pearce SR, *et al.* Structural model of ATP-binding proteins associated with cystic fibrosis, multidrug resistance and bacterial transport. *Nature* 1990;346:362-5.
  107. The Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium. Worldwide survey of the  $\Delta F508$  mutation -report from the Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium. *Am J Hum Genet* 1990;47:354-9.
  108. Estivill X. Geographic distribution and regional origin of 272 cystic fibrosis mutations in European populations. *Hum Mutat* 1997;10:135-54.
  109. The Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium. Population variation of common CF mutations. *Hum Mutat* 1994;4:167-77.
  110. Zielenski J, Fujiwara T, Markiewicz D, *al e.* Identification of the M1101K mutation in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene and complete detection of cystic fibrosis mutations in the Hutterite population. *Am J Hum Genet* 1993;52:609-15.
  111. Casals T, Ramos MD, Giménez J, Larriba S, Nunes V, Estivill X. High Heterogeneity for cystic fibrosis in Spanish Families: 75 mutations account for 90% of chromosomes. *Human Genetics* 1997;101:365-70.
  112. Committee on Mutation Nomenclature. Update on nomenclature for human gene mutations. *Hum Mutat* 1996;8:197-202.

- 
113. Antonarakis SE, and the Nomenclature working group. Recommendations for a nomenclature system for human gene mutations. *Hum Mutat* 1998;11:1-3.
  114. Morral N, Bertanpetit J, Estivill X, Nunes V, Casals T, Giménez J, *et al.* Tracing the origin of the major CF mutation ( $\Delta F508$ ) in European populations. *Nature Genet* 1994;7(a):169-75.
  115. Kristidis P, Bozon D, Corey M, Markiewicz D, Rommens J, Tsui L-C, *et al.* Genetic determination of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis. *Am J Hum Genet* 1992;50:1178-84.
  116. Zielenski J, Corey M, Rozmahel R, Markiewicz D, Aznarez I, Casals T, *et al.* Detection of a cystic fibrosis modifier locus for meconium ileus on human chromosome 19q13. *Am J Hum Genet* 1999;22:128-9.
  117. Corey M, Durie P, Moore D, Forstner G, H. L. Familial concordance of pancreatic function in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1989;115:274.
  118. Highsmith WE, Burch LH, Zhou Z, Olsen JC, Boat TE. A novel mutation in the cystic fibrosis gene in patients with pulmonary disease but normal sweat chloride concentrations. *N Engl J Med* 1994;331:974-80.
  119. Osborne L, Santis G, Schwarz M, Klinger K, Dörk T, McIntosh I, *et al.* Incidence and expression of the N1303K mutation of the cystic fibrosis gene. *Hum Genet* 1992;89:653-8.
  120. Estivill X, Ortigosa L, Pérez-Frias J, Dapena J, Ferrer-Calvete J, Peña J, *et al.* Clinical characteristics of 16 cystic fibrosis patients with the missense mutation R334W, a pancreatic insufficiency mutation with variable age of onset and interfamilial clinical differences. *Hum Genet* 1995;95:331-6.
  121. Wilmott RW. Making the diagnosis of cystic fibrosis. *J Pediatr* 1998;132(4):563-5.
  122. Chillón M, Casals T, Mercier B, Bassas L, Lissens W, Silber S, *et al.* Cystic fibrosis mutations in congenital absence of the vas deferens. *N Engl J Med* 1995;332:1475-80.
  123. Vázquez C. Test de sudor en el diagnóstico de la fibrosis quística. En: Dapena J, editor. *Fibrosis Quística: atención integral, manejo clínico y puesta al día*. 1st ed. Granada: Alhulia; 1998. p. 311-24.
  124. Waters DL. Pancreatic function in infants identified as having cystic fibrosis in a neonatal screening programme. *N Engl J Med* 1990;322:303-87.
  125. Stern RC. The diagnosis of cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1997;336:487-91.

- 
126. Yigit H. Sweat Test Results in Children with Primary Protein Energy Malnutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37:242-5.
  127. Ferrer-Calvete J, Ribes C, Montero C. The sweat crystallization test in the diagnosis of cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990;10(3):416-7.
  128. Carbarns NJB, Gosden D, Brock DJH. Microvillar peptidase activity in amniotic fluid: possible use in the prenatal diagnosis of the cystic fibrosis. *Lancet* 1983;I:329-31.
  129. Muller F, Dommergues M, Simon-Bouy B, Ferec C, Oury JF, Aubry MC, *et al.* Cystic fibrosis screening: a fetus with hyperechogenic bowel may be the index case. *J Med Genet* 1998;35:657-60.
  130. Dequeker E, Cuppens H, Dodge J, Estivill X, Goossens M, Pignatti PF, *et al.* Recommendations for quality improvement in genetic testing for cystic fibrosis. ECACF. *Eur J Hum Genet* 2000;8:s22-s4.
  131. Corey M, Levison H, Crozier D. Five-to-seven-year course of pulmonary function in cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1976;114:1085-92.
  132. Rosenfeld M, Emerson J, Williams-Warren J, Pepe M, Smith A, Montgomery AB, *et al.* Defining a pulmonary exacerbation in cystic fibrosis. *J Pediatr* 2001;139(359-65).
  133. Ramsey B, Boat TF. Outcome measures for clinical trials in CF: summary of a cystic fibrosis conference. *J Pediatr* 1994;124:177-92.
  134. Desmond KJ, Coates AL, Beadry PH. Relation between the partial pressure of arterial oxygen and airflow limitation in children with cystic fibrosis. *Can Med Assoc J* 1984;131:325-6.
  135. Chrispin RA, Norman AP. The systematic evaluation of the chest radiograph in cystic fibrosis. *Pediatr Radiol* 1974;2:101-6.
  136. Brasfield DM. Evaluation of scoring system of the chest radiograph in cystic fibrosis. *A J R* 1980;134:1195-8.
  137. Stiglbauer R, Schurawitzki H, Eichler I, Götz M. High resolution CT in children with cystic fibrosis. *Acta Radiologica* 1992;33(6):548-53.
  138. Bhalla M. Cystic fibrosis scoring system with thin-section CT. *Radiology* 1991;179:789-88.
  139. Nathanson I. Ultrafast computerized tomography of the chest in cystic fibrosis: a new scoring system. *Pediatr Pulmonol* 1991;11(81-86).
  140. Linblad A, Glaumann H, Strandvik B. Natural history of liver disease in cystic fibrosis. *Hepatology* 1999;30(1151-8).

- 
141. Matthews WJ, Williams M, Oliphint B, Geha R, Colten HR. Hypogammaglobulinemia in patients with cystic fibrosis. *N Eng J Med* 1980;302:245-9.
  142. Wheeler WB, Williams M, Matthews WJ, Colten HR. Progression of cystic fibrosis lung disease as a function of serum immunoglobulin G levels: a 5-year longitudinal study. *J Pediatr* 1984;104:695-9.
  143. Feranchak AP, Sontag MK, Wagener JS, Hammond KB, Accurso FJ, Sokol RJ. Prospective, long term study of fat-soluble vitamin status in children with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1999;135:601-10.
  144. Lindblad A, Diczfalusy U, Hultcrantz R, Thorell A, Strandvik B. Vitamin A concentration in the liver decreases with age in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;24(3):264-70.
  145. Coppenhaver D, Kneppers F, Schidlow DV. Serum concentrations of vitamin D-binding protein (group-specific component) in cystic fibrosis. *Hum Genet* 1981;57:399-403.
  146. Beker LT, Ahrens RA, Fink RJ. Effect of vitamin K1 supplementation on vitamin K status in cystic fibrosis patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;24:512-7.
  147. Van de Kamer JH, Ten Bokkel Huinink H, Weyers HA. Rapid method for the determination of fat in faeces. *J Biol Chem* 1949;177:347-55.
  148. Walkowiak J, Nousia-Arvanakis S, Agguridaki C. Longitudinal follow-up of exocrine pancreatic function in pancreatic sufficient cystic fibrosis patients using the fecal elastase-1 test. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;36:474-8.
  149. Cantón R, Oliver A, Baquero F. Microbiología de las vías respiratorias en la fibrosis quística. En: Dapena FJ, editor. *Fibrosis quística: atención integral, manejo clínico y puesta al día*. Granada: Editorial Alhulia.; 1998. p. 105-58.
  150. Döring G, Conway SP, Heijerman HG, Hodson ME, Høiby N, Smyth A, *et al.* Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. *Eur Respir J* 2000;16(4):749-67.
  151. Milla CE, Wielinskiy CL, Regelman WE. Clinical significance of the recovery of *Aspergillus* species from the respiratory secretions of cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol* 1996;21:6-10.
  152. International Obesity Task Force. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report. Geneva: Report of the WHO consultation on Obesity; 1998 June 1998.
  153. Dugan C. Nutritional assessment and requirements. En: Walker D, Hamilton, Walker-Smith, Watkins, editor. *Pediatric Gastrointestinal Disease*. Missouri; 2000.

- 
154. Shwachman H, Kulczycki LL. Long-term study of one hundred five patients with cystic fibrosis; studies made over a five- to fourteen-year period. *J Dis Child* 1958;96(1):6-15.
  155. Taussig LM, Kattwinkel J, Friedewald WT, Di Sant'Agnese PA. A new prognostic score and clinical evaluation system for cystic fibrosis. *J Pediatr* 1973;82(3):380-90.
  156. Ramsey BW. Management of pulmonary disease in patients with cystic fibrosis. *N Eng J Med* 1996;335:179-88.
  157. Armstrong DS, Nixon GM, Carzino R, Bigham A, Carlin JB, Robins-Browne RM, *et al.* Detection of a widespread clone of *Pseudomonas aeruginosa* in a pediatric cystic fibrosis clinic. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:988-93.
  158. Döring G, Dorner F. A multicenter vaccine trial using the *Pseudomonas aeruginosa* flagella vaccine IMMUNO in patients with cystic fibrosis. *Behring Inst Mitt* 1997(98):338-44.
  159. Keogan MT, Johansen HK. Vaccines for preventing infection with *Pseudomonas aeruginosa* in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000(2):CD001399.
  160. Neiman R, Williams SG, Maden C, Knight R, Hodson ME. A double blind placebo controlled study comparing the effects of the inhaled corticosteroid fluticasone propionate 500 mcg bid with placebo in adults with cystic fibrosis. *Am J Resp Crit Care Med* 1996;153:A72.
  161. Fuchs HJ, Borowitz DS, H. CD, Morris EM, Nash ML, Ramsey B. Effect of aerosolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *N Eng J Med* 1994;331:637-42.
  162. Dasgupta B, King M. Reduction in viscoelasticity in cystic fibrosis sputum in vitro using combined treatment with nalcystelyn and rhDNase. *Pediatr Pulmonol* 1996;22:161-6.
  163. McCoy K, Hamilton S, Johnson C. Effects of 12-week administration of dornase alfa in patients with advanced cystic fibrosis lung disease. Pulmozyme Study Group. *Chest* 1996;110(4):889-95.
  164. Paul K, Rietschel E, Ballmann M, Griese M, Worlitzsch D, Shute J, *et al.* Effect of treatment with dornase alpha on airway inflammation in cystic fibrosis patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2003.
  165. Antelo MC, Martinez MC. Tratamiento de la afectación respiratoria. En: Novo SPyG, editor. *Fibrosis quística*. Madrid: PC Works.; 1997. p. 101-7.
  166. Stutman H. To Keflex or not to Keflex: long term antibiotics in CF. *Pediatr Pulmonol* 1995;Suppl 12:26.

- 
167. Frederiksen B, Koch C, Høiby N. Antibiotic treatment of initial colonization with *Pseudomonas aeruginosa* postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1997;23(5):330-5.
  168. Høiby N, Koch C. *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis and its management. *Thorax* 1990;45:881-4.
  169. Ramsey B, Pepe MS, Quan JM. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1999;340:23-30.
  170. Moss RB. Long-term benefits of inhaled tobramycin in adolescent patients with cystic fibrosis. *Chest* 2002;121:55-63.
  171. Konstan MW, Vargo KM, Davis PB. Ibuprofen attenuates the inflammatory response to *Pseudomonas aeruginosa* in a rat model of chronic pulmonary infection. Implications for antiinflammatory therapy in cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1990;141(1):186-92.
  172. Ferrer-Calvete J, Aznar J. An alpha 1-antitrypsin aerosol in the treatment of cystic fibrosis. *An Esp Pediatr* 1996;44(2):109-11.
  173. Equi A, Balfour-Lynn I, Bush A, Rosenthal M. Long term azitromycin in children with cystic fibrosis: a randomised, placebo-controlled crossover trial. *Lancet* 2002;360(9338):978-84.
  174. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, Burns JL. Azitromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *pseudomonas aeruginosa*: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290(13):1749-56.
  175. Wilson JM. Cystic fibrosis. Vehicles for gene therapy. *Nature* 1993;365(6448):691-2.
  176. Wilson JM. Novel vectors for gene therapy of cystic fibrosis. En: Liss. W, editor. Seventeenth Annual North American Cystic Fibrosis Conference; 2003 October 2003; Anaheim, California.; 2003. p. 157-8.
  177. Flotte TR. Prospects for virus-based gene therapy for cystic fibrosis. *J Bioenerg Biomembr* 1993;25(1):37-42.
  178. Flotte TR. CF gene therapy with AAV. En: Liss. W, editor. Seventeenth Annual North American Cystic Fibrosis Conference; 2003; Anaheim, California.; 2003. p. 156-7.
  179. Brody A, Campbell JD, Millard SP, Moss RB, Heald AE. Relationship between FEV1 and high-resolution chest CT findings in CF patients with mild lung disease: baseline data from the AAV2 phase II gene transfer study. En: Liss W, editor. Seventeenth Annual North American Cystic Fibrosis Conference; 2003; Anaheim, California.; 2003. p. 319.

- 
180. Maiz L, Baranda F, Coll R, Prados C, Vendrell M, Escribano A. Normativas SEPAR (Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica). Normativa del diagnóstico y el tratamiento de la afectación respiratoria en la fibrosis quística. *Arch Bronconeumol* 2001;37:316-24.
  181. Prados C, Maíz L, Antelo C, Baranda F, Blázquez J, Borro JM. Fibrosis Quística: consenso sobre el tratamiento del neumotórax y de la hemoptisis masiva y sobre las indicaciones del trasplante pulmonar. *Arch Bronconeumol* 2000;36:411-6.
  182. Detterbeck FC, Egan TM, Mill MR. Lung transplantation after previous thoracic surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 1995;60:139-43.
  183. Brinson GM, Noone PG, Mauro MA, Knowles MR, Yankaskas JR, Sandhu JS. Bronchial artery embolization for the treatment of hemoptysis in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;152:1951-8.
  184. Ferrer González P, Pereda Pérez A, Pastor Guillén J, Ferrer Calvete J. Pneumonectomy in cystic fibrosis. *An Esp Pediatr* 2003;58(1):55-8.
  185. ISHLT. The registry of the international society for heart and lung transplantation: twentieth annual report. *J Heart Lung Transplant* 2003;22:610-72.
  186. Varela A, Alvarez-Kindelan A, Roman A, Ussetti P, Zurbano F. Normativas SEPAR (Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica). Trasplante pulmonar. *Arch Bronconeumol* 2001;37:307-15.
  187. Couetil JP, Houssin DP, Soubrane O, Chevalier PG, Dousset BE, Loulmet D, *et al.* Combined lung and liver transplantation in patients with cystic fibrosis. A 4 1/2-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110(5):1415-22; discussion 22-3.
  188. Arcidi JM, Patterson GA. Technique of bilateral lung transplantation. En: Patterson GA, Couraud L, editors. *Current topics in general thoracic surgery Vol 3:Lung Transplantation*. Amsterdam: Elsevier; 1995. p. 207-16.
  189. Patterson GA. Pulmonary considerations in Transplantation. *Clin Chest Med* 1990;11(2):227-33.
  190. Egan JJ, Woodcock AA, Webb AK. Management of cystic fibrosis before and after lung transplantation. *J R Soc Med* 1997;90:47-58.
  191. Morrison JM, O'Rawe A, McCracken KJ, Redmond AOB, Dodge JA. Energy intakes and losses in cystic fibrosis. *J Hum Nutr Diet* 1994;7:39-46.
  192. Sinaasappel M. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *Journal of cystic fibrosis* 2002;1:51-75.

- 
193. Steinkamp G, von der Hardt H. Improvement of nutritional status and lung function after long-term nocturnal gastrostomy feedings in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1994;124(2):244-9.
  194. Lester LA, Rothberg RM, Dawson G. Supplemental parenteral nutrition in cystic fibrosis. *J Parenter Enteral Nutr* 1986;102:89-95.
  195. Jelalian E, Stark LJ, Reynolds L, Seifer R. Nutrition intervention for weight gain in cystic fibrosis: a meta analysis. *J Paediatr* 1998;132:486-92.
  196. Committee on safety of medicines. Report of the pancreatic enzymes working party. London; 1995.
  197. Merli M, Bertasi S, Servi R, al. e. Effect of medium dose of ursodeoxycholic acid with or without taurine supplementation on the nutritional status of patients with cystic fibrosis: a randomized, placebo controlled, crossover trial. *J Paediatr Gastroenterol Nutr* 1994;19:198-203.
  198. Yang L, Raper SE, Cohn JA, Engelhardt JF, Wilson JM. An approach for treating the hepatobiliary disease of cystic fibrosis by somatic gene transfer. *Proc Natl Acad Sci* 1993;90:4601-5.
  199. Berger KJ, Schreiber RA, Tchervenkov J, Kopelman H, Brassard R, Stein L. Decompression of portal hypertension in a child with cystic fibrosis after trasjugular intahepatic portosystemic shunt placement. *J Pediat Gastroenterol Nutr* 1994;19:322-25.
  200. Noble-Jamieson G, Barnes N, Jamieson N, Friend P, Calne R. Liver transplantation for hepatic cirrhosis in cystic fibrosis. *J R Soc Med* 1996;89(s27):31-7.
  201. García Novo MD, Sáenz de Urturi A. Tratamiento de la afectación hepática. En: Posadas S, editor. *Fibrosis Quística*. Madrid: PC Works; 1997. p. 175-85.
  202. Couetil JP, Soubrane O, Houssin DP, Dousset BE, Chevalier PG, Guinvarch A, *et al.* Combined heart-lung-liver, double lung-liver, and isolated liver transplantation for cystic fibrosis in children. *Transpl Int* 1997;10(1):33-9.
  203. Whitehead B, Helms P, Goodwin M, Martin I, Scott JP, Smyth RL, *et al.* Heart-lung transplantation for cystic fibrosis. 2: Outcome. *Arch Dis Child* 1991;66(9):1022-6; discussion 16-7.
  204. Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1992;326(18):1187-91.



- 
205. Hayllar KM, Williams SG, Wise AE, Pouria S, Lombard M, Hodson ME, *et al.* A prognostic model for the prediction of survival in cystic fibrosis. *Thorax* 1997;52(4):313-7.
  206. Aurora P, Wade A, Whitmore P, Whitehead B. A model for predicting life expectancy of children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2000;16(6):1056-60.
  207. Sharma R, Florea VG, Bolger AP, Doehner W, Florea ND, Coats AJ, *et al.* Wasting as an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 2001;56(10):746-50.
  208. Liou TG, Cahill BC, Adler FR, Marshall BC. Selection of patients with cystic fibrosis for lung transplantation. *Curr Opin Pulm Med* 2002;8(6):535-41.
  209. Doershuk C, Matthews L, Tucker A, *al. e.* A five year clinical evaluation of a therapeutic program for patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1964;65:677-93.
  210. Orenstein D, Boat T, Stern R, Tucker A, Charnock E. The effect of early diagnosis and treatment in cystic fibrosis:a seven year study of 16 sibling pairs. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1977;131(9):73-5).
  211. Dankert-Roelse JE, Te Meerman GJ. Long term prognosis of patients with cystic fibrosis in relation to early detection by neonatal screening screening and treatment in a cystic fibrosis centre. *Thorax* 1995;50(7):712-8).
  212. Nielsen OH, Thomsen BL, Green A, Andersen PK, Hauge M, Schiøtz PO. Cystic fibrosis in Denmark 1945 to 1985: an analysis of incidence, mortality and influence of centralized treatment on survival. *Acta Pediatr Scand* 1988;77:836-41.
  213. Phelan P, Hey E. Cystic fibrosis mortality in England and Wales and in Victoria, Australia 1976-80. *Arch Dis Child* 1984;59:71-83.
  214. Frederiksen B, Lanng S, Koch C. Improved survival in the Danish cystic fibrosis centre: results of aggressive treatment. *Pediatr Pulmonol* 1996;21:153-8.
  215. Shah AR, Gozal D, Keens TG. Determinants of aerobic and anaerobic exercise performance in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(4 Pt 1):1145-50.
  216. Boas SR, Danduran MJ, McColley SA, Beaman K, O'Gorman MR. Immune modulation following aerobic exercise in children with cystic fibrosis. *Int J Sports Med* 2000;21(4):294-301.
  217. Davis P. Identifying treatments that halt the progression of pulmonary disease in cystic fibrosis. *Pediatr Res* 1997;41:161-5.

- 
218. Kerem E, Corey M, Stein R, Gold R, Levison H. Risk factors for *Pseudomonas aeruginosa* colonization in cystic fibrosis patients. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9(7):494-8.
  219. Kerem E, Corey M, Gold R, Levison H. Pulmonary function and clinical course in patients with cystic fibrosis after pulmonary colonization with *Pseudomonas aeruginosa*. *J Pediatr* 1990;116(5):714-9.
  220. Couper R, Corey M, Durie PR. Longitudinal evaluation of serum trypsinogen measurement in pancreatic-insufficient and pancreatic-sufficient patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1995;127:408-13.
  221. Balasubramanian K, Zenther-Munro P, Batten JC. Increased intragastric acid-resistant activity and lipolysis in pancreatic steatorrhea due to cystic fibrosis. *Pancreas* 1992;7:305-10.
  222. Walters MP, Kelleher J, Gilbert J, Littlewood JM. Clinical monitoring of steatorrhoea in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1990;63:99-102.
  223. Bell SC, Saunders MJ, Elborn JS, Shale DJ. Resting energy expenditure and oxygen cost of breathing in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1996;51:126-31.
  224. Steinkamp G, Drommer A, Von der H. Resting energy expenditure before and after treatment for *Pseudomonas aeruginosa* infection in patients with cystic fibrosis. *Am J Clin Nutr* 1993;57:685-9.
  225. O'Rawe A, McIntosh I, Dodge JA, Gorman MR. Increased energy expenditure in cystic fibrosis is associated with specific mutations. *Clin Sci* 1992;82:71-6.
  226. Thompson MA, Wilmott RW, Wainwright C, Masters B, Francis PJ. Resting energy expenditure, pulmonary inflammation and genotype in the early course of cystic fibrosis. *J Paediatr* 1996;129:367-73.
  227. Danks DM, Allan J, Anderson CM. A genetic study of fibrocystic disease of the pancreas. *Am J Hum Genet* 1965;28:323-56.
  228. Stern RC, Doerschuk CF, Boat TF. Course of cystic fibrosis in 95 patients. *J Pediatr* 1976;89:406-11.
  229. Smith A, Hea U, Williams G, Smith R, Heaf D. Passive smoking and impaired lung function in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1994;71(353-4).
  230. Campbell PW, Parker RA. Association of poor clinical status and heavy exposure to tobacco smoke in patients with cystic fibrosis who are homozygous for the DF508 deletion. *J Paediatr* 1992;120:261-4.
  231. Wilcken B, Chalmers G. Reduced morbidity in patients with cystic fibrosis detected by neonatal screening. *Lancet* 1985;ii:1319-21.

- 
232. Wang SS, O'Leary LA, Fitzsimmons SC, Khoury MJ. The impact of early cystic fibrosis diagnosis on pulmonary function in children. *J Pediatr* 2002;141(6):804-10.
  233. Lai HC, Kosorok MR, Laxova A, Davis LA, S.C. F, Farrell PM. Nutritional status of patients with cystic fibrosis with meconium ileus: a comparison with patients without meconium ileus and diagnosed early through neonatal screening. *Pediatrics* 2000;105(1):53-69.
  234. Hernández M, Castellet J. *Curvas y tablas de crecimiento*. 1988.
  235. SEPAR. Normativa para la espirometría forzada. En: Ediciones Doyma SA, editor. Barcelona; 1986.
  236. Sundaresan S, Trachiotis GD, Aoe M, Patterson GA, Couper JD. Donor lung procurement: assessment and operative technique. *Ann Thorac Surg* 1993;56:1409-13.
  237. Winton TL, Miller JD, Scavuzzo M, Maurer JR, Patterson GA. Donor selection for pulmonary transplantation. The Toronto Lung Transplant Group. *Transplant Proc* 1991;23(5):2472-4.
  238. Starnes VA, Brown ME, Baldwin JC. Donor management and organ procurement. *Top Emerg Med* 1986;8(3):65-70.
  239. Harjula A, Baldwin JC, Starnes VA, Stinson EB, Oyer PE, Jamieson SW, *et al*. Proper donor selection for heart-lung transplantation. The Stanford experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;94(6):874-80.
  240. Kaplan EL, Meier P. Non parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958;53:457-81.
  241. Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep* 1966;50:163-70.
  242. Breslow N. A generalized Kruskal-Wallis test for comparing K samples subject to unequal censorship. *Biometrika* 1970;57:579-94.
  243. Tarone R, Ware J. On distribution-free tests for equality of survival distributions. *Biometrika* 1977;64:156-60.
  244. Cox DR. Regression model and life tables. *J R Stat Soc* 1972;34:187-220.
  245. Rosenfeld M, Davis R, FitzSimmons S, Pepe M, Ramsey B. Gender gap in cystic fibrosis mortality. *Am J Epidemiol* 1997;145(9):794-803.
  246. Stallings VA. Gender, death and cystic fibrosis: is energy expenditure a component? *J Pediatr* 2003;142(1):4-6.
  247. Southern KW, Littlewood JM. Newborn screening programs for cystic fibrosis. *Pediatr Resp Rev* 2003;4:299-305.

- 
248. Corey M. Modelling survival in cystic fibrosis. *Thorax* 2001;56(10):743.
249. Kraemer R, Rudeberg A, Hadorn B, Rossi E. Relative underweight in cystic fibrosis and its prognostic value. *Acta Paediatr Scand* 1978;67(1):33-7.
250. Huang NN, Schidlow DV, Szatrowski TH, Palmer J, Laraya-Cuasay LR, Yeung W, *et al.* Clinical features, survival rate, and prognostic factors in young adults with cystic fibrosis. *Am J Med* 1987;82(5):871-9.
251. Anker SD, Ponikowski P, Varney S, *al. e.* Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet* 1997;349:1050-3.
252. Chlebowski RT, Grosvenor MB, Bernhard NH. Nutritional status, gastrointestinal dysfunction, and survival in patients with AIDS. *Am J Gastroenterol* 1989;84:1288-93.
253. Snell GI, Bennetts K, Bartolo J, Levvey B, Griffiths A, Williams T, *et al.* Body mass index as a predictor of survival in adults with cystic fibrosis referred for lung transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1998;17(11):1097-103.
254. Madill J, Gutierrez C, Grossman J, Allard J, Chan C, Hutcheon M, *et al.* Nutritional assessment of the lung transplant patient: body mass index as a predictor of 90-day mortality following transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2001;20:288-96.
255. Aurora P, Gassas A, Ehtisham S, Whitehead B, Whitmore P, Rees PG, *et al.* The effect of prelung transplant clinical status on post-transplant survival of children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2000;16(6):1061-4.
256. Augarten A, Akons H, Aviram M, Bentur L, Blau H, Picard E, *et al.* Prediction of mortality and timing of referral for lung transplantation in cystic fibrosis patients. *Pediatr Transplant* 2001;5(5):339-42.
257. Robinson W, Waltz DA. FEV(1) as a guide to lung transplant referral in young patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2000;30(3):198-202.
258. Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol* 2001;153(4):345-52.
259. Zemel BS, Jawad AF, FitzSimmons S, Stallings VA. Longitudinal relationship among growth, nutritional status and pulmonary function in children with cystic fibrosis: analysis of the Cystic Fibrosis Foundation National CF Patient Registry. *J Pediatr* 2000;137:374-80.

- 
260. Burghuber OC, Salzer-Muhar U, Gotz M. Right ventricular contractility is preserved in patients with cystic fibrosis and pulmonary artery hypertension. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1988;143:93-8.
  261. Vizza CD, Yusen RD, Lynch JP, Fedele F, Alexander Patterson G, Trulock EP. Outcome of patients with cystic fibrosis awaiting lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(3 Pt 1):819-25.
  262. Fraser KL, Tullis DE, Sasson Z, Hyland RH, Thornley KS, Hanly PJ. Pulmonary hypertension and cardiac function in adult cystic fibrosis: role of hypoxemia. *Chest* 1999;115(5):1321-8.
  263. Vizza CD, Sciomer S, Della Rocca G, Di Roma A, Iacoboni C, Venuta F, *et al.* Usefulness of 2D echo Doppler in the preoperative assessment of cystic fibrosis patients who are candidates for lung transplantation. *Transplant Proc* 2001;33(1-2):1628-9.
  264. Venuta F, Rendina EA, De Giacomo T, Quattrucci S, Vizza D, Ciccone AM, *et al.* Timing and priorities for cystic fibrosis patients candidates to lung transplantation. *Eur J Pediatr Surg* 1998;8(5):274-7.
  265. Venuta F, Rendina EA, Rocca GD, De Giacomo T, Pugliese F, Ciccone AM, *et al.* Pulmonary hemodynamics contribute to indicate priority for lung transplantation in patients with cystic fibrosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119(4 Pt 1):682-9.
  266. Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas. Requisitos de uniformidad para manuscritos presentados para publicación en revistas biomédicas. *Aten Prim* 1998;21:331-9.
  267. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *N Eng J Med* 1997;336:309-15.

La bibliografía de esta Tesis Doctoral ha sido tratada según la normativa vigente del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas de 1997<sup>266-7</sup>.