



EFFECTO DEL BICARBONATO NEBULIZADO EN LA VÍA AÉREA DE PACIENTES PEDIÁTRICO CON FIBROSIS QUÍSTICA

Amalui Vasquez Pérez

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. Access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



UNIVERSITAT
ROVIRA i VIRGILI

Efecto del bicarbonato nebulizado en la vía aérea de pacientes pediátricos con Fibrosis Quística

AMALUI VASQUEZ PEREZ



TESIS DOCTORAL

2024

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFFECTO DEL BICARBONATO NEBULIZADO EN LA VÍA AÉREA DE PACIENTES PEDIÁTRICO CON FIBROSIS QUÍSTICA

Amalui Vasquez Pérez



**UNIVERSITAT
ROVIRA i VIRGILI**

**EFFECTO DEL BICARBONATO NEBULIZADO EN
LA VÍA AÉREA DE PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON FIBROSIS QUÍSTICA**

Departamento de Medicina i Cirurgia

dirigida por : Dr. Ricardo Closa, Dra.
Montserrat Bosque y Dra. Esther Parada

Tesis presentada para optar al grado de Doctor en

Medicina: Amalui Vázquez Pérez

Tarragona 2024



UNIVERSITAT ROVIRA i VIRGILI

FAIG CONSTAR que aquest treball, titulat “EFECTE DEL BICARBONAT NEBULITZAT A LA VIA AÈRIA DE PACIENTS PEDIÀTRICS AMB FIBROSI QUÍSTICA”, que presenta Amalui

Vasquez Perez per a l'obtenció del títol de Doctor, ha estat realitzat sota la meva direcció al Departament de Biomedicina d'aquesta universitat.



HAGO CONSTAR que el presente trabajo, titulado “**EFECTO DEL BICARBONATO NEBULIZADO EN LA VÍA AÉREA DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON**

FIBROSIS QUÍSTICA”, que presenta Amalui Vasquez Perez, para la obtención del título de Doctor, ha sido realizado bajo mi dirección en el Departamento de Biomedicina de esta universidad.



I STATE that the present study, entitled “ EFFECT OF NEBULIZED BICARBONATE ON THE AIRWAY OF PEDIATRIC PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS”, presented by Amalui Vasquez Perez, for the award of the degree of Doctor, has been carried out under my supervision at the Department of Biomedicine of this university.



Tarragona, febrer de 2024 / Tarragona, febrero de 2024 / Tarragone, february 2024

ESTHER PARADA RICART. MONTSERRAT BOSQUE

RICARDO CLOSA

Firmado por PARADA
RICART, ESTHER
(AUTENTICACIÓN) el
día 20/02/2024 con un
certificado emitido por

Ricardo Closa
Monasterolo

Firmado digitalmente
por Ricardo Closa
Monasterolo
Fecha: 2024.02.19
09:57:30 +01'00'



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Corporació
Parc Taulí



Montserrat Bosque García, profesora emerita de la Fundacion Parc Taulí de Sabadell, profesora asociada Escola Universitaria Gimbernat adscrita a la UAB, ex jefa de la Unidad de Fibrosis Quística del Hospital Parc Taulí de Sabadell, **Esther Parada Ricart**, profesora asociada del Departamento de Medicina y Cirugía de la Universidad Rovira i Virgili (URV) y **Ricardo Closa Monasterolo**, profesor emérito del Departamento de Medicina y Cirugía de la Universidad Rovira i Virgili (URV).

Certifican:

Que la Tesis Doctoral titulada “**EFFECTO DEL BICARBONATO NEBULIZADO EN LA VÍA AÉREA DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON FIBROSIS QUÍSTICA**”, presentada por Amalui Vázquez Pérez e inscrita en el programa de Doctorado en Biomedicina de la URV, para el grado de doctor en medicina, presenta una gran aportación al tema y reúne méritos suficientes para ser presentada y defendida delante del tribunal correspondiente.

Y, para que así conste a los efectos oportunos, firman este certificado en Tarragona, el 01 de febrero de 2024.

**Ricardo Closa
Monasterolo**

Firmado digitalmente
por Ricardo Closa
Monasterolo
Fecha: 2024.02.19
09:57:30 +01'00'

Firmado por PARADA
RICART, ESTHER
(AUTENTICACIÓN) el
día 20/02/2024 con un
certificado emitido por

M. Bosque-Garcia

R. Closa-Monasterolo

E. Parada-Ricar

DEDICATORIAS

A los pacientes con Fibrosis Quística y sus familias, por su colaboración y apoyo incondicional a pesar de las exigencias del día a día, por permitirnos entender su realidad y facilitarnos el trabajo. Por ayudarnos a comprender el verdadero significado de la relación entre un sanitario y su paciente, sois geniales y haremos lo posible por hacer sus vidas un poco más sencillas.

A mi madre y a mi padre, fueron, son y serán ejemplo de amor, bondad, lucha, trabajo duro y superación, nunca conoceré personas más completas que ustedes, y por supuesto no podría estar más agradecida de tenerlos como padres, los amo, desde la tierra hasta el cielo.

A mi manis, digna hija de sus padres, eres mi ejemplo a seguir, desprendes bondad, fortaleza e inteligencia por donde caminas, gracias a Dios por ser mi hermana, te amamos. Dios te bendiga Abi, bendecidos de tenerte en nuestras vidas.

A la mami Aya, mami Astrid, Santi y Aranza, gracias a ustedes sentimos el calor de la familia, gracias por estar junto a nosotros, forman parte fundamental de nuestra vida.

A la tía àvia y tía Dani, por llenar nuestra casa de amor, por apoyarnos cuando más lo necesitábamos, sin ustedes no sería posible este proyecto. Gracias.

A mis suegros, por creer en mí, porque desde la distancia nos llenan con palabras de ánimo para seguir superándonos día a día.

A Edilmar, mi mejor amiga, mi hermana, mi guía, me ayudaste como profesional dándome sabios consejos, pero sobretodo como amiga, siempre presente en las buenas y en las malas, con una palabra de alivio, hemos compartido momentos increíbles y espero que aún nos queden muchos más amiga.

A las infiltradas, por creer que este proyecto se podría hacer realidad, por llenarme de alegría, de fuerza en los momentos de crisis, por animarme cuando parecía que no podía más, son un tesoro en mi vida y espero sigamos juntas por muchos años más.

A nuestra familia de Tarragona, tonton Gil, tata Ana, tonton Romain, tata Paulina, tonton Juancho, tata Marine, y todos los primos. Porque sin ustedes nuestra vida sería más difícil, pero sobretodo más aburrida, son la familia que hemos elegido.

A Montse, porque como siempre te digo, eres como una madre para todos nosotros los pollitos del Taulí, porque crees y nos lo demuestras día a día, porque sin ti esta tesis no existiría.

A Esther, por darnos la fuerza que necesitábamos para completar este proyecto, gracias por estar.

A la Unidad de Neumología y Alergias pediátrica del Hospital Universitari Joan XXIII, Dra Natalia Garcia Baiges, Dr Andrea Papaleo, Sra Maria Manuela García y Sra Marisa Fortes, por creer en mi y apoyarme como un equipo en los momentos mas difíciles de esta carrera de resistencia.

A Alfred y Jordi, sin su apoyo el camino habría sido mucho más difícil, gracias por confiar en nosotros.

A Amelie y a Axel, porque a pesar de ser pequeñitos en edad, son grandes en corazón. Ustedes dos son la felicidad plena.

A Nico, porque sin tu apoyo no podría haber llegado hasta aquí y sobretodo, no sería tan feliz, te amamos Petit.

Y a los que vendrán... que nos dan la fuerza para continuar.

AGRADECIMIENTOS

A mis directores de tesis, Dr. Ricardo Closa-Monasterolo, Dra. Montserrat Bosque-García y Dra Esther Parada-Ricart, porque han sido pieza clave en el desarrollo de este proyecto, dándole orden, forma y vida a mis ideas.

Al Servicio de Farmacia del Hospital Parc Taulí de Sabadell, Dra Ana Estefanell, Dra Roser Vives, Dra Maria Queralt, por su colaboración en el desarrollo del protocolo. En especial a la Dra Nuria Rudi Sola, porque esta tesis también es suya.

Al Servicio de Pediatría del Hospital Parc Taulí de Sabadell, a cargo de la Dra. Pepi Rivera Luján, por apoyarnos y permitirnos desarrollar este proyecto.

A la Unidad de Neumoalérgias pediátrica del Hospital Parc Taulí de Sabadell, Dra Helena Larramona, Dra Laura Valdesoiro, por sus enseñanzas durante mis años de formación. A la Unidad de Fibrosis Quística pediátrica, Dr Oscar Asensio y Dr Miguel García, por su apoyo en el desarrollo del protocolo, reclutamiento y seguimiento de los pacientes. Y en especial a la Dra Roser Ayats, por su apoyo durante el desarrollo del estudio y recogida de datos.

Al equipo de Fisioterapia respiratoria de la Unidad de Fibrosis Quística pediátrica del Hospital Parc Taulí de Sabadell, en especial Nuria López, Andrea Valiente, Eva Robert Barriocanal y Elena Fernandez Lopez, por su colaboración en la toma de muestras de esputo inducido.

Al equipo de Enfermería de la Unidad de Fibrosis Quística pediátrica del Hospital Parc Taulí de Sabadell, en especial a Susana Loureda y Carmen Veigas, por el desarrollo del plan de trabajo, realización de pruebas y seguimiento de pacientes. Sin ustedes, este proyecto no habría salido adelante.

Al Servicio de Neumología del Hospital Parc Taulí de Sabadell, Dr. Miguel Gallego, Dr Xavi Pomares y Dra. Conchita Montón, por colaborar en el protocolo de estudio.

Al Servicio de Pediatría del Hospital Universitari Joan XXIII, Dr Batlle, Dr Closa y Dra Castellarnau, por darme la oportunidad de cumplir el sueño de ser pediatra, por animarme al crecimiento profesional y a la búsqueda científica.

A la Dra Natalia Ferré de la Universitat Rovira i Virgili, por su asesoramiento en la estructura de las tablas y análisis de datos.

Al Mstats Joan Carles Oliva, por su excelente trabajo en el procesamiento de datos para la segunda fase del proyecto.

Al Sr Octavio Vera, Al Geek. Por su colaboración como informático en el diseño de la portada.

Al Servicio de Laboratorio y Microbiología del Hospital Parc Taulí de Sabadell, en especial a la Dra Montserrat Torray al Dr Oscar Luis Cuevas, por su excelente trabajo en el procesamiento de muestras.

Al Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Parc Taulí de Sabadell, en especial al Dr Joan Carles Ferreres, por su absoluta colaboración y excelente trabajo en el procesamiento de las muestras.

Al personal de la Fundación Parc Taulí sobretodo a la Dra Coloma Moreno y Sra Antonia Farrés, por apoyarnos en el diseño del estudio.

A la Fundación Parc Taulí de Sabadell, por incentivarnos a la investigación y otorgarnos la Beca Taulí de recerca i Innovació de la CSPT, 17º Convocatòria. Referencia CIR2015/077.

Al Colegio Oficial de Farmacéuticos de Barcelona (COFB), por incentivarnos a la investigación y otorgarnos la Beca de investigación en la convocatoria 2016. Referencia 000001762500.

PUBLICACIONES Y COMUNICACIONES DERIVADAS DE ESTA TESIS

- ✓ Vasquez, M. Bosque, O. Asensio, L. Valdesoiro, H. Larramona, X. Hernandez, J. Trujillo. Análisis del pH del líquido periciliar en pacientes pediátricos con Fibrosis Quística. Estudio piloto. XXXIX Reunión de la Sociedad Española de Neumología Pediátrica. Córdoba 4,5 y 6 de mayo 2017.
- ✓ Vasquez, M. Bosque, R. Ayats, O. Asensio. Analysis of the airway Surface liquid pH in pediatric patients. Pilot study. 40th Cystic Fibrosis Conference Congress, 07-10 Juny 2017.
- ✓ A.Vasquez, M. Bosque-García, N. Rudi. PH del líquido de la vía aérea en pacientes pediátricos con Fibrosis Quística. 54. Congreso SEPAR, 4-7 noviembre 2021.
- ✓ N. Rudi, A.Vasquez, M. Bosque-García, A. Estefanell, M.Q Gorgas. Bicarbonat nebulitzat, una de les peces que faltava per evitar les infeccions en la fibrosi quística. Circ. Farm. 2019 vol. 77 n.m. 2.
- ✓ A.Vasquez, M. Bosque-García, N. Rudi, E. Parada-Ricart, R. Closa-Monasterolo. Airway surface liquid pH in paediatric patients with cystic fibrosis. Rev PAT Resp, 2023;26(4):105-112
- ✓ A.Vasquez, M. Bosque-García, N. Rudi, E. Parada-Ricart, Oscar Asensio, Miguel García, Roser Ayats, R. Closa-Monasterolo. Effect of nebulized bicarbonate on the airway of pediatric patients with cystic fibrosis. Journal of cystic fibrosis. Artículo en revisión.

INDICE

1. ABREVIATURAS	17
2. RESUMEN	19
3. ABSTRACT	20
4. RESUM	21
5. INTRODUCCIÓN	23
5.1. Historia de la fibrosis quística: la desventura del “beso salado”	24
5.2. Definición	27
5.3. Epidemiología	28
5.4. Supervivencia	28
5.5. Genética	30
5.5.1. Clases de variantes basadas en la función de la CFTR	31
5.6. Estructura y composición del sistema mucociliar	34
5.7. Estructura y función de la CFTR	38
5.7.1. Circulación de iones	40
5.8. Fisiopatología de la fibrosis quística	41
5.8.1. Defecto del funcionamiento de la CFTR y alteración iónica	41
5.8.2. pH y moco en la FQ	42
5.8.3. Inflamación	43
5.8.4. Infección	43
5.8.5. Resumen de la fisiopatología de la enfermedad	45
5.9. Manifestaciones clínicas	46
5.9.1. Manifestaciones pulmonares	46
5.9.2. Manifestaciones extrapulmonares	47
5.10. Formas clínicas	49
5.10.1. La forma clásica	49
5.10.2. La forma no clásica	49
5.10.3. La enfermedad relacionada con la CFTR (CFTR-RD)	49
5.11. Diagnóstico	50
5.11.1. Cribado neonatal	50
5.11.2. Test del sudor	51

5.11.3.	Diferencia de potencial nasal (DPN)	53
5.11.4.	Medida de corriente intestinal (MCI)	54
5.11.5.	Evaporimetria	55
5.11.6.	Diagnóstico molecular	55
5.11.7.	Diagnóstico prenatal	56
5.11.8.	Diagnóstico de insuficiencia pancreática (IP)	56
5.12.	pH del ASL como método diagnóstico de FQ	57
5.12.1.	pH del ASL medido por aire exhalado condensado (EBC)	58
5.12.2.	pH de esputo medido por muestra de esputo espontáneo	59
5.12.3.	pH del ASL medido por broncoscopia y BAL	59
5.13.	pH del ASL medido por muestra de esputo inducido (EI)	60
5.14.	Tratamiento de la FQ	62
5.14.1.	Tratamiento de la enfermedad extrapulmonar	62
5.14.2.	Tratamiento de la enfermedad pulmonar	62
5.14.2.1.	Terapia antimicrobiana	63
5.14.2.2.	Terapias antiinflamatorias	63
5.14.2.3.	Rehabilitación respiratoria	64
5.14.3.	Trasplante pulmonar	64
5.14.4.	Terapias génicas y moduladores de la CFTR	65
5.15.	Tratamientos moduladores de la viscosidad del moco	66
5.15.1.	Dornasa alfa	67
5.15.2.	Manitol inhalado	68
5.15.3.	GDC-6988	68
5.15.4.	Suero salino hipertónico	69
5.16.	Bicarbonato nebulizado	71
6.	JUSTIFICACIÓN	73
7.	HIPÓTESIS GENERAL	75
8.	OBJETIVOS	77
8.1.	Principales	78
8.2.	Secundarios	78
9.	MATERIALES Y MÉTODOS	79
9.1.	Diseño del estudio	80
9.1.1.	Aleatorización	80
9.2.	Población de estudio	80

9.3.	Variables del estudio	82
9.3.1.	Variables demográficas	82
9.3.2.	Variables clínicas	83
9.3.3.	Variables de seguridad	84
9.4.	Tratamiento del estudio	85
9.4.1.	Tratamiento activo	85
9.4.2.	Tratamiento estándar	85
9.5.	Ciego del estudio	85
9.6.	Intervención del estudio	86
9.6.1.	Primera fase: Espujo Inducido (EI)	86
9.6.2.	Segunda fase: bicarbonato (BSH) versus suero salino hipertónico (SSH)	88
9.7.	Plan de trabajo	88
9.8.	Acontecimientos adversos	90
9.9.	Gestión de datos	95
9.10.	Confidencialidad de los datos	97
9.11.	Análisis estadístico	98
9.12.	Financiación y seguros	99
9.13.	Ética	99
10.	RESULTADOS	100
10.1.	Eficacia de la técnica de EI para la obtención de muestra suficiente para la realización de estudio ampliado de espujo	103
10.2.	Seguridad del EI	104
10.3.	Valor del pH del ASL basal obtenido por EI en la población de estudio	104
10.4.	Relación del pH del ASL basal con el gradiente de CFTR y características clínicas	106
10.5.	Características clínico analíticas de la población separada por grupos de tratamiento	112
10.6.	Seguridad del BSH	114
10.7.	Efecto del BSH sobre el pH del ASL y la condición clínica de la población del estudio	116
10.8.	Adherencia al BSH	128
11.	DISCUSIÓN	131

11.1.	Esputo inducido: seguridad de la técnica y eficacia para la medición de pH del ASL	134
11.2.	pH del ASL en pacientes pediátricos con FQ	136
11.3.	Relación del pH del ASL basal con el gradiente CFTR y las características clínicas	138
11.4.	Seguridad del bicarbonato nebulizado	140
11.5.	Efecto del BSH sobre el pH del ASL y la condición clínica de la población del estudio	141
12.	CONCLUSIONES	146
13.	LIMITACIONES	148
14.	APLICACIONES CLÍNICAS	150
15.	LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN FUTURA	152
16.	BIBLIOGRAFÍA	154
16.1.	Índice de tablas	171
16.2.	Índice de figuras	172
17.	ANEXOS (ver archivos adjuntos)	174
17.1.	Cuestionario de tos de Leicester	
17.2.	Cuestionario de calidad de vida CFQ-R	
17.3.	Hoja informativa: kit BSH	
17.4.	Hoja informativa: kit SSH	
17.5.	Hoja informativa para padres sobre el ensayo clínico	
17.6.	Consentimiento informado	
17.7.	Cuaderno de recogida de datos (CRD)	
17.8.	Constancia de aprobación emitida por el CEIm Corporació sanitària Parc Taulí de Sabadell	
17.9.	Constancia de aprobación para realización del estudio, AEMPS	
17.10.	Constancia de asignación beca Parc Taulí de Sabadell	
17.11.	Constancia de asignación beca COFB	

1. ABREVIATURAS

AA: acontecimiento adverso

ABPA: Aspergilosis Broncopulmonar Alérgica

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

API: agua para inyección

ASL: líquido de la superficial de la vía aérea

BAL: lavado broncoalveolar

BSH: bicarbonato 8,4% + suero salino hipertónico 7%

cAMP: adenosin-monoamin-fosforilasa cíclica

CFQ-R: cuestionario de calidad de vida para pacientes con fibrosis quística

CFTR-RD: enfermedades relacionadas con la CFTR

CFTR: Gen de la Proteína Reguladora de la Conductancia Transmembranal

CFTR: Proteína Reguladora de la Conductancia Transmembranal

CRD: cuaderno de recogida de datos

DM: Diabetes Mellitus

EI: esputo inducido

ENaC: canal epitelial de sodio

FB: broncoscopia flexible

FDA: Food and Drugs Agency (Agencia americana de alimentos y fármacos)

FEV1%: volumen espiratorio forzado en el primer Segundo

FQ: Fibrosis Quística

GA: aparato de Golgi

ICS: corticoides inhalados

Inh: inhalado

IP: insuficiencia pancreática

IV: intravenoso

LCI: índice de aclaramiento pulmonar

MCI: medida de corriente intestinal

MSSA: *Staphylococcus aureus meticilin sensibles*

MUC: mucina

NBC: Na⁺/HCO₃⁻ transportadores

NBCe: actividad del intercambiador aniónico 2 y del cotransportador electrogénico $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$

NGS: Next Generation Sequencing (secuencia de nueva generación)

OMS: Organización Mundial de la Salud

ORCC: canales rectificadores de sodio

PAP: proteína asociada a pncreatitis

PCL: capa periciliar

pK: constante de disociación

PPD: prueba de tuberculina

rENaC: receptor del canal epitelial de sodio

SSH: Suero salino hipertónico 7%

TAC: tomografía axial computarizada

TIR: tripsinógeno sérico inmunorreactivo

2. RESUMEN

Introducción

Los pacientes con fibrosis quística (FQ) tienen el pH del líquido de la vía aérea (ASL) más ácido, provocando agregación de mucina que dificulta el aclaramiento mucociliar. Los objetivos son evaluar el pH del ASL mediante esputo inducido y analizar el efecto de la terapia con bicarbonato nebulizado en pacientes pediátricos con FQ.

Métodos

Ensayo clínico piloto controlado aleatorizado, desarrollado en niños FQ de 6-18 años, no colonizados por pseudomonas, durante 1 año. Primera fase: se recolectaron muestras de esputo inducido de 17 pacientes para análisis de pH del ASL y microbiología. Se analizó la relación entre el valor de pH del ASL con el gradiente de CFTR y las características clínicas. Segunda fase: se randomizaron en 2 grupos de tratamiento, BSH: bicarbonato nebulizado 8,4% + solución salina hipertónica 7% (SSH) y grupo SSH (terapia estandar). El tratamiento correspondiente se nebulizó cada 12 horas durante el año de seguimiento. Cada 2 meses se realizaron visitas de control donde se recogieron las siguientes variables: pH ASL, cultivos de esputo, función pulmonar (FEV1%), exacerbaciones, reacciones adversas, adherencia y calidad de vida. Significación estadística: $p < 0,05$.

Resultados

Primera fase: se incluyeron 17 pacientes, media de pH ASL 6.72 (0.06SD) (n=16). Se observó correlación significativa entre test del sudor elevado y pH ASL ácido ($R = -0.683$, $p = 0.005$). Segunda fase: se observó un aumento del FEV1% del +5.65% en el grupo BSH, respecto a una pérdida del FEV1% del -6.3% en el grupo SSH ($p = 0.13$), y caída significativa de la media exacerbaciones/año en BSH de 2.1 pre-intervención a 1.3 post-intervención ($p = 0.01$).

Discusión y conclusiones

Esta es la primera publicación que utiliza el esputo inducido para medir pH del ASL en pacientes pediátricos FQ y los resultados confirman que es una técnica segura y útil. El pH del ASL en niños FQ se correlaciona con el defecto de conductancia transmembranal. Añadir bicarbonato nebulizado disminuye significativamente las exacerbaciones/año, mejora el FEV1% y no supone una carga de tratamiento para el paciente.

3. ABSTRACT

Introduction

Patients with cystic fibrosis (CF) have a more acidic airway liquid surface (ASL) pH, causing mucin aggregation that hinders mucociliary clearance. The objectives are to evaluate ASL pH by induced sputum and to analyze the effect of nebulized bicarbonate therapy in pediatric CF patients.

Methods

Pilot randomised controlled clinical trial, conducted in CF children aged 6-18 years, not colonised by pseudomonas, for 1 year. First phase: Induced sputum samples were collected from 17 patients for ASL pH and microbiology analysis. The relationship between ASL pH value with CFTR gradient and clinical features was analysed. Second phase: patients were randomised into 2 treatment groups, BSH: nebulised 8.4% bicarbonate + 7% hypertonic saline (SSH) and SSH group (standard treatment). Treatment was nebulised every 12 hours during the 1-year follow-up. Every 2 months control visits were performed and the following variables were collected: ASL pH, sputum cultures, lung function (FEV1%), exacerbations, adverse reactions, adherence and quality of life. Statistical significance: $p < 0.05$.

Results

First phase: 17 patients were included, mean ASL pH 6.72 (0.06SD) (n=16). Significant correlation was observed between elevated sweat test and acidic ASL pH ($R = -0.683$, $p = 0.005$). Second phase: an increase in FEV1% of +5.65% was observed in the BSH group, with respect to a loss of FEV1% of -6.3% in the SSH group ($p = 0.13$), and a significant drop in mean exacerbations/year in BSH from 2.1 pre-intervention to 1.3 post-intervention ($p = 0.01$).

Discussion and conclusions

This is the first publication using induced sputum to measure ASL pH in pediatric CF patients and the results confirm that it is a safe and useful technique. ASL pH in CF children correlates with transmembrane conductance defect. Adding nebulized bicarbonate significantly decreases exacerbations/year, improves FEV1% and does not impose a treatment burden on the patient.

4. RESUM

Introducció

Els pacients amb fibrosi quística (FQ) tenen el pH del líquid de la via aèria (ASL) més àcid, provocant agregació de mucina que dificulta l'aclariment mucociliar. Els objectius són avaluar el pH de l'ASL mitjançant esput induït i analitzar l'efecte de la teràpia amb bicarbonat nebulitzat a pacients pediàtrics amb FQ.

Mètodes

Assaig clínic pilot controlat aleatoritzat, desenvolupat en nens FQ de 6-18 anys, no colonitzats per pseudomones, durant 1 any. Primera fase: es van recol·lectar mostres d'esput induït de 17 pacients per a l'anàlisi de pH de l'ASL i la microbiologia. S'ha analitzat la relació entre el valor de pH de l'ASL amb el gradient de CFTR i les característiques clíniques. Segona fase: es van randomitzar en 2 grups de tractament, grup BSH: bicarbonat nebulitzat 8,4% + solució salina hipertònica 7% (SSH) i grup SSH (teràpia estàndard). El tractament corresponent es va nebulitzar cada 12 hores durant l'any de seguiment. Cada 2 mesos es van fer visites de control on es van recollir les variables següents: pH ASL, cultius d'esput, funció pulmonar (FEV1%), exacerbacions, reaccions adverses, adherència i qualitat de vida. Significació estadística: $p < 0,05$.

Resultats

Primera fase: es van incloure 17 pacients, mitjana de pH ASL 6.72 (0.06SD) (n=16). Es va observar correlació significativa entre test de la suor elevada i pH ASL àcid ($R = -0.683$, $p = 0.005$). Segona fase: es va observar un augment del FEV1% del +5.65% al grup BSH, respecte a una pèrdua del FEV1% del -6.3% al grup SSH ($p = 0.13$), i caiguda significativa de la mitjana exacerbacions/any en BSH de 2.1 pre-intervenció a 1.3 post-intervenció ($p = 0.01$).

Discussió i conclusions

Aquesta és la primera publicació que utilitza l'esput induït per mesurar el pH de l'ASL en pacients pediàtrics FQ i els resultats confirmen que és una tècnica segura i útil. El pH de l'ASL en nens FQ es correlaciona amb el defecte de la conductància transmembranal. Afegir bicarbonat nebulitzat disminueix significativament les exacerbacions/any, millora el FEV1% i no suposa una càrrega de tractament per al pacient.

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFFECTO DEL BICARBONATO NEBULIZADO EN LA VÍA AÉREA DE PACIENTES PEDIÁTRICO CON FIBROSIS QUÍSTICA

Amalui Vasquez Pérez

5. INTRODUCCIÓN

5.1 HISTORIA DE LA FIBROSIS QUÍSTICA: LA DESVENTURA DEL “BESO SALADO”

La Fibrosis Quística (FQ) es una enfermedad citada en la historia por primera vez alrededor del 3.000 a.C. Posteriormente en la edad media, como resultado de las antiguas ceremonias de limpieza en los niños, era habitual lamer la frente de los recién nacidos y si se percibía un sabor salado, se decía que el niño estaba embrujado (1,2). Se cree que la primera referencia escrita apareció en 1606 en el libro “Diez privilegios para mujeres preñadas” publicado por Juan Alonso y de los Ruyzes de Fontecha donde reafirman el refrán “Ay de aquel niño que al ser besado en la frente sabe salado. Él está embrujado y pronto morirá” (3). Sin embargo, la primera descripción anatómo-patológica tuvo lugar en 1595 cuando Peter Paaw realizó una autopsia a una niña “hechizada” y desnutrida de 11 años de edad encontrando un páncreas abultado, cirroso y de color blanco brillante (2), hallazgo que más adelante sería ratificado por Nils Rosen von Rosenstein, considerado también padre de la pediatría, quien publicó en 1752 el libro *De Morbis Infantum*, en el que detalló 12 casos de niños con diarrea, retraso del crecimiento, delgadez y astenia denominando esta enfermedad “fluxus coeliacus” y observando como denominador común un páncreas endurecido (2). A continuación, la primera descripción del íleo meconial asociado a la FQ fue documentada en 1838 por el patólogo Carl von Rokitansky quien describe un caso de muerte fetal con peritonitis meconial (2), pero no fue hasta 1934 cuando Dorothy Andersen describió los hallazgos anatómo-patológicos y clínicos de los pacientes FQ y los denominó “Fibrosis Quística de Páncreas” por la presencia de quistes y fibrosis en los tejidos (1). Siguiendo el hilo, posteriormente a Dorothy Andersen (figura 1), el patólogo pediátrico Sydney Farber en 1945 indicó que no solo el páncreas estaba afectado, sino que existía una alteración generalizada en la producción de moco y acuñó el término “Mucoviscidosis”, al año siguiente Andersen realizó una serie de estudios que concluyeron que era una enfermedad genética autosómica recesiva (4).



Figura 1. Dorothy Anderson.

Presentando sus resultados sobre los hallazgos anatomopatológicos de la “Fibrosis Quística de Páncreas” en la reunión de la Asociación Americana de Pediatría. Imagen tomada del New York Presbyterian. Healthmatters.nyp.org

Tres años después, Paul di Sant’Agnese describe la importante pérdida salina en el sudor de estos pacientes durante la ola de calor que azotó a Nueva York en agosto de 1948 y esto dio paso a Gibson y Cooke para establecer la medición de iones mediante el test del sudor, lo que hoy en día continúa siendo base fundamental del diagnóstico de FQ (5). Con ello se desarrollaron una serie de estudios que llevaron al profesor Paul Quinton en la década de los ochenta a estudiar el problema de los conductos de las glándulas sudoríparas y a demostrar que existía una impermeabilidad al cloro que impedía que este ion fuese reabsorbido a la sangre y provocaba que el sudor quedara en la superficie de la piel (6). Esto, trasladado a otros epitelios, explicaría la gran viscosidad del moco de estos pacientes. En esta misma década se pusieron en marcha los programas de cribado neonatal a través de muestras de una gota de sangre en los recién nacidos, lo que permitió establecer un diagnóstico precoz de la enfermedad (7). Otro avance importante en la historia de la enfermedad tuvo lugar en 1958 cuando Douglas N. Crozyer inició la terapia con enzimas pancreáticas vía oral para mejorar el estado nutricional al tiempo que D. Andersen realizó pruebas con antibióticos inhalados para combatir las infecciones pulmonares, siendo estas dos estrategias las que mejorarían la esperanza de vida de estos pacientes (8). Pero no va a ser hasta 1985 cuando un grupo de investigadores coordinados por Tsui en Toronto, Collins en Michigan y Richard en Canadá comunicaron el descubrimiento del gen responsable de la enfermedad después de analizar la secuencia de ADN en controles sanos y en pacientes con FQ, identificando y localizando la mutación responsable de FQ en el brazo largo del cromosoma humano 7, específicamente en la región 7q 31-32. Cuatro años más tarde, en 1989, el ADN de la **región 7q31-32** (figura

2) pudo identificarse utilizando estrategias de “walking and jumping” pasando a llamarse el gen de la FQ como gen regulador de la conductancia transmembrana de FQ (*CFTR*) y se describió la mutación más frecuente de este cromosoma que es la Del508F (9,10). En 1990 el equipo de Michael J. Welsh demostró una relación causal entre las mutaciones en el *CFTR* y el defecto de transporte del ion cloro (11). En esta misma época se aprobó la terapia con DNAsa y suero salino hipertónico como mucolítico para disminuir la viscosidad del esputo (figura 3) (12,13). Pero el avance más espectacular se dio en 1985 cuando Yocoub en Londres y John Wallwork en Cambridge realizaron trasplantes de corazón y pulmón en pacientes en estadios muy avanzados de la enfermedad, logrando supervivencias del 72% a los 2 años (14,15).

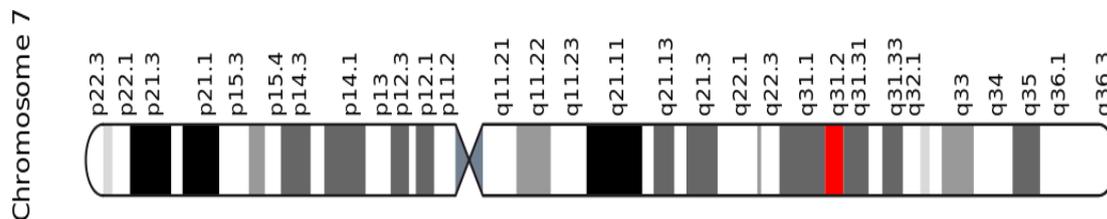


Figura 2. Cromosoma 7

En rojo se indica la región 7q 31-32. Imagen tomada de wikiwand.com

En los últimos años ha habido mucha investigación en el tratamiento de la FQ, sobretodo en el desarrollo de las terapias génicas y moduladores de la *CFTR* como es el caso del Ataluren y el Lumacaftor en 2011, el Ivacaftor en 2012, el Tezacaftor en 2017 y Elexacaftor en 2019, todos ellos dirigidos a diferentes tipos de mutaciones específicas y abarcando aproximadamente el 80% de la población FQ, pero no solo las investigaciones para el desarrollo de fármacos se han centrado en la *CFTR* si no también como puede verse en la ilustración 3, en terapias encaminadas a mejorar el aclaramiento mucociliar, entre otras (16).

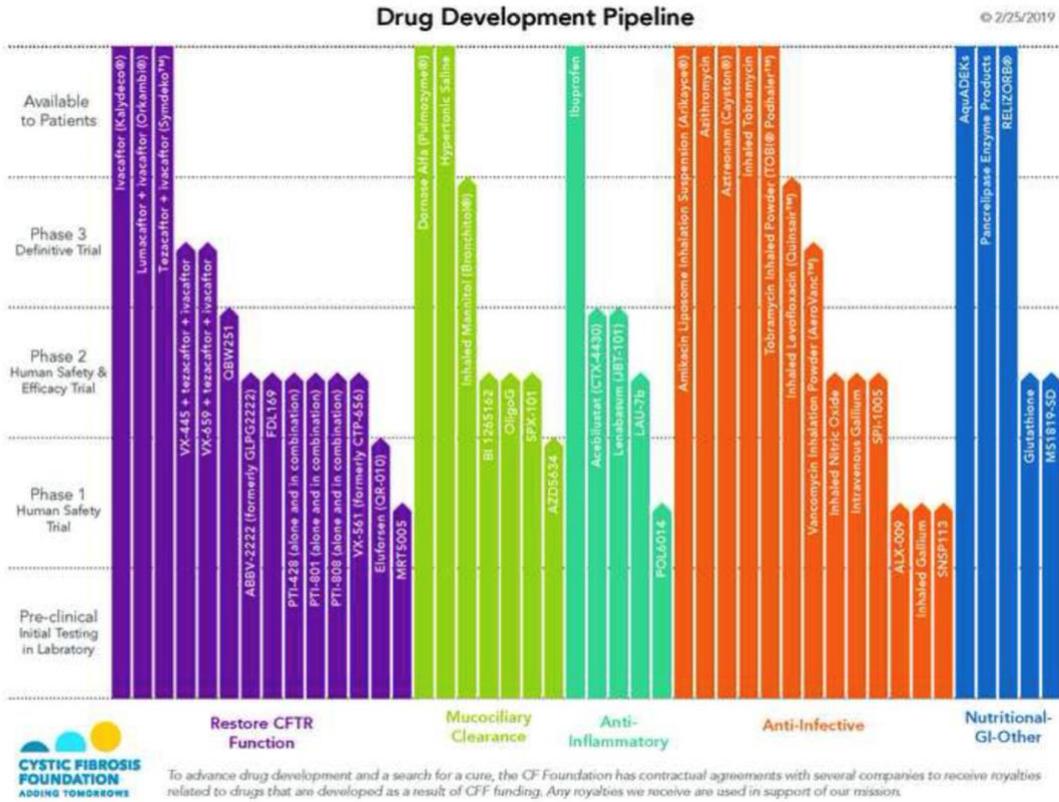


Figura 3. Líneas de desarrollo en el tratamiento de la FQ.

Imagen obtenida de la Cystic Fibrosis Foundation, última actualización 2021.

5.2 DEFINICIÓN

La FQ es la enfermedad genética más común de la raza caucásica. Es de herencia autosómica recesiva y presenta una clínica multisistémica (enfermedad sino-pulmonar crónica, insuficiencia pancreática, infertilidad masculina y valores elevados de cloro en el sudor). El *gen CFTR*, responsable de la enfermedad, se encuentra en el brazo largo del cromosoma 7-y codifica una proteína de 1480 aminoácidos llamada CFTR (Regulador Transmembrana de Fibrosis Quística) (17,18).

5.3 EPIDEMIOLOGÍA

En el mundo, alrededor de 100.000 individuos sufren de FQ (19). Las estimaciones de incidencia de la FQ son alrededor de 1/3.000 nacidos vivos en personas de ascendencia norte-europea con una mayor incidencia en Irlanda que alcanza 1/1.400 nacidos vivos. También varía según la raza y la etnia, sólo 1/ 4.000 a 1/10.000 latinoamericanos y 1/15.000 a 1/20.000 afroamericanos tienen FQ, con tasas de incidencia aún más bajas en personas de origen asiático (20,21).

La OMS (Organización Mundial de la Salud) la considera dentro de grupo de “enfermedades raras” (incidencia < 1/10.000 habitantes), la incidencia en Cataluña según datos de la Asociación Catalana de Fibrosis Quística se maneja entorno a 1/5600 nacidos vivos, lo que representa que cada año nacen aproximadamente 20 niños afectados de FQ por lo que se considera la enfermedad rara más frecuente. Además, se calcula que 1 de cada 25- 40 individuos es portador del gen de la FQ, lo que representa 1.5-2 millones de personas portadoras en España (22).

5.4 SUPERVIVENCIA

La supervivencia de los pacientes afectados por FQ ha ido mejorando a lo largo de los años. Así, la media de supervivencia en 1959 era de 6 meses y actualmente según datos de la Fundación Americana de FQ (23) (figura 4) y la Fundación Inglesa de FQ “Cystic Fibrosis Trust” (24)(figura 5) ronda los 50 años. Esto se debe a los avances en el conocimiento de la fisiopatología que ha contribuido a desarrollar programas de detección neonatal, crear unidades de referencia y mejorar el cumplimiento del tratamiento.

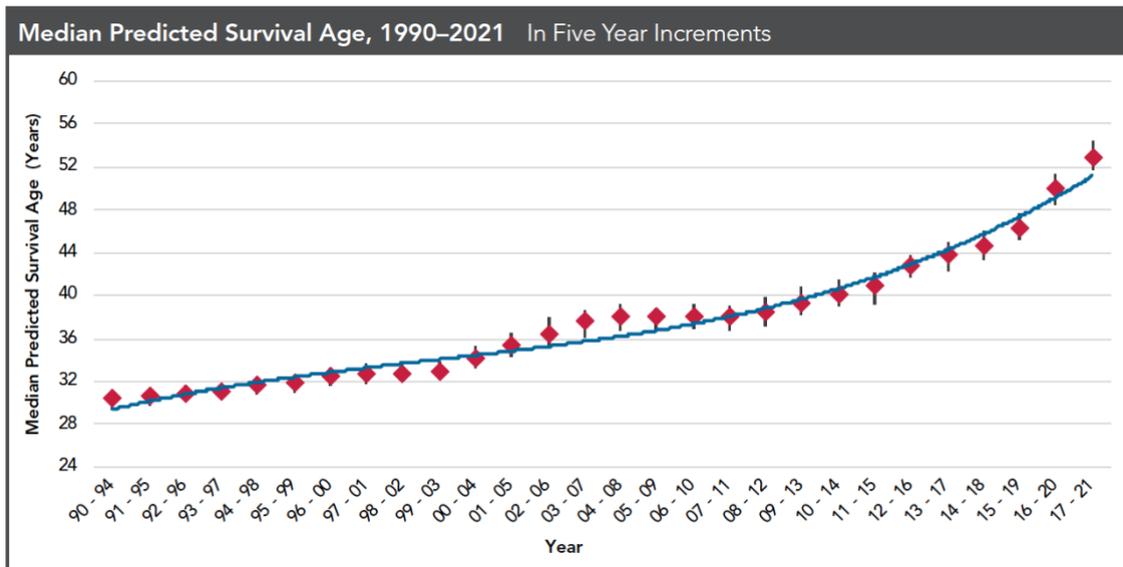


Figura 4. Media de supervivencia prevista en USA. Registro del 2021 cff.org.

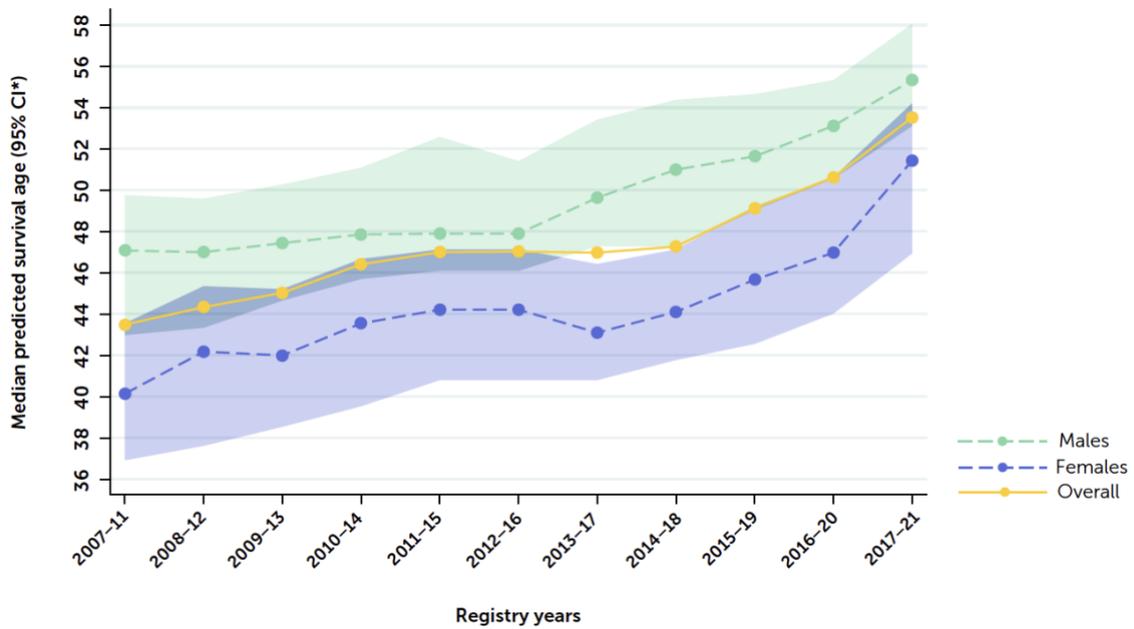


Figura 5. Media de supervivencia prevista en UK. Registro de 2021.

5.5 GENÉTICA

El defecto génico está caracterizado por la delección del brazo largo del cromosoma 7 (región 7q31-32). Actualmente se conocen más de 2000 variantes *CFTR* reportadas en la Cystic Fibrosis Mutation Database. Entre estas variantes, se prevé que el 40% provoca la sustitución de un solo aminoácido, el 36% altere el procesamiento de ARN (incluidas las variantes “non sense”, “frameshift” y “mis splicing”), el 3% implica grandes reordenamientos de la *CFTR*, el 1% afecta a las regiones promotoras; el 14% parecen ser variantes neutrales, y el efecto del 6% restante no está claro. Las variantes de enfermedad pueden afectar la cantidad y/o función de la *CFTR* en la membrana celular (figura 6) (25).

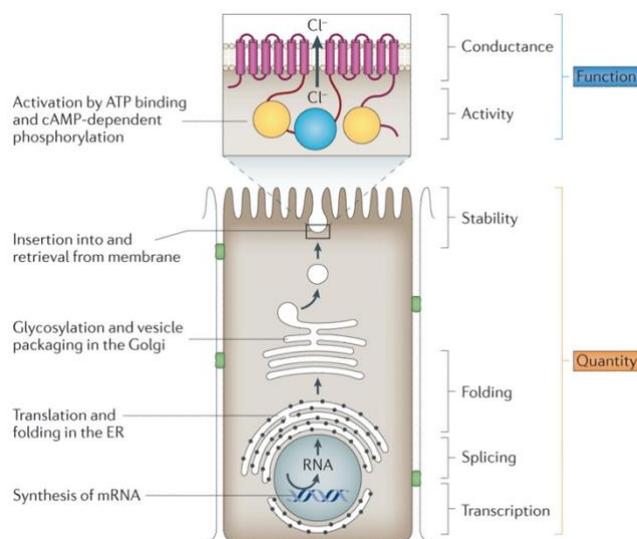


Figura 6. Consecuencias moleculares de las variantes de la *CFTR* (25).

La cantidad de proteína *CFTR* presente en la membrana apical celular es producto de la cantidad de transcripción de RNA, de la eficiencia del empalme (splicing) de RNA, de la fracción de la proteína que esté correctamente plegada (folding) y de su estabilidad en la membrana celular.

Para ser considerados enfermos, los individuos deben ser portadores de dos mutaciones, una en cada alelo. Los portadores de una mutación en principio son individuos sanos, que pueden transmitir la enfermedad, pero no sufrirla. La población enferma de FQ se divide en dos grupos: el grupo portador de dos mutaciones iguales (homocigotos) y el portador de dos mutaciones diferentes (heterocigotos). Como se dijo antes, la FQ es de herencia autosómica recesiva lo que implica que en una pareja de portadores el riesgo de padecer la enfermedad de la FQ en su descendencia es del 25%, un 50% de los hijos serán

portadores del gen de la FQ y un 25% restante no tendrá ninguna mutación. Las mutaciones varían dependiendo de la distribución geográfica, la más común en el mundo es la F508del y en España se encuentra en el 53% de los pacientes con FQ, sin embargo, se ha observado una frecuencia mucho mayor en el norte de la península (País Vasco, Asturias) donde alcanza el 70-80% (26).

El gen *CFTR* tiene un tamaño de 250 kilobases, comprende 27 exones y codifica una proteína de 1480 aminoácidos llamada CFTR (Regulador Transmembrana de Fibrosis Quística). Su alteración produce una falta de codificación en el retículo endoplasmático de la proteína CFTR, que conlleva un desbalance electrolítico en la membrana apical de las células epiteliales, dando una alteración iónica: hiposecreción de cloro y bicarbonato con hiperabsorción de sodio y agua. Esta alteración produce un aumento de la viscosidad del moco en los diferentes tejidos que contienen dichas células, como lo son la vía aérea, el conducto pancreático, las glándulas sudoríparas, el conducto biliar, el intestino y el tracto reproductivo (25)

La FQ como hemos mencionado anteriormente es una enfermedad genética con una herencia autosómica recesiva. Sus más de 2.000 variantes producen diferentes efectos sobre la expresión y función genética y proteica. Los estudios de correlación genotipo-fenotipo han asociado variantes graves con una forma típica multiorgánica de fibrosis quística, mientras que las variantes leves están implicadas en enfermedades monosintomáticas o de aparición en adultos, llamadas trastornos relacionados con el CFTR. Sin embargo, la interpretación de variantes raras sigue siendo difícil (27).

5.5.1 CLASES DE VARIANTES BASADAS EN LA FUNCIÓN DE LA CFTR

Hasta ahora, la clasificación tradicional dividía las mutaciones del gen *CFTR* en 6 clases de variantes. En 2016, De Boeck y Amaral (28) proponen dividir la clase I en clase I (stop-codon) y clase VII (no transcripción de mRNA), este cambio se debe a que, a pesar de que en las dos clases no se alcanza producción de proteína CFTR, la clase I puede ser rescatada con terapia correctora, mientras que la clase VII no. Poco después, The Lancet (29) publica una nueva propuesta de clasificación en la que toma en cuenta los siguientes criterios: a) asociación con el fenotipo de mayor gravedad de la enfermedad, b) alteraciones en el ADN, c) impacto en la alteración de la proteína CFTR, d) alteraciones

estructurales y funcionales de la proteína CFTR y e) disponibilidad y tipo de fármacos al alcance para la medicina de precisión. Estos son los criterios de clasificación más recientes para las variantes del gen *CFTR* (29). Las siete clases se enumeran a continuación:

Clase IA: ausencia completa de ARN mensajero, lo que impide la síntesis de CFTR. Ejemplo de variante: 1717-1G->A.

Clase IB: variantes sin sentido o “nonsense”. Bloqueo de la síntesis de CFTR debido a la degradación de ARN inmaduro. Ejemplo de variante: G542X.

Clase II: bloqueo postraducciona. Generando péptidos anormales que quedan atrapados en el retículo endoplásmico donde son degradados por el sistema ubiquitina-proteosoma (vida media de 0.5h). Ejemplo de variante: DelF508, N1303K.

Clase III: alteración de la regulación. Se generan proteínas que parecen estar correctamente localizadas en la membrana apical, pero que no funcionan adecuadamente como un canal iónico ya que no responden de forma adecuada al AMPc haciendo que la apertura del canal no se produzca. Ejemplo de variante: G551D.

Clase IV: alteración de la conductancia. Las mutaciones se localizan en regiones del gen que codifican para algunos de los segmentos TMs de la proteína; por ejemplo, la R117H en la región TM2. En estos casos, aunque la regulación del canal es adecuada, su conductancia es anormal, lo que produce que la conducción de iones cloro a través del canal esté reducida. Ejemplo de variantes: R117H, R334W.

Clase V: reducción en la síntesis de proteínas. Reducen la transcripción y las mutaciones puntuales que conducen a un procesamiento erróneo del mRNA o a sustituciones de aminoácidos. Las proteínas mutadas tienen una actividad normal tanto en regulación como en conductancia; sin embargo, su procesamiento postraducciona es ineficiente. Ejemplo de variante: 3120+1G->A, 3848+10 kb C-> T.

Clase VI: descenso en la vida media de la proteína que se degrada rápidamente cuando se encuentra en la membrana celular, con disminución de la regulación de otros canales adyacentes. Ejemplo de variante: 4326 del TC (30) (figura 7).

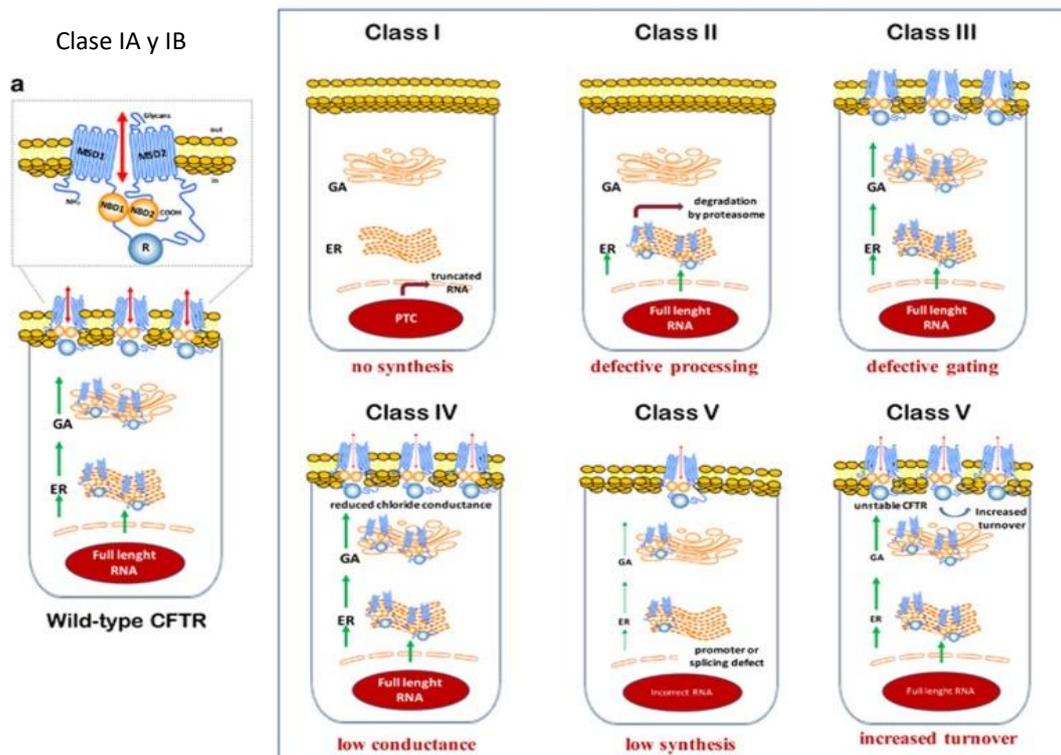


Figura 7. Clases de variantes de la CFTR.

A la izquierda la célula epitelial formadora de la proteína CFTR, tras formarse en el núcleo atraviesa el retículo endoplásmico (ER) hasta el aparato Golgi (GA) y finalmente a la membrana plasmática. A la derecha las diferentes clases de variantes de la CFTR (I-VI). Clase IA y IB incluye ausencia total de mRNA, mutaciones “nonsense”, “frameshift” y “splicing” que impiden la síntesis de CFTR mediante una señal de stop o “stop-codon”. Las mutaciones más comunes de clase I son G542X en los países mediterráneos, R1162X y W1282X en judíos ashkenazy. Clase II incluye mutaciones que causan la retención de la proteína en el ER por mecanismos internos de control de calidad. Esto es seguido por el sistema ubiquitina-proteosoma que degrada la proteína defectuosa, evitando así su tráfico a la membrana plasmática. Clase III las mutaciones son compatibles con la síntesis y el tráfico de CFTR a la membrana plasmática, pero deterioran las propiedades de conducción y permeabilidad del canal. G551D, la tercera mutación CFTR más común, que representa entre el 4 y el 5% de las mutaciones CFTR en el mundo, está en NBD1 en el sitio de unión a la ATP 2, afectando así a la unión y la hidrólisis ATP, y principalmente a los cambios de conformación posteriores a la unión ATP que favorecen la apertura del canal. Clase IV mutaciones, ubicadas principalmente en los MSD, incluyendo R117H en MSD1 [M2] y R334W o R347P en MSD1 [M6], alteran el paso de los iones a través de la reducción de la conductividad de un solo canal de CFTR. Clase V mutaciones que reducen la síntesis de proteínas. Incluyen mutaciones que promueven empalmes alternativos con generación de transcripciones aberrantes de ARNm y cantidades reducidas de transcripciones normales de ARNm, así como mutaciones en el promotor que reducen la transcripción genética. Clase VI desestabilizan el CFTR en la membrana plasmática y comprometen su vida media, ya sea favoreciendo la eliminación del CFTR mediante endocitosis o perjudicando su reciclaje en la membrana plasmática (29).

5.6 ESTRUCTURA Y COMPOSICIÓN DEL SISTEMA MUCOCILIAR

La vía aérea humana está cubierta principalmente por epitelio pseudoestratificado constituido por células ciliadas, secretoras “club”, goblet y en menor número por células neuroendocrinas (figura 8). Las células basales, ubicadas debajo de la capa celular epitelial, son las que se encuentran a lo largo de las vías respiratorias y sirven como células progenitoras del resto de líneas celulares durante la reparación (31).

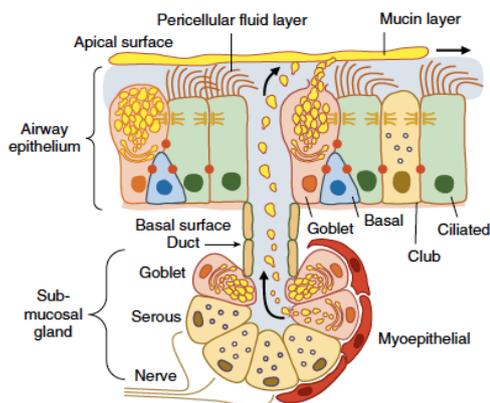


Figura 8. La superficie de la vía aérea y la glándula submucosa que median el aclaramiento mucociliar (31).

Las células ciliadas se identifican fácilmente por sus múltiples cilios apicales y móviles que se componen de proteínas estructurales y proteínas motoras que impulsan su batido direccional coordinado para el aclaramiento mucociliar. La visión axial del cilio (figura 9) muestra nueve pares de microtúbulos periféricos (A y B) unidos por puentes de nexina, además, están los brazos de dineína externos e internos a lo largo del túbulo A, un par central de microtúbulos aislados (C1 y C2) conectados y rodeados por una vaina central discontinua de proteínas, y espículas radiales, que conectan los microtúbulos centrales con los microtúbulos periféricos (32).

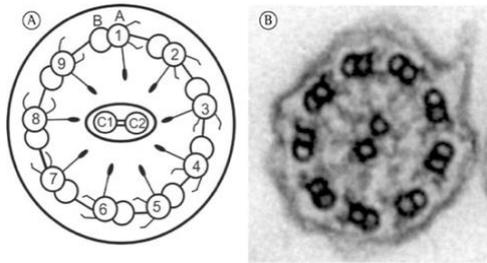


Figura 9. Estructura normal del cilio. Imagen cedida de la tesis doctoral “Diferencia de potencial nasal en pacientes FQ”, Dra M.Bosque.

A: esquema de un corte axial. B: corte axial de un cilio visto por microscopía electrónica.

Aunque las funciones biomecánicas de los cilios en las células epiteliales son bien reconocidas como un componente crítico del aclaramiento mucociliar, cada vez hay más reconocimiento de que las células ciliadas de las vías respiratorias detectan y responden a la estimulación mecánica e irritante. Recientemente se demostró que los cilios del epitelio respiratorio humano expresaban a varios receptores de sabor amargo idénticos a los de la lengua y la nariz. Estos receptores se relacionaban con la detección de diferentes compuestos nocivos que causan un aumento en la concentración intracelular de iones de calcio y estimulan el aumento de la frecuencia del batido ciliar, confirmando que la vía era funcional y que este sistema servía para ayudar a las células epiteliales a impulsar el material inhalado dañino fuera del pulmón (33).

Las células ciliadas de la vía aérea se caracterizan por un largo citoplasma y por tener aproximadamente 200 cilios por célula. Cada cilio tiene una longitud de 5-7 μm en la tráquea y 2-3 μm de longitud en la séptima generación de la vía aérea, con un diámetro de 0,25-0,33 μm . La función principal de las células ciliadas respiratorias es mediar la propulsión de la capa de gel de moco hacia la cabeza a través de movimientos coordinados (figura 10). En los pulmones de individuos sanos, el moco se propulsa a una frecuencia de ritmo ciliar de 12-15 Hz, en forma de ondas, a una velocidad de 4-20 mm/min. Durante el batido efectivo hacia adelante, las puntas ciliares se extienden hacia arriba en la capa de gel de moco, propulsando el moco hacia adelante. Durante el golpe de retorno lento, los cilios retroceden y están contenidos completamente en la capa periciliar. La longitud normal del cilio es fundamental para un aclaramiento mucociliar eficaz (34).

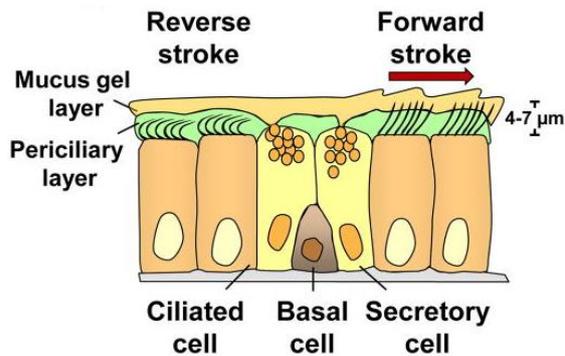


Figura 10. Papel de las células ciliadas en el aclaramiento mucociliar (34).

Las células globet y las células serosas: La región acinar de la glándula submucosa está revestida por células globet y células serosas que segregan una variedad de proteínas inmunes innatas, mucinas y electrolitos que controlan la hidratación del moco. Las células mioepiteliales rodean a estas células y median la secreción de moco en respuesta a los estímulos neuronales mediados por la estimulación de irritantes y tóxicos. Las glándulas submucosas secretan mucinas (MUC), predominantemente MUC5B y cantidades menores de MUC5AC, así como una variedad de proteínas de defensa huésped innatas y péptidos antimicrobianos, incluyendo lisozimas, lactoferrina, b-defensinas, proteínas tensoactivas SP-D y SP-A, y otros (35). Los productos proteicos de las glándulas submucosas se equilibran con precisión con el transporte de fluidos y electrolitos, lo que permite la secreción rápida y la dispersión de moco en las superficies de las vías respiratorias y el movimiento del gel de moco mediante la actividad ciliada. (31).

El líquido de la vía aérea (ASL): El moco es una mezcla compleja de mucinas, diversas proteínas antimicrobianas, metabolitos, líquidos y electrolitos cuya abundancia y composición varían a lo largo del eje cefalo-caudal del pulmón en respuesta a estímulos ambientales (36).

El ASL es, como su nombre lo indica, la película delgada líquida que cubre las vías respiratorias, la protege de la deshidratación y facilita la rápida eliminación de partículas inhaladas, desechos, patógenos y tóxicos a través del transporte mucociliar. Desde un punto de vista estructural, el ASL consta de dos capas principales: 1) la capa apical o “**capa gel**” que consiste en un moco polimérico constituido principalmente por agua; y 2) una capa periciliar (PCL), también conocida como “**capa sol**” y que está en contacto directo con el epitelio (figura 10 y 11). Aunque la mayoría del ASL es agua, las glicoproteínas grandes conocidas como mucinas constituyen una parte significativa de las

proteínas en la capa gel. Las mucinas están codificadas por diferentes genes *MUC* y las proteínas son generalmente nombradas y numeradas en el orden de descubrimiento. En la actualidad se conocen 21 clases de mucinas de los cuales 13 se encuentran en el tracto respiratorio y se dividen en 3 subclases: 1) mucina secretada no polimerizada (*MUC7*, *MUC8*); 2) mucina asociada a células de anclaje en su superficie (*MUC1*, *MUC4*, *MUC13*, *MUC16*, *MUC20*, *MUC21* y *MUC22*) y 3) mucina que forma gel (*MUC2*, *MUC5AC*, *MUC5B*, *MUC19*), de las cuales las más abundantes son *MUC5B* y *MUC5AC* (37).

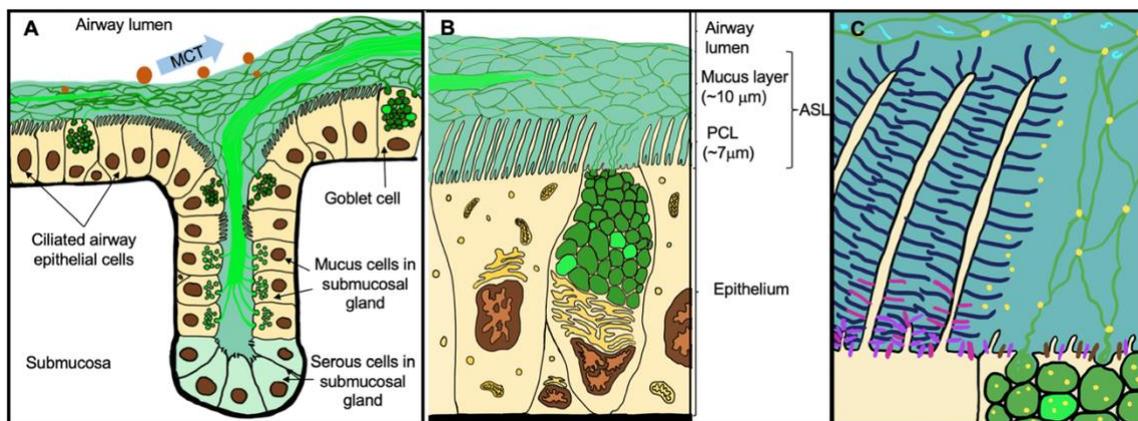


Figura 11. ASL y localización de las principales mucinas.

A: representación esquemática general de la secreción de moco de las células globet y las glándulas submucosas. Se muestra la estructura propuesta de *MUC5AC* (verde oscuro) y *MUC5B* (verde brillante). El transporte mucociliar (MCT) de patógenos y partículas inhaladas (esferas naranjas) se muestra con una flecha azul. B: representación esquemática de la estructura del ASL. Se estima que la capa periciliar (PCL) tiene ~ 7 μm de espesor. El grosor de la capa de moco varía en las diferentes partes de las vías respiratorias (hasta 70 μm). C: Modelo de capa gel del ASL sobre el cepillo formado por los cilios con sus mucinas de anclaje de membrana (*MUC1* = púrpura, *MUC4* = azul oscuro y *MUC13* = rosa y *MUC16* = marrón), mucinas formadoras de gel (*MUC5AC* = verde oscuro, *MUC5B* = verde brillante) y mucinas monoméricas (*MUC7* = azul claro). Las proteínas globulares y no mucinas secretadas por diferentes células e incorporadas dentro de la malla de gel están representadas en puntos amarillos en b) y c) (38).

Como se mencionó anteriormente, las mucinas *MUC5B* y *MUC5AC* son expresadas y secretadas tanto por células globet como por células serosas de la vía aérea (38,39). Los gránulos de mucina están altamente condensados en la célula por el bajo pH y pueden expandirse hasta 100 veces respecto a su tamaño de agregación. Para desplegar estos agregados, el pH tiene que aumentar, y sobretodo el calcio debe ser eliminado. Durante la exocitosis de los gránulos de mucina el bicarbonato extracelular reacciona con el calcio formando CaCO_3 a la vez que eleva el pH. La formación de CaCO_3 elimina rápidamente

el calcio que queda libre y produce la ruptura de los agregados de mucina, que conlleva a la expansión de dicha mucina para formar moco normal (figura 12). La mucina se expande rápidamente durante la hidratación y sufre cambios estructurales cuaternarios a medida que se forman las capas de gel mucociliar (40).

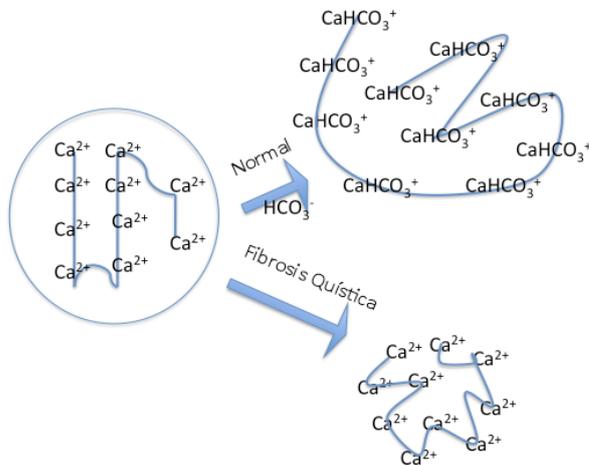


Figura 12. Representación de los gránulos de mucina.

La presencia de HCO_3^- reacciona con el Ca^{2+} condensado en los gránulos de mucina produciendo CaHCO_3^+ que se traduce en mucina expandida. Esquema diseñado por la doctoranda basada en la figura de Gustafsoon JK et al (41).

5.7 ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LA CFTR

La CFTR es una proteína compleja constituida por 1480 aminoácidos, que pertenece a la familia de proteínas ABC. Es una proteína integral de membrana que está formada por dos dominios transmembranales hidrofílicos (TMD1 y TMD2) organizado en seis segmentos (TM1-TM12), que atraviesan la membrana formando un poro que constituye el canal de cloro (18,41). Además, tiene otros dos dominios que interactúan con ATP (NBD1 y NBD2) y el dominio regulador (dominio R), el cual se encuentra ausente en el resto de las proteínas ABC (figura 13 y 14) (41). Los dominios NBD presentan secuencias que se encuentran conservadas en las proteínas que unen e hidrolizan ATP.

La unión del ATP a NBD1 induce la apertura del canal, mientras que la unión ATP-NBD2 causa el cierre, por una fosforilación del dominio R parcial o total; de tal manera que el

grado de fosforilación del dominio R, regula la actividad de apertura y cierre del canal (figuras 13 y 15) (18,42) .

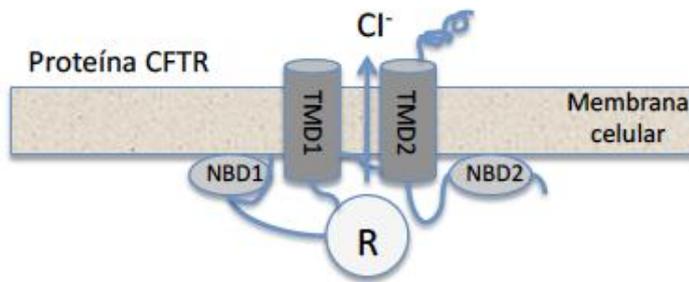


Figura 13. Proteína CFTR.

Proteína CFTR con dos dominios transmembranales TMD1 y TMD2 que atraviesan la membrana formando el canal de cloro. Además, otros dos dominios NBD1 y NBD2 que interactúan con ATP y una tercera pieza de engranaje que es el dominio regulador R. Imagen diseñada por la doctoranda.

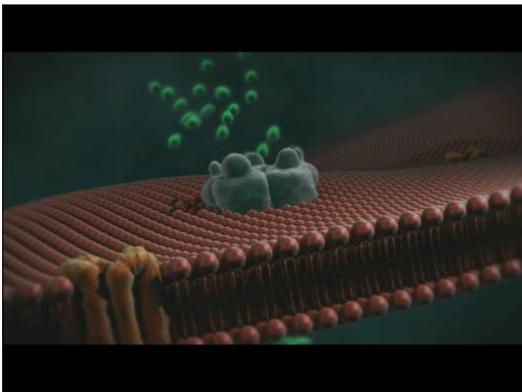


Figura 14. Visión de la CFTR como proteína transmembrana. Imagen cedida de la tesis doctoral “Diferencia de potencial nasal en pacientes FQ”, Dra M.Bosque.

La biogénesis de la CFTR comienza con su inserción en la membrana del retículo endoplasmático y el plegamiento o “folding” de los dominios citosólicos, hacia la adquisición de una estructura nativa compacta totalmente plegada. La eficiencia de este proceso es evaluada por el sistema de control de calidad del retículo endoplasmático que permite la salida de proteínas plegadas y degrada las CFTR desplegadas o mal plegadas. Si se permite su salida del retículo endoplasmático, la CFTR adquiere una glicosilación en el aparato de Golgi que la hace resistente a las proteólisis citoplasmáticas para llegar a la membrana plasmática donde funciona como un canal de cloro/bicarbonato regulado por cAMP. Varias proteínas contribuyen a la regulación de la estabilidad de la CFTR y

participan en la evaluación continua de su estructura a través de sistemas periféricos de control de calidad. La regulación de la biogénesis de la CFTR y el tráfico determinan su actividad general y contribuyen así a la modulación fina de la secreción de cloro y la hidratación de las superficies epiteliales (43).

5.7.1 CIRCULACIÓN DE IONES

La CFTR es uno de los canales secretores de cloro/bicarbonato dependiente de energía más importantes como se puede observar en las figura 15. Al ser un canal, debe permanecer abierto a ambos lados de la membrana celular para permitir la difusión de iones en favor de una diferencia de potencial. Sin embargo, necesita AMPc para ser activado (44) y además tiene otras funciones, como la regulación de canales endógenos de cloro y calcio (45).

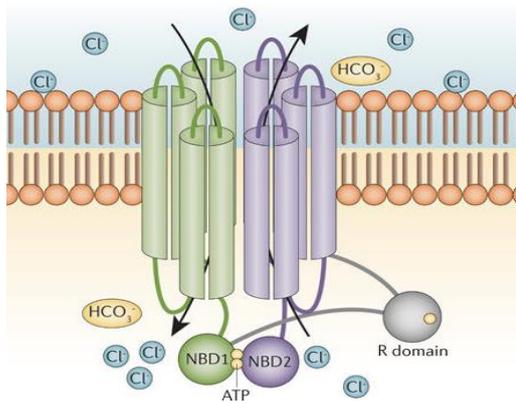


Figura 15. Estructura de la CFTR e interacción iónica.

Hay dos regiones TMD (TMD 1 bloques verde, TMD 2 bloques lila) unidas a membranas de seis intervalos cada una conectadas a un dominio de unión nuclear (NBD1 y NBD2) que unen ATP y un dominio regulador (R) con muchos aminoácidos cargados. El canal se abre cuando su dominio R está fosforilado por la proteína quinasa A y el ATP unido a los NBD (21).

Los iones de sodio, cloro y bicarbonato circulan a través de la célula epitelial bronquial mediante dos mecanismos: secreción y absorción. El cloro entra en la célula epitelial por la membrana basolateral gracias a los cotransportadores, cruza la célula epitelial y se secreta a la luz bronquial a través de la membrana apical por la CFTR que secreta cloro y a su vez regula los canales rectificadores de calcio y cloro. Los iones Na⁺ son absorbidos y secretados a través de la membrana basolateral por la bomba Na⁺/K⁺/ATPasa. El Na⁺ va hacia la luz bronquial a través de espacios intercelulares (figura 16), absorbido en el interior de la célula por el canal epitelial de sodio (ENaC). El gradiente electroquímico a

través de la membrana apical favorece la secreción de HCO_3^- , el cual se acumula intracelularmente a través de la actividad integrada de $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{ATPasa}$, canales transportadores de K^+ , $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$ (NBC), y de los antitransportadores Na^+/H^+ anti-transportadores, así como de la anhidrasa carbónica. Así, cuando la CFTR se abre, el HCO_3^- fluye en el ASL elevando el pH y favoreciendo la actividad de las defensas naturales que actúan a pH básico.

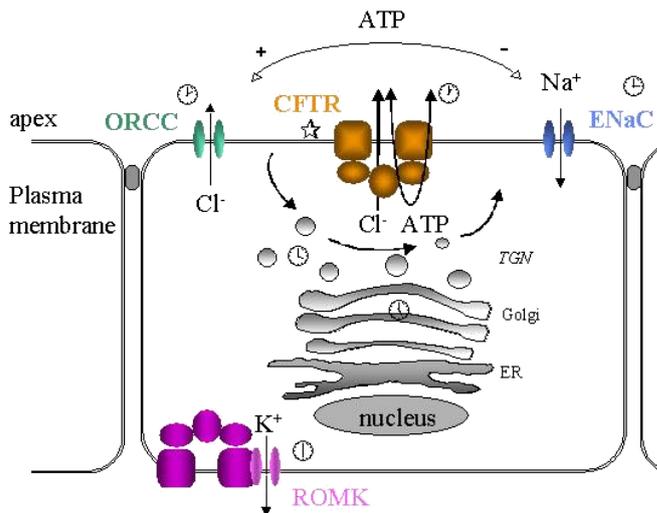


Figura 16. Secreción de cloro y reabsorción de sodio en la membrana apical.

Se pueden observar los canales rectificadores de cloro (ORCC) y los canales epiteliales de sodio (ENaC) (46).

5.8 FISIOPATOLOGIA DE LA FIBROSIS QUÍSTICA

5.8.1 DEFECTO DEL FUNCIONAMIENTO DE LA CFTR Y ALTERACIÓN IÓNICA.

La mutación del gen de la CFTR produce una proteína CFTR ausente o disfuncionante, que conlleva a un desbalance electrolítico en la membrana apical de las células epiteliales, produciendo una hiposecreción de cloro y bicarbonato con una hiperabsorción de sodio y agua que, entre otras, es debida al canal de sodio ENaC presente en las células epiteliales pulmonares (25). En ausencia de CFTR, el cAMP aumenta la probabilidad de apertura de rENaC y de otros canales rectificadores como los de cloro y calcio. Es importante destacar

la excepción que representan las glándulas sudoríparas en las que la bomba está invertida, por lo que la activación del CFTR da lugar a una estimulación del transporte de Na^+ a través de ENaC y su disfunción da lugar a una disminución de la absorción intracelular de sodio y cloro, por ello que los pacientes FQ pierden más sodio por el sudor que la población general (figura 17) (21, 35).

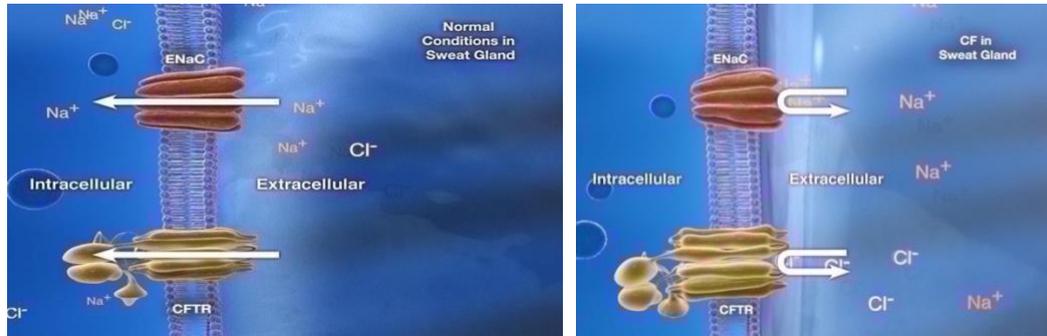


Figura 17. Funcionalidad de la CFTR.

A la derecha función normal de la CFTR en la glándula sudorípara. A la izquierda CFTR disfuncionante con persistencia de Cl^- y Na^+ en el espacio extracelular de la glándula sudorípara.

5.8.2 PH Y MOCO EN LA FQ

Como hemos dicho, el HCO_3^- en la membrana apical de las células epiteliales donde se expresa la proteína CFTR es fundamental para el control del pH del ASL y para el mantenimiento de las características reológicas del moco. Los gránulos de mucina están altamente condensados en la célula por el bajo pH y pueden expandirse hasta 100 veces respecto a su tamaño de agregación. Para desplegar estos agregados, el pH tiene que aumentar, y sobretodo el calcio debe ser eliminado. Durante la exocitosis de los gránulos de mucina el HCO_3^- extracelular reacciona con el calcio formando CaHCO_3 a la vez que eleva el pH. La formación de CaHCO_3 disminuye rápidamente el calcio que queda libre y produce la ruptura de los agregados de mucina, que conlleva a la expansión de dicha mucina para formar moco normal (figura 12)(38,40).

Las vías respiratorias de los pacientes FQ se caracterizan por un pH del ASL ligeramente ácido, aproximadamente 0,5 unidades más bajo que el pH normal de ASL de 7,1, como resultado de la disminución del transporte de bicarbonato a través de CFTR mutante (47,48). El HCO_3^- se mantiene concentrado a nivel intracelular y ya que el gradiente de

salida para HCO_3^- no se produce, lo que ocasiona una caída del pH y como consecuencia el mantenimiento de los gránulos condensados de mucina que producen un aumento de la viscosidad y pérdida de la elasticidad del moco (42,49).

5.8.3 INFLAMACIÓN

La inflamación es un trastorno presente en la FQ desde las primeras semanas de vida incluso en niños asintomáticos y sin colonización bacteriana. Actualmente, no se sabe si la inflamación precede a la infección o viceversa. Se caracteriza por ser de predominio neutrofílico, reconociéndose el papel de las serin-proteasas derivadas de los mismos en la evolución de la enfermedad temprana (50). La actividad de elastasa neutrofílica es detectable en el lavado broncoalveolar en hasta el 30% de los lactantes y predice la aparición de bronquiectasias (51). La presencia de inflamación pulmonar en prescolares y escolares se ha asociado a peor función pulmonar (51).

5.8.4 INFECCIÓN

Por lo general, las infecciones respiratorias en los pacientes con FQ están causadas por bacterias como *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* y *Pseudomonas aeruginosa*. *S. aureus* se cultiva comúnmente poco después del diagnóstico y en hasta el 30% de los lactantes durante los primeros 6 meses de vida (51). Cuando se cultivan a partir de las vías respiratorias inferiores en lactantes y niños pequeños, estos organismos se asocian con inflamación pulmonar incluso en ausencia de signos o síntomas clínicos. La prevalencia de la infección aumenta a lo largo de los años (52), siendo *S. aureus* la bacteria más común identificada por el cultivo estándar como se puede observar en la figura 18 (24). *P. aeruginosa* es el patógeno más importante en términos de declive clínico y aumento de la mortalidad (53). Aunque la detección y erradicación de *P. aeruginosa* durante los primeros años de vida puede prevenir la morbimortalidad asociada con la infección crónica por *P. aeruginosa*, no parece suficiente para prevenir el desarrollo de la enfermedad pulmonar estructural o la progresión a una peor función pulmonar. En una cohorte australiana se observaron altas tasas de bronquiectasias incluso en pacientes que habían sido tratados con terapia erradicadora anti-pseudomonas (54),

estos datos sugieren que los cambios funcionales, estructurales e inflamatorios se producen a pesar del tratamiento agresivo y la erradicación de *P. aeruginosa* y también antes de su detección a través de cultivos de vías respiratorias. Por lo tanto, es posible que la infección por *P. aeruginosa* pueda ocurrir en aquellos que ya tienen peor enfermedad pulmonar o susceptibilidad a la enfermedad (51). Las especies *Aspergillus fumigatus* y *Streptococcus pneumoniae* también están asociadas con inflamación pulmonar en niños pequeños con FQ (23), pero el papel de estos organismos en el desarrollo y progresión de la enfermedad pulmonar estructural y la disminución de la función pulmonar en la FQ sigue siendo desconocido.

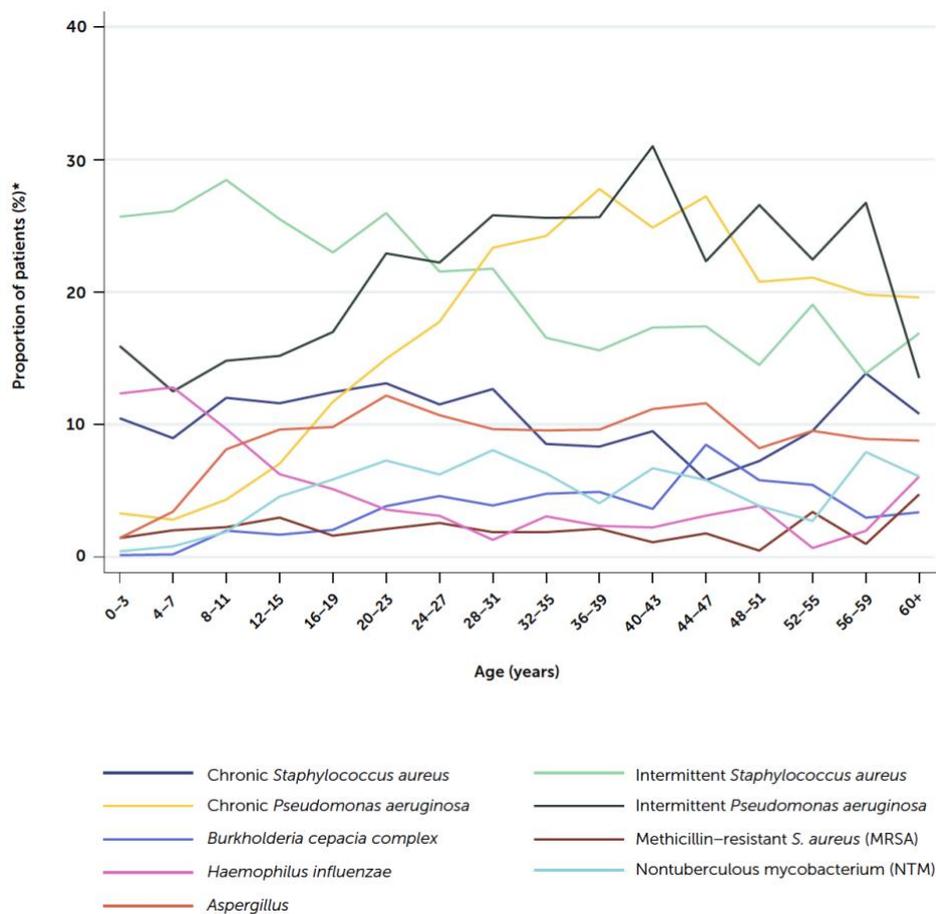


Figura 18. Prevalencia de cultivos bacterianos.

Proporción de individuos en varios grupos de edad con cultivo positivo para las bacterias indicadas durante 2021. Imagen cedida de la CF Trust, registro anual 2021(24).

5.8.5 RESUMEN DE LA FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD

El resumen de la fisiopatología se puede ver en la figura 19.

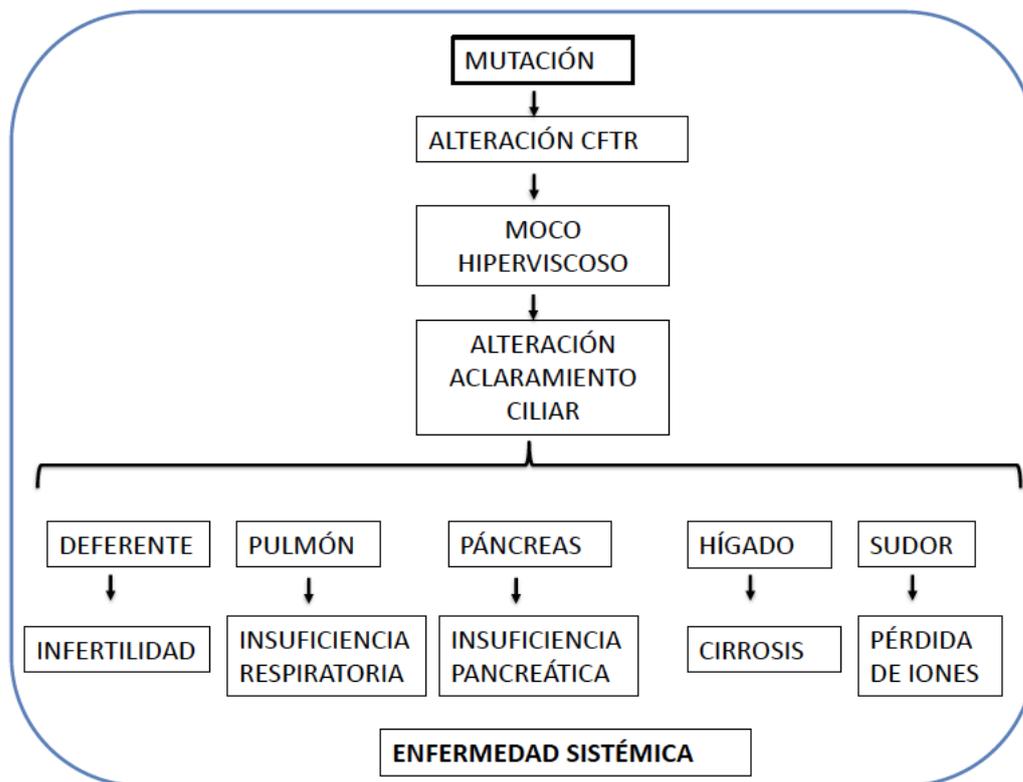


Figura 19. Resumen de la fisiopatología de la CFTR.

La mutación del *gen CFTR* produce una alteración en la proteína CFTR que conlleva a un aumento de la viscosidad del moco y por ende empeoramiento del aclarado mucociliar. Todo esto traerá como consecuencias afectación sistémica y daño en los tejidos en los que se expresa la CFTR. Infertilidad por afectación del conducto deferente, insuficiencia respiratoria y pancreática, cirrosis hepática y deshidratación por pérdida salina a través del sudor. Esquema diseñado por la doctoranda.

5.9 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

5.9.1 MANIFESTACIONES PULMONARES

Las manifestaciones clínicas pulmonares más importantes en los pacientes con FQ son la tos crónica y las infecciones de repetición. Cuando la enfermedad progresa, se produce una endobronquitis crónica, daño estructural de las vías respiratorias, insuficiencia respiratoria y finalmente muerte del paciente.

TOS CRÓNICA

Inicia en los primeros años de vida con tos seca y dificultad respiratoria por el defecto del aclaramiento mucociliar (26). A medida que progresa la enfermedad los síntomas respiratorios se presentan como infecciones respiratorias recurrentes, tos crónica productiva con expectoración o como asma bronquial de evolución tórpida (26). Finalmente en la edad adulta desarrollan bronquitis crónica progresiva y bronquiectasias, que conlleva a una insuficiencia respiratoria (26).

EXACERBACIONES PULMONARES

La exacerbación respiratoria puede definirse como la presencia de cambios en los síntomas o signos con respecto al estado basal del paciente. En la mayoría de los pacientes el deterioro respiratorio se debe al progresivo número de exacerbaciones pulmonares.

Las exacerbaciones respiratorias se caracterizan por algunos de los siguientes signos y síntomas: aumento de la tos, cambios en el volumen y en el aspecto del esputo, aparición de disnea, disminución de la actividad física, pérdida de peso y apetito, cambios en la auscultación habitual, imágenes radiológicas nuevas y, sobre todo, deterioro de la función pulmonar (55).

COMPLICACIONES

Las complicaciones pulmonares más importantes son las bronquiectasias (51), la Aspergilosis Broncopulmonar Alérgica (ABPA) (56), la hemoptisis descrita hasta en el 60% de los pacientes (57), el neumotórax (58) y por último la fibrosis pulmonar.

5.9.2 MANIFESTACIONES EXTRAPULMONARES

ENFERMEDAD NASOSINUSAL

La afectación nasosinusal es habitual en FQ (29) ya que las exacerbaciones pulmonares de estos pacientes se presentan en forma de sobreinfecciones sinobronquiales. Las alteraciones viscoelásticas del moco producen un aumento de colonización por *P. aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* y anaerobios (26,59).

ALTERACIONES GASTROINTESTINALES

Las manifestaciones clínicas gastrointestinales se relacionan con el grado de afectación del páncreas. Los síntomas más destacados son diarrea, esteatorrea, retraso del desarrollo y desnutrición (62, 63).

ENFERMEDAD PANCREÁTICA EXOCRINA

Se caracteriza fundamentalmente por la malabsorción de grasas y vitaminas liposolubles D, E, A y K, generando en los pacientes con FQ malnutrición que se traduce en bajas estaturas y peso reducido (60). Dependiendo del grado de afectación del páncreas, pueden presentar complicaciones como pancreatitis aguda o insuficiencia pancreática (IP) (61).

DIABETES RELACIONADA CON LA CFTR

Los pacientes con FQ presentan un deterioro progresivo del páncreas que conduce a la diabetes. La prevalencia de la diabetes se da en un 2% en niños, 19% en adolescentes y 40% a 50% en adultos, aumentando conforme disminuye el número de células beta (62).

ILEO MECONIAL

Obstrucción intestinal localizada en la región del íleon terminal. Es la primera de las manifestaciones que puede ofrecer la FQ y su frecuencia aumenta hasta un 30% en los recién nacidos que tienen un hermano que a su vez tuvo íleo meconial. Lo más frecuente es que se produzca en las primeras 24-48 horas de vida, ocasionando la no emisión de meconio, distensión abdominal y vómitos (26,63).

SÍNDROME DE OBSTRUCCIÓN INTESTINAL DISTAL (DIOS)

Es el equivalente al íleo meconial, pero se produce en edades más avanzadas, incluso en adolescentes y adultos, en un 20% de los pacientes con FQ (64).

PROLAPSO RECTAL

Presente en el 3,5% de pacientes, ocurre cuando el tejido que recubre el recto se cae o sobresale a través de la abertura anal (65).

INVAGINACIÓN INTESTINAL

Es una enfermedad obstructiva del intestino que se produce cuando un segmento del intestino se introduce en el interior de otro segmento intestinal vecino, suele aparecer en niños (66).

ALTERACIÓN HEPÁTICA

Las alteraciones hepatobiliares derivan de la obstrucción de los conductos biliares por una bilis espesa probablemente producida por la disfunción de la proteína CFTR (67).

APARATO REPRODUCTOR

Varones

Los conductos deferentes o bien no existen o están atróficos. Se observa asimismo ausencia o atrofia del cuerpo y de la cola del epidídimo. En un importante número de casos existe una atrofia de las vesículas seminales con azoospermia y un fluido seminal más ácido (18,25).

Mujeres

A diferencia del hombre, la mujer con FQ no presenta anomalías en su aparato reproductor, sin embargo, presentan una menarquia y pubarquia retrasada aproximadamente 2 años y se cree que esto se debe a la malnutrición (64).

ALTERACIÓN OSTEOARTICULAR

Incluyen la enfermedad inflamatoria de las articulaciones, efectos sobre la densidad mineral ósea y disfunción muscular. Se suele presentar en fases avanzadas de la enfermedad y normalmente en el contexto de frecuentes y graves exacerbaciones pulmonares. (68)

SÍNDROME DE PÉRDIDA SALINA

Las altas pérdidas de cloro en el sudor hacen que los pacientes puedan presentar un “sudor salado” o incluso notar cristales de sal en la línea de implantación del cuero cabelludo, en la ropa o en el interior del calzado. La pérdida crónica de sal por el sudor y otros fluidos puede conducir a depleción electrolítica grave y a un síndrome pseudo-Bartter (alcalosis metabólica hipoclorémica con hipocalemia en ausencia de tubulopatía) que suele hallarse en los primeros años de vida. En épocas de calor, es frecuente que presenten deshidratación hiponatémica, hipoclorémica e hipopotasemia grave, que requieren intervención inmediata. (69)

5.10 FORMAS CLÍNICAS

La FQ se puede presentar según la función y el gradiente de la CFTR de tres maneras:

5.10.1 LA FORMA CLÁSICA

Como ya hemos mencionado anteriormente es la que presenta los signos clínicos característicos, test del sudor $>60\text{mmol/L}$ y 2 mutaciones clásicas. La IP no es un criterio de forma clásica.

5.10.2 LA FORMA NO CLÁSICA

Son pacientes con fenotipos más moderados que presentan clínica solo en un sistema y que tienen pruebas del sudor normales o intermedias y una mutación grave más una leve, 2 mutaciones leves o 1 mutación grave o leve acompañado de un polimorfismo 5T. Actualmente representan el 2% de la población FQ (70).

5.10.3 LA ENFERMEDAD RELACIONADA CON LA CFTR (CFTR-RD)

Se define como una entidad clínica asociada a la disfunción de la CFTR que no cumple criterios diagnósticos de FQ. La clasificación acordada por el Consenso presentado en 2008 por 35 países tanto europeos como americanos sobre las CFTR-RD (71) es:

- Ausencia congénita bilateral de vasos deferentes (CBAVD)
- Pancreatitis crónica (PC)
- Bronquiectasias diseminadas

5.11 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de FQ se basa en los criterios de Rosenstein (71) que se describen a continuación en la figura 20, en los que se debe cumplir al menos 1 criterio clínico + al menos 1 criterio de alteración de la CFTR:

Criterios de Rosenstein	
≥ 1 criterios clínico	+ ≥ 1 alteración de la CFTR
Uno o mas rasgos fenotípicos característicos	Concentración de cloro en sudor elevada en 2 ocasiones*
Historia de FQ en hermanos o primos hermanos	Presencia de 2 mutaciones causantes de enfermedad
Cribado neonatal positivo	Diferencia de potencial nasal anormal

Figura 20. Criterios de Rosenstein para el diagnóstico de FQ (71).

* El algoritmo de test del sudor se puede observar en la figura 24.

5.11.1 CRIBADO NEONATAL

A continuación, se detalla en la figura 21 el procedimiento de cribado neonatal para Cataluña (72), actualizado en 2020 y que continúa vigente en la actualidad:

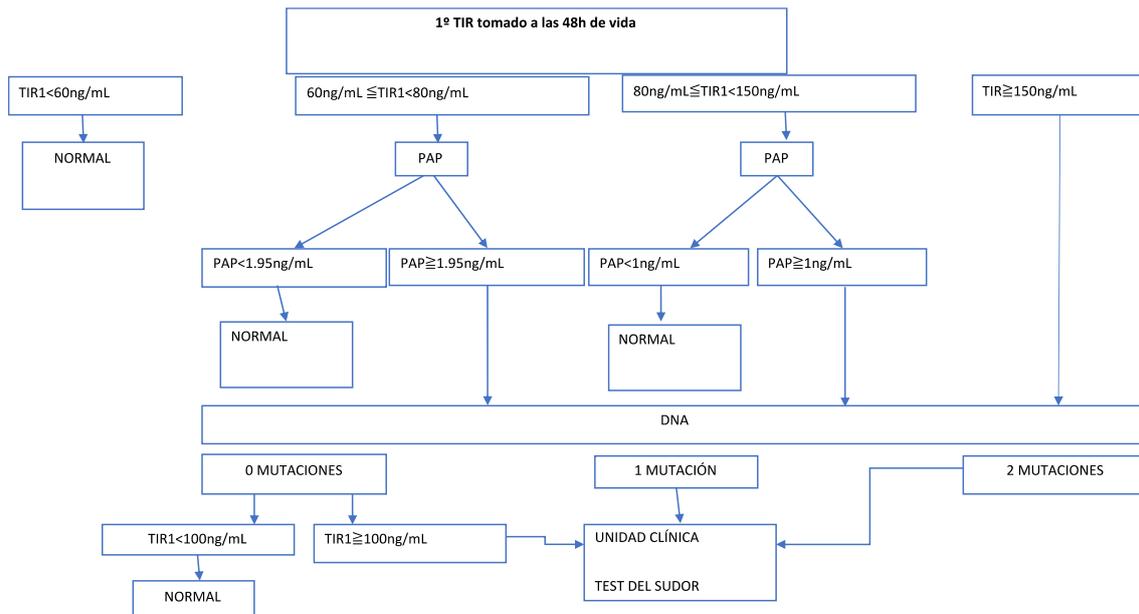


Figura 21. Algoritmo de cribado neonatal de FQ en Cataluña. Imagen creada por la doctoranda, basado en el algoritmo vigente de las unidades de FQ de Cataluña.

5.11.2 TEST DEL SUDOR

La determinación cuantitativa de los electrolitos en el sudor ha sido desde su introducción la prueba de laboratorio más importante para confirmar o descartar la sospecha clínica de la enfermedad. La prueba de medición de cloro en sudor utilizando iontoforesis con pilocarpina es el gold estándar para el diagnóstico de FQ (73).

Sólo dos métodos cuantitativos son aceptados por la colección de sudor: Gibson y Cooke (utilizando un papel de secado) y conductividad que utiliza un tubo capilar de plástico (dispositivo macroduct) (74). En la práctica diaria se utiliza el sistema de Macroduct Wescor®. Se toma una determinación como cribado de la enfermedad; si el valor de Cl^- es $> 30 \text{ meq/L}$, el sudor se recoge y analiza en el laboratorio de bioquímica. Las figuras 22 y 23 muestran la técnica del macroduct para las pruebas de sudor.

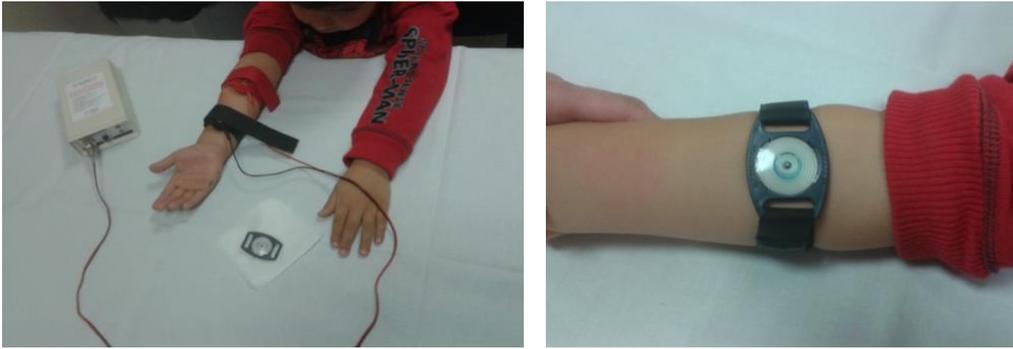


Figura 22. Colocación de electrodos de sudoración y microtubos en posición.

Fotos tomadas de la Unidad de Fibrosis Quística del Hospital Parc Taulí de Sabadell.

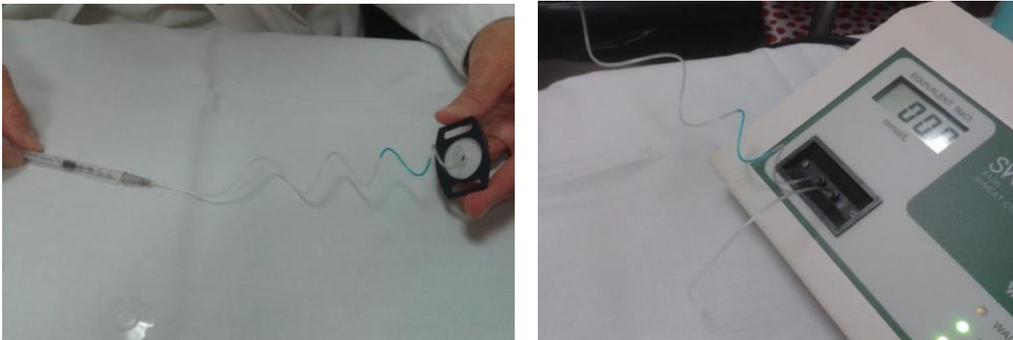


Figura 23. Extracción del sudor y lectura.

Fotos tomadas de la Unidad de Fibrosis Quística del Hospital Parc Taulí de Sabadell.

Guías recientes publicadas por la Cystic Fibrosis Foundation (75) cambiaron el rango de valores intermedios del test del sudor de 40-59mmol/L a 30-59mmol/L. A continuación, se describe el algoritmo diagnóstico actual basado en el paciente con sospecha clínica de FQ (figura 24):

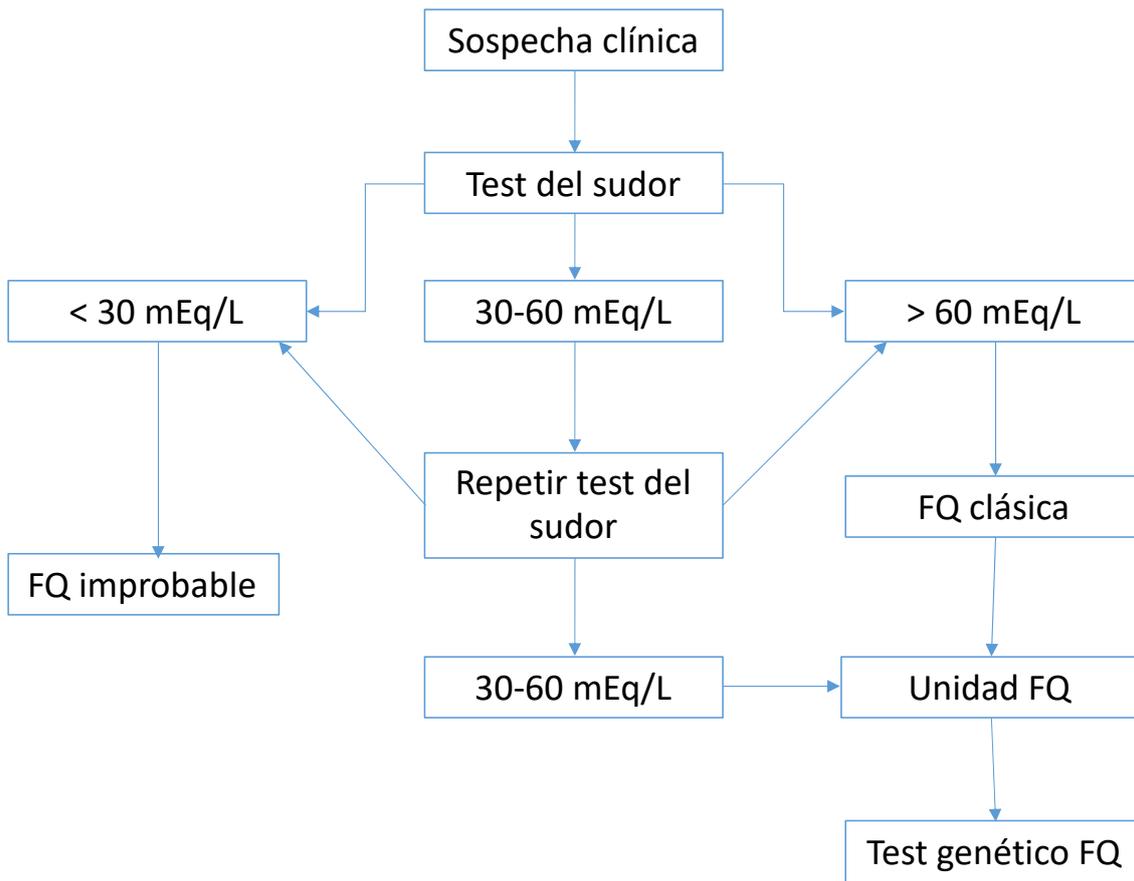


Figura 24. Algoritmo diagnóstico de FQ mediante test del sudor.

Algoritmo diagnóstico partiendo del test del sudor en pacientes con sospecha clínica de FQ. Consenso Europeo 2006, actualmente vigente. Ante un paciente con sospecha clínica se realiza test del sudor, si es menor de 30mmol/L se considera FQ improbable y si es mayor de 60mmol/L se considera posible FQ clásica y estaría indicado hacer estudio genético y enviar a una unidad especializada en FQ. Si el resultado está entre 30-60mmol/L se considera dudoso por lo que repite una segunda determinación y si es <30mmol/L se considera improbable, >60mmol/L FQ clásica y se recomienda estudio genético y derivación a unidad de FQ y entre 30-60mmol/L se cursará estudio genético. Esquema creado por la doctoranda basado en el algoritmo vigente de diagnóstico FQ de Cataluña.

5.11.3 DIFERENCIA DE POTENCIAL NASAL (DPN)

El epitelio ciliado respiratorio (incluido el epitelio nasal) regula la composición de fluidos de la superficie de las vías respiratorias mediante el transporte activo de iones sodio y cloro. Este transporte iónico genera una diferencia de potencial transepitelial que puede medirse *in vivo*, se expresa en milivoltios (mV), depende de la concentración de los diferentes iones y es negativa respecto a la submucosa. La submucosa de todos los epitelios respiratorios es isoeléctrica, al igual que el tejido celular subcutáneo. Por eso es posible tomar como valor de referencia (para establecer una diferencia de potencial

transepitelial) cualquier tejido subcutáneo en zonas del cuerpo humano de fácil acceso (76) como se puede observar en las figuras 25 y 26. Las anomalías del transporte iónico en el epitelio respiratorio de pacientes con FQ se asocian con un patrón de DPN. Un valor absoluto de DPN basal ostensiblemente elevado es patognomónico de FQ. En individuos sanos los valores se sitúan en alrededor de -20 mV y en los enfermos afectados de FQ son mayores de -50 mV (76, 77).

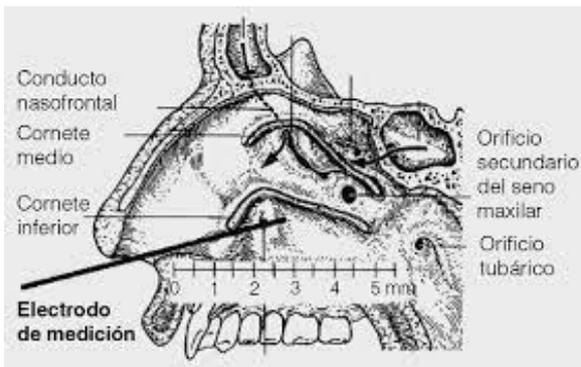


Figura 25. Diferencia de potencial nasal (77).



Figura 26. Inserción de catéter nasal para medición de DPN. Imagen realizada en la Unidad de FQ del Hospital Parc Taulí de Sabadell.

5.11.4 MEDIDA DE CORRIENTE INTESTINAL (MCI)

Como la DPN, es un test de estudio de la funcionalidad de la proteína CFTR, en el contexto de test de sudor intermedio, cuando la DPN no ha sido concluyente, por ejemplo, en niños no colaboradores. Las células epiteliales se obtienen mediante biopsia rectal,

mediéndose ex-vivo la corriente transepitelial. La medición indica el flujo iónico a través del tejido, así como sus cambios, tras exponerse a una serie de secretagogos (el agonista AMPc, forskolin y el agonista del Ca, carbacol) (78).

5.11.5 EVAPORIMETRIA

La secreción de sudor puede seguir la vía colinérgica o la adrenérgica. La vía adrenérgica, esencial para la termorregulación, se estimula durante el test de sudor y no se afecta en la FQ, ya que el test del sudor solo refleja el defecto en la reabsorción ductal. La vía colinérgica, de fisiopatología no bien conocida, es dependiente de CFTR, por lo que proporciona una evaluación de la función secretora pura de la CFTR. La valoración de la pérdida de agua por un evaporímetro sensible permite valorar las dos vías y parece diferenciar distintos niveles de la actividad CFTR dentro del espectro fenotípico de la FQ (78).

5.11.6 DIAGNÓSTICO MOLECULAR

Más de 2000 variantes del gen *CFTR* se han reportado por la “Cystic Fibrosis Mutation Database” (<http://www.genet.sickkids.on.ca/>), y estas se han identificado en pacientes con FQ, en pacientes con enfermedades relacionadas con la CFTR (CFTR-RD) y también en individuos sanos. Por este motivo, el diagnóstico molecular de la FQ se debe hacer en 3 escalones, en los que dependiendo del resultado de uno se sigue al otro. Desde un punto de vista práctico, el estudio genético comienza con una variedad de paneles capaces de detectar las variantes más frecuentes del gen *CFTR*. Son paneles que llevan alrededor de 50 variantes (figura 27), diseñados según la experiencia del investigador, área geográfica o raza. Si hay 1 variante en cada alelo ya no se continúa el estudio y se diagnostica FQ.

CFTRdele2,3, E60X, P67L, G85E, 394delTT, 621+1G>T, Y122X, R117C, R117H, 444delA, 711+1G>T, L206W, 1078delT, R334W, R347H, R347P, A455E, V520F, 1677delTA, I507del, F508del, 1717-1G>A, G542X, S549R(T>G), S549N, G551D, R553X, R560T, 1811+1.6kbA>G, 1898+1G>A, 2143delT, 2184delA, 2347delG, W846X, 2789+5G>A, Q890X, 3120+1G>A, 3272-26A>G, R1066C, Y1092X(C>A), M1101K, D1152H, R1158X, R1162X, 3659delC, S1251N, 3849+10KbC>T, 3905insT, W1282X, N1303K, Intron 8 polyT (5T/7T/9T) y TGn
Nivel de detección en la población FQ española 81%

Figura 27. Panel de las 50 variantes que se realizan en el cribado de Cataluña.

Si resultara ser portador en el panel de mutaciones más frecuentes para la zona se debe de realizar la secuenciación completa del gen para encontrar la segunda mutación en caso de que exista (79).

5.11.7 DIAGNÓSTICO PRENATAL

Cuando se aplica a parejas con riesgo de 1/4 o 1/2 de tener un hijo con FQ, la estrategia molecular preferida para el diagnóstico prenatal es más sencilla y consiste en la detección de las variantes conocidas causantes de FQ que fueron previamente identificadas en el caso índice o en los padres. (80).

5.11.8 DIAGNÓSTICO DE INSUFICIENCIA PANCREÁTICA (IP)

La FQ es la causa más frecuente de IP exocrina en la infancia, llegándose a reportar una proporción de 3/4 pacientes FQ afectados en mayor o menor mitad de IP. La esteatorrea es la manifestación clínica más importante y es consecuencia de la falta de lipasa en la luz intestinal, interviniendo también el pH ácido en el duodeno y la alteración de la constante de disociación (pK) de las sales biliares. En definitiva, la IP lleva a una malabsorción de grasas y proteínas, que no se aprecia hasta que la destrucción del páncreas es mayor del 90 % (81).

El diagnóstico de presunción se realiza con los datos de la historia clínica, la observación de las heces y la valoración del estado nutricional. Las pruebas más significativas son las pruebas de malabsorción, que sirven para demostrar la pérdida de grasas en heces, a continuación, se enumeran:

1. Observación de las características de la materia fecal: se debe valorar el olor, el color, la consistencia, la cantidad y la presencia de grasa.
2. Microscopia óptica: Puede hacerse con una muestra aislada de heces y permite observar la cantidad de gotas de grasa neutra, cristales de ácidos grasos, jabones cálcicos y fibras musculares sin digerir, así como granos de almidón.
3. Elastasa fecal (EF): es una proteasa específica, secretada por el páncreas, que pasa a través de todo el trayecto intestinal, sin ser absorbida ni degradada, eliminándose por las heces. Cuando existe una IP, la elastasa se segrega en muy escasa concentración y por tanto, su eliminación en heces es también escasa. Se consideran normales valores >200mcg/g de heces (82, 83).

4. Cuantificación de grasa con determinación del coeficiente de reabsorción de grasas (Van de Kamer): es un método cuantitativo que consiste en la determinación de ácidos grasos en la cantidad total de materia fecal recogida durante 72 horas. Se consideran valores normales $< 2,5$ g/día de grasa en niños y < 5 g/día en adultos (84).

5.12 PH DEL ASL COMO MÉTODO DIANÓSTICO DE FQ

La medición de pH del ASL se ha descrito como otra prueba complementaria que podría incluirse dentro del protocolo diagnóstico de la FQ. Como ya hemos comentado, la CFTR es un canal de cloro y bicarbonato, por lo que su disfunción produce una alteración hidroelectrolítica en la membrana apical de la célula epitelial que se traduce en depleción hídrica con hiposecreción de cloro y bicarbonato, hiperabsorción de sodio y caída del pH del ASL aproximadamente 0,5 unidades respecto al valor normal de pH 7,1 (25,47,48).

Actualmente no existe una técnica estandarizada para la medición de pH del ASL. Debido a la complejidad técnica en la toma de muestras de ASL humano in vivo hay pocos artículos que analicen el pH del ASL. Se han publicado 12 estudios indexados en Pubmed escritos en inglés, francés o castellano que describen los diferentes métodos para recoger muestras de ASL y determinar su pH. En la figura 28 se observan las técnicas empleadas, el tipo de muestra utilizada y el valor de pH obtenido por cada método.

Autor	Revista	Año	Técnica	Muestra	Modelo	N	pH
Tate et al	Thorax	2002	EBC	ASL	Adulto	30	5.67+/-0.45
Ojjo et al	Thorax	2005	EBC	ASL	Adulto	18	5.77
McShane et al	Eur Resp J	2003	FB	ASL	Niño	5	7.1+/-0.2
			SNA	ASLn	Niño/Adulto	6	5.6+/-0.1
			SNO	ASLn	Adulto	38	6.8+/-0.1
Schultz et al	Nat Comm	2007	FB + BAL	ASL	Niño	30	6.98+/-0.15
Alaiwa et al	J Cystic Fib	2014	CNm	ASLn	Niño	7	5.2+/-0.3
Pezzulo et al	Nature	2013	IF de pH	ASL CB	Cerdo	7	6.94+/-0.05
Tang et al	J Clin Invest	2016		ASL CB	Cerdo	4	7+/-0.2
Coakley et al	Proc Nat Acad	2003		ASL CB	Adulto	20	7.40
Garland et al	Proc Nat Acad	2013		ASL CB	Adulto	7	6.40
Simonin et al	Sci Rep	2019	Tiras de pH	ASL CB	Adulto	4	7.26
Grandjean et al	Medicina	2017		EE	Adulto	54	6.30
Souza et al	Clin Drug Inv	2020	pHmetro	EE	Adulto	12	7.33+/-0.36

Leyenda. EBC: aire exhalado condensado, FB: fibrobroncoscopia, BAL: lavado bronquioalveolar, SNA: sonda nasal antimonio, SNO: sonda nasal oro, ASL: líquido de la vía aérea, ASLn: líquido de la vía aérea nasal, ASL CB: líquido de la vía aérea de células bronquiales, CNm: catéter nasal mobidium, IF: indicador fluorescente, EE: esputo espontáneo.

Figura 28. Resumen de artículos publicados que describen el pH del ASL. Imagen diseñada por la doctoranda.

De todas las técnicas descritas detallaremos las 3 que son más aplicables para determinar el pH del ASL en pacientes con FQ, como lo son el BAL, el EBC y el esputo simple:

5.12.1 PH DEL ASL MEDIDO POR AIRE EXHALADO CONDENSADO (EBC):

Se describen dos técnicas similares en las que los autores realizaron la recogida del EBC mediante un dispositivo que consistía en una boquilla y una válvula bidireccional sin reentrada conectada por un tubo de polipropileno o de perfluoroalcoxi de teflón, sumergidos en hielo picado que actuaba como cámara condensadora. Los sujetos respiraron a volumen corriente durante 10-15 minutos mientras usaban pinzas nasales, lo que permitió la recolección de 1,5-2,5 ml de condensado. El pH se midió inmediatamente con pHmetros similares (Fisher Scientific Instruments, Loughborough, Reino Unido (85). Corning pH Microelectrode, Corning, NY, EUA (86). Los autores afirmaron que las muestras de pH permanecen estables durante al menos 5 minutos después de la recolección. Ojoo y colaboradores (85) indicaron un valor medio de pH de los 18 pacientes adultos con FQ estable de 5,7 (4,81-6,99). Tate et al. (86) indicaron un valor medio de pH de los 30 pacientes adultos con FQ de 5,67 +/-0,45. Los autores concluyeron que el EBC es una técnica no invasiva y segura, que el pH medido por EBC en pacientes FQ es más bajo que en pacientes sanos, pero que probablemente representa al pH de toda la vía aérea y no solo al pH del ASL(86).

5.12.2 PH DE ESPUTO MEDIDO CON MUESTRA DE ESPUTO ESPONTÁNEO:

Souza y cols. (87) realizaron la medición de pH mediante el medidor de pH ST2100 (OHAUS®, Parsippany, NJ, EUA) utilizando un electrodo de pH (Digimed®, São Paulo, Brasil) hecho específicamente para fluidos. Se requirió un mínimo de 3ml de esputo para su procesamiento. Se tomaron muestras de esputo espontáneo de 12 pacientes adultos con FQ. El pH del esputo observado fue de $7,33 \pm 0,36$. En el estudio no se especifica si los valores de pH referidos representan el pH del ASL o el pH de toda la muestra de esputo al no constar si la medición se hizo con la muestra centrifugada o en fresco. Grandjean y cols. (88) realizaron la medición del pH en el sobrenadante obtenido de la muestra de esputo espontáneo centrifugada de 54 pacientes FQ. El pH del sobrenadante fue medido usando tiras de pH (Sigma-Aldrich, Saint-Quentin Fallavier, France) y la media del valor de pH del sobrenadante fue de 6,3 (6,1-6,6). Los autores concluyen que sus resultados son similares a los descritos en otros estudios tomados de cultivos celulares bronquiales o in vivo animales, siendo la técnica de esputo espontáneo no invasiva y reproducible.

5.12.3 PH DEL ASL MEDIDO POR BRONCOSCOPIA Y BAL:

Los autores desarrollaron una sonda de fibra óptica con un colorímetro luminiscente sensible a pH en la punta de la sonda, incrustado en una matriz de hidrogel para evitar que las proteínas del ASL interactúen con la sonda y alteren la lectura del pH. Las mediciones del pH se realizaron por broncoscopia directa más BAL en 30 niños FQ (89). La media de pH del ASL fue de $6,98 \pm 0,15$. Si bien, los autores concluyen que es un método seguro y preciso para medición de pH, no deja de ser una técnica invasiva.

El BAL es una técnica invasiva que permite estudiar la pequeña vía aérea y recoger muestras representativas de la misma para su posterior análisis (90). La obtención de muestras de BAL se realiza mediante broncoscopia flexible (FB), el cual es un procedimiento que requiere capacitación especial para lograr la competencia y garantizar la seguridad del paciente. Tanto la FB como el BAL se consideran técnicas seguras y bien toleradas, pero no dejan de ser procedimientos invasivos que conllevan riesgos asociados como sangrado, barotrauma, necesidad de intubación prolongada, hipoxia severa y / o broncoespasmo. Las desaturaciones y epistaxis leves pueden ocurrir hasta en el 7% de los pacientes, y un 19% adicional puede experimentar fiebre post-broncoscopia.

El BAL consiste en la instilación de 100-400 ml de suero salino isotónico y estéril, idealmente a temperatura corporal para evitar la broncoconstricción inducida por frío, en

alícuotas de 20 a 60 ml dejando el broncoscopio encajado en un segmento pulmonar. Posteriormente, se recupera el fluido de forma moderada e intermitente. La cantidad de fluido recuperado debe ser $>40\%$ del instilado y con $<5\%$ de células epiteliales para que la muestra se considere válida, una vez comprobado que la muestra es representativa de la vía aérea inferior se procede a su análisis tanto histoquímico con microbiológico, según sea el interés (90,91).

5.13 PH DEL ASL MEDIDO POR MUESTRA DE ESPUTO INDUCIDO (EI)

Actualmente, no existe ningún artículo publicado que use el EI para medir el pH del ASL. La complejidad técnica en la toma de muestras de ASL humano in vivo limita los estudios por lo que hasta ahora hay pocos trabajos que describan métodos para medición del pH del ASL. La variabilidad entre las técnicas utilizadas, muestras y complejidad de estas dificulta el desarrollo de estrategias de tratamiento que, según estos resultados, puedan, en base a estos resultados, corregir el defecto del pH y aportar mejoras tanto en el aclaramiento mucociliar como en la capacidad antimicrobiana innata del ASL. El BAL, el EBC y el esputo espontáneo son las tres técnicas publicadas que tienen más aplicabilidad para medición del pH de ASL en vida real en pacientes FQ. Sin embargo, el BAL es una técnica invasiva, el EBC es una técnica compleja y el esputo espontáneo es difícil de obtener en pacientes pediátricos. Desde hace más de una década hay publicaciones que comparan el BAL con la técnica de esputo inducido en adultos y muestran que existe una buena concordancia entre el tipo de células recuperadas por esputo y muestras de BAL. El esputo seleccionado es más concentrado que el BAL, tiene una mayor densidad de células recuperadas y niveles más altos biomarcadores en el sobrenadante (92).

Por lo tanto, aunque el EI no este estudiado ni publicado como técnica de obtención de ASL para medir pH, sí que es una técnica validada, no invasiva y reproducible para obtener muestras bronquiales en pacientes con distintas afecciones pulmonares: Asma, TBC, enfermedad intersticial, EPOC, fibrosis pulmonar, FQ (90-92). Debido a las características de los pacientes FQ, el esputo inducido podría ser una buena técnica de obtención de pH del ASL.

El EI es una prueba aceptada para recoger muestras bronquiales que se obtienen mediante la inhalación de alguna sustancia mucolítica. Hay que distinguirlo del expectorado o esputo espontáneo, que es el material expulsado con la expectoración que incluye, además del esputo, secreciones nasales y orofaríngeas, principalmente saliva.

Con el esputo inducido se obtiene una muestra de igual calidad que la obtenida mediante BAL, apta para realizar la mayoría de las determinaciones conocidas: bioquímicas, inmunológicas, citológicas o microbiológicas. Además, permite obtener el máximo rendimiento al mejorar la reproducibilidad de los resultados obtenidos, al tiempo que obtiene muestras válidas en más del 90% de sujetos que no expectoran (93, 94).

En la tabla 1 se resumen, de forma comparativa, las técnicas de esputo inducido y BAL:

EI	BAL
Método no invasivo	Método invasivo, se realiza mediante FB
Requiere premedicación previa con salbutamol inhalado	Requiere anestesia para el procedimiento
Recomendado por encima de los 6 años, requiere colaboración del paciente	Recomendado en todas las edades
Muestra de esputo representativa de vía aérea inferior	representativa de vía aérea inferior
Las complicaciones descritas como broncoespasmo o tos suelen ser leves	Las complicaciones descritas, aunque infrecuentes, pueden ser graves (sangrado, barotrauma, necesidad de intubación prolongada, hipoxia severa, broncoespasmo).

Tabla 1. Comparativa del EI y BAL

Beneficios e inconvenientes del esputo inducido comparado con el lavado broncoalveolar (BAL). FB: broncoscopia flexible. Tabla creada por la doctoranda.

5.14 TRATAMIENTO DE LA FQ

Como se comenta en el capítulo de Epidemiología, las últimas seis décadas han visto mejoras notables en los resultados de salud para las personas con fibrosis quística, que una vez fue una enfermedad mortal de bebés y niños pequeños. La aparición y el avance en las diferentes terapias para los pacientes FQ han significado un salto importante en la calidad de vida de estos individuos, alcanzado en la actualidad una expectativa de vida de alrededor de 50 años (23).

5.14.1 TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD EXTRAPULMONAR

Enzimas pancreáticas y vitaminas

La IP requiere suplementación enzimática para conseguir las mínimas pérdidas fecales de grasas, vitaminas ADEK, proteínas y ácidos biliares, mejorando así la digestión y absorción de alimentos y vitaminas liposolubles, y minimizando los efectos secundarios hepatobiliares y osteoarticulares (82-84).

Suplementos de sodio

La dosis recomendada de sodio es de 2mEq/kg/día en todas las etapas de la vida y se debe aumentar en: épocas de calor intenso, si actividad física importante, factores de estrés, o situaciones de pérdidas aumentadas (vómitos, diarreas, fiebre e ileostomía).

5.14.2 TRATAMIENTOS DE LA ENFERMEDAD PULMONAR

Los pilares del tratamiento de la enfermedad pulmonar son:

- ✓ La prevención y control de las infecciones pulmonares.
- ✓ El control de la inflamación de las vías respiratorias.
- ✓ El ejercicio y la fisioterapia respiratoria.
- ✓ La reducción de la viscoelasticidad con incremento del aclaramiento mucociliar.

5.14.2.1 TERAPIA ANTIMICROBIANA

Es uno de los pilares fundamentales del tratamiento de la FQ. Dirigida a la prevención, erradicación y control de la infección respiratoria, para retrasar la colonización e inflamación que progresa a un deterioro pulmonar y finalmente un fallo respiratorio crónico. La monitorización del cultivo de esputo es importante para identificar los microorganismos implicados y determinar su perfil de sensibilidad antibiótica. (59).

Para intentar evitar la colonización crónica, uno de los protocolos a implementar es la segregación de pacientes, que se puede realizar por distintas formas. Una es agrupando los días de visita por germen, otra es aislar al paciente en una consulta y que los especialistas pasen por ella, teniendo en cuenta que cuando el paciente finaliza la consulta se debe hacer una limpieza con desinfección general de todos los utensilios e inmuebles que se han podido utilizar. Aunque se utilice este sistema se debe tener en cuenta el orden de visita que debe ser inverso a la gravedad del germen por el que estén colonizados los pacientes FQ.

Tratamiento de las exacerbaciones

Las exacerbaciones se tratan según cultivo de esputo más gravedad de la clínica y periodo de tiempo de persistencia del cultivo de esputo o de la recolonización. Cada vez se dispone de más antibióticos para ser administrados por vía nebulizada como la colimicina, tobramicina, aztreonam, ciprofloxacino, vancomicina, amikacina, siendo esta vía más segura y eficaz para los tratamientos antimicrobianos prolongados y de forma crónica que deben utilizar estos pacientes. En la actualidad, para poder administrar estos fármacos disponemos de tres tipos de sistemas de nebulización: los nebulizadores ultrasónicos, los tipos jet y los de malla vibratoria (59).

5.14.2.2 TERAPIAS ANTIINFLAMATORIAS

- El tratamiento a largo plazo con corticoides orales mostró beneficios iniciales en la función pulmonar que no se mantuvieron a largo plazo (95). El empleo de corticoides inhalados a largo plazo no ha resultado beneficioso, por lo que su uso debe limitarse a los pacientes con FQ y clínica de asma (96).

- El ibuprofeno ha demostrado que ralentiza el declive de la función pulmonar, sobre todo en pacientes jóvenes (97). Sin embargo, su administración a largo plazo puede elevar el riesgo de hemorragia gastrointestinal.
- La azitromicina es un macrólido que tienen actividad inmunomoduladora. En enfermos colonizados crónicamente por *Pseudomonas aeruginosa* disminuyen el número de exacerbaciones pulmonares y consiguen una discreta mejoría de la función pulmonar (98).
- Existen otros agentes con efecto antiinflamatorio cuyo empleo no es generalizado y están en estudio como: los potenciadores de mediadores eicosanoides antiinflamatorios, inhibidores específicos de mediadores proinflamatorios o sus receptores, modificadores de la señalización intracelular, citoquinas antiinflamatorias, inhibidores de moléculas de adhesión, inmunomoduladores, anti-proteasas, antioxidantes, inhibidores de la fosfodiesterasa, entre otros (99).

5.14.2.3 REHABILITACIÓN RESPIRATORIA

El aclaramiento de las secreciones respiratorias es uno de los pilares fundamentales del tratamiento de los pacientes con FQ. En 2005 la Sociedad Europea de Fibrosis Quística recomendó la rehabilitación respiratoria a todos los pacientes FQ, sin establecer superioridad entre uno u otro tipo de terapia física por lo que deja libertad a los pacientes para elegir la que mejor se adapte a sus requerimientos. Además, el ejercicio aeróbico es beneficioso y debe ser incluido en la rutina de salud del enfermo. Se aconseja que la fisioterapia respiratoria se inicie desde el diagnóstico, aún en pacientes asintomáticos, para que el niño acepte el tratamiento como rutina diaria, ya que está demostrado que puede haber inflamación en fases muy tempranas de la enfermedad. Se recomiendan 1-2 sesiones/semana, aumentando su frecuencia en las agudizaciones (59).

5.14.3 TRASPLANTE PULMONAR

La FQ es la indicación más frecuente de trasplante pulmonar en niños. El trasplante pulmonar aumenta la supervivencia de los niños afectados de FQ con enfermedad pulmonar grave terminal (100). Hay unos criterios y contraindicaciones para indicar este tratamiento y difieren según el centro receptor, ya que pueden estar sujetas a cambios debido a por ejemplo a la disponibilidad de nuevos antibióticos y mayor experiencia quirúrgica.

5.14.3 TERAPIAS GÉNICAS Y MODULADORES DE LA CFTR

Existen 2 líneas de investigación para intentar corregir el defecto fisiopatológico de la FQ. Una línea es desarrollar el tratamiento genético y la segunda línea es el tratamiento modulador de la CFTR.

Tratamiento genético

Desde el descubrimiento del gen de la FQ hace más de 30 años, se ha hecho evidente que encontrar una terapia efectiva para tratar toda la FQ sigue siendo un desafío. Si bien los descubrimientos de nuevos moduladores han avanzado enormemente el tratamiento para algunas FQ, la efectividad de estos medicamentos está limitada a clases específicas de mutaciones. Ahora, con los recientes avances en nuevas herramientas de edición de genes junto con modelos de tejido animales, surgirán nuevos métodos precisos de orientación génica para tratar la FQ y conducirán a posibles terapias personalizadas efectivas (101, 102).

Moduladores de la CFTR

En la actualidad se ha desarrollado con más rapidez la línea de los moduladores y ya se han comercializado una serie de fármacos resumidos en la figura 29, disponibles para los pacientes afectados de FQ: Kalydeco® (Ivacaftor), Orkambi® (Lumacaftor/Ivacaftor), Symdeko® (Tezacaftor/Ivacaftor), Trikafta® (Elexacaftor/Tezacaftor/Ivacaftor).

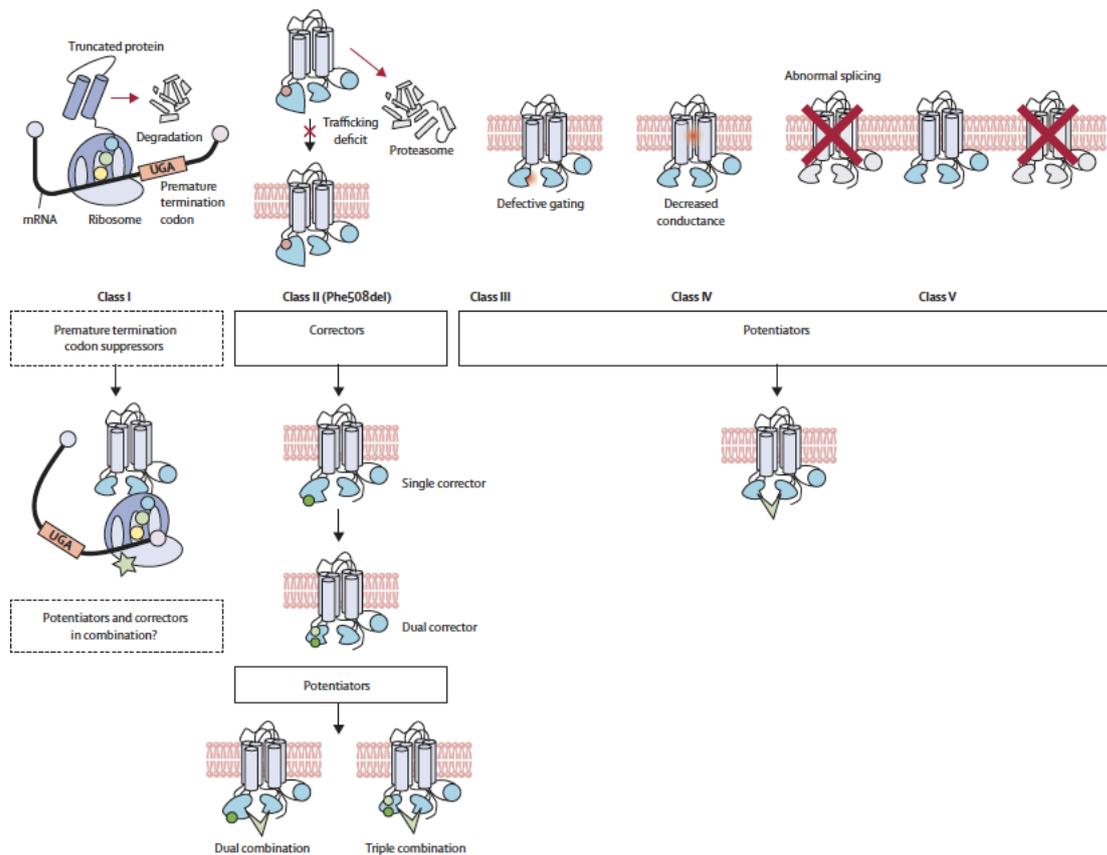


Figura 29. Aproximaciones en la restauración de la CFTR (102).

Aproximaciones en la restauración de CFTR con moléculas pequeñas, dividido por clase de mutación. Los acercamientos terapéuticos con estudios definitivos se muestran en cajas sólidas; los que están bajo investigación se muestran en cajas punteadas. Las clases de mutación se describen en la tabla. Los supresores de codones de terminación prematura se unen a las subunidades ribosómicas (estrella verde) para permitir la expresión de proteínas de longitud completa. Las mutaciones de clase II pueden responder a compuestos correctores de moléculas pequeñas (círculos verdes) para restaurar defectos de plegamiento o mejorar la expresión del canal en la membrana celular; los correctores se pueden utilizar en combinación con potenciadores CFTR (puntilla verde).

5.15 TRATAMIENTOS MODULADORES DE LA VISCOSIDAD DEL MOCO

Como ya hemos comentado en capítulos anteriores, el déficit de la actividad funcional de la CFTR en la superficie de las células epiteliales de las vías aéreas conduce a una disminución de la secreción de cloro y bicarbonato, así como a una hiperabsorción de sodio a través del canal de sodio (eNaC). Como la membrana epitelial es altamente permeable al agua, esta sigue de forma pasiva a la sal. Todo ello resulta en una disminución del volumen y el pH del ASL, colapso de los cilios, alteración del aclaramiento mucociliar, desnaturalización de defensinas que actúan a pH básico y

retención de moco en las vías aéreas inferiores, por lo tanto, un apartado fundamental en el tratamiento de la FQ lo constituyen los tratamientos mucolíticos para la obstrucción bronquial (103).

En la figura 30 describimos los tratamientos mucolíticos que se encuentran disponibles en la actualidad y las líneas de investigación futuras:

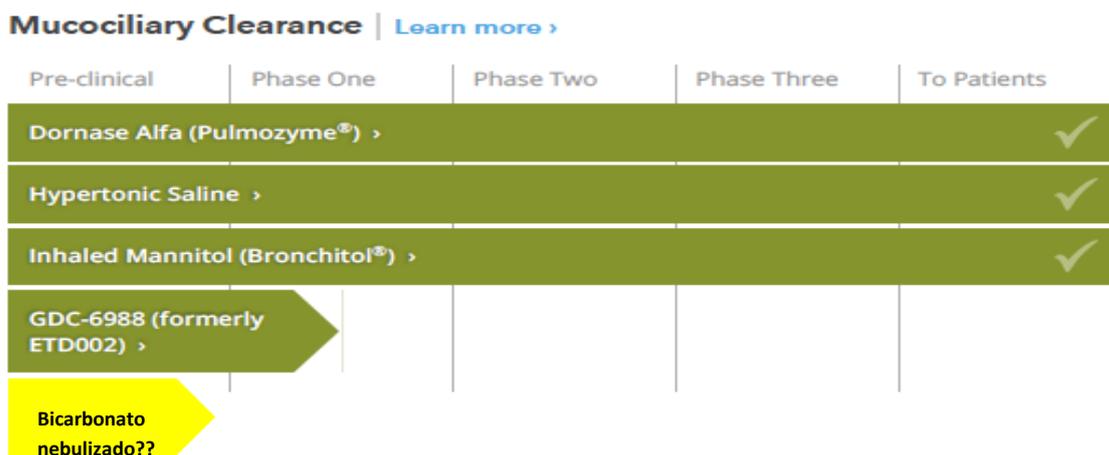


Figura 30. Resumen de las líneas de tratamiento para mejorar el aclaramiento mucociliar en FQ.

Imagen tomada de la Drug Development Pipeline, CF Foundation, actualización de 2023 (apps.cff.org) (104). Adaptado por la doctoranda.

5.15.1 DORNASA ALFA

Los cilios que revisten las vías respiratorias son responsables de movilizar continuamente hacia arriba la película delgada de moco que atrapa a diferentes invasores y partículas de los bronquios, para su excreción a través de la tos. Debido al moco anormalmente grueso producido en los pulmones de un paciente con FQ, el drenaje mucociliar se afecta perceptiblemente. Esta condición conduce a la colonización microbiana, que induce la inflamación y la acumulación de neutrófilos en el área afectada. Tras la respuesta inicial, los neutrófilos mueren por lo que se produce más ADN altamente polimerizado en la mucosa que engrosa aún más la mucosa. La presencia de material de ADN en la mucosa trae como consecuencias el taponamiento de las vías respiratorias del paciente y por ende mayor riesgo de infección (105).

La dornasa alfa escinde el ADN liberado de los neutrófilos y reduce la viscosidad mucosa, previniendo de esta forma las infecciones de las vías respiratorias y el daño al parénquima pulmonar por lo que finalmente ayuda a mejorar la función pulmonar (figura 31).

Las dosis son: 2.5 mg inhalados una vez al día a través del sistema nebulizador de preferencia.

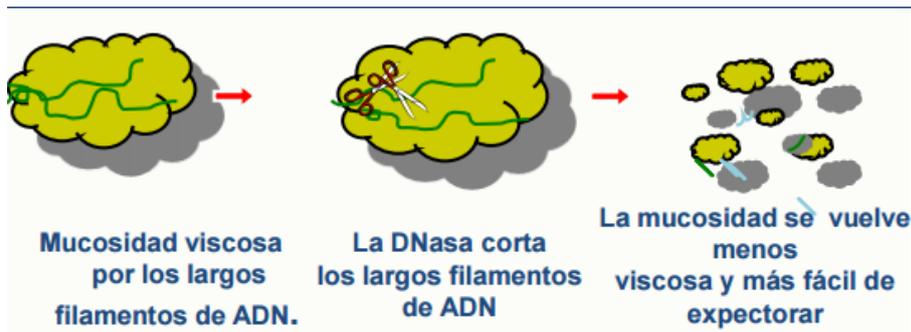


Figura 31. Esquema del mecanismo de acción de la dornasa alfa.

5.15.2 MANITOL INHALADO

El manitol es un agente osmótico disponible como polvo seco con dispositivo de inhalación desechable, actualmente aprobado por la AEMPS a partir de los 18 años para el tratamiento de pacientes adultos con FQ. El efecto osmótico de la inhalación con manitol polvo seco cambia las propiedades viscoelásticas de las secreciones de las vías respiratorias aumentando la hidratación del ASL y contribuyendo a mejorar el aclarado mucociliar y la expectoración de las secreciones retenidas (106). La dosis recomendada es de 400mg cada 12 horas y se recomienda el uso de un broncodilatador 5-15 minutos antes del inicio de esta terapia para evitar el efecto secundario más habitual que es el broncoespasmo (107).

5.15.3 GDC-6988

Es un compuesto diseñado para aumentar la actividad de TMEM16A, un canal de cloro que se encuentra en la superficie de las células de la vía aérea. Similar al canal CFTR, el canal TMEM16A ayuda a regular la cantidad de sal y líquidos en la superficie de la vía aérea. El aumento de la actividad de TMEM16A puede ayudar a aumentar la cantidad de líquido dentro de las vías respiratorias para mejorar la eliminación del moco. Actualmente

se encuentra en fase 1 de investigación y su seguridad en pacientes sanos ya ha sido probada (104).

5.15.4 SUERO SALINO HIPERTÓNICO

El suero salino hipertónico al 7% (SSH) es un tratamiento estandarizado ya comercializado, sencillo de realizar y barato, que se utiliza por vía inhalada dos veces al día en pacientes FQ desde los 6 años de vida en adelante. Actúa como agente osmótico restaurando el ASL, mejorando de este modo el aclaramiento mucociliar. Su aplicación terapéutica proviene originalmente de Australia, a partir de médicos que trataban a pacientes FQ y que observaron una mejora de la función pulmonar en los individuos FQ que habían ido recientemente a practicar surf (59).

Se ha demostrado que el tratamiento con SSH mejora el aclaramiento mucociliar, el volumen espiratorio forzado en el 1º segundo (FEV1%), la frecuencia de exacerbaciones, los días con antibióticos y la calidad de vida. Además, análisis recientes del índice de aclaramiento pulmonar (LCI) y FEV1% sugieren que el tratamiento con SSH puede ser capaz de detener la progresión de la enfermedad pulmonar leve por FQ, aunque está demostrado que los moduladores de CFTR mejoran los resultados en individuos con ciertas mutaciones en el gen CFTR, el SSH es un tratamiento independiente de la mutación que beneficia a los pacientes con FQ sin importar el genotipo (108).

Pero el mecanismo exacto de acción del SSH no es del todo conocido. La comprensión consensuada actual es que el tratamiento genera un gradiente osmótico que atrae agua hacia las vías respiratorias, generando un aumento del volumen del ASL, lo que mejora las propiedades reológicas del moco y acelera el aclaramiento mucociliar. Se ha propuesto que la intensidad de la respuesta al tratamiento depende de la permeabilidad al agua mediada por acuaporina de las células epiteliales de las vías respiratorias. Sin embargo, hay pruebas de que el SSH también puede estimular los nervios sensoriales en las vías respiratorias, desencadenando la secreción de ASL por las células epiteliales de la vía aérea. En las vías respiratorias de modelos murinos, el tratamiento con SSH estimula la inflamación neurogénica, específicamente a través de la liberación local de mediadores inflamatorios por vías sensoriales-eferentes. En las vías respiratorias de cerdos, el tratamiento con SSH activa los nervios aferentes de las vías respiratorias, incluidas las fibras A δ y C, causando la liberación local anterógrada, además del reflejo mediado por

el sistema nervioso central, de neurotransmisores que desencadenan la secreción de ASL (109).

Por este motivo, Luan en 2019 (108) diseñó un ensayo con el objetivo de identificar el papel de las neuronas de la vía aérea y del epitelio en la producción SSH-estimulada de ASL en la tráquea de cerdos FQ, y concluyen que el tratamiento nebulizado con SSH causa la producción de ASL con el estímulo del sistema nervioso, que acciona la secreción activa de ASL a través del epitelio de la vía aérea. Esta vía se produce junto con el efecto osmótico del SSH que extrae agua hacia el ASL. Además, el SSH es detectado por las fibras A δ y C debido al cambio en la osmolalidad y esto conlleva a la liberación local de neurotransmisores que estimulan la secreción de ASL de las glándulas submucosas de las vías respiratorias. Por último, señalan que las fibras A δ y C son más frecuentes en las vías respiratorias más grandes, lo que explicaría el reciente hallazgo inesperado de que el tratamiento con SSH tiene un efecto más fuerte sobre el aclaramiento mucociliar en las vías respiratorias más grandes que en las pequeñas.

Respecto a sus efectos clínicos, en 2018 se publicó una revisión Cochrane (110) con el objetivo de investigar la eficacia y tolerabilidad del tratamiento con SSH nebulizado en pacientes con FQ en comparación con placebo u otros tratamientos que mejoran el aclaramiento mucociliar. Los autores concluyen que el uso regular de SSH nebulizada por adultos y niños mayores de 12 años con FQ da como resultado una mejoría en la función pulmonar después de cuatro semanas (baja evidencia, tres ensayos), pero esto no se mantuvo a las 48 semanas (baja evidencia, un ensayo), además de una reducción en la frecuencia de las exacerbaciones pulmonares (aunque no se encontraron pruebas suficientes para este resultado en niños menores de seis años) y puede tener un pequeño efecto sobre la mejoría en la calidad de vida en adultos. Posteriormente en 2020 (111) la misma revista hace una actualización de esta revisión y añade que si la inhalación con SSH se realiza antes o durante la fisioterapia respiratoria maximizan el aclaramiento mucociliar y mejoran la percepción de la eficacia del tratamiento, lo que ayuda a mejorar la adherencia a la terapia.

5.16 BICARBONATO NEBULIZADO

El bicarbonato nebulizado, aunque no esté incluido en el “Pipeline”(100, 112) de los fármacos mucolíticos publicados por la fundación americana de la FQ, creemos que en la actualidad se debería considerar como un tratamiento modulador de la reología del moco.

Pezzulo (42) publica en 2013 un artículo que tiene como objetivo analizar los efectos del bicarbonato nebulizado en la vía aérea de los afectados de FQ. El estudio se realizó en ASL de cerdos sanos y FQ, observando la colonización por *S.aureus* después de instilar bicarbonato. Este autor concluye que la actividad bactericida era pH dependiente, ya que a medida que se incrementaba el pH disminuían las UFC de *S.aureus*.

En los últimos años se han publicado varios artículos por Atanasova (38), Borowitz (113) y Garnett (114), entre otros, en los cuales analizan la capacidad mucolítica del bicarbonato nebulizado en niños con FQ, aumentando el pH del ASL, disminuyendo tanto la persistencia de agregados de MUC5AC como la adherencia bacteriana y mejorando así la capacidad bactericida mucociliar (37,113,114). Los resultados de eficacia del bicarbonato nebulizado en pacientes con FQ son debidos a dos mecanismos: el aumento del pH del ASL y la expansión de los gránulos de mucina. Estos gránulos de mucina están altamente condensados dentro de la célula por el bajo pH y pueden expandirse hasta 100 veces respecto a su tamaño de agregación. El pH debe aumentar para desplegar estos agregados y, sobretodo, retirar el calcio. Durante la exocitosis de los gránulos de mucina el bicarbonato extracelular reacciona con el calcio formando CaCO_3 a la vez que eleva el pH. La formación de CaCO_3 remueve rápidamente el calcio que queda libre y produce la ruptura de los agregados de mucina, que conlleva a la expansión de dicha mucina para formar moco normal (figura 12) (40). Además, este pH ácido secundario a la disfunción del bicarbonato en los pacientes FQ desnaturaliza algunas defensinas, que son proteínas antimicrobianas con pH neutro o alcalino, disminuyendo así su capacidad bactericida y aumentando la viscosidad mucosa, lo que facilitaría el crecimiento bacteriano, por lo tanto, la nebulización de bicarbonato ayuda a alcalinizar el ASL, a disminuir los efectos del pH ácido y a normalizar las características de la mucina en la FQ (41-45).

La nebulización de bicarbonato, además de efectiva se ha mostrado segura en varios artículos publicados, uno de ellos publicado por Bosse en el que se analizó el efecto de la

terapia con bicarbonato nebulizado en 86 pacientes intoxicados por cloro, no se observaron efectos adversos y concluyeron que era un fármaco seguro (115). Recientemente Souza y cols. (87) publicaron un estudio de seguridad y tolerancia del bicarbonato nebulizado en pacientes FQ a diferentes concentraciones y concluyeron que, tanto a 4.2% como a 8.4%, el bicarbonato nebulizado parece ser una terapia segura y bien tolerada por los pacientes FQ.

6. JUSTIFICACIÓN

El defecto fisiopatológico de la FQ consiste en una disminución de la secreción de cloro y bicarbonato, así como a una hiperabsorción de sodio, lo que conlleva a un aumento de la viscosidad del moco y a un pH del ASL más ácido (40-42). El bicarbonato y el pH del ASL son fundamentales en la desagregación de mucinas y en la preservación de las características antimicrobianas de las defensinas de la vía aérea (41). El estudio del pH del ASL podría ser relevante en dos sentidos: el primero sería como diagnóstico de FQ incluyéndolo dentro de las pruebas complementarias y el segundo como monitorización del tratamiento con inmunomoduladores valorando el gradiente de función de la CFTR de forma paralela al test del sudor, además de estudiar la eficacia del tratamiento con bicarbonato nebulizado.

Hay varios métodos descritos para analizar el pH del ASL, pero la mayoría son invasivos, por lo que proponemos analizar el valor del pH del ASL medido mediante esputo inducido (92), un método que ahora no se ha sido publicado para estudio del pH del ASL en FQ y es un método no invasivo, seguro y equiparable a la muestra obtenida por BAL (93,94). Por todo ello, hemos planteado un ensayo clínico piloto para analizar los valores del pH del ASL mediante una técnica no invasiva y no explorada y para valorar los efectos del bicarbonato nebulizado sobre la vía aérea en los pacientes con FQ.

7. HIPÓTESIS GENERAL

- ✓ El esputo inducido es un método seguro y eficaz para la medición del valor de pH del ASL en pacientes pediátricos con FQ.

- ✓ El bicarbonato 8,4% + SSH (BSH) nebulizado aumenta el valor del pH del ASL y muestra eficacia clínica en pacientes pediátricos FQ.

8. OBJETIVOS

8.1 PRINCIPALES

- ✓ Estudiar la eficacia de la técnica de esputo inducido para la obtención de muestra suficiente para realización de estudio ampliado de esputo (microbiología y pH del ASL) en pacientes pediátricos con FQ.
- ✓ Valorar la seguridad de la técnica de esputo inducido en pacientes pediátricos con FQ.
- ✓ Valorar la seguridad del BSH nebulizado en pacientes pediátricos con FQ.
- ✓ Valorar el efecto del BSH nebulizado sobre la condición clínica de esta población.

8.2 SECUNDARIOS

- ✓ Relacionar el valor de pH de ASL de los pacientes FQ con el gradiente de CFTR medido por test del sudor y mutaciones de la CFTR.
- ✓ Evaluar la relación entre el valor del pH del ASL con las características clínicas de gravedad en pacientes pediátricos con FQ.
- ✓ Comparar el valor del pH del ASL de los pacientes pediátricos FQ tratados con BSH versus SSH.
- ✓ Comparar la adherencia de los pacientes tratados con nebulización de BSH versus los pacientes tratados con nebulización de SSH.

9. MATERIAL Y MÉTODOS

9.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se diseñó un ensayo clínico piloto, aleatorizado, no ciego, controlado en pacientes pediátricos con FQ.

En la primera fase del estudio se midió el pH del ASL recogido mediante EI en toda la población incluida en el estudio.

En la segunda fase del estudio los pacientes fueron aleatorizados a recibir nebulizaciones de bicarbonato 8,4% + SSH (grupo BSH) o tratamiento nebulizado estándar (grupo SSH) durante 52 semanas.

9.1.1 ALEATORIZACIÓN

La población se asignó a uno de los dos grupos 1:1 mediante un procedimiento de bloques permutados de tamaño variable (4 o 6 sujetos por bloque). La lista de aleatorización fue custodiada por el Servicio de Farmacia del hospital y permaneció oculta a los investigadores hasta la finalización de la aleatorización. La asignación del tratamiento la realizó a partir de la lista de aleatorización el farmacéutico responsable de la farmacia ambulatoria del hospital, de forma que dispensó el tratamiento correspondiente al número de paciente que le indicó el investigador.

9.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes entre 6 y 18 años, con diagnóstico de Fibrosis Quística, no colonizados por *Pseudomona aeruginosa*, atendidos en la Unidad de Fibrosis Quística del Hospital Parc Taulí de Sabadell, entre septiembre 2017 y marzo 2019.

En las tablas 2 y 3 se muestran los criterios de inclusión/exclusión y los criterios de retirada del estudio.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes de ambos sexos con diagnóstico de FQ. - FEV1 >40%. - Edad \geq 6 años.y <19años - Pacientes con cultivo de esputo negativo para <i>Pseudomonas</i> - Pacientes que otorguen su consentimiento informado o cuyo representante otorgue el consentimiento informado a participar en el estudio. 	<ul style="list-style-type: none"> - Mujeres embarazadas o en período de lactancia - Saturación basal de oxígeno <92% o necesidades de oxígeno suplementario domiciliario. - Hemoptisis masiva - Pacientes colonizados por pseudomonas - Pacientes que no sean capaces de seguir las valoraciones del estudio según el protocolo - Cualquier circunstancia que a criterio del médico le pueda suponer un riesgo o perjuicio clínico la participación del paciente en el estudio ó que interfiera en las valoraciones del mismo.

Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión.

CRITERIOS DE RETIRADA DEL ESTUDIO.
<ul style="list-style-type: none"> - Pacientes que retiren su consentimiento informado, o cuyos representantes legales o familiares cercanos hayan retirado su consentimiento informado para participar en el estudio. - Pacientes en los que por cualquier motivo no relacionado con la indicación en estudio sean necesarios interrumpir el tratamiento o sea imposible llevar a cabo las evaluaciones previstas en las visitas de seguimiento. - Pacientes en los que se considere que la participación en el estudio puede suponer un perjuicio clínico, en opinión del médico responsable del cuidado del paciente. - La retirada del tratamiento no implicará necesariamente la retirada del seguimiento si el paciente consiente a continuar las evaluaciones y permite la utilización de sus datos.

Tabla 3. Criterios de retirada del estudio.

9.3 VARIABLES DEL ESTUDIO

9.3.1 VARIABLES DEMOGRÁFICAS

- ✓ Edad: edad expresada en años al momento de incluirse en el estudio.
- ✓ Sexo: expresado en masculino o femenino de acuerdo a genotipo.
- ✓ Índice de masa corporal (IMC): se calculó por la fórmula peso (Kg)/talla² (cm).
- ✓ IMC z-score: se calculó en base a las tablas del estudio transversal español de 2010 publicado por Carrascosa et al. (116), considerado referente para obtener datos de crecimiento adaptados a la población pediátrica española.
- ✓ Mutación y clase de mutación: obtenido de la base de datos del registro de pacientes FQ de la Unidad.
- ✓ Test del sudor: valor obtenido de la historia clínica del paciente. Primera determinación de test del sudor realizado en la Unidad de Fibrosis Quística del Hospital Parc Taulí de Sabadell en el momento del diagnóstico de FQ de cada paciente. La medición se realizó con el sistema de recolección de sudor Macroduct® modelo 3700 SYS. Valor del cloro en sudor expresado en meq/L.
- ✓ Tripsina inmunorreactiva: primera y segunda determinación obtenidas de la historia clínica de cada paciente de acuerdo a los resultados derivados de la prueba del talón realizada al nacer para despistaje de metabopatías y enfermedades hereditarias. Valor expresado ng/ml.
- ✓ Vitamina A: valor recogido de las analíticas realizadas al inicio y final del estudio, expresado en mg/L.
- ✓ Vitamina D: valor recogido de las analíticas realizadas al inicio y final del estudio, expresado en ng/mL.
- ✓ Vitamina E: valor recogido de las analíticas realizadas al inicio y final del estudio, expresado en mcg/mL.
- ✓ Vitamina K: valor recogido de las analíticas realizadas al inicio y final del estudio, expresado en TPr (seg).
- ✓ Función pancreática: definido como suficiente o insuficiente, de acuerdo a la valoración realizada por parte del Servicio de Digestivo Pediátrico en donde se realizaron determinaciones de elastasa fecal y test de digestión de lípidos de heces para su posterior clasificación.

- ✓ Tratamiento de base: se registró si al inicio del estudio tenían indicado como tratamiento de base SSH, SSH + DNAsa, ICS o azitromicina secuencial (10mg/kg/día 3 veces por semana vía oral).
- ✓ Cultivo de esputo bacteriano al inicio del estudio: positivo a *Staphylococcus aureus* u otros.

9.3.2 VARIABLES CLÍNICAS

- ✓ FEV1%: se obtuvo mediante cálculos de referencia SEPAR adaptados según edad, talla, peso y etnia. Valor expresado en porcentaje (%) facilitado directamente del espirómetro Sibelmed (Sibel, S.A.U, Barcelona) conectado a un ordenador, calibrado diariamente.
- ✓ pH del ASL: valor obtenido de la máquina de gases RAPIDPoint®500 (SIEMENS®), expresado en unidades logarítmicas de concentración de iones hidrógenos.
- ✓ Exacerbaciones respiratorias: se registraron el número de exacerbaciones el año previo del estudio y durante el año de estudio. Se definieron según la presencia de los siguientes signos y síntomas: aumento de la tos, cambios en el volumen y en el aspecto del esputo, aparición de disnea, disminución de la actividad física, pérdida de peso y apetito, cambios en la auscultación habitual, imágenes radiológicas nuevas y deterioro de la función pulmonar (55).
- ✓ Cultivo de esputo bacteriano: número de cultivos positivos a *Staphylococcus aureus*, *Pseudomona aeruginosa* u otros.
- ✓ Tiempo transcurrido entre el inicio del estudio y el primer cultivo de esputo positivo a *Pseudomona aeruginosa*.
- ✓ Test de adherencia Morisky-Green: realizado en cada una de las visitas de seguimiento. Fue valorado por el Servicio de Farmacia Hospitalaria y consta de 4 preguntas de si o no:
 1. ¿Olvida alguna vez administrar la medicación para tratar su enfermedad?
 2. ¿Se administra la medicación el día indicado?
 3. Cuando se encuentra bien, ¿deja de administrarse la medicación?
 4. Si alguna vez le sienta mal, ¿deja de administrarse la medicación?

El paciente es considerado como adherente si se responde de forma correcta a las 4 preguntas, es decir: No, sí, no y no.

9.3.3 VARIABLES DE SEGURIDAD

- ✓ Cuestionario de Tos Leicester: realizado en cada visita de seguimiento. Consta de 19 ítems con 7 posibles respuestas de acuerdo al grado de percepción o afectación del paciente. Las posibles respuestas se repiten en todos los ítems y son: siempre, casi siempre, una gran parte del tiempo, a veces, pocas veces, casi nunca, nunca. En los diferentes ítems se toma en cuenta: dolor tras la tos (ítem 1), modificación del esputo (ítem 2), cansancio (ítem 3,15), exacerbaciones de tos (ítem 4,11), disconfort o inquietud (ítem 5,6,12,13), interferencia con las actividades cotidianas (ítem 7, 10), calidad de vida (ítem 8,19), factores desencadenantes (ítem 9), otros síntomas (ítem 14,18), percepción de gravedad (ítem 16,17). Cada dominio tiene una puntuación va de 3-7, cuando 3 representa mala aceptación de la tos en la percepción calidad de vida y 7 representa buena aceptación de la tos en la percepción calidad de vida (anexo 17.1).
- ✓ Cuestionario de calidad de vida CFQ-R: realizado en cada visita de seguimiento. El CFQ-R consiste en 50 ítems estructurados en 12 dominios que se dividen, a su vez, en 6 que valoran aspectos generales de la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS): capacidad física (8 ítems), limitaciones de rol (4 ítems), vitalidad (4 ítems), percepción de la salud (3 ítems), estado emocional (5 ítems) y aislamiento social (6 ítems). Y 6 dominios que valoran aspectos específicos de la FQ: imagen corporal (3 ítems), problemas con la alimentación (3 ítems), carga del tratamiento (3 ítems), problemas de peso (1 ítem), síntomas respiratorios (7 ítems) y síntomas digestivos (3 ítems). Las puntuaciones varían de 0-100 siendo las puntuaciones mayores las que corresponden a una mejor CVRS. Las puntuaciones de cada dominio se calculan si se completan al menos 2/3 de las preguntas. No existe una puntuación total del cuestionario que integre todos los dominios (anexo 17.2).
- ✓ Reacciones adversas: se registraron en cada una de las visitas hechas durante todo el estudio tanto para la técnica de esputo inducido como para los fármacos SSH y BSH. La descripción de la clasificación de las reacciones adversas se desarrolló en el apartado de “Acontecimientos Adversos”. Se registro en el cuaderno de recogida de datos (CRD) el tipo de acontecimiento adverso y la gravedad del

mismo. Para el análisis de los datos se registró como acontecimiento adverso “si” o “no” y acontecimiento adverso leve o grave, considerándose grave si requiere la salida del estudio y tratamiento específico para su resolución.

9.4 TRATAMIENTO DEL ESTUDIO

9.4.1 TRATAMIENTO ACTIVO

Los pacientes aleatorizados en el grupo de tratamiento BSH, hicieron nebulizaciones de bicarbonato sódico 1M 6ml + NaCl 20% 4ml (total 5ml de la mezcla cada 12 horas) durante el año de estudio.

9.4.2 TRATAMIENTO ESTANDAR

Los pacientes aleatorizados en el grupo de tratamiento SSH, hicieron nebulizaciones de agua para inyección (API) 6.5ml + NaCl 20% 3.5ml (total 5ml de la mezcla cada 12 horas) durante el año de estudio.

9.5 CIEGO DEL ESTUDIO

El equipo investigador de pediatría no tuvo acceso a la lista de aleatorización, pero una vez aleatorizado el paciente, tanto el investigador como el personal de farmacia, conoció el grupo de tratamiento al que pertenecía.

9.6 INTERVENCIÓN DEL ESTUDIO

9.6.1 PRIMERA FASE: ESPUTO INDUCIDO (EI)

Se realizó EI a todos los pacientes incluidos en el estudio en la visita inicial y durante las visitas de seguimiento para medición de pH del ASL y cultivo de esputo.

PREPARACIÓN PREVIA

No se requiere una preparación previa del paciente para la técnica de esputo inducido, pero si es obligatorio antes de iniciar el procedimiento realizar una espirometría forzada y comprobar que el FEV1% es superior al 75%. Si no, estaría contraindicado realizar la técnica.

Antes de cada inducción de esputo se debe premedicar con salbutamol inhalado 4 puff con cámara.

EQUIPO

- Nebulizador ultrasónico: débito aproximado de 1 ml/min. Marca Omron®, NE U07
- Espirómetro de la marca Sibelman (Sibel, S.A.U, Barcelona) y equipo de calibración (estación meteorológica) y jeringa de 3 litros para su calibración diaria.
- Toma de oxígeno.
- Equipo o carro de resucitación cardio-respiratoria.
- Cronómetro o reloj minuterio.
- Nevera para la conservación de la solución salina y de las muestras.

FUNGIBLES

- Cámara de inhalación volumatic®.
- Jeringas de 10 ml.
- Frascos para la recepción del esputo.
- Vasos desechables y agua para el enjuague bucal.
- Caja de pañuelos de papel.

FÁRMACOS

- NaCl al 20%.
- Agua destilada o bidestilada estéril.
- Inhalador agonista β 2-adrenérgico (salbutamol).

DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO

Para la obtención de EI se siguió la metodología Belda (92) inhalando solución salina hipertónica al 4,5% durante 7 min y repitiendo de 3 a 5 veces (dependiendo de la calidad y la cantidad de la muestra obtenida) a través de una boquilla sin válvula ni pinza nasal. Antes de iniciar el procedimiento se pidió a los sujetos que se sonaran la nariz, se enjuagaran la boca y tragaran agua para minimizar la contaminación por goteo posnasal y saliva. Después de la tercera nebulización, se les indicó que expectoraran en un recipiente estéril. La muestra obtenida se dividió en 2 contenedores: uno para Anatomía Patológica (pH del ASL) y otro para Microbiología (cultivo de esputo bacteriano y fúngico).

Después de cada inducción de EI se les observó y se les preguntó sobre las variables de seguridad descritas en el apartado 9.3.3 Variables de seguridad.

Procesamiento y análisis de la muestra

En Anatomía Patológica, las porciones del esputo que eran densas, diferentes de la saliva y que estaban libres de contaminación de células escamosas (<20 células epiteliales/campo) vistas bajo un microscopio invertido se separaron de la muestra total, se comprobó que el peso fuera mayor de 100mg, se depositó la muestra seleccionada sobre un tubo y se añadió un volumen de solución ditiotretitol (DTT) igual a 4 veces el peso del esputo. Se agitó la mezcla y después se colocó en un banco mecedor durante 10 minutos. Se añadió un volumen de PBS (solución salina tamponada con fosfatos) igual al de la solución de trabajo de DTT empleada. La suspensión resultante se filtró a través de una gasa de nylon de 48 micras, cetrifugándose a continuación durante 10 minutos a 2500rpm para obtener un sedimento y sobrenadante. La parte líquida (ASL) se colocó en una jeringa de 1cc, y en un plazo no mayor de 5 minutos se midió el pH del ASL en la máquina de gases RAPIDPoint®500 (SIEMENS®).

9.6.2 SEGUNDA FASE: BICARBONATO (BSH) VERSUS SUERO SALINO HIPERTÓNICO (SSH)

Todos los pacientes incluidos en el estudio se aleatorizaron a recibir SSH o BSH.

Se prepararon en farmacia los kits de los grupos SSH y BSH con el contenido de las soluciones para nebulización que se entregaban mensualmente.

El kit del grupo BSH estuvo conformado por 30 ampollas de NaCl 20% + 30 ampollas de Bicarbonato sódico 1M + 30 jeringas de 10ml + 30 agujas + hoja de información al paciente (anexo 17.3).

El kit del grupo SSH estuvo conformado por 30 ampollas de NaCl 20% + 30 ampollas API + 30 jeringas de 5ml + 30 agujas + hoja de información al paciente (anexo 17.4).

Una vez finalizada la técnica de esputo inducido se indicó al paciente que fármaco recibiría y se instruyó sobre la técnica de preparación de la solución y la técnica de nebulización que se indicó realizar cada 12 horas. Desde la consulta de Atención Farmacéutica hospitalaria se les explicó cómo realizar la preparación de las soluciones. También se informó de la conservación de las mismas sobre posibles efectos secundarios y la importancia de una adecuada adherencia al tratamiento, suministrándoles todo el material necesario para poder hacer la nebulización en domicilio y entregándoles la información por escrito para reforzar la educación al paciente. Después se procedió a la primera administración del fármaco asignado, bajo supervisión médica.

9.7 PLAN DE TRABAJO

Entre septiembre del 2017 y marzo del 2019, a los pacientes pediátricos con FQ atendidos en la Unidad de FQ del hospital Parc Taulí de Sabadell, que cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, se les informó sobre el estudio tanto a ellos como a sus padres o tutores legales. A parte de explicar el estudio verbalmente con un lenguaje comprensible y adecuado a cada uno de ellos, se les entregó una hoja informativa sobre el ensayo clínico (Anexo 17.5). Una vez aceptaban participar en el estudio, se revisó los criterios de inclusión y exclusión, firmaron el consentimiento informado adaptado por

edad (Anexo 17.6) y se fijó una cita para cada paciente que correspondía a la V0 donde se realizó la aleatorización asignando a cada paciente su grupo de tratamiento (BSH o SSH) Posteriormente, se realizó revisión de la historia clínica, examen físico con peso, talla e IMC, espirometría forzada, EI para medición de pH del ASL, cultivo bacteriano y fúngico. Después de cada inducción del esputo se les observó y se les preguntó sobre las variables de seguridad. Una vez finalizada la técnica de esputo inducido se indicó al paciente que fármaco recibiría y se instruyó sobre la técnica de preparación de la solución y la técnica de nebulización que se indicó realizar cada 12 horas. Seguidamente, una vez respondidas las dudas de los pacientes sobre la metodología del tratamiento se procedió a la primera administración del fármaco bajo supervisión médica.

Cada 2 meses durante 1 año se realizaron visitas de seguimiento con controles de: exploración física, BMI z-score, esputo inducido para medir el valor de pH del ASL y cultivo, espirometría, test de calidad de vida CFQ-R, Cuestionario de tos Leicester y Test de adherencia de Morinsky. También se registraron las exacerbaciones respiratorias definidas como: deterioro respiratorio con aumento de la tos, cambios en el volumen y en el aspecto del esputo, aparición de disnea, disminución de la actividad física, pérdida de peso y apetito, cambios en la auscultación habitual, imágenes radiológicas nuevas y, sobre todo, deterioro de la función pulmonar (55). En cada visita de seguimiento se anotaron las reacciones adversas de los tratamientos. En la figura 32 se resume el plan de trabajo del estudio.

Evaluaciones e intervenciones	V0 (inicial)	V1 (2 meses)	V2 (4 meses)	V3 (6 meses)	V4 (8 meses)	V5 (10 meses)	V6 (12 meses)
Criterios de inclusión/exclusión	X						
Consentimiento informado	x						
Aleatorización	x						
Entrega kits de tratamiento	x	x	x	x	x	x	
Revisión de historia clínica	x	x	x	x	x	x	x
Tratamiento de base	x	x	x	x	x	x	x
Exacerbaciones	x	x	x	x	x	x	x
EI	x	x	x	x	x	x	x
pH ASL	x	x	x	x	x	x	x
Cultivo de esputo	x	x	x	x	x	x	x
Espirometría	x	x	x	x	x	x	x
Examen físico: peso, talla, IMC	x	x	x	x	x	x	x
CFQ-R	x	x	x	x	x	x	x
Leicester	x	x	x	x	x	x	x
Adherencia		x	x	x	x	x	x
Reacciones adversas	x	x	x	x	x	x	x
Visita final y cierre del estudio							x

Figura 32. Organigrama del plan de trabajo.

9.8 ACONTECIMIENTOS ADVERSOS

El acontecimiento adverso (AA) se definió como cualquier suceso perjudicial en el paciente al que se le administró un tratamiento durante la realización del ensayo clínico. Un AA puede ser cualquier signo, síntoma o enfermedad adversa y no intencionada que aparece o empeora y que se asocia temporalmente con la investigación.

El AA puede ser cualquiera de los siguientes:

- Una nueva enfermedad.
- Una exacerbación de un signo o un síntoma de la condición subyacente en tratamiento o de una enfermedad concomitante.

- No relacionado con la participación en el ensayo clínico o un efecto del tratamiento en estudio o el tratamiento comparador.
- Una combinación de una o más de las anteriores.

El término “acontecimiento adverso” no implica relación causal con el tratamiento en estudio. La exacerbación de una condición/enfermedad preexistente se define como ocurrencia más frecuente o como un incremento de la gravedad de la condición preexistente/enfermedad durante el estudio. Los procedimientos invasivos o la cirugía programada o electiva para las condiciones pre-existentes que no han empeorado no constituyen AAs. Sin embargo, cualquier complicación que aparezca durante una cirugía planeada o electiva constituye un AA (si el efecto cumple el criterio de gravedad, como una prolongación de la hospitalización, se considerará un acontecimiento adverso grave o AAG). Las condiciones que motivan cirugía no planificada se considerarían AAs.

Cuando el AA apareció tras obtener el consentimiento informado por escrito, pero antes de la primera intervención relacionada con el estudio o antes de iniciar el tratamiento en estudio, el AA se consideró como un AA previo al tratamiento. Sólo se registraron los AA previos al tratamiento que fueron graves y se consideraron relacionados con los procedimientos del estudio.

El AA que apareció durante el periodo que va desde que el paciente recibió su primera intervención o inició tratamiento del estudio hasta su salida del estudio se consideró como un AA posterior al tratamiento; se recogieron todos los AAs posteriores al tratamiento.

REGISTRO DE LOS AA

Durante el estudio, se monitorizó a los pacientes para detectar AA. Durante el estudio, el investigador interrogó al paciente acerca de la aparición de acontecimientos indeseados que pudieron haber ocurrido desde que se le preguntó la vez anterior y anotó cualquier tratamiento concomitante.

Las condiciones previas que empeoraron durante el estudio se registraron como AAs. Pudiendo convertirse en AAGs si cumplían uno de los criterios de gravedad descritos más adelante.

El investigador registró todos los AA en la página de AAs del CRD.

INTENSIDAD DE LOS AA

Un acontecimiento intenso puede tener una importancia médica relativamente menor, como una cefalea muy intensa. Esto no es lo mismo que cuando hablamos de un AA grave. El término “grave” sirve como guía para definir las obligaciones regulatorias de comunicación. La intensidad de los AAs se asignó siguiendo las definiciones siguientes:

- Leve: El paciente es consciente de los síntomas, pero son tolerados fácilmente o no precisan ningún tratamiento específico.
- Moderado: El paciente presenta una molestia que interfiere con su actividad habitual, y/o la condición precisa tratamiento específico.
- Intenso: El paciente está incapacitado para el trabajo o para realizar sus actividades habituales, y/o el acontecimiento requiere medidas terapéuticas significativas.

VALORACIÓN DE LA CAUSALIDAD

La relación del acontecimiento con la intervención o tratamiento del estudio fue determinada por el investigador siguiendo los siguientes criterios:

- No valorable: No se puede juzgar el acontecimiento porque la información es insuficiente o contradictoria y no puede ser completada o verificada.
- No relacionado: El acontecimiento lo más probable es que esté producido por otros factores como la condición clínica del paciente, enfermedades intercurrentes o fármacos concomitantes y no sigue un patrón de respuesta conocido para el tratamiento del estudio o la relación temporal del acontecimiento con la administración del tratamiento del estudio hace la relación causal improbable.
- Posiblemente relacionado: El acontecimiento sigue una secuencia temporal razonable desde el tiempo de administración de la medicación y/o sigue un patrón de respuesta al tratamiento del estudio conocido, pero podría haber sido producido por otros factores como la condición clínica del paciente, enfermedades intercurrentes o tratamientos concomitantes.
- Probablemente relacionado: El acontecimiento sigue una secuencia temporal desde el momento de la administración del fármaco, y/o sigue un patrón de respuesta conocido para el estudio y no puede explicarse razonablemente por

factores como la condición clínica del paciente, enfermedades intercurrentes o tratamientos concomitantes.

OTRAS VARIABLES DE LOS AA

Las medidas tomadas se clasificaron como ninguna, interrupción del tratamiento del estudio, modificación de la dosis, necesidad de medicación concomitante, necesidad de procedimientos u otros.

El resultado del acontecimiento en el momento de la resolución o en el momento del último seguimiento se registró como acontecimiento resuelto, resuelto con secuelas, en curso o muerte.

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS GRAVES

Fué responsabilidad del investigador determinar la gravedad de un AA. Un AAG es cualquier AA que aparece a cualquier dosis y que presenta alguno de las siguientes características detalladas en la figura 33:

Causa la muerte.
Conlleva un riesgo para la vida (referido a cualquier AA que, tal como ocurre, pone al paciente en riesgo de muerte inmediata; no se refiere a un AA que hipotéticamente podría haber causado la muerte si hubiera sido más intenso).
Requiere hospitalización o la prolonga (nota: esto no incluye hospitalización debida a una condición preexistente que no haya incrementado su gravedad).
Causa una discapacidad/incapacidad persistente o significativa. Constituye una anomalía congénita/defecto de nacimiento en el hijo del paciente.
Es importante desde el punto de vista médico: un AA importante desde el punto de vista médico es un acontecimiento médico que puede no conllevar en sí mismo un riesgo para la vida, o causar la muerte o requerir hospitalización, pero puede poner en riesgo al paciente o requiere una intervención para prevenir que una de las situaciones mencionadas anteriormente.

Figura 33. Características de los acontecimientos adversos graves.

ACONTECIMIENTOS INESPERADOS

Una reacción adversa inesperada es una reacción adversa, de naturaleza o severidad no consistente con la información del producto existente hasta el momento (p.ej. ficha técnica para un producto autorizado).

En caso de reacción adversa grave, y para valorar la necesidad potencial de comunicación urgente, se realizó una valoración de si la reacción era esperada o no.

TIPO Y DURACIÓN DEL SEGUIMIENTO DE LOS SUJETOS DESPUÉS DE LOS AA

Todos los AAs (tanto los graves como los no graves) se documentaron y siguieron hasta su resolución o estabilización o hasta agotar todos los intentos para determinar su resolución. El investigador pidió según su criterio todas las pruebas complementarias necesarias para monitorizar la resolución de dichos acontecimientos.

Los AAs no relacionados con el tratamiento estudiado o el protocolo, no requirieron seguimiento médico posterior por parte del investigador. El investigador siguió las sospechas de reacciones adversas, al menos posiblemente relacionadas con el tratamiento del estudio o con la participación en él, hasta la desaparición o la estabilización de los síntomas.

RETIRADAS POR MOTIVO DE AA

El investigador siguió a los pacientes retirados del estudio debido a un AA, ya sea grave o no, hasta que se determinó el resultado clínico del AA. Cualquier paciente que experimentara un AA podía retirarse del estudio en cualquier momento.

COMUNICACIÓN DE AAG Y REACCIÓN ADVERSA GRAVE

El investigador comunicó al responsable de farmacovigilancia todos los AAGs inmediatamente tras tener conocimiento del acontecimiento y este hizo registro detallado de todos los AAGs que fueron comunicados por el investigador. Todos los AAGs fueron seguidos hasta su resolución, con documentación proporcionada en un formulario de seguimiento de AAG.

Aquellos AAGs calificados como sospechas de reacción adversa grave se comunicaron a las agencias reguladoras y los comités éticos concernidos de acuerdo con los requerimientos de comunicación de las normativas vigentes.

9.9 GESTIÓN DE DATOS

CDR

Por cada paciente incluido en el estudio se cumplimentó un CRD (anexo 17.7) . Esto fue de aplicación también para los pacientes que no finalizaron el seguimiento completo previsto en el ensayo. No se identificaron a los sujetos mediante el nombre o las iniciales en el CRD ni en ningún documento del ensayo. La única identificación aceptable que apareció en el CRD o en otros documentos fue el número exclusivo de identificación del sujeto. El investigador conservó la información de contacto de todos los participantes, para que, si fuera necesario, pudiera contactarlo rápidamente.

Todos los CRD los rellenó personal autorizado.

El investigador conservó los registros y datos durante el ensayo en cumplimiento de todas las disposiciones legales y reglamentarias vigentes. Todos los datos estuvieron respaldados por documentos originales en el centro de ensayo.

Los CRDs se rellenaron después de haberse realizado la evaluación. Todas las fechas que aparecieron en los CRDs referentes a pruebas analíticas, cultivos y otros datos coincidieron con las fechas en las que se obtuvieron las muestras o se realizaron los procedimientos.

BASE DE DATOS DEL ESTUDIO

Para facilitar el análisis estadístico, se creó una base de datos informatizada con la integridad de los datos de los CRD, y se creó una réplica exacta de la información contenida en ellos.

Se realizó un plan de gestión de datos antes del inicio de la definición de la base de datos en el que se detalló el proceso de introducción y los controles de errores y consistencia que se realizaron sobre los datos grabados. Se generó un diccionario de variables en el

que se detalló la correspondencia entre los datos contenidos en el CRD y las variables de la base de datos, así como las codificaciones empleadas y el significado de los valores grabados.

En caso de inconsistencias o errores en los datos, se generaron solicitudes de aclaración destinadas a los investigadores para su verificación o corrección, que se trataron de manera equivalente a los CRDs.

El acceso a la base de datos estuvo restringido al Gestor de datos (diseño, entrada y depuración de datos) y al personal encargado de la transcripción de datos (entrada de datos).

Previamente a la declaración de base de datos definitiva se realizó una comprobación de la consistencia de los valores de los criterios de inclusión / no inclusión, de las evaluaciones clínicas, de los resultados de exploraciones complementarias, de las fechas de visita, del cumplimiento, de la medicación recibida, de los acontecimientos adversos, de la información sobre abandonos y de la evaluación de eficacia.

Se declaró una base de datos definitiva que se registró con firma y fecha. Se conservaron dos copias protegidas contra escritura de la misma, y se generaron listados en papel de las variables contenidas en la base de datos para su archivo. La base de datos definitiva se destinó al análisis estadístico.

CONTROL DE CALIDAD Y GARANTÍA DE CALIDAD

Se realizó la monitorización de los datos recogidos y de la conducción del estudio por parte de personal designado por el promotor y especialmente entrenado en las normas de Buena Práctica Clínica.

El monitor del estudio tuvo acceso a los datos originales y documentos fuente del estudio para verificarlos.

El estudio podía ser revisado y auditado a instancias del promotor, del centro donde se realizó la investigación y por las autoridades sanitarias que así lo requirieran.

En caso de realizar una auditoría del estudio, los auditores que la realizaran y las autoridades sanitarias que pudieran requerirlo para efectos reguladores del estudio podían acceder a los datos del paciente.

MANTENIMIENTO DE REGISTRO Y ARCHIVOS

DOCUMENTOS ESENCIALES Y ARCHIVO DEL ESTUDIO

Toda la documentación esencial del ensayo clínico fue archivada en un archivo maestro del estudio, cuya conservación segura e íntegra se aseguró por el tiempo requerido según la legislación vigente y a disposición de la autoridad que lo solicite. Esta documentación incluye:

- ✓ Protocolo de trabajo (versión definitiva) y enmiendas.
- ✓ Modelos de todas las versiones empleadas de hoja de información y formulario de consentimiento informado
- ✓ Dictámenes del CEIC (anexo 17.8)
- ✓ Autorizaciones de la AEMPS (Agencia Española de Medicina y Productos Sanitarios) (anexo 17.9)
- ✓ Curriculum vitae de todo el personal participante en el estudio
- ✓ Lista de asignación aleatoria y códigos de asignación de tratamientos
- ✓ Cuadernos de Recogida de Datos individuales (anexo 17.7)
- ✓ Documentación relativa a los procedimientos de monitorización del estudio.
- ✓ Documentación de la base de datos del estudio y base de datos definitiva.
- ✓ Documentación de la gestión de datos y solicitudes de aclaraciones.
- ✓ Análisis estadístico.
- ✓ Notificaciones de Acontecimientos Adversos.
- ✓ Informe final.
- ✓ Certificados de auditorías si las hubiera.
- ✓ Financiación del estudio y pagos.
- ✓ Correspondencia relevante del estudio.

9.10 CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS

El investigador aseguró el derecho a la intimidad de los pacientes y protegió su identidad frente a terceras partes no autorizadas. El monitor del estudio pudo tener acceso a la identidad y datos del paciente en relación con los procedimientos de monitorización del estudio.

El investigador mantuvo actualizada una lista de identificación de pacientes con la correspondencia entre el nombre, número de historia clínica y el número o código de identificación del paciente para el ensayo clínico, que conservó junto con los formularios de consentimiento informado de los pacientes en un archivo único en el centro. No constó el nombre completo del paciente en ningún otro apartado de los cuadernos de recogida de datos o documentación del estudio. Al final del estudio una copia de dicha lista en la que se ocultaron los nombres de los pacientes se incluyó en el archivo maestro del estudio.

Todos los participantes en este proyecto de investigación se comprometieron expresamente a no divulgar la identidad de los enfermos tratados y a respetar las reglas de la confidencialidad referente a los datos e información a los que tienen acceso al participar en el ensayo.

Los datos personales recogidos y almacenados con motivo del presente estudio fueron tratados conforme a lo especificado en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

9.11 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para la recogida de datos se utilizó el software de Microsoft® Excel for Mac versión 16.73 (23051401), licencia 2019. Para el análisis estadístico se utilizó el software IBM® SPSS Statistics versión 28.0.1.1 (15).

La descripción de las variables cualitativas se realizó utilizando frecuencias absolutas y porcentajes. Las variables normalmente distribuidas se reportaron como media y desviación estándar y para la variable no distribuida normalmente como la mediana, mínima y máxima. No se realizó imputación ante datos perdidos.

Para la comparación de variables cualitativas entre se utilizó test de Chi-cuadrado/exacto de Fisher. Se utilizó la prueba t de student para muestras independientes para comparar las variables cuantitativas basales y t de Student para datos apareados para la comparación de la evolución de variables cuantitativas entre los grupos en diferentes puntos de tiempo.

Para el análisis de correlación entre diferentes variables se calcularon los coeficientes de correlación de Pearson.

La significación estadística fue considerada en un corte de $p < 0,05$.

9.12 FINANCIACIÓN Y SEGUROS

Ninguna empresa particular financió el estudio.

Los fondos para desarrollar el proyecto se han conseguido a través de la beca de la Fundación Parc Taulí (3000€) (anexo 17.10) y beca del Colegio de Farmaceuticos de Barcelona (6000€) (anexo 17.11).

Seguro

El promotor dispuso de un seguro contratado que cubrió los conceptos y compensaciones establecidos en el Real Decreto 1090/2015 de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

9.13 ÉTICA

Este estudio se llevó a cabo respetando estrictamente los principios éticos de la investigación biomédica y la legislación vigente en España. Todo el personal participante en el presente estudio se comprometió a seguir, durante la realización del mismo, las Normas de Buena Práctica Clínica de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH). Previamente, se obtuvo la aprobación del Comité de Ética de Investigación (CEI) del Parc Taulí (Anexo 17.8) y la Agencia Española de Medicina y Productos Sanitarios (AEMPS) (Anexo 17.9).

El protocolo de estudio ha sido publicado previamente en Eudra CT y EU Clinical Trials Register (Protocolo PED-FQ-2016, 2016-004033-25).

10. RESULTADOS

Se incluyeron 17 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y accedieron a participar en el estudio. En la figura 34 se puede observar el diagrama de flujo del estudio.

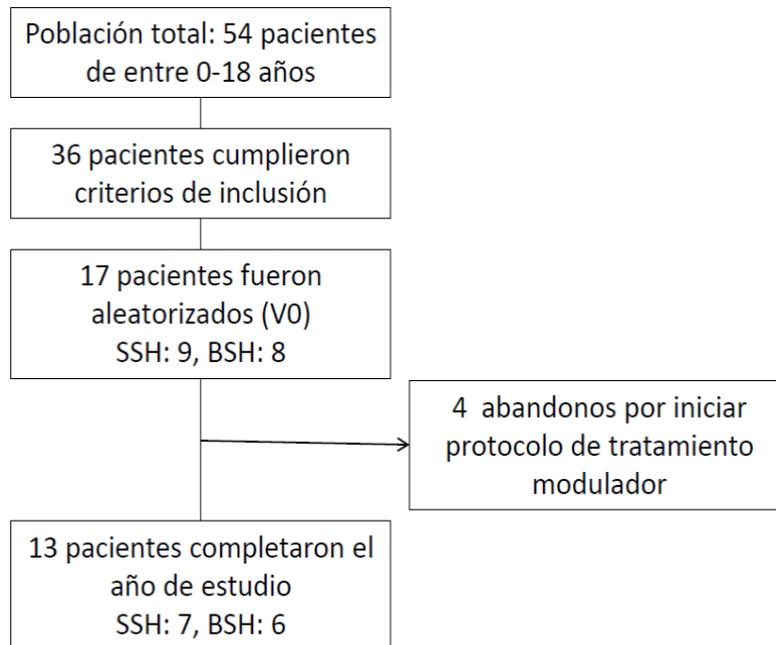


Figura 34. Diagrama de flujo del estudio.

Diagrama de flujo del estudio. V0: visita inicial, SSH: grupo suero salino hipertónico 7% nebulizado, BSH: grupo bicarbonato 8,4% nebulizado

Las características basales de los pacientes incluidos las pueden observar en la Tabla 4:

Pacientes	17
Completan estudio	13 (76.5%)
Variables socio-demográficas	
Edad (años)	11 (3.98)
Sexo (mujer)	7 (41.18)
Variables antropométricas	
Talla (cm)	146 (22.19)
Peso (kg)	43 (20.03)
IMC (kg/m ²)	19 (4.30)
IMC z-score	0.17 (1.55)
Clase de mutación	
I/ indet	1 (5,9%)
II/ indet	4 (23.5%)
II/I	3 (17.6%)
II/II	6 (35.3%)
II/IV	3 (17.6%)
Variables al diagnóstico	
Test del sudor (meq/L)	104 (10.77)
1º TIR (ng/ml)	279 (152.35)
2º TIR (ng/ml)	204 (97.03)
Estado funcional	
Insuficiencia pancreática	13 (76.5%)
FEV1%	96 (10.18)
pH ASL	6.71 (0.04)
Cultivo bacteriano positivo	8 (47.06%)
Exacerbaciones año previo	1.94 (1.34)
Valores analíticos	
Vitamina A (mg/L)	0.41 (0.21)
Vitamina D (ng/mL)	27 (7.62)
Vitamina E (mcg/mL)	13 (8.43)
TPr (seg)	1.07 (0.13)
Tratamiento de base	
SSH	8 (47%)
SSH + DNAsa	7 (41.18%)
ICS	9 (52.9%)
Azitromicina	3 (17.64%)

Tabla 4. Características basales de la población de estudio.

10.1 EFICACIA DE LA TÉCNICA DE ESPUTO INDUCIDO PARA LA OBTENCIÓN DE MUESTRA SUFICIENTE PARA LA REALIZACIÓN DE ESTUDIO AMPLIADO DE ESPUTO (MICROBIOLOGÍA Y PH DEL ASL)

Se realizaron 113 técnicas de esputo inducido durante todo el estudio. Se procesaron 58 (51,3%) muestras para medición de pH del ASL y 113 (100%) para cultivo de esputo y los datos los pueden observar a continuación, en la Tabla 5.

Grupo de tratamiento	Paciente	V0	V1	V2	V3	V4	V5	V6
SSH	3	1	1	0	0	0	0	0
	4	1	1	1	1	1	0	0
	6	1	0	0	0	0	0	0
	8	1	0	0	0	0	0	0
	10	1	1	1	1	1	1	1
	11	1	0	0	1	1	0	1
	14	1	0	1	1	0	0	0
	15	1	1	1	1	0	0	0
BSH	17	1	0	0	0	0	0	0
	1	1	1	0	1	0	0	0
	2	0	1	0	0	0	0	0
	5	1	1	1	1	1	0	1
	7	1	1	0	0	0	0	0
	9	1	1	1	1	0	0	1
	12	1	1	1	1	1	1	1
	13	1	1	1	0	0	0	0
16	1	0	1	1	1	0	0	

Tabla 5. Evolución de la técnica de EI.

Leyenda. Evolución de la técnica de esputo inducido realizada en cada visita durante el año de seguimiento. SSH: grupo suero salino hipertónico 7% nebulizado, BSH: grupo bicarbonato 8,4% nebulizado, V0: visita inicial, V1: control a los 2 meses, V2: control a los 4 meses, V3: control a los 6 meses, V4: control a los 8 meses, V5: control a los 10 meses, V6: control a los 12 meses. 0: muestra insuficiente para procesar pH del ASL, 1: muestra suficiente para procesar pH del ASL. Los pacientes 2,3 12 y 15 abandonaron el estudio en la V4.

10.2 SEGURIDAD DEL EI

Ningún paciente de los 17 incluidos presentó síntomas o signos de reacción adversa o intolerancia clínica a la técnica de esputo inducido durante el año del estudio.

10.3 VALOR DEL PH DEL ASL BASAL OBTENIDO POR ESPUTO INDUCIDO EN LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

En nuestra población el resultado del valor medio de pH del ASL al inicio del estudio fue de $6,72 \pm 0,06$ (n=15), el valor medio de pH del ASL en el grupo BSH fue de $6,73 \pm 0,08$ (n=7) y en el grupo SSH fue de $6,71 \pm 0,03$ (n=8). En la Tabla 6 se pueden observar los valores de pH del ASL inicial de cada paciente incluido en el estudio.

No se observaron diferencias en la media del valor de pH del ASL en los pacientes con ICS diarios respecto a los pacientes sin ICS diarios en ninguno de los 2 grupos de tratamiento BSH y SSH (p= 0,64). No se observaron diferencias en la media del valor de pH del ASL en los pacientes con azitromicina secuencial respecto a los pacientes sin azitromicina secuencial en ninguno de los 2 grupos de tratamiento BSH y SSH (p= 0,65).

Grupo de tratamiento	Paciente	pH ASL en V0
SSH	3	6,707
	4	6,715
	6	6,696
	8	6,723
	10	6,633
	11	6,776
	14	6,719
	15	
	17	6,729
BSH	1	6,866
	2	
	5	6,73
	7	6,624
	9	6,696
	12	6,68
	13	6,795
	16	6,772

Tabla 6. Valores de pH del ASL de cada paciente incluido en el estudio, tomado en la visita inicial.

Leyenda. Valor de pH del ASL de cada paciente recogido en la visita inicial. SSH: grupo suero salino hipertónico 7% nebulizado, BSH: grupo bicarbonato 8,4% nebulizado, V0: visita inicial.

10.4 RELACIÓN DEL PH DEL ASL BASAL CON EL GRADIENTE DE CFTR Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Se observó una **correlación negativa estadísticamente significativa** entre el valor del test del sudor registrado en la historia clínica en el momento del diagnóstico de FQ y el valor de pH del ASL recogido en la visita inicial (V0) ($R = -0,683$; $p = 0,005$). (Tabla 7, figura 35).

Grupo de tratamiento	Paciente	Test del sudor (mEq/L)	pH del ASL V0
SSH	3	105	6,707
	4	112	6,715
	6	110	6,696
	8	100	6,723
	10	114	6,633
	11	100	6,776
	14	100	6,719
	15	94	
	17	96	6,729
BSH	1	93	6,866
	2	92	
	5	107	6,73
	7	123	6,624
	9	100	6,696
	12	123	6,68
	13	87	6,795
	16	116	6,772

Tabla 7. Valores del test del sudor y pH del ASL de cada paciente incluido en el estudio. Visita inicial.

Leyenda. Valores de test del sudor (al momento del diagnóstico de FQ) y pH del ASL V0 (visita inicial) de cada paciente incluido en el estudio, divididos por grupo de tratamiento. SSH: grupo suero salino hipertónico 7% nebulizado, BSH: grupo bicarbonato 8,4% nebulizado.

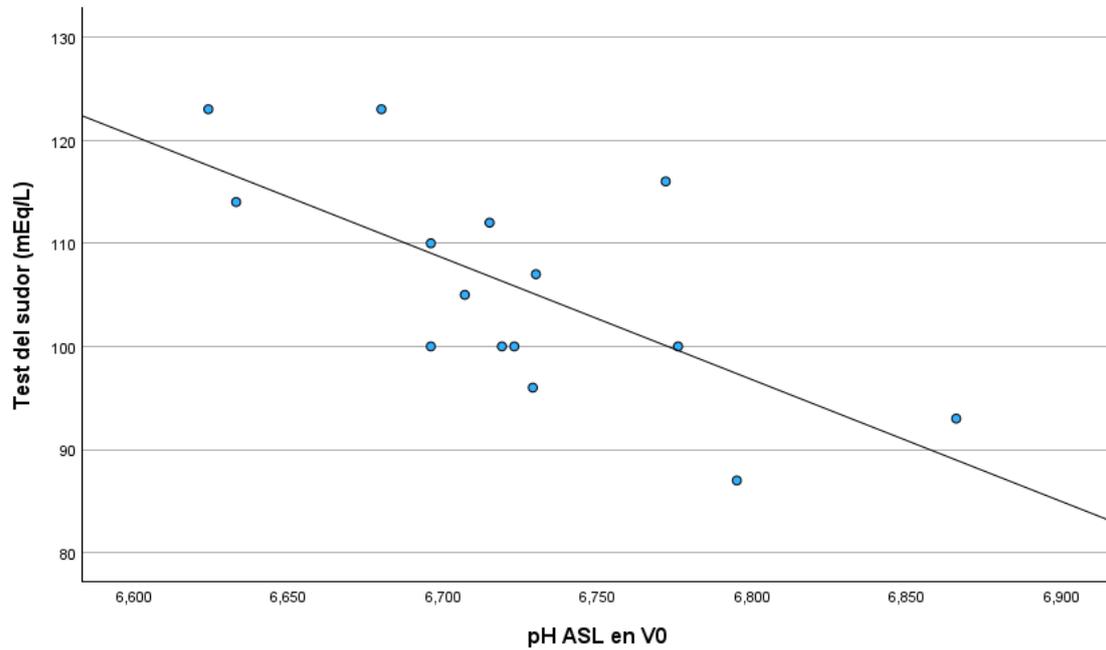


Figura 35. Correlación del test del sudor con el pH del ASL.

En la figura se representa la correlación negativa estadísticamente significativa entre el valor del test del sudor registrado en la historia clínica en el momento del diagnóstico de FQ y el valor de pH del ASL recogido en la visita inicial (V0) ($R = -0,683$; $p = 0,005$). El eje "X" representa los valores de pH del ASL, el eje "Y" representa los valores de test del sudor expresados en mEq/L.

En las Tabla 8 se describen las mutaciones presentes en cada uno de los pacientes incluidos en el estudio. En la figura 36 se representan las clases de mutaciones divididas por grupo de tratamiento.

Grupo de tratamiento	Paciente	Mutación
SSH	3	Del508F/E92K
	4	Del508F/E92K
	6	Del508F/Del508F
	8	Del508F/R347P
	10	Del508F/G542X
	11	Del508F/2347Gdel
	14	Del508F / R1066C
	15	Del508F/296+3insT
	17	Del508F/G542X
BSH	1	Del508F/R334W
	2	Del508F/Del508F
	5	Del508F/Del508F
	7	Del508F/G85V
	9	Del508F/Del508F
	12	Del508F/N1303K
	13	G542X/L206W
	16	Del508F/Del508F

Tabla 8. Tipo de mutación presente en cada paciente incluido en el estudio.

Leyenda. Tipo de mutaciones de cada paciente incluido en el estudio, dividido por grupo de tratamiento. SSH: grupo suero salino hipertónico 7% nebulizado, BSH: grupo bicarbonato 8,4% nebulizado.

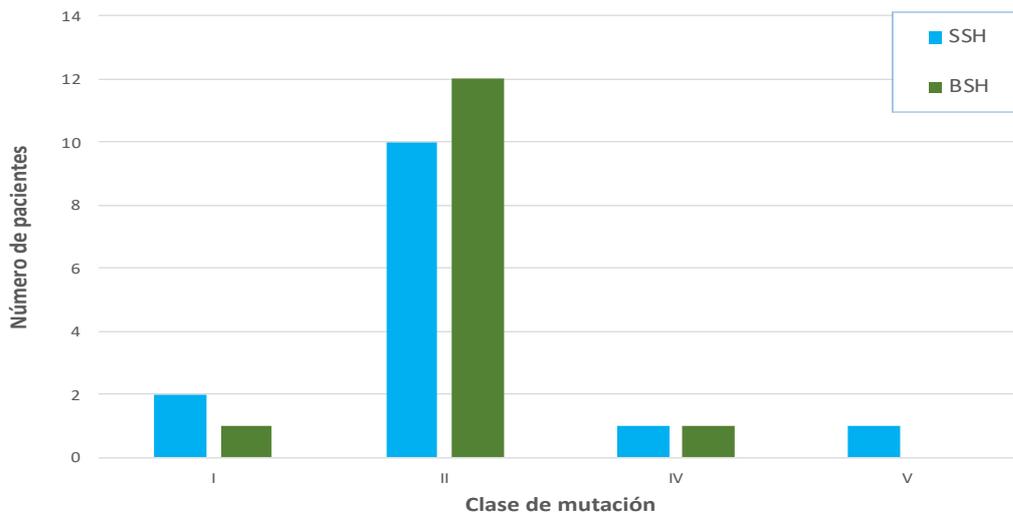


Figura 36. Clases de mutaciones FQ divididas por grupo de tratamiento.

Clases de mutaciones divididas por grupo de tratamiento. En azul se representa el grupo SSH y en verde el BSH. Se observa la predominancia de la mutación de clase II en ambos grupos de tratamiento.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el valor del pH de ASL y las mutaciones más graves ($p=0.101$) (figura 37). Se observa un atendencia a pH del ASL mas bajo en las mutaciones de clase II.

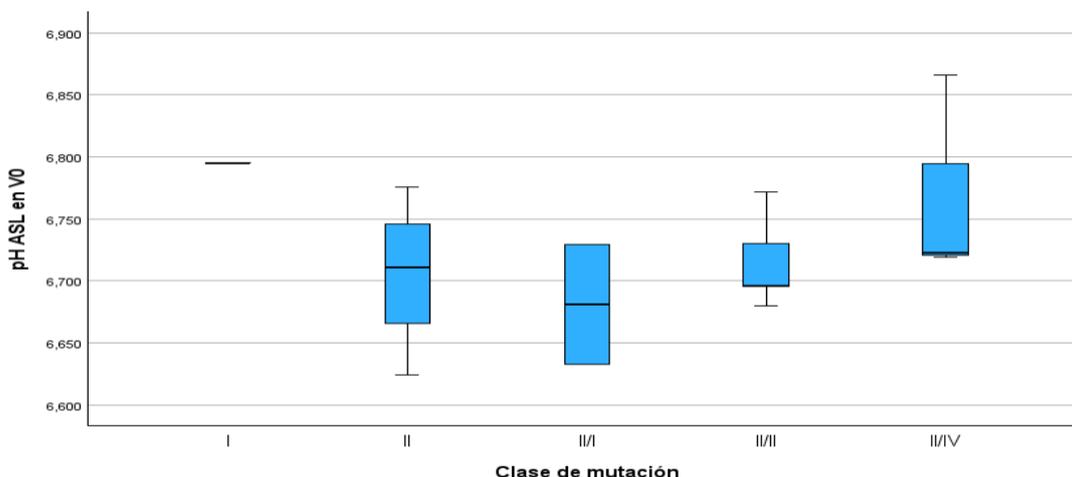


Figura 37. Relación entre el pH del ASL y las mutaciones FQ.

Relación entre el valor de pH del ASL recogido en la visita inicial (V0) y las clases de mutaciones presentes en la población incluida en el estudio. El eje “X” representa las clases de mutaciones y el eje “Y” representa los valores de pH del ASL.

En la Tabla 9, se pueden observar los valores de pH del ASL y FEV1% de cada paciente incluido en el estudio, separados pro rama de tratamiento. No se observó correlación estadísticamente significativa entre el valor de pH del ASL basal con el valor de función pulmonar basal medida por FEV1% ($R= -0,12$; $p=0,66$).

Grupo de tratamiento	Paciente	FEV1% V0	pH ASL V0
SSH	3	73	6,707
	4	98	6,715
	6	110	6,696
	8	88	6,723
	10	113	6,633
	11	98	6,776
	14	101	6,719
	15	107	
	17	95	6,729
BSH	1	98	6,866
	2	106	
	5	92	6,73
	7	90	6,624
	9	101	6,696
	12	89	6,68
	13	97	6,795
	16	82	6,772

Tabla 9. Valores de FEV1% y pH del ASL de cada paciente incluido en el estudio. Visita inicial.

Leyenda. Valores de pH de ASL y FEV1% de cada paciente devidido pro ramas de tratamiento, SSH: rama suero salino hipertónico 7% nebulizado, BSH: rama bicarbonato 8,4% nebulizado.

Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el valor de pH del ASL y el número de exacerbaciones pulmonares el año previo al estudio ($p=0.223$) representado en la figura 38.

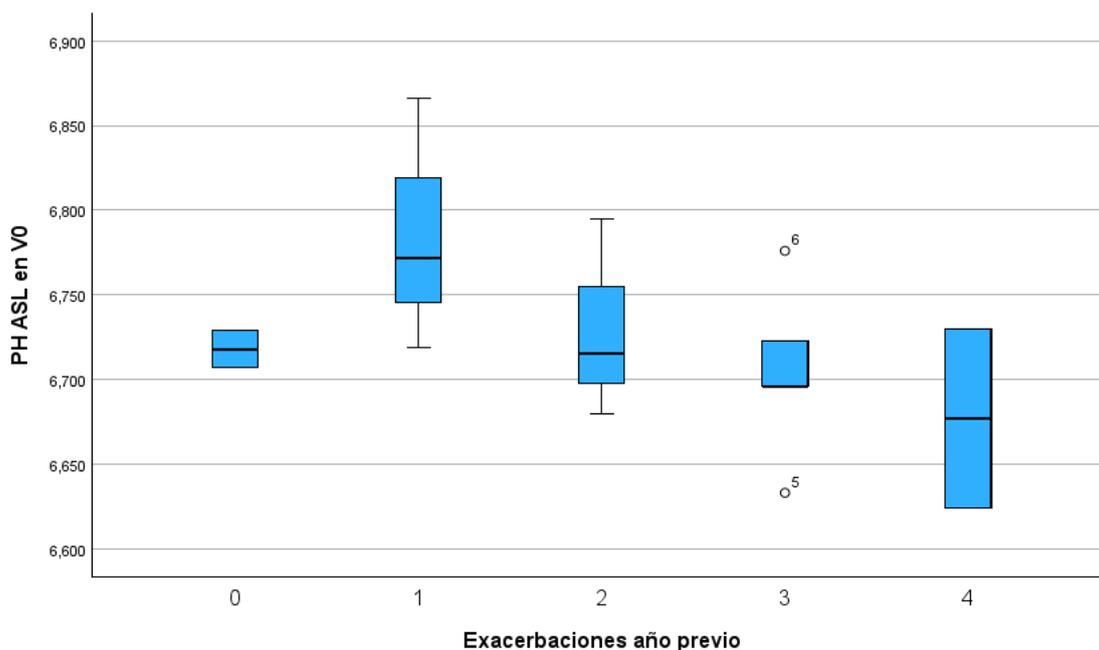


Figura 38. Relación entre los valores de pH del ASL basal y las exacerbaciones pulmonares en el año previo al estudio.

En el eje de las “x” el número de exacerbaciones pulmonares el año previo al estudio y en el eje de las “y” los valores de pH del ASL.

En cuanto al valor de pH del ASL y las infecciones bacterianas, al relacionar el valor del pH del ASL con los cultivos positivos a *S.aureus* obtuvimos que la media de pH del ASL en pacientes de ambos grupos con cultivo negativo fue de 6.742 (SD 0.058) y la de los pacientes colonizados por *S. aureus* fue de 6.697 (SD 0.059), observándose una clara tendencia a tener un menor valor de pH cuando el cultivo de esputo era positivo, pero sin llegar a tener significación estadística ($p=0.170$), tal como se puede ver en la figura 39.

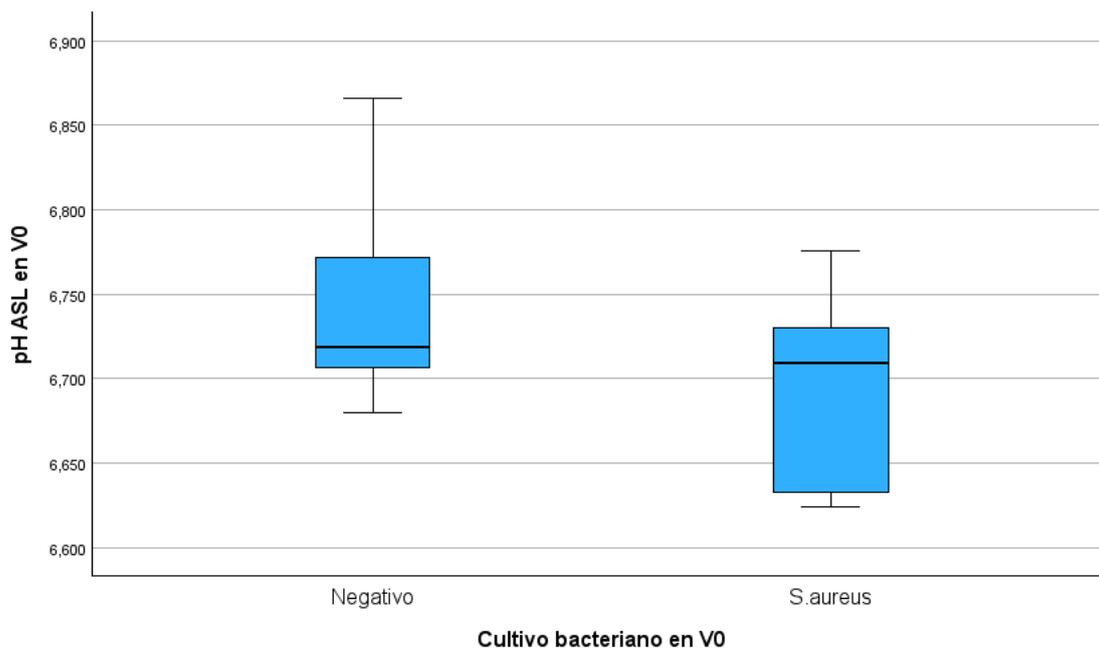


Figura 39. Relación entre el pH del ASL basal y el cultivo de esputo positivo a S.aureus al inicio del estudio.

En el eje de las “x” el número de cultivos basales positivos a S.aureus y en el eje de las “y” se representan los valores de pH del ASL. Se puede observar la tendencia a un pH del ASL mas bajo en los pacientes con cultivo positivo.

10.5 CARACTERÍSTICAS CLÍNICO ANALÍTICAS DE LA POBLACIÓN SEPARADA POR GRUPOS DE TRATAMIENTO

En la Tabla 10 se pueden observar las características generales de la población estudiada separada por grupos de tratamiento (BSH y SSH), ambos grupos resultaron ser homogéneos con $p > 0.05$ en todas las variables recogidas en la visita inicial (V0).

Pacientes divididos por grupo de tratamiento	SSH: 9	BSH: 8	p
Completan estudio	7 (77.8)	6 (75.0)	1.000
Variables socio-demográficas			
Edad (años)	11.6 (4.61)	10.6 (3.38)	0.640
Sexo (mujer)	5 (55.6)	2 (25.0)	0.335
Variables antropométricas			
Talla (cm)	148 (23.0)	145 (22.7)	0.816
Peso (kg)	46.3 (22.6)	39.3 (17.5)	0.478
IMC (kg/m ²)	19.8 (5.06)	17.6 (3.20)	0.306
IMC z-score	0.57 (1.76)	-0.29 (1.22)	0.259
Clase de mutación			0.101
I	2/17	1/17	
II	10/17	12/17	
III	0	0	
IV	1/17	1/17	
V	1/17	0	
VI	0	0	
Variables al diagnóstico			
Test del sudor (meq/L)	103 (7.16)	105 (14.3)	0.770
1º TIR (ng/ml)	247 (116)	302 (173)	0.458
2º TIR (ng/ml)	206 (92.7)	199 (107)	0.893
Estado funcional			
Insuficiencia pancreática	8 (88.9)	4 (50.0)	0.131
FEV1%	98.1 (12.2)	94.4 (7.61)	0.457
pH ASL	6.71 (0.04)	6.74 (0.08)	0.471
Cultivo bacteriano positivo	5 (55.6)	3 (37.5)	0.637
Exacerbaciones año previo	1.78 (1.30)	2.12 (1.46)	0.614
Valores analíticos			
Vitamina A (mg/L)	0.38 (0.08)	0.46 (0.31)	0.515
Vitamina D (ng/mL)	25.3 (5.92)	28.0 (9.39)	0.490
Vitamina E (mcg/mL)	13.1 (8.74)	12.7 (8.68)	0.927
TPr (seg)	1.07 (0.11)	1.10 (0.17)	0.672
Tratamiento de base			1.000
SSH	4 (44.4)	4 (50.0)	0.72
SSH + DNAsa	4 (44.4)	3 (37.5)	0.73
ICS	6 (66.7)	3 (37.5)	0.347
Azitromicina	2 (22.2)	1 (12.5)	1.000

Tabla 10. Características de la población divididas por grupos de tratamiento.

Leyenda. Características generales de la población según grupos de tratamiento SSH: suero salino hipertónico 7% nebulizado; BSH: bicarbonato 8,4% nebulizado. TIR: tripsina inmunorreactiva, IMC: índice de masa corporal, FEV1%: porcentaje del volumen espiratorio forzado en el primer segundo, pH ASL: pH del líquido de la vía aérea, ICS: corticoides inhalados.

10.6 SEGURIDAD DEL BSH

Ocho pacientes fueron aleatorizados al grupo BSH y 9 al grupo SSH. Dos pacientes de cada grupo abandonaron el estudio, ninguna de las pérdidas fue por efectos secundarios.

Los 4 pacientes que salieron del estudio lo hicieron en la visita 4 (a los 8 meses de iniciar el protocolo) y cumplieron criterios para iniciar tratamiento con fármacos moduladores de la CFTR, por lo que se decidió suspender el seguimiento ya que los resultados podrían estar alterados debido al nuevo fármaco.

Un paciente (12,5%) de los 8 incluidos en la rama BSH presentó un efecto adverso leve en la primera nebulización que consistió en picor de garganta.

En ningún paciente se registraron reacciones adversas como tos o broncoespasmo.

Al comparar los valores del **cuestionario de tos de Leicester** (Tabla 11) en los dominios físico, psicológico y social registrados en las visitas V0 no hubo diferencias entre los dos grupos con los valores medios que se muestran en la siguiente tabla.

Leicester	SSH V0	BSH V0	p
Dominio físico	6.22 (0.7)	6.49 (0.5)	0.95
Dominio psicológico	6.61 (0.6)	6.18 (0.7)	0.12
Dominio social	6.35 (1.1)	6.41 (0.7)	0.75

Tabla 11. Medias de los valores del del cuestionario de tos de Leicester, dividido por rama de tratamiento. Visita inicial.

Leyenda. Medias del valor del cuestionario de tos de Leicester dividido por dominios físico, psicológico y social, para cada grupo de tratamiento en la visita inicial. SSH: rama suero salino hipertónico 7% nebulizado, BSH: rama bicarbonato 8,4% nebulizado, V0: visita inicial.

A los dos meses de iniciado el tratamiento no se observaron diferencias de medias entre los dos grupos en cuanto a los valores del cuestionario de Leicester en sus diferentes dominios.

A los 6 meses de iniciado el tratamiento no se observaron diferencias de medias entre los dos grupos en cuanto a los valores del cuestionario de Leicester en sus diferentes dominios.

La cumplimentación del cuestionario de Leicester a los 12 meses fue muy baja por lo no se disponen de datos suficientes para realizar análisis (solo 1 paciente del grupo BSH y 2 del grupo SSH).

Al comparar los valores del cuestionario **calidad de vida CFQ-R** registrados en las visitas V0 no hubo diferencias entre los dos grupos con los valores medios que se muestran en la Tabla 12.

Dominios CFQ-R	SSH V0	BSH V0	p
Físico	90 (10)	92 (13)	0.79
Respiratorio	77 (13)	82 (15)	0.80
Tratamiento	65 (19)	65 (25)	0.25
Digestivo	91 (13)	88 (27)	0.48
Comida	86 (27)	80 (33)	0.68
Cuerpo	86 (13)	77 (23)	0.37
Emoción	91 (11)	84 (8.0)	0.83
Social	65 (12)	76 (10)	0.93

Tabla 12. Medias de los valores de cuestionario CFQ-R, dividido por ramas de tratamiento. Visita inicial.

Leyenda. Medias del valor del cuestionario de calidad de vida CFQ-R dividido por dominios físico, respiratorio, tratamiento, digestivo, comida, cuerpo, emoción y social, para cada grupo de tratamiento en la visita inicial. SSH: rama suero salino hipertónico 7% nebulizado, BSH: rama bicarbonato 8,4% nebulizado, V0: visita inicial.

A los dos meses de iniciado el tratamiento no se observaron diferencias de medias entre los dos grupos en cuanto a los valores del cuestionario de calidad de vida CFQ-R en los diferentes dominios.

A los 6 meses de iniciado el tratamiento no se observaron diferencias de medias entre los dos grupos en cuanto a los valores del cuestionario de calidad de vida CFQ-R en los diferentes dominios.

La cumplimentación del cuestionario de calidad de vida CFQ-R a los 12 meses fue muy baja por lo no se disponen de datos suficientes para realizar análisis (solo 1 paciente del grupo BSH y 2 del grupo SSH).

10.7 EFECTO DEL BSH SOBRE EL PH DEL ASL Y LA CONDICIÓN CLÍNICA DE LA POBLACIÓN DEL ESTUDIO

EVOLUCIÓN DEL PH DEL ASL

El resultado de la media del valor de pH del ASL a los 2 meses (V1) de iniciar tratamiento fue en el grupo BSH de 6.814 +/-0.15 (n=7) y en el grupo SSH de 6.787 +/-0.18 (n=4).

El resultado de la media del valor de pH del ASL a los 6 meses (V3) de iniciar tratamiento fue en el grupo BSH de 6.717 +/-0.08 (n=5) y en el grupo SSH de 6.789 +/-0.16 (n=5).

El resultado de la media del valor de pH del ASL a los 12 meses (V6) de iniciar tratamiento fue en el grupo SSH de 6.641 +/-0.03 (n=2) y en el grupo BSH solo se obtuvo una muestra de pH de ASL con valor igual a 6.710.

Al comparar los resultados entre ambos grupos no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (P=0.471). A continuación, en las tablas 13 y 14 se detallan los valores de pH del ASL en cada visita de seguimiento.

Grupo de tratamiento	Paciente	V0	V1	V2	V3	V4	V5	V6	
SSH	3	6,707	7,061						
	4	6,715	6,728	6,715	6,625	6,683			
	6	6,696							
	8	6,723							
	10	6,633	6,668	6,663	6,974	6,62	6,634	6,62	
	11	6,776				6,684	6,721		6,663
	14	6,719		6,705	6,705				
	15		6,691	6,647	6,959				
	17	6,729							
BSH	1	6,866	6,728		6,797				
	2		6,94						
	5	6,73	6,98	6,632	6,707	6,945		6,71	
	7	6,624	7,025						
	9	6,696	6,712	6,707	6,625			6,67	
	12	6,68	6,663	6,615	6,644	6,906	6,681	6,668	
	13	6,795	6,656	6,924					
	16	6,772		6,649	6,814	6,589			

Tabla 13. Evolución del pH del ASL de cada paciente a lo largo del estudio separados por grupos de tratamiento.

Leyenda. Evolución del pH del ASL recogido en cada visita durante el año de seguimiento. SSH: rama suero salino hipertónico 7% nebulizado, BSH: rama bicarbonato 8,4% nebulizado, V0: visita inicial, V1: control a los 2 meses, V2: control a los 4 meses, V3: control a los 6 meses, V4: control a los 8 meses, V5: control a los 10 meses, V6: control a los 12 meses. P: significación estadística. Los pacientes 2,3 12 y 15 abandonaron el estudio en la V4.

pH del ASL	SSH		BSH		p
	Media (SD)	n	Media (SD)	n	
V0	6.712 (0.03)	8	6.737 (0.08)	7	0.25
V1	6.787 (0.18)	4	6.814 (0.15)	7	0.73
V2	6.682 (0.03)	4	6.705 (0.12)	5	0.86
V3	6.789 (0.16)	5	6.717 (0.08)	5	0.78
V4	6.674 (0.05)	3	6.767 (0.25)	2	1.00
V5	6.634	1		0	
V6	6.641 (0.03)	2	6.710	1	1.00

Tabla 14. Evolución de las medias de pH de ASL en cada visita de seguimiento, separados por grupo de tratamiento.

Leyenda. Media de valores de pH del ASL para cada grupo, en cada visita de seguimiento. SSH: rama suero salino hipertónico 7% nebulizado, BSH: rama bicarbonato 8,4% nebulizado, V0: visita inicial, V1: control a los 2 meses, V2: control a los 4 meses, V3: control a los 6 meses, V4: control a los 8 meses, V5: control a los 10 meses, V6: control a los 12 meses, P: significación estadística.

Sin embargo, en la figura 40 se representa un histogramas de cada visita de seguimiento donde se comparan los valores de pH del ASL separados por rama de tratamiento y se observa una tendencia al aumento del pH en la rama BSH a medida que progresa el estudio.

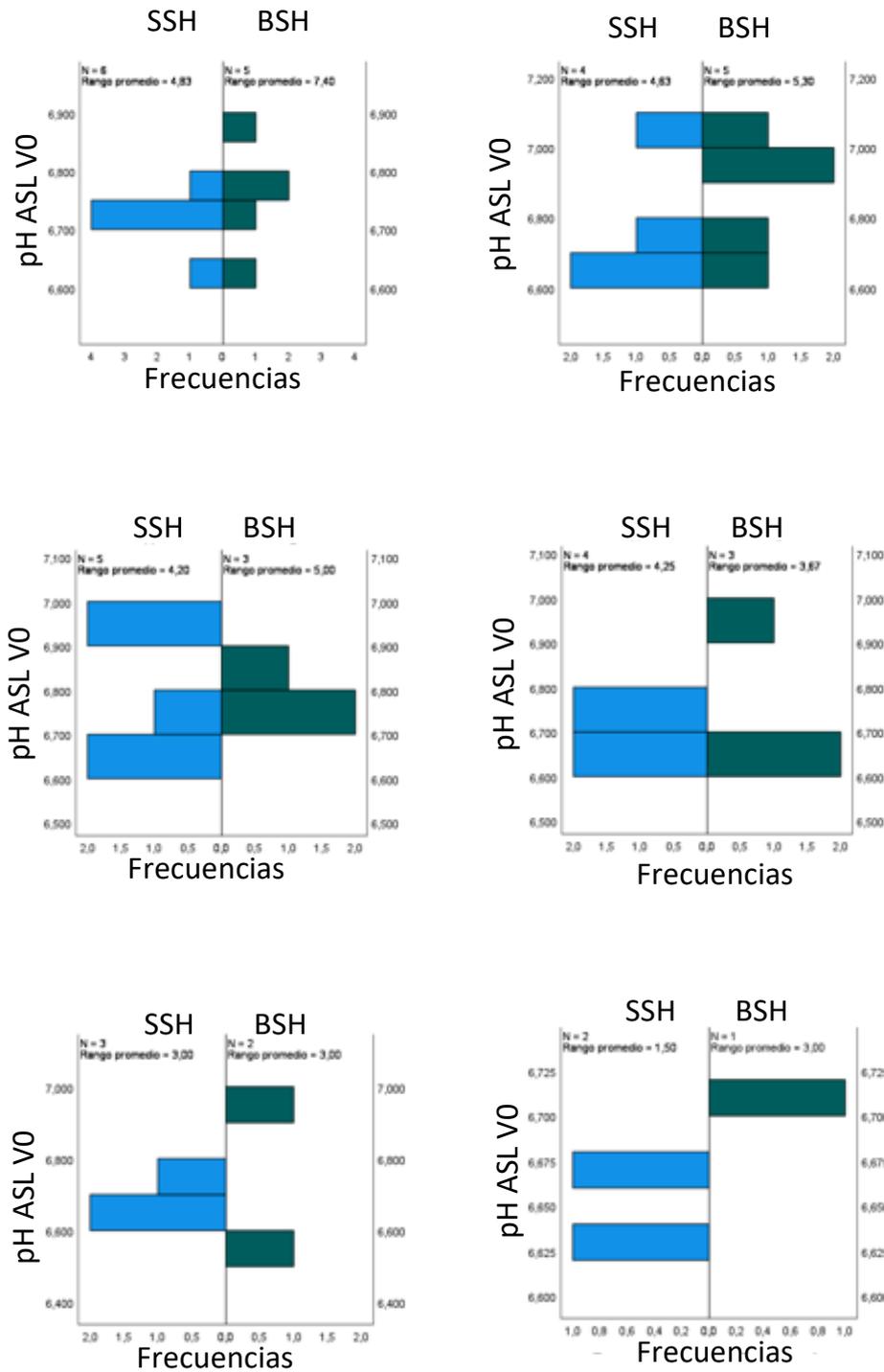


Figura 40. Histograma de la evolución del pH del ASL en la población del estudio.

Histogramas donde se refleja la evolución del pH del ASL a lo largo del estudio. A: grupo SSH (suero salino hipertónico 7%), B: grupo BSH (bicarbonato 8,4%), V0: visita inicial, V1: control a los 2 meses, V2: control a los 4 meses, V3: control a los 6 meses, V4: control a los 8 meses, V5: control a los 10 meses, V6: control a los 12 meses.

EVOLUCIÓN DEL FEV1%

El resultado de la media del valor del FEV1% a los 2 meses (V1) de iniciar tratamiento fue en el grupo BSH de 90.13 +/-7.66 (n=8) y en el grupo SSH de 94.78 +/-9.35 (n=9) (p=0.18).

El resultado de la media del valor del FEV1% a los 6 meses (V3) de iniciar tratamiento fue en el grupo BSH de 98.25 +/-16.39 (n=8) y en el grupo SSH de 96.67 +/-9.78 (n=9) (p=0.84).

El resultado de la media del valor del FEV1% a los 12 meses (V6) de iniciar tratamiento fue en el grupo BSH de 99.33 +/-14.91 (n=6) y en el grupo SSH de 90.14 +/-5.96 (n=7) (p=0.16).

Como se puede observar en las tablas 15 y 16, al comparar los resultados entre ambos grupos durante cada visita de seguimiento no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Al comparar la diferencia de media del FEV1% al inicio del estudio y tras 12 meses de tratamiento encontramos en el grupo BSH una ganancia en la media del valor de FEV1% de +5.65% y para el grupo SSH una pérdida en la media del valor de FEV1% de -6.32%, estas diferencias entre grupos no fueron significativas (p=0,13). Sin embargo, al comparar en el grupo BSH la media del valor de FEV1% al inicio del estudio (V0) con la media del valor de FEV1% tras un año de tratamiento (V6) si se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p=0,007) y esto lo veremos reflejado en las figuras 41 y 42.

Grupo de tratamiento	Paciente	V0	V1	V2	V3	V4	V5	V6
SSH	3	73	83	82	90	92	87	89
	4	98	94	91	94	93	97	89
	6	110	109	104	104	99	91	104
	8	88	83	82	78	74	86	86
	10	113	108	101	109	99	81	80
	11	98	90	90	97	92	88	93
	14	101	94	93	94	98	99	89
	15	107	93	93	95	101	101	100
	17	95	99	95	109	95	89	91
BSH	1	98	98	116	129	155	128	128
	2	106	90	112	111	109	118	94
	5	92	83	86	83	81	78	95
	7	90	89	92	100	92	94	98
	9	101	104	97	105	101	108	108
	12	89	84	95	82	93	116	112
	13	97	91	97	91	97	97	97
	16	82	82	85	85	81	88	84

Tabla 15. Evolución de los valores de FEV1% de cada paciente incluidos en el estudio.

Leyenda: Evolución de la función pulmonar medida por el valor de FEV1%, para cada paciente en cada visita de seguimiento durante el año de tratamiento. SSH: rama suero salino hipertónico 7% nebulizado, BSH: rama bicarbonato 8,4% nebulizado, V0: visita inicial, V1: control a los 2 meses, V2: control a los 4 meses, V3: control a los 6 meses, V4: control a los 8 meses, V5: control a los 10 meses, V6: control a los 12 meses. Los pacientes 2,3 12 y 15 abandonaron el estudio en la V4.

FEV1%	SSH		BSH		p
	Media (SD)	n	Media (SD)	n	
V0	98.1 (12.2)	9	94.4 (7.61)	8	0.457
V1	94.8 (9.35)	9	90.1 (7.66)	8	0.18
V2	92.3 (7.41)	9	97.5 (11.20)	8	0.30
V3	96.7 (9.78)	9	98.3 (16.39)	8	0.84
V4	95.7 (3.6)	7	102.5 (27.8)	6	0.58
V5	91.7 (7.4)	7	100.5 (18.9)	6	0.32
V6	90.1 (5.96)	7	99.3 (14.91)	6	0.16

Tabla 16. Evolución de las medias de FEV1% en cada visita de seguimiento, separadas por rama de tratamiento.

Leyenda. Media del valor de FEV1% de cada grupo de tratamiento, obtenido en cada visita de seguimiento. SSH: rama suero salino hipertónico 7% nebulizado, BSH: rama bicarbonato 8,4% nebulizado, V0: visita inicial, V1: control a los 2 meses, V2: control a los 4 meses, V3: control a los 6 meses, V4: control a los 8 meses, V5: control a los 10 meses, V6: control a los 12 meses, P: significación estadística.

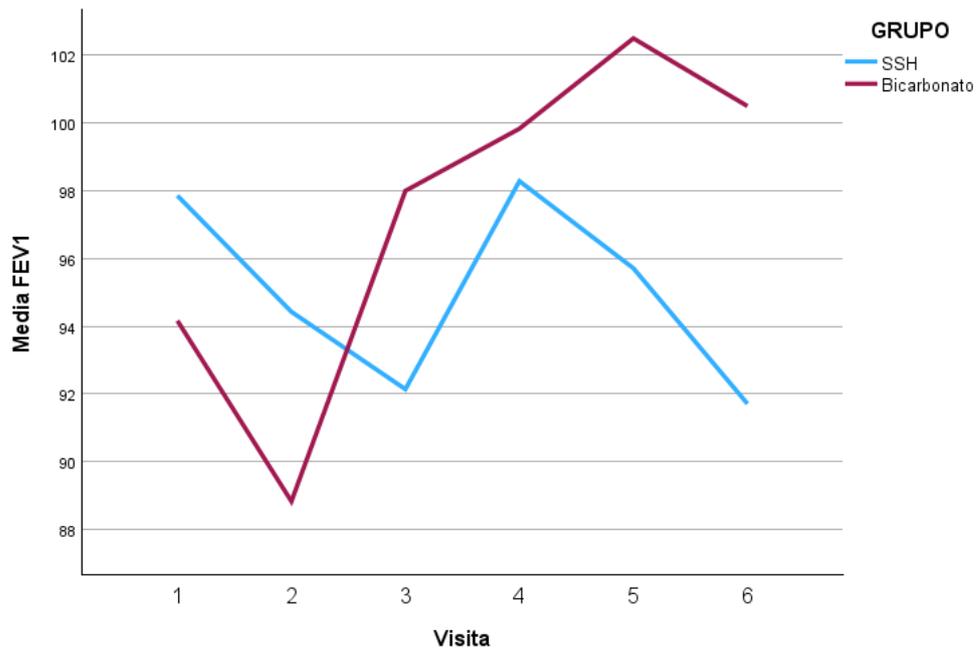


Figura 41. Evolución del FEV1% a lo largo del estudio.

SSH: rama de tratamiento con suero salino hipertónico 7%, BSH: rama de tratamiento con bicarbonato 8,4%, V0: visita inicial, V1: control a los 2 meses, V2: control a los 4 meses, V3: control a los 6 meses, V4: control a los 8 meses, V5: control a los 10 meses, V6: control a los 12 meses.

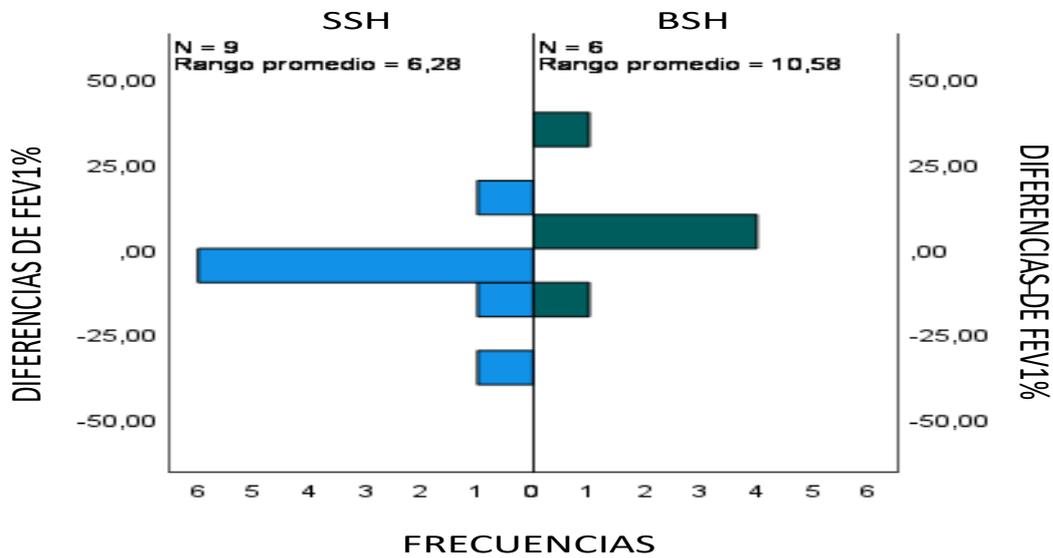


Figura 42. Histograma que refleja la distribución de los valores de FEV1% según ramas de tratamiento.

A: grupo SSH (suero salino hipertónico 7%), B: grupo BSH (bicarbonato 8,4%).

EXACERBACIONES

Los pacientes del grupo BSH presentaron una media de 2.1+/-1.4 exacerbaciones el año previo al inicio del tratamiento y durante el año de seguimiento presentaron una media de 1.3+/-1.2 y al comparar estos resultados **si se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p=0.01)** que se reflejan en la figura 43.

Los pacientes del grupo SSH presentaron una media de 1.43+/-1.2 exacerbaciones el año previo al inicio del tratamiento y durante el año de seguimiento presentaron una media de 1+/-0.8 y al comparar estos resultados no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p=0.5).

Al comparar el número de exacerbaciones medias entre el grupo BSH (1.3+/-1.2) y el grupo SSH (1+/-0.8) después del año de tratamiento no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (p=0.499).

El resumen de las exacerbaciones de cada paciente incluido en el estudio se pueden observar en la Tabla 17.

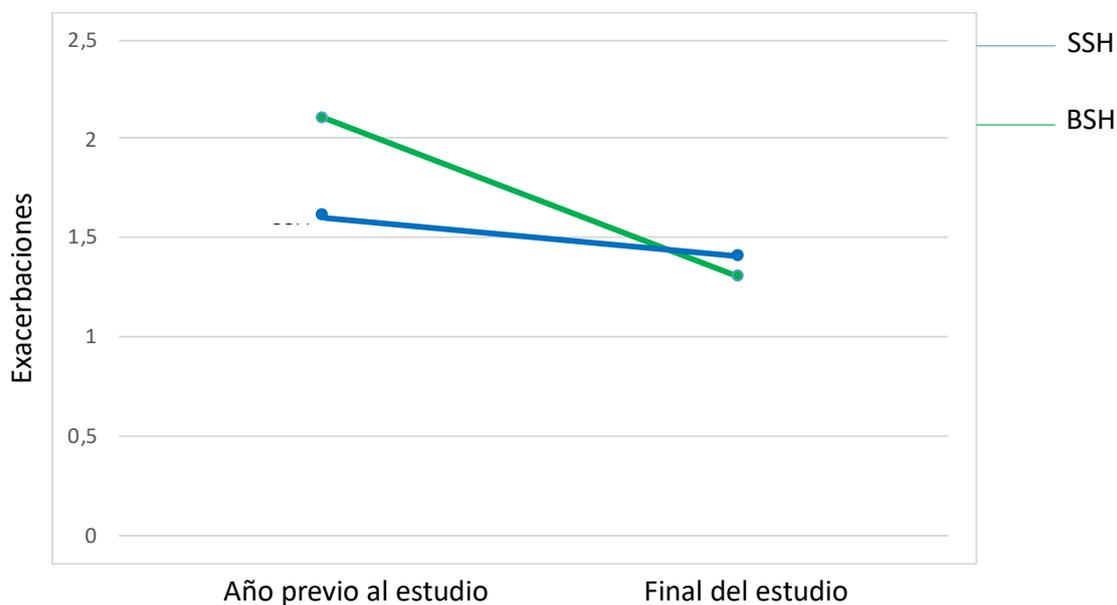


Figura 43. Comparativa de la media de exacerbaciones el año previo al estudio versus tras el año de estudio, separados por ramas de tratamiento.

Leyenda. Comparativa de la media de exacerbaciones registradas entre el año antes del estudio y durante el año de seguimiento. En azul se representa el grupo SSH y en verde se representa el grupo BSH. La diferencia entre la media de exacerbaciones el año previo al estudio y durante el año de seguimiento en el grupo BSH resultó ser estadísticamente significativa (p=0.01).

Grupo de tratamiento	Paciente	Exacerbaciones año previo	V1	V2	V3	V4	V5	V6
SSH	3	0	0	0	0	0	0	0
	4	2	0	0	0	1	1	0
	6	3	1	1	0	0	0	0
	8	3	0	0	1	1	1	1
	10	3	0	0	0	0	1	1
	11	3	0	0	0	0	0	1
	14	1	0	0	0	0	1	0
	15	1	0	1	0	0	0	0
	17	0	0	0	0	0	0	0
BSH	1	1	0	0	0	0	0	0
	2	0	0	0	0	0	0	0
	5	4	0	0	1	1	1	0
	7	4	0	0	0	0	1	1
	9	3	0	0	1	0	0	0
	12	2	1	1	0	1	0	0
	13	2	1	0	1	0	0	0
	16	1	0	1	0	0	0	0

Tabla 17. Registro de exacerbaciones por paciente, el año previo al estudio y durante el seguimiento.

Leyenda. Registro de exacerbaciones por paciente. SSH: rama suero salino hipertónico 7% nebulizado, BSH: rama bicarbonato 8,4% nebulizado, V1: control a los 2 meses, V2: control a los 4 meses, V3: control a los 6 meses, V4: control a los 8 meses, V5: control a los 10 meses, V6: control a los 12 meses. Los pacientes 2,3 12 y 15 abandonaron el estudio en la V4.

INFECCIONES

PSEUDOMONA AERUGINOSA

Durante el año de tratamiento se realizaron 56 cultivos en el grupo BSH y de estos 5 (8.9%) fueron positivos a *P.aeruginosa* negativizándose durante el estudio (figura 44). En el grupo SSH durante el año de tratamiento se realizaron 63 cultivos y de estos 3 (4.8%) fueron positivos a *P.aeruginosa*. Estas diferencias entre grupos no fueron significativas ($p=0.23$).

Grupo de tratamiento	Paciente	V0	V1	V2	V3	V4	V5	V6
SSH	3							
	4							
	6							
	8							
	10							
	11							
	14							
	15							
	17							
BSH	1							
	2							
	5							
	7							
	9							
	12							
	13							
	16							

Figura 44. Cultivos positivos a *P.aeruginosa* durante el año de seguimiento, separados por rama de tratamiento.

Leyenda. Cultivos positivos a *Pseudomona aeruginosa* durante cada visita de seguimiento, en todos los pacientes incluidos en el estudio. Blanco: cultivo negativo a *Pseudomona aeruginosa*. Rojo: cultivo positivo a *Pseudomona aeruginosa*. SSH: rama suero salino hipertónico 7% nebulizado, BSH: rama bicarbonato 8,4% nebulizado, V0: visita inicial, V1: control a los 2 meses, V2: control a los 4 meses, V3: control a los 6 meses, V4: control a los 8 meses, V5: control a los 10 meses, V6: control a los 12 meses. Los pacientes 2,3 12 y 15 abandonaron el estudio en la V4.

El tiempo transcurrido desde el inicio del estudio hasta el primer cultivo positivo a *P.aeruginosa* en el grupo BSH fue de 2 meses y en el grupo SSH fue de 4 meses.

Al final del seguimiento (V6) no hubo ningún paciente colonizado por *P.aeruginosa* (0/7) en el grupo BSH y 1 paciente (1/8) colonizado por *P.aeruginosa* en el grupo SSH (figura 44).

STAPHILOCOCCUS AUREUS

Durante el año de tratamiento en el grupo BSH hubo en la visita inicial (V0) 37.5% (3/8) cultivos positivos a *S.aureus* y al final de estudio (V6) 16.7% (1/6) (figura 45).

Durante el año de tratamiento en el grupo SSH hubo en la visita inicial (V0) 55.5% (5/9) cultivos positivos a *S.aureus* y al final de estudio (V6) 42.9% (3/7).

Al comparar estos resultados no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($P=0.63$).

Sin embargo, al comparar el número total de cultivos positivos a *S.aureus* entre el grupo BSH (11, 26%) y el grupo SSH (26, 50%) durante todo el año de tratamiento se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0,024$).

Grupo de tratamiento	Paciente	V0	V1	V2	V3	V4	V5	V6
SSH	3							
	4							
	6							
	8							
	10							
	11							
	14							
	15							
	17							
BSH	1							
	2							
	5							
	7							
	9							
	12							
	13							
	16							

Figura 45. Cultivos positivos a *S. aureus* durante el año de seguimiento, separados por rama de tratamiento.

Leyenda. Cultivos positivos a *S. Aureus* durante cada visita de seguimiento, en todos los pacientes incluidos en el estudio. Blanco: cultivo negativo a *S. Aureus*. Rojo: cultivo positivo a *S. Aureus*. SSH: rama suero salino hipertónico 7% nebulizado, BSH: rama bicarbonato 8,4% nebulizado, V0: visita inicial, V1: control a los 2 meses, V2: control a los 4 meses, V3: control a los 6 meses, V4: control a los 8 meses, V5: control a los 10 meses, V6: control a los 12 meses. Los pacientes 2,3 12 y 15 abandonaron el estudio en la V4.

BMI Z-SCORE

Al comparar los cambios en el BMI z-score observamos un valor medio de BMI z-score en el grupo BSH en V0 de 0.29 ± 1.22 y en V6 de 0.81 ± 1 .

Al comparar los cambios en el BMI z-score observamos un valor medio de BMI z-score en el grupo SSH en V0 de 0.57 ± 1.76 y en V6 de 0.43 ± 1.41 .

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre grupos a lo largo del estudio, aunque si se observó una tendencia al incremento del IMC z-score durante el ensayo clínico en el grupo BSH respecto al SSH ($p=0.21$) (figura 46).

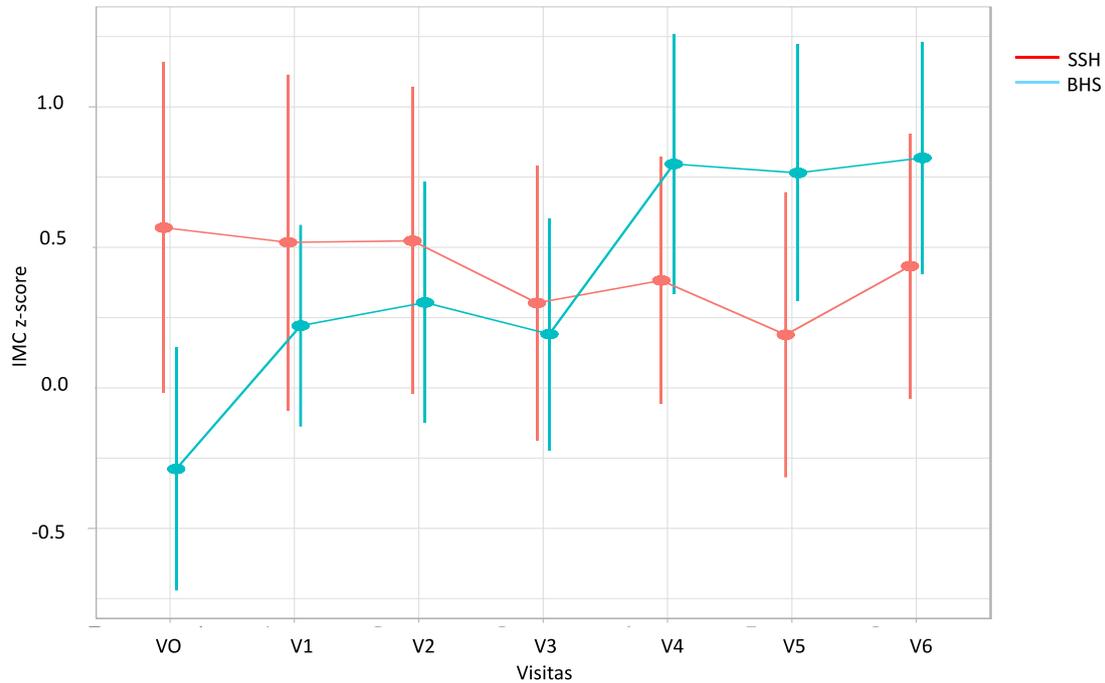


Figura 46. Evolución del IMC z-score durante el año de seguimiento, separados por ramas de tratamiento.

Leyenda. Comparativa de la media de BMI z-score registradas en cada visita durante el año de seguimiento. En rojo se representa el grupo SSH y en azul se representa el grupo BSH. V0: visita inicial, V1: control a los 2 meses, V2: control a los 4 meses, V3: control a los 6 meses, V4: control a los 8 meses, V5: control a los 10 meses, V6: control a los 12 meses.

10.8 ADHERENCIA AL BSH

Respecto a la adherencia medida por el cuestionario de adherencia de Morinsky-Green, el grupo BSH reportó una adherencia media al tratamiento durante el estudio de 91.5% comparado con el grupo SSH que reportó una adherencia media al tratamiento de 79.2% ($P=0,07$) (figura 47).

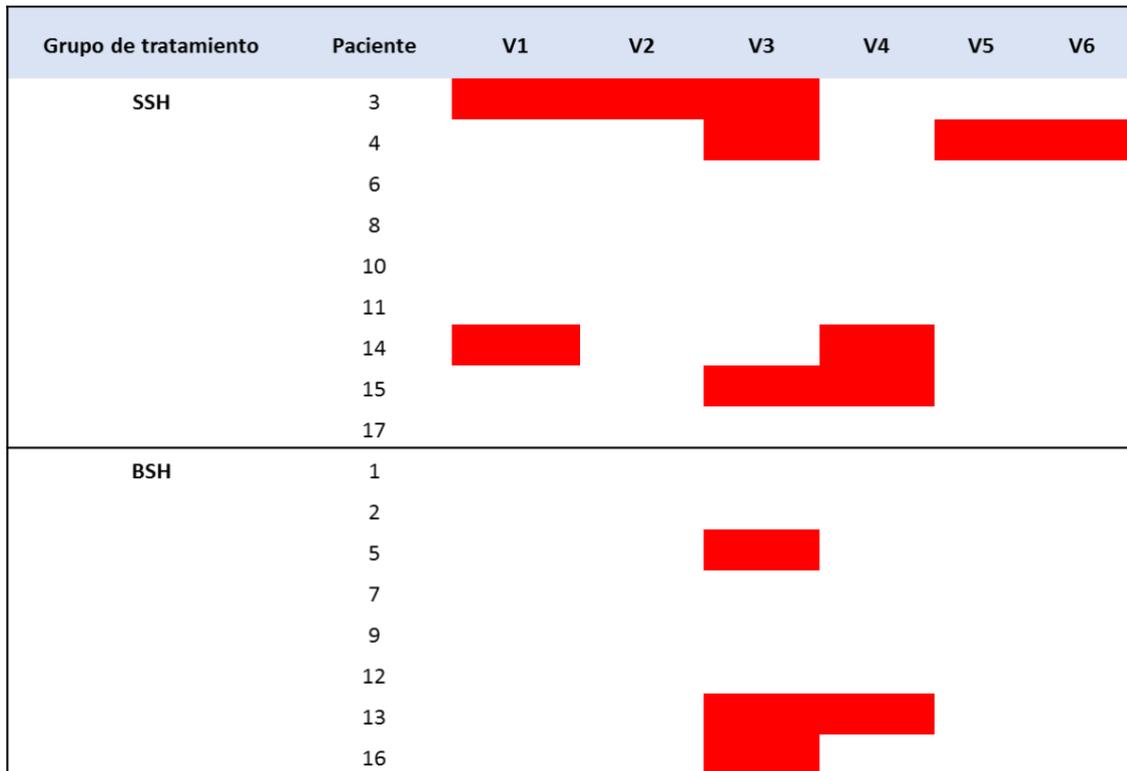


Figura 47. Evolución de la adherencia durante el año de seguimiento, separado por ramas de tratamiento.

Leyenda. Registro de cada paciente de la adherencia al tratamiento durante todo el año de estudio. blanco: adherente, rojo: no adherente, SSH: rama suero salino hipertónico 7% nebulizado, BSH: rama bicarbonato 8,4% nebulizado, V1: control a los 2 meses, V2: control a los 4 meses, V3: control a los 6 meses, V4: control a los 8 meses, V5: control a los 10 meses, V6: control a los 12 meses. Los pacientes 2,3 12 y 15 abandonaron el estudio en la V4.

También, se observó una caída de la adherencia en ambos grupos durante los meses de verano (figura 48).

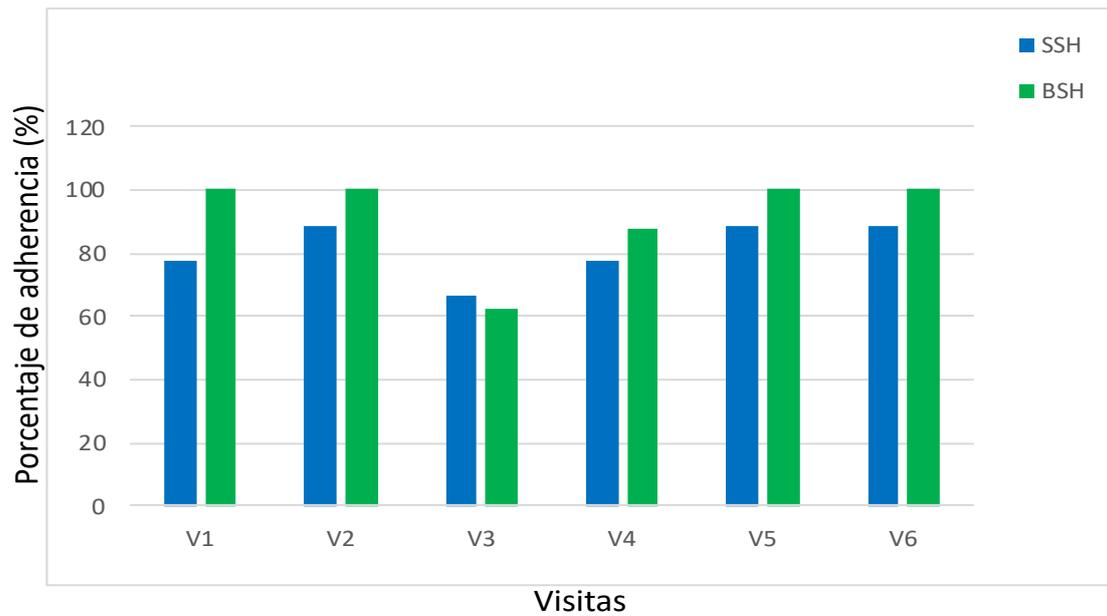


Figura 48. Representación de la adherencia durante el estudio, separados por rama de tratamiento.

Leyenda. Porcentaje de adherencia al tratamiento asignado, registrado en cada visita de seguimiento y dividido por grupos de tratamiento. SSH: rama suero salino hipertónico 7% nebulizado, BSH: rama bicarbonato 8,4% nebulizado, V1: control a los 2 meses, V2: control a los 4 meses, V3: control a los 6 meses, V4: control a los 8 meses, V5: control a los 10 meses, V6: control a los 12 meses.

11. DISCUSIÓN

La presente tesis doctoral describe los resultados de un ensayo clínico piloto prospectivo aleatorizado y controlado, que tiene como objetivos estudiar el esputo inducido como técnica no invasiva y segura para medición de pH del ASL en pacientes pediátricos con FQ y valorar el efecto del BSH nebulizado sobre el pH del ASL y la condición clínica de esta población, durante 1 año de tratamiento.

Se incluyeron 17 niños de entre 6 y 18 años (media 11.1 años) con diagnóstico confirmado de FQ. Las características clínicas y epidemiológicas, aunque ya se han analizado en el apartado resultados, a continuación, las definiremos y caracterizaremos de acuerdo al grupo de pacientes incluidos.

El 82% de los pacientes incluidos en el ensayo clínico eran portadores de mutaciones consideradas graves y el 76.5% eran insuficientes pancreáticos. Once tipos de variantes estuvieron presentes en nuestra población, de las cuales la más frecuente fue la Del508F, siendo estos resultados similares a los descritos en el registro español de FQ (117) en el que afirman que, a pesar de la gran variabilidad de variantes presentes en la población española, la Del508F sigue siendo la variante predominante.

La media de FEV1% en nuestra población fue de 96% lo que se considera una función pulmonar normal. Nuestros resultados coinciden con los estudios publicados por varios autores, entre ellos, Ranganathan et al. (51) en el que afirma que en edades tempranas la función pulmonar medida por FEV1% de los pacientes FQ suele estar conservada. Sin embargo, consideramos importante destacar que en la última década se han publicado diferentes artículos en los que indican que si la valoración de la función pulmonar se realiza mediante el índice de aclarado pulmonar (LCI), se podrían encontrar alteraciones incluso a edades tempranas de la vida, en pacientes con FEV1% normal (118).

En cuanto al tratamiento de base, al inicio del estudio el 47% de los pacientes tenían indicado SSH diario y el 41% SSH más dornasa alfa. Tanto en la revisión publicada por Terlizzi (119) en 2021, como en las recomendaciones actuales de la Sociedad Europea de FQ (120), se establecen las terapias con SSH y dornasa alfa como tratamientos mucolíticos recomendados en los pacientes mayores de 5 años con diagnóstico de FQ. Y, en el caso de la dornasa alfa, su recomendación se basa en que disminuye el riesgo de infecciones en las vías respiratorias que requieren la administración de antibióticos inyectables en pacientes FQ que tienen una capacidad vital forzada >40%. El 12% de pacientes no había iniciado el SSH ya que se trataba de pacientes con poca afectación

clínica y se optó por una actitud más conservadora respecto al inicio de terapias que implicaran invertir mas tiempo diario y que pudieran empeorar la percepción de la calidad de vida de dichos pacientes.

La adherencia a las terapias nebulizadas y a la fisioterapia respiratoria es un problema frecuente en los pacientes con FQ. En el estudio publicado por Davies en 2019, (121) el 60% (200/333) de los pacientes FQ identificaron a las terapias nebulizadas y a la fisioterapia respiratoria como los tratamientos más difíciles de seguir, bien sea, por el tiempo que debían invertir diariamente, como por el esfuerzo tanto físico como psicológico que esto implicaba, refiriendo peor adherencia los días que se encontraban mas cansados u ocupados. En nuestro estudio incluimos una valoración de la adherencia al tratamiento, punto clave en el manejo de estos pacientes.

La mitad de los pacientes (53%) requerían ICS diarios como terapia antiinflamatoria. La administración de ICS ha sido descrita por Peprah (122) en 2019 en donde afirma que su uso reduce el número de mastocitos a la vez que disminuye la producción de moco y por ende el número de posibles exacerbaciones/año. Sin embargo, los estudios publicados por Erdem (123) recomiendan ser selectivos en la escogencia de pacientes tributarios de ICS debido a su posible implicación sobre la inhibición del eje adrenal.

Solo el 18% de los pacientes tenían indicada azitromicina secuencial (10mg/kg/día vía oral, 3 veces por semana) como terapia inmunomoduladora. Si bien, los estudios publicados por Stick et al (124) recomiendan considerarla como tratamiento de rutina en pacientes FQ mayores de 6 años, consideramos que tal como indica Principi (125), antes de iniciar la azitromicina como tratamiento de base se deben valorar los riesgos y beneficios de su uso ya que podría interferir sobre las resistencias bacterianas y sobre la farmacocinética y dinámica de otros fármacos.

En lo que respecta a la colonización bacteriana, el 47% de los pacientes tenían el cultivo de esputo positivo a *S.aureus* al inicio del estudio, lo que resulta en una prevalencia superior de *S.aureus* en nuestra cohorte respecto a los datos descritos en el registro publicado por la CF Trust (24) en el que, aunque el *S.aureus* es el patógeno más frecuentemente identificado en los cultivos de esputo de pacientes FQ, su prevalencia está entorno al 30%. Ningún paciente incluido en el ensayo clínico estuvo colonizado por *P.aeruginosa* al inicio del estudio ya que este era un criterio de exclusión.

11.1 ESPUTO INDUCIDO: SEGURIDAD DE LA TÉCNICA Y EFICACIA PARA MEDICIÓN DE PH DEL ASL

Durante el año de seguimiento se realizaron 113 técnicas de EI para medir el pH del ASL en niños con FQ, siendo el primer estudio en el que se utiliza este método para valorar el pH del ASL y además, incluyendo 17 pacientes en edad pediátrica.

El EI ha demostrado ser una técnica válida para el estudio de marcadores inflamatorios, microbiológicos y de celularidad (91-94), incluso se ha demostrado superior porque el EI valora muestras de todos los segmentos pulmonares. La medición del pH del ASL en EI no ha sido estudiada hasta el momento. La posibilidad de analizar el pH del ASL utilizando una técnica no invasiva y segura, como lo es el EI, resulta atractivo.

En nuestro estudio demostramos que el EI es una técnica segura. De las 113 técnicas realizadas, no se registraron, en ningún caso, reacciones adversas como tos, desaturación, broncoespasmo o picor de garganta durante el procedimiento, tal como lo describen diferentes autores.

En el ensayo clínico cf-SpIT publicado en 2018 (126), se realizaron 200 EI en 124 niños FQ de entre 5-13 años, reportando una tasa de eventos adversos del 14%: 9% molestias inespecíficas, 3% broncoespasmo leve, 2% vómitos en el momento del aspirado orofaríngeo. Ningún evento adverso grave ni leve fue descrito durante el protocolo cf-SpIT. También, en el estudio publicado por Sagel (127) en niños de entre 6 – 12 años (11 sanos, 20 FQ) se reportaron efectos adversos clasificados como leves, que consistieron en caída significativa del FEV1% entorno al 6% (en algunos casos asintomáticos) en el grupo FQ respecto al grupo de sanos. Pensamos que, aunque el 6% de variación del FEV1% es leve, se podría haber presentado debido a que, a diferencia de nuestro estudio, en su protocolo no se incluyó la premedicación con broncodilatadores antes de iniciar la técnica de EI, lo que pudo facilitar la diferencia de FEV1% que encontraron estos autores.

A pesar de que tanto en nuestro estudio, como en los mencionados anteriormente, no se describieron reacciones adversas graves, consideramos prudente mencionar el protocolo PERCH publicado por DeLuca (128), en el que se estudió la seguridad del EI en niños

hospitalizados con neumonía severa y de las 4653 técnicas de EI desarrolladas en niños < 5 años, se reportaron 10 eventos adversos posiblemente relacionados con la técnica, de los cuales, 2 fueron éxitos a las 4 horas de haber finalizado el EI, aunque los autores los relacionaron con la alimentación por sonda nasogástrica. Si bien, el EI ha demostrado ser una técnica segura, y el protocolo PERCH (128) es uno de los pocos estudios donde se describen eventos adversos relacionados con el EI, creemos que se necesitan mas estudios de seguridad que permitan valorar su uso en población pediátrica menor de 6 años y en pacientes con patología pulmonar grave agudizada.

De las 113 técnicas de EI se obtuvo muestra en el 100% de los casos para cultivo de esputo. Debido a que nuestra población eran pacientes pediátricos FQ, en todos los casos, tras realizar el EI, independientemente de la cantidad de muestra recogida, se priorizó el análisis microbiológico, debido a la implicación que esto supone en el manejo clínico del paciente. Gibson y cols (129) realizaron una revisión de la literatura donde se obtuvieron datos de 500 niños entre 6 – 18 años (346 asmáticos, 31 FQ y 185 sanos) reportando una tasa de éxito entre 68-100%. Otra revisión publicada en Lancet en 2018 (130), reportó una tasa de éxito del 92.5% en niños FQ para recolección de muestras microbiológicas, y en el ensayo clínico cf-SpIT (130) se realizaron 200 EI en niños FQ de entre 5-13 años, reportando una tasa de éxito del 84%, también para microbiología.

En cuanto a eficacia del EI para la medición de pH del ASL, de las 113 técnicas de EI se obtuvieron 58 muestras válidas para medición de pH del ASL, lo que representa el 51%. La medición de pH del ASL mediante EI es muy exigente ya que para dar por válida la muestra para poder separar la parte gel de la sol del esputo es necesario que la muestra pese 100mg. Como ya hemos especificado anteriormente, no nos consta que existan estudios publicados donde se describa el uso del EI para obtención de muestra para pH del ASL. Además, de los 12 artículos publicados sobre pH del ASL, solo 3 incluyeron población pediátrica. McShane (131) incluyó 5 niños y midió el pH del ASL mediante fibrobroncoscopia directa con un lector de pH posicionado en la punta del broncoscopio, por lo que no requirió extracción de muestra pero si el uso de una técnica invasiva y que requirió sedación. Schultz (89) incluyó 37 niños y midió el pH del ASL mediante muestras de BAL reportando una tasa de éxito del 81% (30/37), siendo la eficacia de obtención de la muestra mayor a la nuestra pero requiriendo una técnica invasiva. Por último, Alaiwa (132) incluyó 7 niños y midió el pH del ASL mediante catéter nasal mobidium con electrodo interno de fotolorimetría por lo que tampoco requirió extraer

muestras, sin embargo, la disponibilidad de este equipo se reserva mayoritariamente para los ensayos clínicos y no para la práctica clínica habitual.

Al analizar las causas de la menor obtención de muestra de esputo suficiente para medición de pH del ASL, pensamos que pudo ser debido a: la robustez del protocolo en cuanto a que no medimos pH directo de la vía aérea sino que lo medimos del ASL obtenido por EI y esta técnica requiere un mínimo de 100mg de esputo para su procesado. A la robustez de nuestro protocolo en la selección de la muestra para medición de pH del ASL. Y por último, a que la mayoría de nuestros pacientes tenían un buen control de la enfermedad. En un estudio aun no publicado, realizado por la Airway Research Centre de Newcastle, Australia, sugieren que la mayor tasa de éxito en la obtención de muestra de esputo inducida va relacionada al peor estado del paciente respecto al control del asma. Nuestro estudio fue desarrollado en población pediátrica FQ con un valor medio de función pulmonar normal, lo que sugiere un buen control de la enfermedad y esto podría conllevar a una disminución de la expectoración y por ende disminuir las posibilidades de obtención de muestra suficiente para medición del pH de ASL.

Analizando nuestra población, podemos concluir que se obtuvo una mayor tasa de éxito (>3 muestras) en la obtención de EI suficiente para análisis de pH del ASL en: varones adolescentes con función pulmonar normal, mutaciones graves, IP asociada y una media de 2.6 exacerbaciones en el año previo.

11.2 PH DEL ASL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON FQ

El valor medio de pH del ASL en nuestro estudio obtenido por esputo inducido fue de 6.72. Al comparar nuestros valores con los descritos en población sana de ~ 7.1 publicados por Ahmad y cols (133) observamos un pH de ASL mas bajo en nuestra cohorte FQ de ~ - 0.4 puntos y estos resultados apoyarían la hipótesis de que los pacientes FQ al tener una alteración en la secreción de bicarbonato, tienen tendencia a tener un pH del ASL mas ácido que la población sana (43, 48).

Si analizamos los artículos publicados hasta la fecha que miden el pH del ASL, encontramos una gran variabilidad en cuanto a la complejidad en los tipos de muestras

utilizadas (humanos, animales, cultivos celulares) y técnicas de recogida (EBC, broncoscopia directa, BAL, esputo espontáneo, sondas nasales), lo que se traduce en valores de pH del ASL dispares que van desde 5.2 hasta 7.33, probablemente debido a que al ser técnicas y muestras diferentes, los valores obtenidos no son comparables entre sí.

Alaiwa midió el pH de ASL mediante técnica de cateter nasal mobidium con fotocolorimetria (132) en niños FQ con medias de 5.2, y McShane (131) obtuvo un valor similar de pH de ASL en niños y adultos FQ medido mediante sonda nasal antimonio, con medias de 5.6. Tanto Tate (86) como Ojjo (84) realizaron la medición del pH del ASL mediante EBC en adultos FQ, obteniendo medias de 5.7 en ambos casos. En cuanto a medición de pH de ASL en cultivos de células bronquiales de adultos FQ, Coakley (47), Simonin (134) y Garland (48) y describieron valores de pH del ASL de 7.4, 7.3 y 6.4, respectivamente. Respecto a los estudios sobre medición de pH de ASL en cultivos de células bronquiales de cerdos FQ realizados por Pezzulo (42) y Tang (135) describieron valores de pH del ASL de 6.94 y 7, respectivamente. Por su parte, Grandjean (88) y Souza (87) realizaron la medición de pH del ASL en esputo espontáneo de adultos FQ, obteniendo valores de 6.3 y 7.3, respectivamente.

Por último, en el estudio publicado por Schultz (89) se midió el valor del pH del ASL mediante BAL en niños FQ con resultado de 6.98, y McShane (131) obtuvo un valor similar de pH del ASL en niños FQ medido por broncoscopia directa, de 7.1. Si bien, actualmente el análisis del pH del ASL es un tema de estudio del cual no se han establecido guías que describan la técnica oro para su medición, creemos que tanto la broncoscopia directa como el BAL, serían probablemente las dos técnicas mas indicadas medición del pH de ASL en condiciones reales. En nuestro estudio, utilizamos el EI para valorar el pH del ASL, obteniendo resultados bastante similares a los descritos por Shultz (89) y McShane (131), y está bien establecido que el EI y el BAL son muestras similares (90-94) que representan el ASL. Por todo ello, consideramos que nuestros valores de pH del ASL obtenidos mediante técnica de EI son fiables y no requieren emplear técnicas complejas e invasivas como el BAL, ya que se ha demostrado que las muestras obtenidas son superponibles.

11.3 RELACIÓN DEL pH DEL ASL BASAL CON EL GRADIENTE CFTR Y LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Al analizar los valores de pH del ASL obtenidos mediante técnica de esputo inducido en nuestra cohorte de pacientes pediátricos con FQ, se obtuvo una correlación estadísticamente significativa entre un menor valor de pH del ASL y un mayor valor de test del sudor ($R = -0.683$, $p = 0.005$).

Esta correlación no había sido descrita anteriormente en la literatura, en contraste con la correlación de las secreciones pancreáticas y digestivas, en las que de siempre el bicarbonato ha sido un factor importante para la valoración y el diagnóstico de la sintomatología FQ del aparato gastrointestinal (66), por lo que con nuestro ensayo clínico queremos posicionar al pH del ASL como parámetro útil para valorar el gradiente de la CFTR, al igual que otras técnicas hasta ahora ampliamente descritas y utilizadas en la práctica clínica habitual como lo son el test del sudor (73), la diferencia de potencial nasal (76), la medida de corriente intestinal (78) y la evaporimetría (78).

Como ya hemos comentado, la CFTR es un canal de cloro y bicarbonato y su disfunción produce una alteración hidroelectrolítica en la membrana apical de la célula epitelial que se traduce en depleción hídrica con hiposecreción de cloro y bicarbonato, hiperabsorción de sodio y caída del pH del ASL (25,47,48), por lo que sería lógico pensar que a mayor disfunción de la CFTR mayor alteración hidroelectrolítica con el consecuente aumento del cloro en sudor a la vez que se produce una disminución del pH del ASL, igual que ocurre en el aparato gastrointestinal.

A pesar de haber observado correlación entre el valor del pH del ASL y el gradiente de CFTR, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el valor de pH del ASL con las diferentes mutaciones FQ presentes en nuestra cohorte ($p=0.101$) y esto probablemente ha sido debido a la amplia variedad de mutaciones observadas en nuestro estudio unido a una muestra de pacientes reducida, lo que limita la potencia del análisis estadístico.

En cuanto a la relación del pH del ASL con las características clínicas, no se observó correlación entre el valor de pH del ASL basal con el valor de función pulmonar basal medida por FEV1% ($r=-0.12$, $p=0.66$) y no se observó relación estadísticamente

significativa entre el valor de pH del ASL y el número de exacerbaciones pulmonares el año previo al estudio ($p=0.223$). Ciertos autores como Tang (135), Coakley (47) y McShane (131), entre otros, afirman que al tener un pH del ASL disminuido por la depleción en la secreción de bicarbonato, se alteran las características reológicas del moco haciéndose mas viscoso con la consecuente disminución del aclaramiento mucociliar y por ende caída de la función pulmonar. Sin embargo, en ninguno de estos estudios se mide la función pulmonar ni las exacerbaciones por lo que, consideramos que el pH del ASL ácido sin duda influye en la función pulmonar y en la estabilidad clínica del paciente, pero no es el único factor que interviene en dicho deterioro.

Tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre el valor de pH del ASL de los pacientes con y sin infección por *S.aureus* ($P=0.17$) y estos resultados difieren con lo descrito en la literatura por Simonin (134) o Pezzulo (42) en donde muestran que el crecimiento bacteriano en cultivos de células epiteliales bronquiales incrementa significativamente cuanto más bajo es el pH del ASL en muestras FQ versus sanas. Aunque nuestro estudio es clínico y los estudios de estos autores son ex vivos, pudiendo manipular el pH del medio.

Después de analizar estos resultados, consideramos que el valor individual del pH del ASL probablemente depende más del gradiente de la CFTR que de la condición clínica del paciente. Tal como lo describen Pezzullo (42) y Cogen (136) la CFTR contribuye a regular el pH del ASL, sin embargo, consideramos que la acidez del pH de ASL es un factor importante en los cambios reológicos del moco, pudiendo determinar el número de exacerbaciones o incluso la colonización bacteriana crónica en estos pacientes, si esto ocurre, aumentaría el daño pulmonar del paciente FQ y disminuiría la supervivencia del paciente, aunque no es el único factor que influye en la fisiopatología y en el pronóstico de los enfermos FQ.

11.4 SEGURIDAD DEL BICARBONATO NEBULIZADO

En primer lugar, destacar que nuestro estudio es el primer estudio publicado que valora el bicarbonato nebulizado en pacientes FQ. Después de discutir los resultados de la primera fase del estudio, pasaremos a analizar y a discutir los resultados del efecto del bicarbonato nebulizado en estos pacientes.

EN nuestro ensayo clínico, se incluyeron pacientes pediátricos FQ para el estudio del efecto del BSH y hasta la fecha, solo constan las publicaciones de Souza (87) desarrollado en adultos FQ y Alaiwa (132) desarrollado en cerdos FQ y adultos sanos.

Además, este es el primer ensayo clínico publicado en el que se confirma la seguridad y tolerancia del BSH nebulizado en población FQ pediátrica de entre 6 y 18 años. Durante el año de seguimiento, no se registraron efectos adversos graves en ningún paciente de la rama BSH y solo se registro en un paciente de los 8 incluidos en el grupo BSH un efecto adverso leve que consistió en picor de garganta y que desapareció sin requerir tratamiento específico y no conllevó a la suspensión de la nebulización.

Nuestros datos de seguridad se superponen con los resultados registrados en los estudios publicados, desde los 90 (118) sobre la seguridad de la nebulización de bicarbonato en pacientes intoxicados por cloro inhalado, donde se analizó el efecto de esta terapia en niño y adultos y no solo se observó que no había que no había efectos secundarios o que eran tan irrelevantes como picor de garganta leve autolimitado, sino un incremento de la función pulmonar medida por FEV1% en pacientes con broncoespasmo por efectos lesivos del cloro inhalado (115, 137, 138). Estos estudios de seguridad fueron los que estudiamos antes de realizar el protocolo del tratamiento con bicarbonato nebulizado en nuestros pacientes.

En el estudio tampoco se registraron cambios significativos entre el grupo BSH y SSH en los cuestionarios de control de tos de Leicester o en el cuestionario de calidad de vida CFQ-R, lo que se traduce en una tasa de seguridad similar entre ambas ramas de tratamiento. Estos datos de seguridad son similares al único estudio sobre bicarbonato nebulizado en pacientes FQ que consta hasta la fecha, publicado por Souza (87), en el que afirma que la nebulización de bicarbonato tanto al 4.2% como al 8.4% es segura y bien tolerada en pacientes FQ adultos. Aunque en el estudio de Souza (87) se incluyeron pacientes FQ, todos eran adultos excepto un niño incluido de 13 años.

11.5 EFECTO DEL BSH SOBRE EL PH DEL ASL Y LA CONDICIÓN CLÍNICA DE LA POBLACIÓN DEL ESTUDIO

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas del valor de pH del ASL basal respecto a los valores de pH del ASL a los 12 meses en ninguno de los pacientes de las dos ramas de tratamiento.

Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas del valor del pH del ASL obtenido en cada visita entre las 2 ramas de tratamiento.

Estos resultados creemos que pueden ser atribuibles en parte al bajo número de muestras ya que al ser un estudio piloto desarrollado en población pediátrica FQ solo se incluyeron 8 pacientes en el grupo BSH. A pesar de ello, en la Tabla 13 se pueden observar los valores de pH del ASL obtenidos en cada una de las visitas de seguimiento tanto en el grupo SSH como en el BSH, en donde se refleja la clara tendencia del grupo BSH a mantener un pH del ASL más elevado que el grupo SSH, sin que las diferencias entre ambos grupos sean estadísticamente significativa seguramente por falta de potencia estadística, o porque, debido a la fisiopatología de la FQ, las dosis de bicarbonato nebulizado deberían ser mas altas o frecuentes en estos pacientes para poder ver cambios en el pH del ASL. Nuestros resultados son similares a los publicados por Souza y cols. (87) en su estudio de seguridad de bicarbonato nebulizado en pacientes FQ donde realizan mediciones seriadas del pH de esputo posteriores a la nebulización con bicarbonato durante 10 semanas y observan que a pesar de que existe un incremento transitorio del pH de esputo éste desaparece al cabo de las 2 horas, pero que con el transcurso de las semanas de estudio se ve un efecto acumulativo en el incremento del pH basal, sin llegar a ser tampoco estadísticamente significativo. Posiblemente debido a que el bicarbonato nebulizado tiene un efecto buffer sobre las secreciones respiratorias pero este efecto podría ser transitorio, tal como concluyen en su estudio Alaiwa i cols. (132) en el que observaron que al nebulizar bicarbonato al 5% o 7% obtuvieron un aumento transitorio del pH del ASL que desapareció al cabo de 60 minutos aproximadamente y este efecto transitorio fue atribuido a la absorción transepitelial del bicarbonato y a un cambio rápido de HCO_3 a CO_2 y H_2O . En base a estos resultados, Alaiwa (132) propone estudiar otras posibles estrategias de tratamiento para la alcalinización del pH del ASL con un efecto más duradero y estable.

Respecto a la influencia del BSH sobre la condición clínica, en nuestro estudio observamos una clara tendencia al aumento del FEV1% del +5.65% en el grupo BSH durante el año de tratamiento. En cambio, los pacientes del grupo SSH mostraron una pérdida del -6.3% del valor basal de FEV1% respecto al valor de FEV1% al año de tratamiento. Nuestros resultados en cuanto a mejora del FEV1% en el grupo BSH son similares a los descritos por Souza (87) en su estudio de seguridad del BSH nebulizado en el que evidencian un incremento del FEV1% aunque no llega a alcanzar significancia estadística creen debido a la poca muestra y por ende falta de potencia estadística. Nuestros resultados nos abren una puerta para seguir investigando la alcalinización de las secreciones bronquiales como herramienta terapéutica que ayude a aumentar la función pulmonar de los pacientes FQ.

Aunque varios de los artículos que estudian la función pulmonar tras la terapia con SSH nebulizado obtienen un incremento aproximado del 10% del FEV1% en los pacientes FQ (112, 113) nuestros resultados no se correlacionan con los de la literatura, ya que los pacientes del grupo SSH perdieron -6.3% sobre el valor del FEV1% basal, en el año de tratamiento. Por todo ello creemos que añadir bicarbonato 8.4% al SSH nebulizado permitiría mejorar las características reológicas del moco con el consiguiente aumento del aclaramiento mucociliar y por ende incrementar el FEV1%.

Respecto a las exacerbaciones, al comparar el efecto del BSH nebulizado observamos una disminución estadísticamente significativa en el número de exacerbaciones durante el año de tratamiento con BSH respecto al año previo (p=0.01). En el grupo tratado con SSH no observamos una diferencia estadísticamente significativa en el número de exacerbaciones. Nuestros resultados concuerdan con los publicados en la revisión Cochrane del 2018 (111) donde concluyen que la nebulización con SSH disminuye la tasa de exacerbaciones sin ser estadísticamente significativa. Consideramos que la combinación de SSH con bicarbonato 8.4% nebulizado consigue una disminución significativa de las exacerbaciones pulmonares y un incremento del +5.16% del FEV1%, lo que se traduciría en un incremento del pronóstico de supervivencia en el seguimiento (139-141).

Además, al analizar la adherencia al tratamiento vimos que el bicarbonato no fue percibido por los pacientes como un incremento en la carga diaria de tratamientos ya que la formulación magistral diseñada para este estudio incluyó, además de bicarbonato 8.4%, SSH por lo que los pacientes solo realizaron 1 nebulización de la preparación cada 12 horas, al igual que el grupo control (SSH), y esto se confirmó en los resultados obtenidos por el dominio “tratamiento” del cuestionario de calidad de vida CFQ-R en el que no se observaron diferencias significativas entre grupos. El BSH nebulizado tiene otra ventaja añadida, además de su fácil formulación y es su evidente bajo coste ya que una ampolla de 10ml de bicarbonato 1M cuesta aproximadamente €0.5 (142). Por tanto consideramos fundamental trabajar en terapias como el BSH nebulizado que además de ser segura y eficaz en cuanto a la mejora de la función pulmonar, no supone una carga importante en el gasto sanitario referido a los pacientes FQ.

En cuanto a las infecciones por *P.aeruginosa*, durante el año de tratamiento el grupo BSH tuvo un 8.9% de cultivos positivos (5 positivos/56 cultivos) a *P.aeruginosa* mientras que el grupo SSH tuvo un 4.8% de cultivos positivos (3 positivos / 63 cultivos) a *P.aeruginosa*, sin ser estas diferencias estadísticamente significativas ($p=0.23$). Además, se objetivó un menor tiempo libre de pseudomonas desde el inicio del estudio en el grupo BSH (2 meses) comparado con el grupo SSH (4 meses). Nuestros resultados concuerdan con los descritos en 2020 por Jaikumpun y cols. (143) en donde demuestran que añadir bicarbonato en muestras artificiales de cultivo de esputo de pacientes FQ, si bien provoca una inhibición del crecimiento bacteriano y formación del biofilm tanto de *S.aureus* como de *P. aeruginosa*, este efecto resulta ser transitorio y es catalogado de bacteriostático y no bactericida, lo que podría explicar que en nuestra cohorte tratada con BSH, a pesar de no haberse objetivado mejoría microbiológica, esto no se tradujo en empeoramiento clínico, por lo que las bacterias podrían persistir pero su grado de patogenicidad estaría disminuido y por ende el tener un cultivo positivo a *P.aeruginosa* en el grupo BSH no se tradujo en un empeoramiento clínico medido por aumento de exacerbaciones, caída del FEV1% o empeoramiento de la calidad de vida.

Respecto a las infecciones por *S. aureus*, en nuestro ensayo clínico tampoco se encontraron diferencias entre grupos ($p>0,05$) en cuanto a la colonización por *S.aureus* a

lo largo del estudio, así pues, el grupo BSH presento un 37.5% (3/8) de cultivos positivos en V0 y un 16.7% (1/6) al final del estudio (V6) y el grupo SSH presento un 55,5% (5/9) de cultivos positivos en V0 y un 42.9% (3/7) de cultivos positivos al final del estudio (V6), sin haber diferencias entre grupos ($p=0.63$). Sin embargo, al comparar el número total de cultivos positivos a *S.aureus* entre el grupo BSH (11, 26%) y el grupo SSH (26, 50%) durante todo el año de tratamiento se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0,024$) a favor de un mayor número de cultivos positivos a *S.aureus* en el grupo SSH respecto al grupo BSH. Nuestros resultados son similares a los descritos por Espósito (144) en los que afirma que el *S.aureus* es el germen más comúnmente aislado en los cultivos de esputo de pacientes FQ jóvenes y que está considerado uno de los principales causantes de las infecciones pulmonares recurrentes y del deterioro progresivo de la función pulmonar, sin embargo, el verdadero papel que desenvuelve este patógeno en la población FQ es aún desconocido ya que se cree que muchos factores influyen en su colonización (144). En la FQ, el aclaramiento mucociliar se ve alterado debido en parte a la deshidratación del moco, lo que favorece la adherencia bacteriana. Además, se cree que el *S.aureus* altera la barrera epitelial a través de la producción de Hla, una toxina que induce la formación de poros en las células epiteliales. La destrucción de estas células puede dar lugar a la inhibición de la respuesta inmunitaria del huésped al reducir la producción de citoquinas en las células epiteliales, favoreciendo así la persistencia bacteriana. Además, concuerda con lo descrito por Pezzulo (42) en 2013 donde publica un artículo que tiene como objetivo analizar los efectos del bicarbonato nebulizado en la vía aérea de los cerdos afectados de FQ colonizados por *S.aureus* y concluye que la actividad bactericida era pH dependiente, ya que a medida que se incrementaba el pH disminuían las UFC de *S.aureus*. En nuestro estudio, tal como se objetiva en la ilustración 43 se observó una clara tendencia a tener el pH del ASL más bajo si el cultivo de esputo era positivo a *S.aureus* respecto a cultivo de esputo negativo y estos resultados son consistentes con los artículos publicados por Culp (38), Borowitz (113) y Garnett (114) en los que refieren que el pH ácido se debe a un déficit en la secreción de HCO_3^- que conlleva una agregación persistente de los gránulos de mucina produciendo un moco espeso que facilita la adherencia y el sobrecrecimiento bacteriano, además de desnaturalizar las defensas pH-dependientes propias del moco de la vía aérea. Esto se vería reflejado en el incremento del número de cultivos positivos a *S.aureus* en el grupo SSH en el que el pH del ASL no presenta variaciones por el tratamiento, en cambio y en la disminución del cultivos positivos a *S.aureus* en el grupo BSH en el que

el pH del ASL incrementa y por tanto mejoran las condiciones reológicas del moco y por consiguiente el aclaramiento mucociliar, que se traduce en mejor función pulmonar y mayor estabilidad clínica en cuanto a exacerbaciones, datos que se han podido confirmar en nuestro ensayo.

Por último, respecto a la adherencia, el grupo BSH reportó una adherencia media al tratamiento durante el estudio de 91.5%. Aunque probablemente estos resultados sean mejores de los esperados en vida real, lo que nos viene a decir es que el BSH nebulizado tiene una excelente aceptación en el paciente pediátrico FQ y que es una terapia que no implica un aumento en la carga diaria de tratamiento reportada, factor fundamental a la hora de valorar la adherencia a los tratamientos implementados en FQ.

12. CONCLUSIONES

- ✓ El esputo inducido parece ser una técnica segura y bien tolerada en población pediátrica de 6 a 18 años con Fibrosis Quística.
- ✓ El esputo inducido es una técnica con un 100% de éxito para obtención de muestras para microbiología y de un 51.3% para medición de pH del ASL en pacientes pediátricos con FQ.
- ✓ El pH del ASL de los pacientes pediátricos con FQ se correlacionó con el defecto de la conductancia transmembrana medida por test del sudor.
- ✓ EL pH del ASL no se correlacionó con la gravedad clínica del paciente.
- ✓ La nebulización con bicarbonato al 8.4% añadido al suero salino hipertónico 7% es una terapia segura en población pediátrica FQ.
- ✓ La adición de una solución de bicarbonato nebulizado al 8.4% más suero salino hipertónico al 7%, contribuye a disminuir significativamente el número de exacerbaciones por año, y aumenta un +5,16% la función pulmonar medida por FEV1%.
- ✓ El añadir bicarbonato 8.4% a la solución salina hipertónica 7% nebulizada demostró aportar mejoras estadísticamente significativas en cuanto al crecimiento bacteriano por *S. aureus* en la vía aérea de los pacientes FQ pediátricos.
- ✓ La nebulización con bicarbonato nebulizado al 8.4% obtuvo una adherencia del 91%, por lo que confirma la excelente aceptación por parte de los pacientes pediátricos FQ.
- ✓ Nuestro estudio apoya la hipótesis de que el esputo inducido es un método seguro y eficaz para la medición del valor de pH del ASL en pacientes pediátricos con FQ y que el bicarbonato 8.4% muestra eficacia clínica en pacientes pediátricos FQ.
- ✓ Con nuestro estudio no pudimos demostrar la hipótesis de que el bicarbonato nebulizado 8.4% aumento el valor del pH del ASL, por lo que mas estudios se deben desarrollar al respecto.

13. LIMITACIONES

La limitación más importante de este estudio es la N pequeña, debido a que la población incluida es FQ y es una enfermedad genética minoritaria cuya incidencia en Cataluña es de 1/6000 recién nacidos vivos. Además, es un estudio piloto para estudiar la eficacia del uso de la técnica de EI para medición de pH del ASL.

Este estudio ha coincidido en el tiempo con los ensayos de las terapias moduladoras de la CFTR, por lo que desde el punto de vista ético los pacientes al no poder formar parte de más de un ensayo clínico, debido a la importancia de estas terapias, se priorizó la inclusión de dichos pacientes en esos ensayos.

Otra de las limitaciones es la técnica para obtener esputo inducido en población pediátrica, aunque se trate de una técnica no invasiva y reproducible, es compleja en población pediátrica ya que su éxito en la obtención demuestra suficiente va a estar relacionado en parte por la estabilidad clínica del paciente y por la colaboración del mismo.

Por último, al no tener grupo control no FQ, no hemos podido demostrar diferencias en cuanto al valor de pH del ASL de los pacientes FQ versus población sana, sin embargo, esto no formaba parte de los objetivos de nuestro estudio.

14. APLICACIONES CLÍNICAS

El valor del pH del ASL en pacientes FQ pediátricos demostró tener relación directa con la función de la CFTR, ya que a menor pH del ASL mayor fue el valor del test del sudor. Estos resultados sugieren que la medición del pH del ASL a través del esputo inducido, la cual es una técnica segura y reproducible, podría valorarse como herramienta útil para el seguimiento de los pacientes FQ, sobretodo aquellos tratados con moduladores de la CFTR, aunque más estudios se requieren al respecto.

La nebulización con bicarbonato nebulizado al 8.4% añadido al SSH7% ha demostrado ser una terapia segura, que no implica invertir mayor cantidad de tiempo en la dinámica diaria del paciente FQ, y que además aporta beneficios clínicos significativos, como lo son la disminución de las exacerbaciones y el incremento en la función pulmonar medida por FEV1%.

15. LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN FUTURAS

El estudio de pH del ASL en pacientes pediátricos con fibrosis quística, obtenido mediante técnica de esputo inducido, abre una puerta muy importante para el análisis de parámetros inflamatorios de aparición temprana y como posible método tanto de diagnóstico de FQ debido a su relación con la alteración del gradiente de CFTR, como de monitorización clínica.

Analizar el efecto del bicarbonato nebulizado sobre los pacientes con fibrosis quística nos ayudará a entender los mecanismos fisiopatológicos de la FQ en cuanto a características reológicas del moco y su implicación en el deterioro pulmonar.

También, sería interesante analizar el impacto que el tratamiento con bicarbonato nebulizado podría tener sobre la calidad de vida de los pacientes FQ y el aporte coste – que ofece esta terapia a dicha población.

16. BIBLIOGRAFÍA

1. Andersen dh. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: a clinical and pathologic study. *Am j dis child* [internet]. 1938 Aug 1;56(2):344–99. Available from: <https://doi.org/10.1001/archpedi.1938.01980140114013>
2. R B. On the history of cystic fibrosis. *Acta Univ Carol Med* [Internet]. 1990;36(1–4):13–5. Available from: [pmid: 2130674](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2130674/)
3. Navarro S. Recopilación histórica de la fibrosis quística. *Gastroenterol Hepatol*. 2016;39(1):36–42.
4. Farber S. PANcreatic function and disease in early life. I. Pancreatic enzyme activity and the celiac syndrome. *J Clin Invest*. 1943;22(6):827–38.
5. RE GLC. A test for concentration of electrolytes in sweat in cystic fibrosis of pancreas utilizing pilocarpina by iontophoresis. *Pediatrics*. 1959;23:545–9.
6. Quinton PM. Chloride impermeability in cystic fibrosis. *Nature* [Internet]. 1983;301(5899):421–2. Available from: <https://doi.org/10.1038/301421a0>
7. Crossle J, Elliot RB, Smith P. DRIED-BLOOD SPOT SCREENING FOR CYSTIC FIBROSIS IN THE NEWBORN. *Lancet* [Internet]. 1979;313(8114):472–4. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673679908250>
8. Crozier DN. Cystic Fibrosis: A Not-So-Fatal Disease. *Pediatr Clin North Am* [Internet]. 1974;21(4):935–50. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0031395516330693>
9. LC Tsui et al. Cystic fibrosis locus defined by a genetically linked polymorphic DNA marker. *Science* (80-). 1985;230(4729):1054–7.
10. JM Rommens et al. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science* (80-). 1989;245(4922):1059–65.
11. DP Rich et al. Expression of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator corrects defective chloride channel regulation in cystic fibrosis airway epithelial cells. *Nature*. 1990;347(6291):358–63.
12. Fuchs HJ, Borowitz DS, Christiansen DH, Morris EM, Nash ML, Ramsey BW, Rosenstein BJ, Smith AL WM. Effect of aerosolized recombinant human DNase on

exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. The Pulmozyme Study Group. *N Engl J Med*. 1994;331(10):637–42.

13. Elkins MR, Robinson M, Rose BR, Harbour C, Moriarty CP, Marks GB, et al. A Controlled Trial of Long-Term Inhaled Hypertonic Saline in Patients with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 Jan 19;354(3):229–40. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043900>

14. Penketh A, Higenbottam T, Hakim M, Wallwork J. Heart and lung transplantation in patients with end stage lung disease. *Br Med J (Clin Res Ed)* [Internet]. 1987 Aug 1;295(6593):311–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3115428>

15. M H Yacoub et al. Heart-lung transplantation for cystic fibrosis and subsequent domino heart transplantation. *J Heart Transplant*. 1990;9(5):459–66.

16. Bell SC, Mall MA, Gutierrez H, Macek M, Madge S, Davies JC, et al. The Lancet Respiratory Medicine Commission on the Future of Care of Cystic Fibrosis. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020;8(1):65. Available from: [/pmc/articles/PMC8862661/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8862661/) [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8862661/](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8862661/?report=abstract%0Ahttps://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8862661/)

17. Cutting GR. Cystic fibrosis genetics: From molecular understanding to clinical application. *Nat Rev Genet*. 2015;16(1):45–56.

18. Orozco L, Chávez M, Saldaña Y, Velazquez R, Carnevale A, González-del Ángel A, et al. Fibrosis quística: La frontera del conocimiento molecular y sus aplicaciones clínicas. *Rev Investig Clin*. 2006;58(2):139–52.

19. Klimova B, Kuca K, Maresova MN and P. Cystic Fibrosis Revisited – a Review Study [Internet]. Vol. 13, *Medicinal Chemistry*. 2017. p. 102–9. Available from: <http://www.eurekaselect.com/node/143122/article>

20. Farrell PM. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. *J Cyst Fibros*. 2008;7(5):450–3.

21. Ratjen F, Bell SC, Rowe SM, Goss CH, Quittner AL, Bush A. Cystic fibrosis. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2015;1(1):15010. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.10>

22. Asociación Catalana de Fibrosis Quística. Fibrosis Quística [Internet]. 2015. Available from: <http://fibrosiquistica.org/ca/pagina/que-es-la-fq/#es-frequent>
23. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2021 Annual data report. 2022; Available from: <https://www.idtheftcenter.org/post/identity-theft-resource-center-2021-annual-data-breach-report-sets-new-record-for-number-of-compromises/>
24. Cystic Fibrosis Trust. UK Cystic Fibrosis Registry Annual data report 2020. Registry. 2021;(July).
25. Cutting GR. Cystic fibrosis genetics: from molecular understanding to clinical application. *Nat Rev Genet* [Internet]. 2014/11/18. 2015 Jan;16(1):45–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25404111>
26. Cebrian Pinar M. Fibrosis quística comparativa de tres cuestionarios de calidad de vida. 2015;1–205. Available from: <http://ow.ly/TggU30bI2pJ>
27. Bareil C, Bergougnoux A. CFTR gene variants, epidemiology and molecular pathology. *Arch Pédiatrie* [Internet]. 2020;27:eS8–12. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0929693X20300440>
28. De Boeck K, Amaral MD. Progress in therapies for cystic fibrosis. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2016 Aug 1;4(8):662–74. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)00023-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)00023-0)
29. Marson FAL, Bertuzzo CS, Ribeiro JD. Classification of CFTR mutation classes. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2016 Aug 1;4(8):e37–8. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30188-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30188-6)
30. Fanen P, Wohlhuter-Haddad A, Hinzpeter A. Genetics of cystic fibrosis: CFTR mutation classifications toward genotype-based CF therapies. *Int J Biochem Cell Biol* [Internet]. 2014;52:94–102. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1357272514000764>
31. Whitsett JA. Airway epithelial differentiation and mucociliary clearance. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15:S143–8.

32. Olm MAK, Caldini EG, Mauad T. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia. *J Bras Pneumol* [Internet]. 2015;41(3):251–63. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26176524>
33. Jain R, Javidan-Nejad C, Alexander-Brett J, Horani A, Cabellon MC, Walter MJ, et al. Sensory functions of motile cilia and implication for bronchiectasis. *Front Biosci (Schol Ed)* [Internet]. 2012 Jan 1;4:1088–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22202111>
34. Tilley AE, Walters MS, Shaykhiev R, Crystal RG. Cilia dysfunction in lung disease. *Annu Rev Physiol* [Internet]. 2014/10/29. 2015;77:379–406. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25386990>
35. Bonser LR, Erle DJ. Airway Mucus and Asthma: The Role of MUC5AC and MUC5B. *J Clin Med* [Internet]. 2017 Nov 29;6(12):112. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29186064>
36. Ostedgaard LS, Moninger TO, McMenimen JD, Sawin NM, Parker CP, Thornell IM, et al. Gel-forming mucins form distinct morphologic structures in airways. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2017/06/12. 2017 Jun 27;114(26):6842–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28607090>
37. Atanasova KR, Reznikov LR. Strategies for measuring airway mucus and mucins. *Respir Res* [Internet]. 2019;20(1):261. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12931-019-1239-z>
38. Culp DJ, Robinson B, Cash MN, Bhattacharyya I, Stewart C, Cuadra-Saenz G. Salivary mucin 19 glycoproteins: innate immune functions in *Streptococcus mutans*-induced caries in mice and evidence for expression in human saliva. *J Biol Chem* [Internet]. 2014/12/15. 2015 Jan 30;290(5):2993–3008. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25512380>
39. Fan H, Bobek LA. Regulation of Human MUC7 Mucin Gene Expression by Cigarette Smoke Extract or Cigarette Smoke and *Pseudomonas aeruginosa* Lipopolysaccharide in Human Airway Epithelial Cells and in MUC7 Transgenic Mice. *Open Respir Med J* [Internet]. 2010 Jul 14;4:63–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20802811>

40. Ma J, Rubin BK, Voynow JA. Mucins, Mucus, and Goblet Cells. *Chest* [Internet]. 2018 Jul 1;154(1):169–76. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.11.008>
41. Vankeerberghen A, Cuppens H, Cassiman JJ. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator: An intriguing protein with pleiotropic functions. *J Cyst Fibros*. 2002;1(1):13–29.
42. Pezzulo AA, Tang XX, Hoegger MJ, Alaiwa MHA, Ramachandran S, Moninger TO, et al. NIH Public Access. *Nature*. 2013;487(7405):109–13.
43. Farinha CM, Canato S. From the endoplasmic reticulum to the plasma membrane: mechanisms of CFTR folding and trafficking. *Cell Mol Life Sci* [Internet]. 2017;74(1):39–55. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00018-016-2387-7>
44. Hwang T-C, Kirk KL. The CFTR ion channel: gating, regulation, and anion permeation. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. 2013 Jan 1;3(1):a009498–a009498. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23284076>
45. Choi et al. 2005. NIH Public Access. *Nature*. 2001;410(6824):94–7.
46. Ji H-L, Chalfant ML, Jovov B, Lockhart JP, Parker SB, Fuller CM, et al. The Cytosolic Termini of the β - and γ -ENaC Subunits Are Involved in the Functional Interactions between Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator and Epithelial Sodium Channel *. *J Biol Chem* [Internet]. 2000 Sep 8;275(36):27947–56. Available from: <https://doi.org/10.1074/jbc.M002848200>
47. Coakley RD, Grubb BR, Paradiso AM, Gatzky JT, Johnson LG, Kreda SM, et al. Abnormal surface liquid pH regulation by cultured cystic fibrosis bronchial epithelium. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(26):16083–8.
48. Garland AL, Walton WG, Coakley RD, Tan CD, Gilmore RC, Hobbs CA, et al. Molecular basis for pH-dependent mucosal dehydration in cystic fibrosis airways. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(40):15973–8.
49. Muraglia KA, Chorghade RS, Kim BR, Tang XX, Shah VS, Grillo AS, et al. Small-molecule ion channels increase host defences in cystic fibrosis airway epithelia. *Nature* [Internet]. 2019/03/13. 2019 Mar;567(7748):405–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30867598>

50. Kettle AJ, Turner R, Gangell CL, Harwood DT, Khalilova IS, Chapman AL, et al. Oxidation contributes to low glutathione in the airways of children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* [Internet]. 2014 Jul 1;44(1):122 LP – 129. Available from: <http://erj.ersjournals.com/content/44/1/122.abstract>
51. Ranganathan SC, Hall GL, Sly PD, Stick SM, Douglas TA, (AREST-CF) AREST for CF. Early Lung Disease in Infants and Preschool Children with Cystic Fibrosis. What Have We Learned and What Should We Do about It? *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2017 Jun 15;195(12):1567–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27911585>
52. Davis H. Cystic Fibrosis Foundation. *Encycl Spec Educ*. 2019;
53. Emerson J, Rosenfeld M, McNamara S, Ramsey B, Gibson RL. Pseudomonas aeruginosa and other predictors of mortality and morbidity in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 2002 Aug 1;34(2):91–100. Available from: <https://doi.org/10.1002/ppul.10127>
54. Wainwright CE, Vidmar S, Armstrong DS, Byrnes CA, Carlin JB, Cheney J, et al. Effect of Bronchoalveolar Lavage–Directed Therapy on Pseudomonas aeruginosa Infection and Structural Lung Injury in Children With Cystic Fibrosis: A Randomized Trial. *JAMA* [Internet]. 2011 Jul 13;306(2):163–71. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2011.954>
55. Saji A, Khalid A, Anderson A-K, Balfour-Lynn I. Clinical Guidelines: Care of Children with Cystic Fibrosis. *R Brompt Hosp* [Internet]. 2017; Available from: www.rbht.nhs.uk/childrencf
56. Janahi IA, Rehman A, Al-Naimi AR. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with cystic fibrosis. *Ann Thorac Med* [Internet]. 2017;12(2):74–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28469716>
57. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, et al. European cystic fibrosis society standards of care: Best practice guidelines. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2014;13(S1):S23–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2014.03.010>

58. Kioumis IP, Zarogoulidis K, Huang H, Li Q, Dryllis G, Pitsiou G, et al. Pneumothorax in cystic fibrosis. *J Thorac Dis* [Internet]. 2014 Oct;6(Suppl 4):S480–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25337406>
59. Paez Á, Zamar E, Risso S, Casiraghi M, Fiameni A, Evangelista N. Tratado de Fibrosis Quística [Internet]. Vol. 89, Prensa Medica Argentina. 2012. 1–554 p. Available from: <https://www.aeped.es/documentos/tratado-fibrosis-quistica>
60. Cohen JR, Schall JI, Ittenbach RF, Zemel BS, Stallings VA. Fecal Elastase: Pancreatic Status Verification and Influence on Nutritional Status in Children with Cystic Fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2005;40(4). Available from: https://journals.lww.com/jpgn/Fulltext/2005/04000/Fecal_Elastase__Pancreatic_Status_Verification_and.8.aspx
61. Ooi CY, Durie PR. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene mutations in pancreatitis. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2012 Sep 1;11(5):355–62. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2012.05.001>
62. Granados A, Chan CL, Ode KL, Moheet A, Moran A, Holl R. Cystic fibrosis related diabetes: Pathophysiology, screening and diagnosis. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2019 Oct 1;18:S3–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.08.016>
63. Waldhausen JHT, Richards M. Meconium Ileus. *Clin Colon Rectal Surg* [Internet]. 2018/02/25. 2018 Mar;31(2):121–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29487495>
64. Colombo C, Ellemunter H, Houwen R, Munck A, Taylor C, Wilschanski M. Guidelines for the diagnosis and management of distal intestinal obstruction syndrome in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*. 2011;10(SUPPL. 2):24–8.
65. El-Chammas KI, Rumman N, Goh VL, Quintero D, Goday PS. Rectal Prolapse and Cystic Fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* [Internet]. 2015;60(1). Available from: https://journals.lww.com/jpgn/Fulltext/2015/01000/Rectal_Prolapse_and_Cystic_Fibrosis.23.aspx
66. Bustamante AE, Bustamante AE, Rodríguez-Garza CY, Rodríguez-Garza CY, Mascareñas-Martínez L, Mascareñas-Martínez L, et al. Ileocolonic intussusception in an adolescent patient with cystic fibrosis. *Arch Argent Pediatr*. 2020;118(3):E338–41.

67. Kamal N, Surana P, Koh C. Liver disease in patients with cystic fibrosis. *Curr Opin Gastroenterol* [Internet]. 2018 May;34(3):146–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29438119>
68. Sergeev V, Chou FY, Lam GY, Hamilton CM, Wilcox PG, Quon BS. The Extrapulmonary Effects of Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Modulators in Cystic Fibrosis. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17(2):147-54.
69. de Vrankrijker AM, Wolfs TF, van der Ent CK. Challenging and emerging pathogens in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev*. 2010;11(4):246-54.
70. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, Durie PR, Legrys VA, Massie J, Parad RB, Rock MJ, Campbell PW 3rd; Cystic Fibrosis Foundation. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr*. 2008 Aug;153(2):S4-S14. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.05.005. PMID: 18639722; PMCID: PMC2810958.
71. Castellani C, Cuppens H, Macek Jr M, Cassiman JJ, Kerem E, Durie P, et al. Consensus on the use and interpretation of cystic fibrosis mutation analysis in clinical practice. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2008 May;7(3):179–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18456578>
72. Bianchimani C, Dolce D, Centrone C, Campana S, Ravenni N, Orioli T, et al. Impact of Pancreatitis-Associated Protein on Newborn Screening Outcomes and Detection of CFTR-Related Metabolic Syndrome (CRMS)/Cystic Fibrosis Screen Positive, Inconclusive Diagnosis (CFSPID): A Monocentric Prospective Pilot Experience. *Int J Neonatal Screen*. 2022;8(3).
73. Pagaduan J V, Ali M, Dowlin M, Suo L, Ward T, Ruiz F, et al. Revisiting sweat chloride test results based on recent guidelines for diagnosis of cystic fibrosis. *Pract Lab Med* [Internet]. 2018 Mar 3;10:34–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29326970>
74. Benítez Maestre AM. Test del sudor. *An Pediatr Contin*. 2013;11(5):291–4.
75. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N, et al. Diagnosis of Cystic Fibrosis: Consensus Guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation.

J Pediatr [Internet]. 2017 Feb 1;181:S4-S15.e1. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2016.09.064>

76. Domingo-Ribas C, Bosque-García M. Prueba de la diferencia de potencial nasal para el diagnóstico de la fibrosis quística. Arch Bronconeumol. 2006;42(1):33–8.

77. AU - Solomon GM, AU - Bronsveld I, AU - Hayes K, AU - Wilschanski M, AU - Melotti P, AU - Rowe SM, et al. Standardized Measurement of Nasal Membrane Transepithelial Potential Difference (NPD). JoVE [Internet]. 2018;(139):e57006. Available from: <https://www.jove.com/t/57006>

78. Vi S, Respiratorias E, Fq CDDE, Diagnóstico PDE, Por D, Neonatal C. Epidemiología y diagnóstico . Cribado. 2020;

79. Bienvenu T, Lopez M, Girodon E. Molecular Diagnosis and Genetic Counseling of Cystic Fibrosis and Related Disorders: New Challenges. Genes (Basel) [Internet]. 2020 Jun 4;11(6):619. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32512765>

80. Bergougnoux A, Jouannic J-M, Verneau F, Bienvenu T, Gaïch N, Raynal C, et al. Isolated Nonvisualization of the Fetal Gallbladder Should Be Considered for the Prenatal Diagnosis of Cystic Fibrosis. Fetal Diagn Ther [Internet]. 2019;45(5):312–6. Available from: <https://www.karger.com/DOI/10.1159/000489120>

81. Wier HA, Kuhn RJ. Pancreatic enzyme supplementation. Curr Opin Pediatr [Internet]. 2011;23(5). Available from: https://journals.lww.com/co-pediatrics/Fulltext/2011/10000/Pancreatic_enzyme_supplementation.9.aspx

82. Kalnins D, Wilschanski M. Maintenance of nutritional status in patients with cystic fibrosis: new and emerging therapies. Drug Des Devel Ther [Internet]. 2012/06/20. 2012;6:151–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22787388>

83. Trapnell BC, Maguiness K, Graff GR, Boyd D, Beckmann K, Caras S. Efficacy and safety of Creon® 24,000 in subjects with exocrine pancreatic insufficiency due to cystic fibrosis. J Cyst Fibros [Internet]. 2009 Dec 1;8(6):370–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2009.08.008>

84. Wooldridge JL, Heubi JE, Amaro-Galvez R, Boas SR, Blake K V, Nasr SZ, et al. EUR-1008 pancreatic enzyme replacement is safe and effective in patients with cystic

fibrosis and pancreatic insufficiency. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2009 Dec 1;8(6):405–17. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2009.07.006>

85. Ojoo JC, Mulrennan SA, Kastelik JA, Morice AH, Redington AE. Exhaled breath condensate pH and exhaled nitric oxide in allergic asthma and in cystic fibrosis. *Thorax*. 2005;60(1):22–6.

86. Tate S, MacGregor G, Davis M, Innes JA, Greening AP. Airways in cystic fibrosis are acidified: Detection by exhaled breath condensate. *Thorax*. 2002;57(11):926–9.

87. Gomez CCS, Parazzi PLF, Clinckspoor KJ, Mauch RM, Pessine FBT, Levy CE, et al. Safety, Tolerability, and Effects of Sodium Bicarbonate Inhalation in Cystic Fibrosis. *Clin Drug Investig* [Internet]. 2020;40(2):105–17. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40261-019-00861-x>

88. Simon Grandjean Lapierre, Michael Phelippeau et al. Cystic fibrosis respiratory tract salt concentration. 2017;(November 2014):1–4.

89. Schultz A, Puvvadi R, Borisov SM, Shaw NC, Klimant I, Berry LJ, et al. Airway surface liquid pH is not acidic in children with cystic fibrosis. *Nat Commun*. 2017;8(1).

90. Casan P; Burgos F. Manual de procedimientos SEPAR (37 edic). 37th, capitulo. Manual Separ De Procedimientos. 2015. 7–24 p.

91. Radhakrishnan D, Yamashita C, Gillio-Meina C, Fraser DD. Translational research in pediatrics III: Bronchoalveolar lavage. *Pediatrics*. 2014;134(1):135–54.

92. Belda J, Giner J, Casan P, Sanchis J. El esputo inducido en el asma: estudio de validez y repetibilidad. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 1997;33(7):325–30. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300289615305792>

93. Silkoff PE, Trudeau JB, Gibbs R, Wenzel S. The relationship of induced-sputum inflammatory cells to BAL and biopsy. *Chest*. 2003 Mar;123(3 Suppl):371S-2S. PMID: 12628984.

94. Kim CK, Koh YY, Callaway Z. The validity of induced sputum and bronchoalveolar lavage in childhood asthma. *J Asthma*. 2009 Mar;46(2):105-12. doi: 10.1080/02770900802604111. PMID: 19253112.

95. Cheng K, Ashby D, Smyth R. Oral steroids for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*.2000(2):Cd000407.
96. Balfour-Lynn IM, Lees B, Hall P, Phillips G, Khan M, Flather M, et al. Multicenter randomizedcontrolled trial of withdrawal of inhaled corticosteroids in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*.2006;173(12):1356-62.
97. Konstan MW, Byard PJ, Hoppel CL, Davis PB. Effect of high-dose ibuprofen in patients withcystic fibrosis. *N Engl J Med*. 1995;332(13):848-54.
98. Saiman L, Marshall BC, Mayer-Hamblett N, Burns JL, Quittner AL, Cibene DA, et al.Azithromycin in patients with cystic fibrosis chronically infected with *Pseudomonas aeruginosa*: arandomized controlled trial. *Jama*. 2003;290(13):1749-56.
99. Yadav K, Singh M, Angurana SK, Attri SV, Sharma G, Tajeja M, et al. Evaluation ofmicronutrient profile of North Indian children with cystic fibrosis: a case-control study. *Pediatr Res*.2014;75(6):762-6.
100. Liou TG, Adler FR, Cox DR, Cahill BC. Lung Transplantation and Survival in Children withCystic Fibrosis. *N Engl J Med*. 2008;359(5).
101. Cantin AM, Hartl D, Konstan MW, Chmiel JF. Inflammation in cystic fibrosis lung disease: Pathogenesis and therapy. *J Cyst Fibros [Internet]*. 2015 Jul;14(4):419–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25814049>
102. Lee J-A, Cho A, Huang EN, Xu Y, Quach H, Hu J, et al. Gene therapy for cystic fibrosis: new tools for precision medicine. *J Transl Med [Internet]*. 2021 Dec 30;19(1):452. Available from: <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-021-03099-4>
103. Chen J-H, Stoltz DA, Karp PH, Ernst SE, Pezzulo AA, Moninger TO, et al. Loss of anion transport without increased sodium absorption characterizes newborn porcine cystic fibrosis airway epithelia. *Cell [Internet]*. 2010 Dec 10;143(6):911–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21145458>
104. Trust C. Drug Development Pipeline [Internet]. Available from: apps.cff.org

105. Yang C, Montgomery M. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2018 Sep 6;9(9):CD001127–CD001127. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30187450>
106. Flume PA, Aitken ML, Bilton D, Agent P, Charlton B, Forster E, et al. Optimising inhaled mannitol for cystic fibrosis in an adult population. *Breathe* [Internet]. 2015 Mar;11(1):39–48. Available from: <http://breathe.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/20734735.021414>
107. Sugawara E, Nikaido H. Ficha técnica del manitol, bronchitol. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2014 Dec;58(12):7250–7. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kyntheum-epar-product-information_es.pdf
108. Luan X, Tam JS, Belev G, Jagadeeshan S, Murray B, Hassan N, et al. Nebulized hypertonic saline triggers nervous system-mediated active liquid secretion in cystic fibrosis swine trachea. *Sci Rep* [Internet]. 2019 Jan 24;9(1):540. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30679487>
109. Widdicombe JH, Wine JJ. Airway Gland Structure and Function. *Physiol Rev* [Internet]. 2015 Sep 2;95(4):1241–319. Available from: <https://doi.org/10.1152/physrev.00039.2014>
110. Wark P, McDonald VM. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2018 Sep 27;9(9):CD001506–CD001506. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30260472>
111. Elkins M, Dentice R. Timing of hypertonic saline inhalation for cystic fibrosis. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2020 Feb 28;2(2):CD008816–CD008816. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32107770>
112. Cystic Fibrosis Foundation. Drug pipeline [Internet]. 2021. Available from: <http://www.cff.org/treatments/pipeline>
113. Borowitz D. CFTR, bicarbonate, and the pathophysiology of cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2015;50(April):S24–30.

114. Garnett JP, Gray MA, Tarran R, Brodlie M, Ward C, Baker EH, et al. Elevated Paracellular Glucose Flux across Cystic Fibrosis Airway Epithelial Monolayers Is an Important Factor for *Pseudomonas aeruginosa* Growth. *PLoS One*. 2013;8(10).
115. Bosse GM. Nebulized Sodium Bicarbonate in the Treatment of Chlorine Gas Inhalation. *J Toxicol Clin Toxicol* [Internet]. 1994 Jan 1;32(3):233–41. Available from: <https://doi.org/10.3109/15563659409017956>
116. Carrascosa A, Mesa J. Barcelona Longitudinal Growth Study 1995-2017. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2018 Jun-Jul;65(6):311-313. English, Spanish. doi: 10.1016/j.endinu.2018.05.002. PMID: 29885743.
117. Alonso MJ, Heine-Suñer D, Calvo M, Rosell J, Giménez J, Ramos MD, et al. Spectrum of Mutations in the CFTR Gene in Cystic Fibrosis Patients of Spanish Ancestry. *Ann Hum Genet* [Internet]. 2007 Mar 29;71(2):194–201. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1469-1809.2006.00310.x>
118. Hoo A-F, Thia LP, Nguyen TTD, Bush A, Chudleigh J, Lum S, et al. Lung function is abnormal in 3-month-old infants with cystic fibrosis diagnosed by newborn screening. *Thorax* [Internet]. 2012 Oct;67(10):874–81. Available from: <https://thorax.bmj.com/lookup/doi/10.1136/thoraxjnl-2012-201747>
119. Terlizzi V, Masi E, Francalanci M, Taccetti G, Innocenti D. Hypertonic saline in people with cystic fibrosis: review of comparative studies and clinical practice. *Ital J Pediatr* [Internet]. 2021 Aug 6;47(1):168. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34362426>
120. Castellani C, Duff AJA, Bell SC, Heijerman HGM, Munck A, Ratjen F, et al. ECFS best practice guidelines: the 2018 revision. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2018 Mar;17(2):153–78. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1569199318300298>
121. Davies G, Rowbotham NJ, Smith S, Elliot ZC, Gathercole K, Rayner O, Leighton PA, Herbert S, Duff AJ, Chandran S, Daniels T, Nash EF, Smyth AR. Characterising burden of treatment in cystic fibrosis to identify priority areas for clinical trials. *J Cyst Fibros*. 2020 May;19(3):499-502. doi: 10.1016/j.jcf.2019.10.025. Epub 2019 Nov 15. PMID: 31735561.

122. Peprah K MS. Inhaled Corticosteroids for Cystic Fibrosis: A Review of Clinical Effectiveness [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Can Agency Drugs Technol Heal. 2019;
123. Erdem E, Ersu R. Inhaled corticosteroids in treatment of cystic fibrosis. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem* [Internet]. 2012;11(3):206–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23061610>
124. Stick SM, Foti A, Ware RS, Tiddens HAWM, Clements BS, Armstrong DS, et al. The effect of azithromycin on structural lung disease in infants with cystic fibrosis (COMBAT CF): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2022 Aug;10(8):776–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35662406>
125. Principi N, Blasi F, Esposito S. Azithromycin use in patients with cystic fibrosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2015 Jun;34(6):1071–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25686729>
126. Ronchetti K, Tame JD, Paisey C, Thia LP, Doull I, Howe R, Mahenthalingam E, Forton JT. The CF-Sputum Induction Trial (CF-SpIT) to assess lower airway bacterial sampling in young children with cystic fibrosis: a prospective internally controlled interventional trial. *Lancet Respir Med*. 2018 Jun;6(6):461-471. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30171-1. Epub 2018 May 16. PMID: 29778403; PMCID: PMC5971213.
127. Sagel SD, Sontag MK, Wagener JS, Kapsner RK, Osberg I, Accurso FJ. Induced sputum inflammatory measures correlate with lung function in children with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2002 Dec;141(6):811-7. doi: 10.1067/mpd.2002.129847. PMID: 12461498.
128. Pneumonia Etiology Research for Child Health (PERCH) Study Group. Causes of severe pneumonia requiring hospital admission in children without HIV infection from Africa and Asia: the PERCH multi-country case-control study. *Lancet*. 2019 Aug 31;394(10200):757-779. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30721-4. Epub 2019 Jun 27. Erratum in: *Lancet*. 2019 Aug 31;394(10200):736. PMID: 31257127; PMCID: PMC6727070.

129. Gibson PG, Henry RL, Thomas P. Noninvasive assessment of airway inflammation in children: induced sputum, exhaled nitric oxide, and breath condensate. *Eur Respir J*. 2000 Nov;16(5):1008-15. PMID: 11153569.
130. Ronchetti K, Tame JD, Paisey C, Thia LP, Doull I, Howe R, Mahenthalingam E, Forton JT. The CF-Sputum Induction Trial (CF-SpIT) to assess lower airway bacterial sampling in young children with cystic fibrosis: a prospective internally controlled interventional trial. *Lancet Respir Med*. 2018 Jun;6(6):461-471. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30171-1. Epub 2018 May 16. PMID: 29778403; PMCID: PMC5971213.
131. McShane D, Davies JC, Davies MG, Bush A, Geddes DM, Alton EW. Airway surface pH in subjects with cystic fibrosis. *Eur Respir J*. 2003 Jan;21(1):37-42. doi: 10.1183/09031936.03.00027603. PMID: 12570106.
132. Abou Alaiwa MH, Beer AM, Pezzulo AA, Launspach JL, Horan RA, Stoltz DA, et al. Neonates with cystic fibrosis have a reduced nasal liquid pH; A small pilot study. *J Cyst Fibros*. 2014;13(4):373-7.
133. Ahmad S, Gilmore RC, Alexis NE, Tarran R. SPLUNC1 loses its antimicrobial activity in acidic cystic fibrosis airway secretions. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(5):633-6.
134. Simonin J, Bille E, Crambert G, Noel S, Dreano E, Edwards A, Hatton A, Pranke I, Villeret B, Cottart CH, Vrel JP, Urbach V, Baatallah N, Hinzpeter A, Golec A, Touqui L, Nassif X, Galiotta LJV, Planelles G, Sallenave JM, Edelman A, Sermet-Gaudelus I. Airway surface liquid acidification initiates host defense abnormalities in Cystic Fibrosis. *Sci Rep*. 2019 Apr 24;9(1):6516. doi: 10.1038/s41598-019-42751-4. Erratum in: *Sci Rep*. 2019 Nov 21;9(1):17535. PMID: 31019198; PMCID: PMC6482305.
135. Tang XX, Ostedgaard LS, Hoegger MJ, Moninger TO, Karp PH, McMenimen JD, Choudhury B, Varki A, Stoltz DA, Welsh MJ. Acidic pH increases airway surface liquid viscosity in cystic fibrosis. *J Clin Invest*. 2016 Mar 1;126(3):879-91. doi: 10.1172/JCI83922. Epub 2016 Jan 25. PMID: 26808501; PMCID: PMC4767348.
136. Cogen J, Emerson J, Sanders DB, Ren C, Schechter MS, Gibson RL, et al. Risk factors for lung function decline in a large cohort of young cystic fibrosis patients.

Pediatric pulmonology [Internet]. 2015/06/09. 2015 Aug;50(8):763–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26061914>

137. Vajner JE, Lung D. Case Files of the University of California San Francisco Medical Toxicology Fellowship: Acute Chlorine Gas Inhalation and the Utility of Nebulized Sodium Bicarbonate. *J Med Toxicol*. 2013;9(3):259–65.

138. White CW, Martin JG. Chlorine gas inhalation: Human clinical evidence of toxicity and experience in animal models. *Proc Am Thorac Soc*. 2010;7(4):257–63.

139. Stanojevic S, Sykes J, Stephenson AL, Aaron SD, Whitmore GA. Development and external validation of 1- and 2-year mortality prediction models in cystic fibrosis. *Eur Respir J* [Internet]. 2019 Sep;54(3). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31097523>

140. Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC, Cahill BC, Hibbs JR, Marshall BC. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2001 Feb 15;153(4):345–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11207152>

141. Liou TG, Adler FR, Huang D. Use of lung transplantation survival models to refine patient selection in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2005 May 1;171(9):1053–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15695493>

142. Durieu I, Dalon F, Reynaud Q, Lemonnier L, Dehillotte C, Bérard M, et al. Temporal trends in healthcare resource use and associated costs of patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2022 Jan;21(1):88–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33865726>

143. Jaikumpun P, Ruksakiet K, Stercz B, Pállinger É, Steward M, Lohinai Z, et al. Antibacterial effects of bicarbonate in media modified to mimic cystic fibrosis sputum. *Int J Mol Sci*. 2020;21(22):1–15.

144. Esposito S, Pennoni G, Mencarini V, Palladino N, Peccini L, Principi N. Antimicrobial Treatment of *Staphylococcus aureus* in Patients With Cystic Fibrosis. *Front Pharmacol* [Internet]. 2019 Aug 7;10:849. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31447669>.

16.1 INDICE DE TABLAS

<i>Tabla 1. Comparativa del EI y BAL</i>	61
<i>Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión</i>	81
<i>Tabla 3. Criterios de retirada del estudio</i>	81
<i>Tabla 4. Características basales de la población de estudio</i>	102
<i>Tabla 5. Evolución de la técnica de EI</i>	103
<i>Tabla 6. Valores de pH del ASL de cada paciente incluido en el estudio, tomado en la visita inicial</i>	105
<i>Tabla 7. Valores del test del sudor y pH del ASL de cada paciente incluido en el estudio. Visita inicial</i>	106
<i>Tabla 8. Tipo de mutación presente en cada paciente incluido en el estudio</i>	108
<i>Tabla 9. Valores de FEV1% y pH del ASL de cada paciente incluido en el estudio. Visita inicial</i>	110
<i>Tabla 10. Características de la población divididas por grupos de tratamiento</i>	113
<i>Tabla 11. Medias de los valores del cuestionario de tos de Leicester, dividido por rama de tratamiento. Visita inicial</i>	114
<i>Tabla 12. Medias de los valores de cuestionario CFQ-R, dividido por ramas de tratamiento. Visita inicial</i>	115
<i>Tabla 13. Evolución del pH del ASL de cada paciente a lo largo del estudio separados por grupos de tratamiento</i>	117
<i>Tabla 14. Evolución de las medias de pH de ASL en cada visita de seguimiento, separados por grupo de tratamiento</i>	118
<i>Tabla 15. Evolución de los valores de FEV1% de cada paciente incluidos en el estudio</i>	121
<i>Tabla 16. Evolución de las medias de FEV1% en cada visita de seguimiento, separadas por rama de tratamiento</i>	122
<i>Tabla 17. Registro de exacerbaciones por paciente, el año previo al estudio y durante el seguimiento</i>	125

16.2 INDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1. Dorothy Anderson.</i>	25
<i>Figura 2. Cromosoma 7.</i>	26
<i>Figura 3. Líneas de desarrollo en el tratamiento de la FQ.</i>	27
<i>Figura 4. Media de supervivencia prevista en USA. Registro del 2021 cff.org.</i>	29
<i>Figura 5. Media de supervivencia prevista en UK. Registro de 2021.</i>	29
<i>Figura 6. Consecuencias moleculares de las variantes de la CFTR.</i>	30
<i>Figura 7. Clases de variantes de la CFTR.</i>	33
<i>Figura 8. La superficie de la vía aérea y la glándula submucosa que median el aclaramiento mucociliar.</i>	34
<i>Figura 9. Estructura normal del cilio.</i>	35
<i>Figura 10. Papel de las células ciliadas en el aclaramiento mucociliar.</i>	36
<i>Figura 11. ASL y localización de las principales mucinas.</i>	37
<i>Figura 12. Representación de los gránulos de mucina.</i>	38
<i>Figura 13. Proteína CFTR.</i>	39
<i>Figura 14. Visión de la CFTR como proteína transmembrana.</i>	39
<i>Figura 15. Estructura de la CFTR e interacción iónica.</i>	40
<i>Figura 16. Secreción de cloro y reabsorción de sodio en la membrana apical.</i>	41
<i>Figura 17. Funcionalidad de la CFTR.</i>	42
<i>Figura 18. Prevalencia de cultivos bacterianos.</i>	44
<i>Figura 19. Resumen de la fisiopatología de la CFTR.</i>	45
<i>Figura 20. Criterios de Rosenstein para el diagnóstico de FQ.</i>	50
<i>Figura 21. Algoritmo de cribado neonatal de FQ en Cataluña.</i>	51
<i>Figura 22. Colocación de electrodos de sudoración y microtubos en posición.</i>	52
<i>Figura 23. Extracción del sudor y lectura.</i>	52
<i>Figura 24. Algoritmo diagnóstico de FQ mediante test del sudor.</i>	53
<i>Figura 25. Diferencia de potencial nasal.</i>	54
<i>Figura 26. Inserción de cateter nasal para medición de DPN.</i>	54
<i>Figura 27. Panel de las 50 variantes que se realizan en el cribado de Cataluña.</i>	55
<i>Figura 28. Resumen de artículos publicados que describen el pH del ASL.</i>	58
<i>Figura 29. Aproximaciones en la restauración de la CFTR.</i>	66
<i>Figura 30. Resumen de las líneas de tratamiento para mejorar el aclaramiento mucociliar en FQ.</i>	67
<i>Figura 31. Esquema del mecanismo de acción de la dornasa alfa.</i>	68
<i>Figura 32. Organigrama del plan de trabajo.</i>	90
<i>Figura 33. Características de los acontecimientos adversos graves.</i>	93
<i>Figura 34. Diagrama de flujo del estudio.</i>	101
<i>Figura 35. Correlación del test del sudor con el pH del ASL.</i>	107
<i>Figura 36. Clases de mutaciones FQ divididas por grupos de tratamiento.</i>	109
<i>Figura 37. Relación entre el pH del ASL y las mutaciones FQ.</i>	109

<i>Figura 38. Relación entre los valores de pH del ASL basal y las exacerbaciones pulmonares en el año previo al estudio.</i>	111
<i>Figura 39. Relación entre el pH del ASL basal y el cultivo de esputo positivo a S.aureus al inicio del estudio.</i>	112
<i>Figura 40. Histograma de la evolución del pH del ASL en la población del estudio.</i> .	119
<i>Figura 41. Evolución del FEV1% a lo largo del estudio.</i>	123
<i>Figura 42. Histograma que refleja la distribución de los valores de FEV1% según ramas de tratamiento.</i>	123
<i>Figura 43. Comparativa de la media de exacerbaciones el año previo al estudio versus tras el año de estudio, separados por ramas de tratamiento.</i>	124
<i>Figura 44. Cultivos positivos a P.aeruginosa durante el año de seguimiento, separados por rama de tratamiento.</i>	126
<i>Figura 45. Cultivos positivos a S. aureus durante el año de seguimiento, separados por rama de tratamiento.</i>	127
<i>Figura 46. Evolución del IMC z-score durante el año de seguimiento, separados por ramas de tratamiento.</i>	128
<i>Figura 47. Evolución de la adherencia durante el año de seguimiento, separado por ramas de tratamiento.</i>	129
<i>Figura 48. Representación de la adherencia durante el estudio, separados por rama de tratamiento.</i>	130

17. ANEXOS

(ver archivos adjuntos)

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

EFFECTO DEL BICARBONATO NEBULIZADO EN LA VÍA AÉREA DE PACIENTES PEDIÁTRICO CON FIBROSIS QUÍSTICA

Amalvi Vasquez Pérez



UNIVERSITAT
ROVIRA i VIRGILI