



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO "FEDERICO GÓMEZ"

FACTORES QUE CONDICIONAN EL DETERIORO DE LA
FUNCIÓN PULMONAR Y SOBREVIDA EN MEXICANOS
CON FIBROSIS QUÍSTICA EN EL PERIODO DE
ENERO 1987 A DICIEMBRE 2005.

TÉSIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DRA. MARÍA ELENA MOLINA CABRERA.

Director de Tesis

Dra. Ruth Sarahí Aldana Vergara.

Jefe del Departamento de Neumología y
Fisiología Pulmonar.

Asesor de Tesis

Dr. José Luis Lezana Fernández.

Médico Adscrito del Departamento de Neumología y
Fisiología Pulmonar



México, D.F. Septiembre, 2006.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO “FEDERICO GÓMEZ”

**FACTORES QUE CONDICIONAN EL DETERIORO DE LA FUNCIÓN
PULMONAR Y SOBREVIDA EN MEXICANOS CON FIBROSIS QUÍSTICA EN EL
PERÍODO DE ENERO 1987 A DICIEMBRE 2005**

TESIS

PARA OBTENER TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE

NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:

DRA. MARÍA ELENA MOLINA CABRERA.

Director de Tesis
Dra. Ruth Sarahí Aldana Vergara.
Jefe del Departamento de Neumología y
Fisiología Pulmonar.

Asesor de Tesis
Dr. José Luis Lezana Fernández.
Médico Adscrito del Departamento de Neumología y
Fisiología Pulmonar.

México, D.F.

Septiembre, 2006

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO “FEDERICO GÓMEZ”

**FACTORES QUE CONDICIONAN EL DETERIORO DE LA FUNCIÓN
PULMONAR Y SOBREVIDA EN MEXICANOS CON FIBROSIS QUÍSTICA EN EL
PERÍODO DE ENERO 1987 A DICIEMBRE 2005**

TESIS

PARA OBTENER TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE
NEUMOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:

DRA. MARÍA ELENA MOLINA CABRERA.

Director de Tesis

Dra. Ruth Sarahí Aldana Vergara
Jefe del Departamento de Neumología y
Fisiología Pulmonar.

Asesor de Tesis

Dr. José Luis Lezana Fernández.
Médico Adscrito del Departamento de Neumología y
Fisiología Pulmonar.

México, D.F.

Septiembre, 2006

INDICE

I.	INTRODUCCIÓN	1
II.	ANTECEDENTES	3
III.	MARCO TEÓRICO	10
IV.	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
V.	JUSTIFICACIÓN	20
VI.	OBJETIVOS	21
VII.	MATERIAL Y MÉTODO	22
VIII.	RESULTADOS	26
IX.	ANÁLISIS/ DISCUSIÓN	29
X.	CONCLUSIONES	33
XI.	REFERENCIAS	34
XII.	ANEXOS	40

Palabras claves: Fibrosis quística, descenso del VEF₁, VEF₁ basal femenino, *Pseudomonas aeruginosa*, insuficiencia pancreática, ileo meconial,

INTRODUCCION

La fibrosis quística (FQ) es la enfermedad congénita autosómica recesiva más frecuente y su patogénesis es el resultado de una mutación en la proteína productora del gen de fibrosis quística, el regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística (CFTR).

Esta enfermedad es un desorden multisistémico con morbilidad respiratoria secundaria a inflamación crónica e infección que conlleva a la muerte.⁽¹⁾ La enfermedad pulmonar en FQ está iniciada por un defecto genético en el epitelio respiratorio y perpetuada por una falla irreversible por daño pulmonar extenso. El curso clínico entre estos dos puntos es caracterizado por enfermedad supurativa de la vía aérea por infección por *Pseudomonas aeruginosa* (PA). El defecto básico dentro de la mucosa respiratoria es una disminución en la permeabilidad del ion cloro. Aún no es claro si la reducción en la actividad de los canales de Cloro per se resulta en disfunción respiratoria; y si los síntomas y algunas manifestaciones de la enfermedad de la vía aérea requieren la presencia de infección.⁽²⁾

Estudios recientes han sugerido que la inflamación pulmonar en FQ se desarrolla en etapas muy tempranas de la vida, aún en infantes no sintomáticos. Raganathan y col.⁽³⁾ reportaron disminución de la función de la vía aérea después del diagnóstico en infantes con FQ, aún en ausencia o antes del reconocimiento clínico de la enfermedad del tracto respiratorio inferior; sin embargo la historia natural de las anomalías de la función pulmonar es incierta. La causa primaria de morbilidad y mortalidad en pacientes con FQ es la enfermedad pulmonar obstructiva progresiva asociada a infección e intensa inflamación por neutrófilos. La inflamación se ha identificado desde las primeras semanas cuatro semanas de vida con la realización de lavados broncoalveolares. La inflamación causa obstrucción de la vía aérea con consecuente engrosamiento de las paredes

y destrucción de las mismas, y con incremento de la compliance de la vía aérea y del tono por aumento de la masa muscular, o ya sea por la presencia de tapones de moco en la vía aérea. ⁽¹⁾

Hay reducción significativa de la función pulmonar, aún en ausencia de reconocimiento clínico de la enfermedad pulmonar y el grado de daño aparece en correlación con la presencia de patógenos en las secreciones del tracto respiratorio inferior. La detección temprana de la enfermedad de la vía aérea en infantes y niños en mediciones longitudinales de la función pulmonar ha permitido la intervención temprana y mejorar el pronóstico. ⁽⁴⁾

La extensión y progresión de la enfermedad respiratoria en FQ tiene variaciones entre pacientes; por lo tanto la evaluación periódica de la función pulmonar juega un rol central en el manejo y seguimiento en la evolución de la enfermedad pulmonar en niños mayores, adolescentes y adultos con FQ.

ANTECEDENTES

La fibrosis quística es la enfermedad letal más común de la raza blanca, afectando 1 en 2,500 individuos ^(3,5). Originalmente fue descrita por D. Andersen en 1936, la afección fue identificada en niños con insuficiencia pancreática severa, infecciones pulmonares recurrentes y una expectativa de vida menor a los 2 años. Desde entonces la mejoría en medidas terapéuticas ha aumentado la supervivencia a una edad media de 32.9 años. Adicionalmente en 1989 la identificación del gene de FQ, el CFTR (Regulador de conductancia transmembrana de fibrosis quística)⁽⁵⁾ y los avances en pruebas diagnósticos han expandido el espectro del reconocimiento de fenotipos de la enfermedad incluyendo formas leves de disfunción del CFTR. ⁽⁶⁾

Los resultados del volumen espiratorio forzado en el primer segundo (VEF_1) se miden en función del porcentaje sobre el valor predictivo de acuerdo a sexo y talla y su valor declina en el curso de la enfermedad a diferentes ritmos. A este respecto son pocos los reportes en la literatura que describen el ritmo de deterioro en la función respiratoria y los factores asociados a ésta por métodos no invasivos en poblaciones de pacientes con FQ.

En relación al género, en el sexo femenino se ha establecido una declinación anual mayor del VEF_1 en relación al sexo masculino, situación que aparentemente esta relacionada con la menor actividad física realizada por las niñas; elemento que aún no se ha establecido por haber estudios con resultados divergentes.

Arrington y col. ⁽⁷⁾ en su estudio diferencia de género en la calidad de vida y estado de salud en adolescentes con FQ incluyeron 98 adolescentes en el período de 1997-2001, con una edad media de 14.6 años, siendo del sexo femenino el 51%, no encontraron diferencia significativa entre ambos sexos en relación al VEF_1 en el análisis univariante, más sin embargo en el análisis multivariante controlando la edad y el VEF_1 , determinaron que el género femenino esta asociado

significativamente con un nivel más bajo del estado global de salud ($p < 0.05$), salud mental ($p = 0.01$) y percepción general de salud ($p < 0.05$).

Schneiderman y col.⁽⁸⁾ en Toronto Canadá en 116 pacientes, el 50% de los niños era homocigoto para $\Delta F508$, 41% heterocigoto para esta mutación, y el 9% presentaban una mutación diferente a $\Delta F508$; con edades de 12.2 ± 2.9 para las niñas y 12.4 ± 2.7 para los niños, quienes no mostraron diferencia significativa en relación al VEF_1 basal, determinaron que las niñas realizan 2 veces menor actividad y tienen más rápido descenso del VEF_1 (-3.40% y -3.05% respectivamente del predictivo). En los niños la frecuencia de declinación del VEF_1 es similar en toda la actividad (-1.95% del predictivo). Los niños reportan mayor actividad que las niñas (6.5 ± 2.9 vs 5.4 ± 2.5 horas/días; ($p < 0.05$).

El antecedente de Ileo meconial (IM) en pacientes con FQ se ha planteado como un factor de riesgo para el deterioro de la función pulmonar, esto se basa en que la presencia de IM es una expresión temprana de la enfermedad, condicionado esto por la gravedad de la alteración del gen CFTR.

Evans y col.⁽⁹⁾ en Australia realizaron un estudio de caso controles, incluyeron 39 niños con antecedentes de IM, no encontraron diferencia estadística entre el grupo homocigoto para $\Delta F508$ entre los niños que tenían antecedentes de IM y los que no tenían IM, similares resultados encontraron para el grupo heterocigoto para $\Delta F508$. De los elementos de la evaluación clínica de Shwachman no encontraron diferencia estadística entre los niños con antecedentes de IM y los que no tienen antecedente de IM para los parámetros de estado nutricional y examen físico; más sin embargo encontraron diferencia estadística para la actividad general y evaluación radiológica ($p < 0.05$). En relación a la evaluación funcional determinaron un VEF_1 de $71.32 \pm 3.86\%$ y $87.58 \pm 4.77\%$ del predictivo para el grupo con antecedentes de IM y sin antecedentes de IM respectivamente ($p < 0.001$); para el FVC $86.03 \pm 3.55\%$ y $96.55 \pm 3.40\%$ del predictivo para el grupo con antecedentes con IM y sin antecedentes de IM respectivamente ($p < 0.05$)

Zhanhai Li, y col.⁽¹⁰⁾ en Wisconsin, realizaron un estudio prospectivo en el que incluyeron 32 niños con FQ con antecedentes de IM y 50 niños con FQ sin antecedentes de IM, ambos grupos con 12 años de edad. Compararon la progresión longitudinal de las mediciones espirométricas entre ambos grupos y encontraron diferencia significativa entre ambos grupos para FVC ($p=0.002$), FEV₁ ($p=0.001$) y FEF₂₅₋₇₅ ($p=0.003$). Dato interesante en este estudio es que los pacientes con antecedentes de IM tienen un valor de VEF₁ de 90% del predictivo a los 6 años de edad y a los 12 años de edad un VEF₁ de 80% del predictivo. Para los pacientes sin antecedentes de IM determinaron un VEF₁ de 100% del predictivo a los 6 años de edad y a los 12 años de edad un VEF₁ de 98% del predictivo; estos resultados con diferencia estadística ($p= 0.018$).

Mckone y col.⁽¹⁾ en Washington en un estudio de cohorte retrospectivo con datos de Cystic Fibrosis Foundation, entre 1991 y 1999 se diagnosticaron 17,853 pacientes con FQ, encontraron 1,547 (8.6%) muertes durante los 9 años de seguimiento. La edad promedio del diagnóstico fue de 3.6; el 87% de los pacientes tenía IP, el 46% presencia de PA en la vía aérea, y un VEF₁ de 72% del predictivo al momento de la primera espirometría. Analizaron 11 mutaciones más comunes en la población; los pacientes con mutaciones heterocigotos para $\Delta F508$ ($\Delta F508/R117H$, $\Delta F508/\Delta I507$, $\Delta F508/3849+10kbC \rightarrow T$, y $\Delta F508/2789+5G \rightarrow A$) tienen un fenotipo leve de la enfermedad y una mortalidad significativamente menor (4.7, 8.0, 11.9, y 4.4 respectivamente) que los pacientes homocigotos para $\Delta F508$ (21.8, $p=0.006$). Realizaron comparación de todas las clases de mutaciones con la clase II (homocigotos $\Delta F508$) con clases IV y V tienen significativamente menor mortalidad y fenotipo clínico leve.

De Gracia y col.⁽⁴⁾ en España estudiaron 74 pacientes mayores de 16 años con diagnóstico de FQ entre los años de 1992 al 2002; la edad del diagnóstico para los pacientes con genotipo I-II / I-II fue a los 4.2 años de edad, mientras que pacientes con genotipo I-II / III, IV o V se diagnosticaron a los 21.9 años de edad. En el

primer grupo (homocigoto para $\Delta F508$) el 97%, el 86.5%, el 40.5% y el 29.7% tenían IP, colonización por PA, enfermedad pulmonar terminal y muerte respectivamente. A diferencia en el segundo grupo (heterocigoto para $\Delta F508$) el 24.3%, el 43.2%, el 2.7% y el 2.4% tenían IP, colonización por PA, enfermedad pulmonar terminal y muerte respectivamente; todos estos resultados con un valor de $p = <0.005$. Además identificaron que los pacientes con genotipos I-II/I-II tienen de forma significativa valores espirométricos basales más bajos ($p < 0.001$) y mayor deterioro de la función pulmonar ($p < 0.04$) con una alta proporción de enfermedad pulmonar terminal ($p < 0.001$) y bajas probabilidades de supervivencia que pacientes con genotipo I-II /III, I-II/IV y I-II/V ($p < 0.001$).

Corey y col.⁽¹¹⁾ en Toronto, Canadá entre el período de 1960-1974 estudiaron 366 pacientes en quienes reportaron un descenso anual promedio del 3% del VEF_1 en la población estudiada, con rangos que van desde el 1.79% en el grupo de pacientes que permanecen vivos, hasta un 9.16% por año en el grupo de pacientes que fallecen en la primera década de la vida. Esta diferencia entre grupos la relacionan con la presencia de determinados factores de riesgo, los cuales favorecen un deterioro más agudo de la función respiratoria, llevando al paciente a la muerte en forma más temprana. Señalan además que los pacientes con función pancreática conservada y aquellos con insuficiencia pancreática (IP) tuvieron valores similares en el VEF_1 al momento del primer estudio espirométrico (5 años), pero el ritmo de deterioro de este parámetro en los años siguientes fue significativamente más lento en el grupo de suficientes pancreáticos, ocurriendo algo similar en relación al sexo, aunque la esperanza promedio de vida es superior a los 30 años.

Davis y cols., en Cleveland (EU) reportan un deterioro anual del VEF_1 de 2% del valor predictivo.⁽¹²⁾

Krogh y col.⁽¹³⁾ en la población danés encontraron una frecuencia del 89% de la mutación $\Delta F508$; no encontraron diferencia estadística entre el grupo de

homocigotos y heterocigotos para la mutación $\Delta F508$ en lo concerniente al antecedentes de IM, infección por PA, pero sí encontraron relación con la gravedad de los síntomas en los pacientes homocigotos para $\Delta F508$, y de igual forma encontraron relación entre la declinación de FVC y FEV₁ en los pacientes homocigotos y no en los heterocigotos.

Gan King-Han y col.⁽¹⁴⁾ estudiaron 66 pacientes con FQ, 33 homocigotos para $\Delta F508$ y 33 heterocigotos compuestos con A455E, en el primer grupo el 60% estaba colonizado con PA y el segundo el 33% ($p=0.02$); determinaron presencia de IP en el 93.9% de los homocigotos para $\Delta F508$ y para los heterocigotos compuestos con A455E en el 21% ($p = 0.001$). En el grupo homocigoto para $\Delta F508$ determinaron un FEV₁ de $54.3 \pm 28.4\%$ y para el grupo heterocigoto compuesto con A455E un FEV₁ de $73.9 \pm 25.5\%$ del esperado ($p =0.002$). Concluyen que la presencia de la mutación A455E se asocia a mejor conservación de la función pancreática, menos colonización por PA y menor progresión del daño pulmonar en relación a la mutación $\Delta F508$.

Kraemer y col.⁽¹⁵⁾ en Suiza, en un estudio con 142 pacientes en edades de 6 a 20 años (68 masculinos y 74 femeninos) demostraron diferencia para ambos sexos en el Índice de Clearance Pulmonar (LCI), encontrándose significativamente alto en el sexo femenino en relación al masculino; esta diferencia podría explicarse por el patrón respiratorio, especialmente debido a la alta CFR (Capacidad Funcional Residual) en el sexo femenino. Determinaron una fuerte relación entre el genotipo y los cambios observados entre CVF (Capacidad vital forzada) ($p < 0.01$) y VEF₁ ($p < 0.05$). Al realizar análisis lineal multivariante de modelos mixtos determinaron relación estadística entre infección por PA y los diferentes parámetros de función pulmonar, encontrando mayor relación con el VEF₁ con un valor de $p < 0.0001$.

Schaedel y col.⁽¹⁶⁾ en Suecia, en un estudio longitudinal con 377 pacientes con FQ, determinaron un deterioro de la función pulmonar más rápido en pacientes con diabetes mellitus, IP, colonización por PA y en contraste con otros reportes no

encontraron diferencia significativa entre géneros ($p=0.16$) con un VEF_1 de 55 y 65% del esperado para el sexo femenino y masculino respectivamente a los 40 años de edad. Al relacionar el descenso del VEF_1 con la función pancreática determinaron para el grupo suficiente pancreático una caída de 0.187%/año vs. un 0.891%/año para el grupo con IP, con ($p=0.01$), con un VEF_1 de 85 y 55% del esperado para el grupo suficiente pancreático e IP respectivamente a los 40 años de edad.

La principal causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con FQ es la enfermedad pulmonar obstructiva crónica⁽¹⁷⁾, siendo esta la causa del 95% de los fallecimientos⁽⁴⁾ y está determinada por el proceso inflamatorio e infeccioso crónico por colonización con PA, siendo así que muchos investigadores han estudiado las condiciones propias asociadas a ésta y su influencia en el descenso anual del VEF_1 .

Munck y col.⁽¹⁸⁾ en Francia en un estudio de seguimiento de 19 pacientes, en quienes confirmaron infección por PA, (por cultivos positivos y determinación de titulaciones de anticuerpos) encontraron que la edad promedio de inicio de colonización por PA fue de 5 años y 5 meses \pm 4 años (rango 3 meses a 4 años), siendo el tiempo medio libre de PA de 8 ± 5.7 meses (rango 3-25 meses).

Kerem y col.⁽¹⁹⁾ en Toronto, Canadá en un estudio realizado con 895 pacientes con FQ entre 1975 y 1988, el 82% (737) de los pacientes estaban colonizados por PA, presentándose esta en etapas tempranas de la enfermedad pulmonar cuando la media del VEF_1 era mayor del 80% del valor predictivo, situación similar en los pacientes no colonizados por PA. Después de la colonización PA esta no fue una causa que precipitó el deterioro de la función pulmonar y tampoco afectó de forma significativa la supervivencia a los 10 años, que fue de 78% para todos los pacientes. Sin embargo la colonización por PA se asoció a una caída de la puntuación radiológica al año de edad y un déficit del 10% del VEF_1 predicho a los 7 años. Más sin embargo el dato común anual para todos los pacientes

durante el periodo de estudio fue que para los pacientes colonizados por PA el VEF₁ fue significativamente inferior, cerca del 10% del valor predictivo. Los autores consideraron que PA esta asociado a una disminución del VEF₁, pero está no es causa de un deterioro repentino. En este estudio no fueron capaces de demostrar la relación causa efecto.

Al-Aloul y col.⁽²⁰⁾ en Liverpool, en 12 pacientes crónicamente infectados con cepas epidémicas de PA, con seguimiento por un período de 5 años, determinaron que tienen mayor descenso de la función pulmonar que los no infectados con una diferencia media en ambos grupos -4.4% (95% CI -8.1 para -0.9; p<0.02). El estado nutricional también se deterioro, con una diferencia entre ambos grupos en índice de masa corporal de -0.7 (95% CI -1.2 para 0.2; p<0.01). Claramente demuestran que la infección crónica por cepas epidémicas de PA son causa de un deterioro importante de la función pulmonar y del estado nutricional.

Kosorok y col.⁽²¹⁾ en Wisconsin en 54 pacientes con FQ determinaron un descenso anual del FEV1/FVC previo a la adquisición de PA de 1.29%/año; y después de la adquisición de PA, demostrado por titulaciones de anticuerpos y cultivos positivos, el FEV1/FVC decreció de forma acelerada, 1.81%/año (p= 0.001).

MARCO TEÓRICO.

La fibrosis quística es un padecimiento hereditario de transmisión autosómica recesiva originado por mutaciones que afectan un gen localizado en el brazo largo del cromosoma 7, en la región q31 y 32. El gene de FQ está constituido por 250 kilobases de ADN genómico que codifica un ARNm de 6.5 kilobases, el cual produce una glicoproteína de 1,480 aminoácidos conocida como CFTR. La secuenciación del ADN del gen de FQ demuestra la ausencia de una tripleta de bases que codifican para una fenilalanina en la posición 508 de la proteína CFTR.^(22,23,24,25) Esta mutación conocida como $\Delta F508$ se observa en el 70% de la población caucásica con FQ, en México la frecuencia de esta mutación es de 30.57%⁽²⁶⁾ aunque hasta el momento han sido descritas más de 1000 mutaciones del gen CFTR con frecuencias variables entre los diferentes grupos étnicos, las cuales necesariamente deben tener una expresión fenotípica distinta.^(1,22,23,24) Esta mutación resulta en una severa reducción de la función del CFTR evidenciando el fenotipo clásico de FQ, con incremento de cloros en el sudor, infecciones respiratorias recurrentes con bronquiectasias e insuficiencia pancreática de comienzo temprano.⁽¹⁾

El CFTR funciona como un canal de cloro dependiente de AMPc en la membrana apical de las células epiteliales y su expresión en tejido pulmonar, caracterizada por cambios en el transporte iónico del epitelio respiratorio y en las glándulas submucosas secretoras de moco, constituye una de las características principales de la enfermedad. Las alteraciones iónicas incluyen principalmente, una disminución en la secreción de cloro hacia el líquido periciliar y una absorción aumentada de sodio y agua intracelular, condicionando un incremento en la osmolaridad del líquido periciliar y en la viscosidad de las secreciones producidas por las glándulas submucosas en la vía aérea.⁽²⁷⁾

Las mutaciones del CFTR se han agrupado en cinco clases distintas en dependencia de su alteración:

Clase I: cuando se presenta un defecto en la producción de proteína en el núcleo celular (proteína no funcional) (G542X, R553X, W1282X, R1162X, 621-1G-T, 1717-1G-A, 1078ΔT, 3659ΔC).

Clase II: cuando hay defecto en la síntesis a nivel del retículo endoplásmico, (ΔF508, ΔI507, N1303K, S549N).

Clase III: cuando existe un defecto en la regulación de proteínas. (G551D, R560T).

Clase IV: cuando existe un defecto en la conducción (R117H, R334W, G85E, R347P).

Clase V: existe una reducción en la síntesis de CFTR. (2789+5G-A, A455E).^(1,28)

La enfermedad respiratoria en pacientes con FQ es producto del defecto básico de mutaciones que afectan la función del CFTR y que condicionan inflamación e infección de la vía aérea, las cuales pueden estar presentes desde etapas muy tempranas de la vida y sin evidencia clínica de infección o enfermedad pulmonar, conduciendo a la acumulación de secreciones espesas, disminución del transporte mucociliar, deterioro progresivo de la función respiratoria, falla respiratoria y muerte temprana.^(2, 5,17,29) Actualmente la enfermedad pulmonar crónica representa la principal causa de morbi-mortalidad en pacientes con FQ.^(16,30,31)

Nielsen, Pressler, Klug y col.⁽³²⁾ en un estudio prospectivo, longitudinal y observacional con 30 pacientes con FQ con edad media de 5.7 años (2.7.-7.7 años), en quienes midieron resistencias pulmonares demostraron que la pérdida de la función pulmonar ocurre en los primeros años de la vida, sugiriendo que es necesario la realización de estas mediciones desde épocas tempranas de la vida, en vista de establecer una terapia mas agresiva antes de que el daño pulmonar irreversible se halla establecido. El daño pulmonar de forma temprana es más pronunciado por estar el pulmón aún en crecimiento y desarrollo.⁽³²⁾

Varios factores influyen de forma negativa en la supervivencia de pacientes con FQ; factores biológicos (sexo, genotipo) y fisiológicos como IP e infección por PA, y condiciones socioeconómicas deficientes están asociados con disminución en la supervivencia;⁽⁷⁾ en las siguientes líneas se revisaran los aspectos conceptuales de los factores que se analizan en el presente estudio como determinantes del deterioro del VEF₁ en pacientes con FQ.

La situación de género, es un factor que se ha relacionado con diferencia en el estado de salud para diferentes enfermedades crónicas, pero aún la etiología es incierta. Britto⁽³³⁾ encontró que los pacientes con FQ, reportan resultados más bajos de salud física independientemente de la función pulmonar, estado nutricional y factores demográficos. Más sin embargo pacientes del sexo femenino con FQ exhiben a través de los años una corta expectativa de vida, problemas respiratorios más serios e infecciones por PA a edades más tempranas en relación a los pacientes masculinos, aunque la etiología de esta diferencia es incierta. Evidencias sugieren en general que el hombre y la mujer pueden responder de forma diferente ante el estado de salud; estas diferencias también se han observado en los adolescentes. En Europa las adolescentes reportan una calidad de vida relacionado al estado de salud más bajo con respecto a la salud física y estado de salud en relación a los adolescentes. Se ha observado que esta diferencia se desarrolla alrededor de los 12 años y persiste a través de la adolescencia.⁽⁷⁾

Pacientes con FQ se deben estimular para la realización de actividad física que ayuda a la movilización de secreciones de moco y mejora la capacidad respiratoria. Estudios rdbdomizados, controlados han demostrado que un régimen de ejercicio en casa disminuye la velocidad de declinación de la función pulmonar en pacientes con FQ, en relación a los que no practican ejercicio.⁽⁸⁾

Antecedentes de Ileo meconial.

Ileo meconial es un desorden que se presenta en el período neonatal y es caracterizado por obstrucción intestinal que resulta de la acumulación e impactación de meconio intraluminal; es una manifestación clínica temprana de FQ, y se ha relacionado a pobre crecimiento. De acuerdo a la CF Foundation Patient Registry el IM esta presente en el 20.8% de la población con FQ en Estados Unidos, cifras similares se reportan en la población de Australia en la cual se identifica esta característica en el 18% de la población con FQ.⁽⁹⁾ Antes de 1970 los pacientes con IM tenían una mortalidad del 50-70%.⁽¹⁰⁾ Para los años de 1990 la mortalidad por IM es de 0% esto como resultado de la introducción de nuevos procedimientos quirúrgicos. Existe evidencia que la presencia de IM en el recién nacido puede influir el curso clínico de FQ, esto se ha reforzado con recientes estudios clínicos que demuestran la clara asociación entre IM y malnutrición. Es posible que el daño pulmonar en los pacientes con historia de IM se explique por el genotipo de estos pacientes; es así que las mutaciones G551D y R117H se asocian a disminución en la incidencia de IM, sin embargo se ha demostrado asociación positiva entre IM y las mutaciones $\Delta F508$ ^(9,14) y G542X.⁽⁹⁾

Genotipo y su relación con afección pancreática y pulmonar.

Desde el descubrimiento en 1989 del gen CFTR para FQ, y la identificación de múltiples mutaciones ha originado la interrogante de la posible relación entre genotipo y la expresión fenotípica de estos pacientes. Hay expectativas que el tipo de mutación del CFTR puede predecir el curso clínico y ayudar a individualizar el tratamiento. Existe una amplia variación de la severidad de la enfermedad aún en pacientes con las mismas mutaciones. Varias publicaciones han establecido relación entre el genotipo del CFTR y la función pancreática.⁽⁴⁾ Sin embargo en algunos pacientes la IP se desarrolla con el incremento de la edad. Mutaciones asociadas con suficiencia pancreática son resultado de una actividad residual de la proteína del CFTR, o una reducción de la cantidad normal de RNAm.⁽¹⁶⁾ En el norte de Europa el 95% de los pacientes con FQ tienen IP, mientras que el 85% de los pacientes atendidos en la clínica de FQ de Toronto

tienen IP; entre las mutaciones consideradas leves y que cursan con suficiencia pancreática se encuentran R117H, R334W, R347P, A455E, P574H.^(34,35) La relación entre función pulmonar y el CFTR es menos clara. Algunos investigadores han indicado causa efecto, pero otros no. Solamente unas pocas mutaciones se han asociado con enfermedad pulmonar leve.⁽¹⁶⁾ La observación que la enfermedad pulmonar leve puede existir en algunos pacientes homocigotos para el gen $\Delta F508$ del CFTR⁽¹⁰⁾ y el hecho de que la severidad de la enfermedad pulmonar varía en pacientes con el mismo genotipo del CFTR sugiere que otros factores ya sea genéticos, ambientales,^(16,17) inmunológicos, la colonización bacteriana o la utilización de diferentes esquemas de tratamiento también son importantes.⁽¹⁶⁾

Aproximadamente el 44% de los pacientes son homocigotos para el gen $\Delta F508$ del CFTR. El gen $\Delta F508$ y otros genes alelos para el CFTR (W1282X, G552D) son categorizados como formas severas en relación al nivel de la disfunción pancreática exocrina; la correlación del genotipo con la enfermedad pulmonar severa aún no es bien clara. Muchos estudios de medición de la función pulmonar en pacientes con el alelo $\Delta F508$ han fallado en demostrar el efecto de este alelo sobre la enfermedad pulmonar severa.⁽¹⁷⁾ Sin embargo otras evidencias como las reportadas por Kraemer y col.⁽¹⁵⁾ sugieren que la especificidad del genotipo del gen CFTR puede influenciar el fenotipo de la enfermedad pulmonar.

Las manifestaciones clínicas varían de forma amplia entre los individuos afectados, por una interesante relación entre el genotipo y fenotipo. Pacientes homocigotos para $\Delta F508$ tienen enfermedad de mayor severidad que los heterocigotos para $\Delta F508$. La diferencia de fenotipo en FQ podría estar relacionada con el efecto de la producción y alteración de la función del CFTR. ⁽¹⁾

Colonización por Pseudomonas Aeruginosa.

En 1993 The Nacional Cystic Fibrosis Foundation Registry reportó que el 61% de los pacientes estaban colonizados por PA.⁽²¹⁾ El patógeno predominante en los pacientes con FQ es PA. mucoide y la infección con este patógeno está asociado a severa enfermedad pulmonar,⁽⁷⁾ tal es así que se ha determinado que a presencia de PA en el esputo de pacientes con FQ es el mayor factor de riesgo para la disfunción respiratoria.⁽¹⁸⁾ La prevalencia de cultivos positivos aumenta con la edad, esto es desconcertante ya que infantes y niños jóvenes comúnmente son infectados.⁽²¹⁾ La colonización por PA ocurre usualmente antes de los 7 años de edad; The US nacional Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry reportó que el 21% de los pacientes con FQ se les identifica PA antes del primer año de edad.⁽¹⁸⁾ La colonización crónica por PA por varias décadas ha sido conocida como predictor de morbilidad y mortalidad para FQ^(16,19) principalmente cuando la colonización por PA ocurre durante la infancia y niñez temprana, provocando importante morbilidad respiratoria⁽²¹⁾ y mortalidad temprana.⁽¹⁸⁾ Varios estudios indican que el 90% de los pacientes con FQ adquieren PA durante su vida. Knoke y col.⁽³⁶⁾ determinaron que la proporción de cultivos positivos para cepas de PA fue el factor predictivo más determinante para la supervivencia en los subsecuentes 5 años. Hoiby⁽³⁷⁾ encontró que el tiempo medio de supervivencia posterior a colonización por PA fue 3.25 años; sin embargo la relación causa efecto no fue demostrada.⁽¹⁹⁾

La susceptibilidad a infección por PA del pulmón con FQ es incierta. El defecto genético básico juega un papel importante en la susceptibilidad intrínseca de estos pacientes para la adquisición de PA.⁽¹⁸⁾ Se ha especulado que el aumento de las concentraciones de cloruro de sodio en el pulmón con FQ debilita el sistema de defensa antibacteriano,^(16,28) e incrementa la afinidad y adherencia bacteriana, pero esta hipótesis está lejos de resolverse. La adherencia de PA está determinada por una interacción específica entre adhesinas bacterianas y receptores en la superficie mucosa y mucinas traqueobronquiales. Mecanismos de defensa de una mucosa intacta, combinación de mecanismos de clearance e

inmunidad local prevendrían una subsiguiente colonización bacteriana; algunos mecanismos químicos o injuria por infección son requeridos para invitar a adherencia bacteriana, sin embargo la adherencia e injuria de epitelio es grandemente limitado por PA, y no ocurre por otros microorganismos; ⁽²⁾ pero esto ha sido cuestionado por otros, Pier y col. sugirieron que la proteína CFTR por sí misma es un receptor para PA. y esta involucrada directamente en el clearance de la bacteria. ^(16,28) Entre los factores de riesgo para la infección inicial por PA en la vía aérea de pacientes con FQ en recién nacidos diagnosticados con screening neonatal se incluyen: sexo femenino, homocigoto para F508 y aislamiento de *Staphylococcus aureus*. Muchos pacientes portadores de PA son asintomáticos por muchos años, otros exhiben frecuencia variable de deterioro progresivo después del inicio de la colonización por PA. El 80% de los pacientes con FQ eventualmente están infectados con este organismo y la adquisición de este organismo esta asociado a deterioro clínico.⁽²⁸⁾ No es claro el deterioro clínico en pacientes previamente libre de síntomas, la aceleración del deterioro en pacientes con enfermedad pulmonar leve a moderada o un pequeño efecto en el deterioro del curso clínico en pacientes con enfermedad pulmonar severa preexistente. ⁽¹⁹⁾,

Una de las grandes dificultades para obtener más conocimiento acerca de la adquisición temprana de infección por PA en FQ esta relacionado con la edad al momento del diagnóstico. Se ha demostrado un efecto gradual de la adquisición de PA en la declinación de la función pulmonar; sin embargo determinar el tiempo preciso de adquisición en los primeros años de vida no ha sido posible.⁽²¹⁾

La infección crónica es precedida por un período de colonización e infección aguda, dado por meses o años. El tratamiento antibiótico inicial agresivo ante la colonización inicial puede retrasar la infección pulmonar crónica.⁽¹⁸⁾ Frederiksen y col.⁽³⁸⁾ en un estudio de seguimiento determinaron que el tratamiento antibiótico temprano retrasa la infección crónica por PA en el 16% de los pacientes en 3.5 años después de la infección inicial en comparación con el grupo control (72%).

Vigilancia de la progresión de la enfermedad pulmonar

La enfermedad pulmonar crónica es la expresión clínica más seria en FQ, y la mayoría de los pacientes con FQ mueren por falla respiratoria debido a infección endobronquial e inflamación predominantemente por neutrófilos.⁽¹⁵⁾

La forma en que se evalúa la progresión del daño pulmonar representa un problema para el diseño de estudios, esta puede realizarse de forma sencilla como es el registro de la dificultad respiratoria del paciente, hasta estudios funcionales más completos como es la realización de espirometría y pletismografía.^(15,32) La principal medida del estado pulmonar en individuos con FQ en niños mayores de 5 años de edad es la realización de pruebas de función pulmonar con espirometrías y pletismografía. Mediciones seriadas documentan la estabilidad y progresión de la obstrucción de la vía aérea. La realización de espirometrías de forma temprana evidencia enfermedad obstructiva (presumiblemente debido a tapones de moco, edema de vía aérea, inflamación e incremento de secreciones), disminución en flujos espiratorios y caída de volúmenes como es FEF_{25-75} , este detecta de forma temprana obstrucción a nivel de la vía aérea pequeña ⁽²⁸⁾ pero tiene cambios altamente variables. De forma temprana se encuentra elevación del volumen residual (VR) e incremento del ratio RV/TLC (Capacidad pulmonar total) consistente con atrapamiento de aire. Los cambios en VEF_1 ponen en evidencia al paciente que desarrolla enfermedad pulmonar obstructiva. El VEF_1 es la medición de la función pulmonar más ampliamente usado para determinar el estado pulmonar en FQ, por la accesibilidad universal de equipos de espirometrías, criterios estandarizados para rendimiento, disponibilidad de valores de referencia y reproducibilidad. Además el VEF_1 ofrece otras dos ventajas; primero el VEF_1 es el marcador primario para la progresión de la enfermedad pulmonar, identificado en numerosos estudios epidemiológicos como predictor de supervivencia ^(15, 28) y declinación del estado de salud. Segundo es utilizado para determinar la eficacia clínica de nuevas modalidades terapéuticas en FQ. La declinación continua del VEF_1 presumiblemente es debido al daño pulmonar progresivo, atrapamiento de

aire e incremento del espacio muerto alveolar.⁽²⁸⁾ En comparación el LCI y MEF₅₀ indican de forma temprana función pulmonar anormal.⁽¹⁵⁾

Es así que es la variable espirométrica más precisa, independientemente de su considerable variabilidad inter y entre sujetos es el VEF₁,^(39,40) considerándose actualmente como el estándar de oro,⁽¹⁵⁾ siendo este parámetro el que mejor determina tanto la severidad, como la progresión de la enfermedad pulmonar, es el marcador mas sensible de mortalidad en pacientes con FQ,^(6, 39,40) y es el mayor indicador para trasplante pulmonar.⁽¹⁵⁾

La extensión y progresión de la enfermedad pulmonar varían ampliamente de un individuo a otro, en este sentido la evaluación periódica de la función respiratoria, juega un papel muy importante en el manejo, seguimiento y curso de la enfermedad pulmonar en niños mayores, adolescentes y adultos con FQ.^(39,40)

Planteamiento del Problema

¿Cuál es el descenso anual del VEF₁ en pacientes mexicanos con fibrosis quística y cuales son los factores que condicionan este deterioro y su influencia en la supervivencia?

JUSTIFICACIÓN

En México, en los pacientes con FQ el diagnóstico tardío de la enfermedad, aunado a un subdiagnóstico de casi el 85%, condicionan que la esperanza de vida alcance solamente los nueve años en promedio,⁽⁴¹⁾ en comparación a 32.9 años en los países desarrollados⁽⁷⁾. La enfermedad pulmonar obstructiva progresiva es el principal determinante de la morbilidad y mortalidad en FQ. Es por lo tanto importante determinar el grado de afección pulmonar y cual es el deterioro funcional pulmonar en pacientes mexicanos con FQ, así como las distintas variables o factores de riesgo que condicionan este deterioro, a fin de establecer las respectivas medidas de prevención y tratamiento efectivo para mejorar la calidad y esperanza de vida de estos pacientes.

Objetivo General

Identificar el descenso anual del VEF_1 en pacientes con FQ y los factores que favorecen este deterioro y su influencia en la supervivencia

Objetivos específicos

Determinar:

1. El VEF_1 al momento del primer estudio espirométrico.
2. El descenso anual del VEF_1 .
3. Factores que favorecen el deterioro funcional pulmonar.
4. La influencia de los factores que condicionan el deterioro pulmonar en la supervivencia.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Tipo de estudio: Retrospectivo, analítico.

Población de estudio. En el servicio de consulta externa de Neumología del Hospital Infantil de México “Federico Gómez” y la clínica de la Asociación Mexicana de Fibrosis Quística en el período comprendido entre enero de 1987 a diciembre del 2005 fueron diagnosticados 388 pacientes con fibrosis quística. De esta población 178 pacientes fueron perdidos antes de los 2 años de seguimiento espirométrico, (101 fallecieron) y 63 pacientes se les realizó el diagnóstico a una edad ≥ 11 años. La muestra la conformaron 147 pacientes.

Tipo de muestreo: por conveniencia

Criterios de selección:

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de FQ realizado en base a los criterios clínicos establecidos para el diagnóstico.
- Pacientes con diagnóstico de FQ realizado con dos resultados positivos de titulación de cloro en sudor realizado por el método de Gibson y Cooke y por hallazgos clínicos.
- Pacientes con Fibrosis Quística nacidos en el período de 1982 a 1997, (con fecha de inicio de estudios espirométricos en el período de enero 1987 a diciembre 2005).
- Pacientes mayores de 6 años de edad; edad en la cual ya se logra realizar un estudio espirométrico de forma satisfactoria.
- Pacientes que hallan completado al menos 2 años de seguimiento funcional.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con edad ≥ 11 años al momento del diagnóstico (Pacientes que alcanzan esta edad generalmente son aquellos con un fenotipo leve con mutaciones leves de la enfermedad o son pacientes sobrevivientes de cohortes previas con mutaciones mas graves)
- Pacientes perdidos o fallecidos antes de completar 2 años de seguimiento espirométrico.

Variables.

Edad

Sexo

Diagnóstico de Fibrosis Quística

Genotipo

Antecedentes de Ileo meconial

Función Pancreática

Aislamiento de Pseudomonas aeruginosa.

Años de seguimiento de función pulmonar.

Espirometrías realizadas por paciente por año.

VEF₁ basal (primer estudio espirométrico)

Descenso anual de VEF₁

Edad de Fallecimiento

Procedimiento:

Se revisaron los archivos clínicos de los pacientes atendidos en la clínica de FQ en el período estudiado. La información obtenida se registró en una base de datos previamente elaborada.

Diagnóstico de la fibrosis quística y genotipo.

El diagnóstico de FQ se realizó por el cuadro clínico y 2 resultados positivos de titulación de cloros en sudor por el método de Gibson y Cooke. En México se realiza estudio genético para las siguientes mutaciones del gen CFTR: $\Delta F508$,

G542X, G85E, I507, S549N, G551S, N1303K siendo estas las más frecuentes en la población mexicana con FQ⁽²⁶⁾; y los pacientes fueron clasificados en homocigotos para la mutación $\Delta F508$, ($\Delta F580 / \Delta F580$), heterocigotos para la mutación $\Delta F580$, ($\Delta F580/Otro$), o portadores de dos mutaciones distintas a $\Delta F580$ (Otro/Otro).

Función pancreática.

Los pacientes fueron clasificados como suficientes o insuficientes pancreáticos de acuerdo a los resultados del estudio de coeficiente de absorción de grasas o porcentaje de gasto fecal al momento del diagnóstico y así como a la necesidad de suplementación con enzimas pancreáticas.

Colonización por *Pseudomonas Aeruginosa*.

Se realizaron estudios bacteriológicos de esputo para determinar la presencia de PA, en la vía aérea de los pacientes.

Estudios espirométricos.

En cada visita de revisión médica a cada paciente se le realizaron al menos 3 maniobras espiratorias máximas reproducibles y se seleccionó el mejor esfuerzo del VEF₁ (parámetro que mejor evalúa la evolución de los pacientes con FQ), conforme a los lineamientos de la American Thoracic Society (ATS)⁽⁴²⁾. Se utilizó un equipo Cybermedic computarizado modelo Moose (Louisville CO, USA). Los resultados fueron expresados en condiciones de temperatura corporal, presión barométrica (570 mmHg para la ciudad de México) y saturación de agua (BTPS). Los valores del VEF₁ fueron expresados como el porcentaje del valor predictivo de acuerdo a los valores de referencia publicados por Polgar y Promadhat⁽⁴³⁾

Descenso anual del VEF₁

La caída porcentual anual del VEF₁, se definió como el porcentaje de descenso por año para las variables: sexo, antecedentes de IM, función pancreática, colonización pulmonar por PA y mutaciones del gen de FQ.

Análisis estadístico.

Se realizaron comparaciones entre grupos mediante la prueba de chi cuadrada con corrección de Yates, para las variables categóricas; prueba t de Student no pareada, para las variables cuantitativas; análisis de supervivencia mediante curvas de Kaplan-Meier con corrección de Gehan-Breslow. La caída de la función respiratoria se determinó mediante análisis de regresión. Para evaluar algunas asociaciones de variables con desenlace de muerte, se empleó regresión logística y cálculo de razón de momios (OR) e intervalos de confianza al 95% (IC 95%). Los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS versión 10.1.

Resultados.

1. En relación a las variables generales del estudio se encontraron los siguientes resultados: (cuadro 1)

- Durante el período estudiado se diagnosticaron 388 pacientes con FQ, cumpliendo criterios de inclusión 147 pacientes, (77 masculinos y 70 femeninos). La edad de diagnóstico de FQ fue a los 4.0 ± 0.2 años, realizándose la primera espirometría a los 7.3 ± 0.1 años de edad. Los pacientes tuvieron un seguimiento funcional pulmonar de 6.9 ± 0.3 años, con un promedio de 4.8 ± 0.3 de espirometrías realizadas por paciente por año.
- El 7.5% (11) de los pacientes tenían antecedente de IM, siendo cuatro homocigotos para $\Delta F508$, dos homocigotos para G542X y cinco fueron heterocigotos para $\Delta F508/G542X$.
- De los 147 pacientes a 119 se les realizó estudio genético para la mutación del gen del CFTR; encontrándose que el 16% (19) de los pacientes fueron homocigotos para $\Delta F508$; el 44.5 (53) heterocigotos para la mutación $\Delta F508$ y el 39.5% (47) fueron portadores de una mutación diferente de $\Delta F508$.
- De los 147 pacientes a 128 (82.3%) se les diagnóstico IP, siendo del sexo masculino el 72.8% (65) y el 84.4% (65) del sexo femenino, determinándose un valor de $p < 0.01$ entre ambos grupos.
- La bacteriología de esputo demostró presencia de PA en el 82.7% (115) de los pacientes; este hallazgo se encontró en el 90% (63) de los pacientes del sexo femenino y en el 75.4% (52) del sexo masculino, con un valor de $p < 0.05$.
- Durante el período de estudio se presentaron 37 fallecimientos (25%); afectando a los pacientes del sexo femenino en un 35.7% (25) y al sexo masculino 15.6% (12) estableciéndose un valor de $p < 0.01$ entre ambos grupos.

2. El VEF₁ al momento del primer estudio espirométrico fue de 75.20 ± 1.70 del esperado. Al establecer relación del VEF₁ inicial con las diferentes variables (cuadro 2) se cuantificó un VEF₁ de $70.35 \pm 2.28\%$ y $79.53 \pm 2.33\%$ del esperado para el sexo femenino y masculino respectivamente ($p = 0.006$); para los pacientes con antecedentes de IM un VEF₁ de $51.99 \pm 3.37\%$ y los que no tenían esta condición de $77.03 \pm 1.69\%$ del esperado ($p = 10^{-4}$). Los pacientes portadores de $\Delta F508/\Delta F580$ presentaron un VEF₁ inicial de $61.68 \pm 4.54\%$; y fue de $73.98 \pm 2.74\%$ y $81.63 \pm 2.78\%$ del esperado para los pacientes con mutaciones $\Delta F508$ /otro y Otro/Otro respectivamente ($p = 0.048$ y $p = 0.0006$ en relación a $\Delta F508/\Delta F580$). A los pacientes con IP se les cuantificó un VEF₁ de $70.99 \pm 1.76\%$ y a los suficientes pancreáticos de $94.56 \pm 2.22\%$ del esperado ($p = 10^{-7}$). Los pacientes con presencia de PA y sin presencia de PA en la vía aérea presentaron un VEF₁ de $70.79 \pm 1.85\%$, y $90.87 \pm 2.33\%$ del esperado respectivamente ($p = 10^{-8}$).
3. Se cuantificó un descenso anual porcentual global del VEF₁ de -3.47% . Los pacientes se clasificaron en base al grado de afección pulmonar inicial; el 42% (n 62) de los pacientes tenían una función pulmonar conservada y estos presentaron un descenso anual de -3.09 ± 0.24 . El 32% (n 47) tenían una afección pulmonar leve con un deterioro funcional pulmonar de -3.42 ± 0.3 . El 23% (n 34) presentaron afección pulmonar moderada con un descenso anual del VEF₁ de -4.22 ± 0.26 . Presentaron afección pulmonar severa el 3% (n 4) de los pacientes con un descenso anual del VEF₁ de -3.34 ± 0.26 . (Gráfica 1).
4. Al relacionar el descenso porcentual del VEF₁ con las diferentes condiciones clínicas asociadas, se identificó que el sexo femenino presenta un descenso anual de -3.87 ± 0.22 y el sexo masculino de -3.11 ± 0.22 ($p = 0.014$). En los pacientes con antecedentes de IM se cuantificó un descenso anual del VEF₁ de -5.25 ± 0.71 y en los pacientes sin esta condición de -3.33 ± 0.15 ($p = 0.001$). En relación al genotipo, los portadores de $\Delta F508/\Delta F508$, $\Delta F508$ /otro y otro/otro se

identificó una disminución anual de -4.13 ± 0.33 , -3.48 ± 0.23 y -3.28 ± 0.31 respectivamente, sin determinarse relación estadística entre los 3 grupos. Los pacientes con IP tuvieron un descenso anual del VEF₁ de -3.91 ± 0.16 , y los suficientes pancreáticos de -1.51 ± 0.14 ($p = 10^{-9}$). En los pacientes con presencia de PA en la vía aérea se cuantificó un descenso anual del VEF₁ de -3.96 ± 0.16 , y en los pacientes con ausencia de esta condición una caída de -1.71 ± 0.21 ($p = 10^{-9}$). (cuadro 3 y gráfica 2). Se realizó análisis de regresión para identificar la asociación entre el descenso del VEF₁ y muerte (OR = 2.00, CI 95% 1.52 -2.65) identificándose que los pacientes que fallecieron tenían un promedio de descenso del VEF₁ mayor en relación a los que sobrevivieron ($-5.02 \pm 0.3\%$ vs. $-2.95 \pm 0.15\%$) con un valor de $p = 10^{-8}$.

5. En las curvas de supervivencia de Kaplan Meir con corrección de Gehan-Breslow, (gráfica 3) se registró una supervivencia durante el período de estudio de 80% y 35% para el sexo masculino y femenino respectivamente ($p=0.043$); para la condición presencia de PA el 47% de los pacientes sobrevivió durante el período de estudio a diferencia del 91% de los pacientes que no presentaban PA en la vía aérea ($p = 0.0042$). Insuficiencia pancreática condicionó una supervivencia del 44% vs. el 100% de los pacientes que tienen conservada la función pancreática exocrina ($p = 0.0021$) durante el período de estudio. El antecedente de IM condicionó una supervivencia de sólo el 27% de los pacientes durante el período de seguimiento vs. el 73% para los pacientes sin el antecedente de IM ($p = 0.0001$).

DISCUSIÓN Y ANÁLISIS.

Fibrosis Quística es una enfermedad sistémica con mayor afección a nivel pulmonar y función pancreática exocrina, su morbi - mortalidad es determinada por el proceso inflamatorio e infeccioso pulmonar crónico, con repercusión directa de forma negativa en la función pulmonar. En este estudio se analizan las principales condicionantes clínicas que favorecen el deterioro de la función pulmonar en un grupo de pacientes con FQ para así formular intervenciones de manejo en los casos en que se pueda intervenir.

En el presente estudio se determinó que la edad del diagnóstico de FQ se realizó a los 4.0 ± 0.2 años de edad; siendo esta la reportada entre el rango de los estudios presentados por Mckone⁽¹⁾ (3.6 años) y De Gracia⁽⁴⁾ (4.2 años). A diferencia de los resultados de Arrington y col.⁽¹⁵⁾ quienes no encontraron diferencia significativa entre ambos sexos en relación al descenso del VEF_1 , los hallazgos encontrados en el presente estudio demuestran relación estadística significativa en contra del sexo femenino con consecuente menor supervivencia en las niñas. La causa del mayor deterioro pulmonar en las niñas aún es incierta; pero de forma general se conoce que las pacientes del sexo femenino ante la presencia de enfermedades crónicas exhiben un estado de salud más bajo con respecto a la salud física y emocional frente a los del sexo masculino⁽⁷⁾. Para el caso particular de fibrosis quística Britto⁽³³⁾ encontró que las niñas tienen infecciones por PA a edades más tempranas, problemas respiratorios más serios y una expectativa de vida menor; además se debe sumar el hecho de que las niñas realizan hasta 2 veces menos actividad física, situación desfavorable para la movilización de secreciones mucosas de origen respiratorio deteriorando así la capacidad funcional respiratoria.

Aunque en el presente estudio el antecedente de IM se observó solamente en el 7.5% de los pacientes, cifra que representa menos del 50% de lo reportado en la literatura mundial, este condicionó un descenso más rápido del VEF_1 , hallazgos similares a los reportados por Evans y col.⁽⁹⁾ en Australia, condicionando una

menor supervivencia durante el período de estudio en estos pacientes, siendo esto el reflejo de la influencia del genotipo ya que los pacientes con antecedentes de IM (9 de 11) eran portadores de mutaciones de la clase I y II, las cuales se consideran de mayor gravedad, la primera por producir una proteína CFTR no funcional y la segunda presenta un defecto en la síntesis a nivel del retículo endoplásmico.^(1, 28)

El alelo $\Delta F508$ se encontró en el 60% de los pacientes (16% homocigotos y 45% heterocigotos) resultados no lejanos a los reportados para la población mundial, pero si con diferencia importante para los resultados presentados por Scheneiderman⁽⁸⁾ y Krogh⁽¹³⁾ quienes refieren presencia de este alelo en el 89 y 91% de la población estudiada. Al momento del primer estudio espirométrico los pacientes heterocigotos para $\Delta F508$ y pacientes con mutaciones diferentes a $\Delta F508$ mostraron valores de VEF₁ mayores en relación al grupo homocigoto para $\Delta F508$, pero sin lograr identificarse relación estadística. El mayor deterioro funcional en los pacientes con $\Delta F508$ concuerda con el estudio de De Gracia y col.⁽⁴⁾ en España quienes encontraron valores espirométricos más bajos en los pacientes portadores del alelo $\Delta F508$ además de mayor afección pulmonar y menos probabilidades de supervivencia; estos hallazgos son el reflejo de la repercusión negativa desde épocas tempranas de la vida de la presencia de mutaciones graves.

Insuficiencia pancreática se encontró en el 82.3% de los pacientes, resultados similares reportados por la literatura mundial y a los presentados por Mckone y col.⁽¹⁾ quienes reportan una frecuencia de IP de 87%. Al momento de la realización del primer estudio espirométrico los pacientes con IP exhibieron un FEV₁ significativamente menor a los pacientes con función pancreática conservada ($p = 10^{-7}$); estos resultados realmente reflejan la influencia del genotipo, esta aseveración es respaldada por los resultados de De Gracia y col.⁽⁴⁾ quienes encontraron presencia de IP en el 97% de los pacientes homocigotos para el alelo $\Delta F508$, mutaciones que se consideran de mayor gravedad por pertenecer

a la clase II; pero el deterioro pulmonar anual en los pacientes con IP y suficientes pancreáticos de nuestra serie fue mayor ($-3.9 \pm 0.16\%$ y $-1.51 \pm 0.14\%$ respectivamente para los pacientes con función pancreática conservada) ($p=10^{-9}$), valores que son más altos a los encontrados por Shaedel y col.⁽¹⁶⁾ en Suecia ($0.891\%/año$ para los IP y $0.187\%/año$ para los suficiente pancreáticos; $p = 0.01$), esta diferencia se puede explicar por la gravedad del tipo de mutación presente, recordemos que los pacientes con IP, son portadores de mutaciones más graves y otro factor importante a considerar es la situación socio-económica entre ambas poblaciones que permiten un diagnóstico más temprano, mayor accesibilidad a tratamiento oportuno para el manejo de estos pacientes, lo que a mediano y largo plazo mejora el estado nutricional, la función respiratoria situaciones que se expresan en la alta supervivencia alcanzada en Suecia.

De igual forma en el presente estudio la IP condicionó una supervivencia menor en relación a los pacientes con función pancreática conservada ($p = 0.0021$), en estos resultados intervienen diferentes factores, desde el tipo de genotipo, edad de diagnóstico y probablemente el inadecuado cumplimiento del tratamiento a base de suplementación con enzimas pancreáticas, situación que ha sido detectada en las evaluaciones médicas periódicas, pero estas variables no se analizaron en este estudio. Además se debe considerar que la IP sin la suplementación adecuada de enzimas pancreáticas condiciona desnutrición importante con la presencia de músculos respiratorios hipotróficos con un consecuente débil reflejo de la tos y sin rendimiento adecuado con acumulación de secreciones respiratorias y exacerbaciones pulmonares que perpetúan el daño pulmonar.

La infección por *P. aeruginosa* se encontró en el 82.7% de los pacientes, resultado similar a los reportados por Kerem y col.⁽¹⁹⁾ pero muy superiores a los reportados por De Gracia⁽³⁾ y Mckone⁽¹⁾ quienes reportan presencia de PA en la vía aérea entre el 40.5 y 46% de los pacientes. La presencia de PA en la vía aérea en el momento del primer estudio espirométrico condicionó diferencia estadística con el grupo con ausencia de este germen en la vía aérea ($p = 10^{-6}$), incidiendo

esto de forma negativa en la supervivencia durante el período de estudio. Estos resultados son similares a los reportados por Kraemer⁽¹⁵⁾ y Schaedel⁽¹⁶⁾ quienes determinaron causa efecto entre presencia de PA y deterioro de función pulmonar y contrasta con los encontrados por Kerem y col.⁽³⁹⁾ quienes refieren que en su estudio la presencia de PA en la vía aérea no precipitó el deterioro de la función pulmonar ni la supervivencia a los 10 años que fue de 78% para ambos grupos.

Se identificó un descenso anual del VEF₁ de -3.47%, siendo este mayor a los previamente publicados por Corey y col.⁽⁷⁾ en Toronto quienes determinaron un descenso anual global de -3% o el estudio realizado en Cleveland en el cual se reporta un descenso de - 2% anual del VEF₁. Evidentemente el mayor deterioro pulmonar en los pacientes mexicanos condiciona que la esperanza de vida alcance solamente los 9 años en promedio.⁽⁴¹⁾

Aunque en este estudio analizamos factores genéticos y biológicos que favorecen el deterioro pulmonar en FQ, no se deben olvidar la existencia de otros factores, que en este momento no se analizaron, como es el diagnóstico tardío por el desconocimiento de la enfermedad por el personal de salud, así como las limitadas condiciones socioeconómicas de la población mexicana que les limita el acceso a medidas terapéuticas que se utilizan de forma rutinaria en los países desarrollados para el manejo de estos pacientes, como es la utilización de alfa-dornasa, tobramicina inhalada y la disponibilidad de equipos para una adecuada higiene bronquial.

CONCLUSIONES.

1. El valor inicial promedio del VEF₁ (7 años) fue de 75.2 ± 1.7 %.
2. El deterioro anual de la función pulmonar (VEF₁) en la población estudiada fue de - 3.47 %.
3. Son factores que aceleran el deterioro funcional pulmonar y condicionan la supervivencia:
 - sexo femenino
 - antecedente de ileo meconial
 - insuficiencia pancreática
 - presencia de *Pseudomonas aeruginosa* en la vía aérea.

REFERENCIAS.

1. Mckone F Edward, Emerson S Scorr, Edwards L Karen and Aitken L Moira. Effect of genotype on phenotype and mortality in cystic fibrosis: a retrospective cohort study. *The Lancet*,. Vol 361, May 17, pag. 1671-76, 2003
2. Zach S. Maximilian. Lung Disease in Cystic Fibrosis- An Updated Concept. *Pediatr Pulmonol*. 1990 8:188-202.
3. Raganathan Sarath C., Stocks Janet, Dezateux Carol, Bush Andrew, Wade Angie, Carr Siobhán, Castle Rosemary, Dinwiddie Robert, Hoo Ah-Fong, Lum Sooky, Price John, Stroobant John, Wallis Colin and The London Collaborative Cysctic Fibrosis Group. The evolution of Airway Funtion in Early Childhood Following Clinical Diagnosis of Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 169, pp 228-933,2004.
4. Gracia de J, Mata F, Alvarez A, Casals T, Gatner S, Vendrell M. De la Rosa, Guarner L, D and Hermosilla E. Genotype-phenotype correlation for pulmonary function in cystic fibrosis. *Thorax* 2005; 60; 558-563.
5. Rodman David M., Polis Jillian M., Heltshe Sonya L., Sontag Marci K., Chacon Cathy, Rodman Rachel V., Brayshaw Sara J., Huitt Gwen A., Iseman Michael D., Saavedra Milene T., Taussig Lynn M., Wagener Jeffrey S. Accurso Frank J. and Nick Jerry A. Late Diagnosis Defines a Unique Population of Long-term Survivors of Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* Vol. 171. pp 621-626. 2005.
6. Davis PB, Byard PJ, Konstan MW. Identifying treatments that halt progression of pulmonary disease in cystic fibrosis. *Pediatr Res* 1997; 41:161-165.

7. Arrington-Sanders Renata, Yi Michael S, Tsevat Joel, Wilmott Robert W., Mrus Joseph M. and Britto Maria T. Gender differences in health-related quality of life of adolescents with cystic fibrosis. *Health and Quality of life Outcomes*. 2006, 4:5.
8. Schneirman J Walker, Wilkes D.L, Strug L, Lands C. Pollock L. Selvadurai H.C. Hay J., Coates Beng, Corey M. Sex differences in habitual physical activity and lung function decline in children with Cystic Fibrosis. *J Pediatr* 2005,147:321-6)
9. Evans, D.A. Fitzgerald K.O. McKay. The impact of meconium ileus on the clinical course of children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2001; 18: 784–789.
10. Zhanhai LI, HuiChuan J. Lai, Kosorok R. Michael, Laxova Anita, Rock J. Michael, Splaingard L. Mark y Farrell M. Philip. Longitudinal Pulmonary Status of Cystic Fibrosis Children with Meconium ileus. *Pediatr Pulmonol*. 2004; 38:277-284.
11. Corey M., Edwards Lloyd, Levison Henry, Knowles M. Longitudinal analysis of pulmonary function decline in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1997; 131:809-814.
12. Davis BP. The decline and fall of pulmonary function in cystic fibrosis: New models, new lessons. *J Pediatr*. 1997;131:789-90
13. Krogh Johansén H, Nir M, Hoiby N, Koch C. Severity of cystic fibrosis in patients homozygous and heterozygous $\Delta F508$ mutation. *Lancet* 1991, 337:631-34.

14. Gan King-Han, Veeze J Henk, Ouweland Van Den, Dicky J J, Scheffer Hans. A cystic fibrosis mutation associated with mild lung disease. *N Engl J Med* 1995; 333: 95-99
15. Kraemer Richard, Blum Andrea, Schibler Andreas, Ammann Roland A. and Gallati Sabina. Ventilación Inhomogeneities in Relation to Standard Lung Function in Patients with Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. Vol 171. pp. 371-378. 2005.
16. Schaedel C, Demonestrol I, Hjelte L, Johannesson M., Kornafält R., Lindblad A., Strandvik B., Wahlgren L. And Holmberg L. Predictors of deterioration of lung function in Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2002; 33:483-49.
17. Parad Richard B., Craig J. Gerard, Zurakowski David, Nichols David P. and Pier Geradl B. Pulmonary outcome in Cystic Fibrosis is influenced primarily by mucoid *Pseudomonas aeruginosa* infection and Immune Status and only modestly by genotype. *Infection and Immunity*, Sept. 1999, p. 4744-4750.
18. Anne Munck, Stéphane Bonacorsi, Patricia Mariani-Kurkdjian, et al. Genotypic characterization of *Pseudomonas aeruginosa* strains recovered from patient with Cystic Fibrosis after initial and subsequent colonization. *Pediatric Pulmonology* 32: 288-292 (2001)
19. Kerem E., Corey M., Gold R. and Levison H. Pulmonary function and clinical course in patients with Cystic Fibrosis after pulmonary colonization with *Pseudomonas aeruginosa*. *J Pediatr*. 1990; 116:714-719.
20. Al- Aloul M, Crawley J, Winstanley C, Hart C A, Ledson M J, Waslshaw M J. Increased morbidity associated with chronic infection by an epidemic *Pseudomonas aeruginosa* strain in CF patients. *Thorax* 2004; 59:334-336.

21. Kosorok Michael R., Zeng Lan, West Susan E. H., Rock Michael J., Splaingard Mark L., Laxova Anita, Green Crhistopher G., Collins Jannette, and Farrell Philip M. Acceleration of Lung Disease in Children with Cystic Fibrosis after *Pseudomonas aeruginosa* acquisition. *Pediatr Pulmonol* 2001; 32:277-287
22. Kerem BS, Romens JM, Buchanan JA y cols.: Identification of the cystic fibrosis gene: genetic análisis. *Science* 1989; 245:1073.
23. Zielinsky J, Rozmahel R, Bozon D y cols. Genomic DNA sequence of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *Genomics* 1991; 10:214-218.
24. *CF Genetic Analysis Consortium* 2003; <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/>
25. European Working Group on CF Genetics (EWGCFG). Gradient of distribution in Europe of the major CF mutation and of its associated haplotype . *Hum Genet* ; 85:436-45
26. Orozco L, Salcedo M, Lezana JL, et al. Frequency of Delta F508 in a Mexican sample of cystic fibrosis patients. *J Med Genet* 1993; 30: 501-502
27. Frizzel RA: Functions of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:S54-S58.
28. Gibson L Ronald, Burns L Jane, Ramsey W Bonnie. Pathophysiology and Management of Pulmonary Infections in Cystic Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* Vol. 168. pp 918-951, 2003

29. Khan T, Wagener JTB, Martinez J, Accurso F, Ricjes D. Early pulmonary inflammation in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1075-1082.
30. Ramsey B, Boat T. Outcome measures for clinical trials in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1994; 124:177-192.
31. Wagener JS, Taussig LM, Burrows B, Henreid L, Boat T. 1980 Comparison of lung function and survival patterns between cystic fibrosis and emphysema or chronic bronchitis patients. In: Sturgess JM, editor. *Perspectives in Cystic Fibrosis: Proceedings of the Eighth International Cystic Fibrosis Congress*; May 26-30, 1980; Toronto, Ontario, Canada. Toronto: *Canadian Cystic Fibrosis Foundation*; 1980. p. 236-245.
32. Nielsen Kim G., Pressler Tacjana, Klug Blent, Koch Christian and Bisgaard Hans. Serial Lung Function and Responsiveness in Cystic Fibrosis during Early Childhood. *Am J Crit Care Med*. 2004; 169: 1209-1216.
33. Brito MT, Kotagal UR, Hornung RW, Atherton HD, Tsevat J, Wilmott R. Impact of recent pulmonary exacerbations on quality of life in patients with cystic fibrosis. *Chest* 2001. 121: 64-72.
34. Littlewood M. James, Wolfe P. Susan y Conway P. Steven. Diagnosis and Treatment of Intestinal Malabsorption in Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2006; 41:35-49.
35. Kristidis P, Bozon D, Corey M. Genetic determination of exocrine pancreatic function in cystic fibrosis. *Am J Hum Genet* 1992;50: 1178-84
36. Knoke JD, Stern RC, Doershuk CF, Boat TF, Matthews LW. Cystic Fibrosis: the prognosis for five year survival. *Pediatric Res* 1978; 12:676-679.

37. Hoiby N. Microbiology of lung infections in cystic fibrosis patients. *Acta Paediatr Scand (Suppl)* 1982; 301:33-54.
38. Frederiksen B, Koch C, Hoiby N. Antibiotic treatment of initial colonization with *Pseudomonas aeruginosa* postpones chronic infection and prevents deterioration of pulmonary function in cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology* 1997; 23:330-335.
39. Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Predicting mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1992; 326:1187-1191.
40. Corey M, Levison H, Crozier D: Five-to-seven year course of pulmonary function in cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1976; 114:1085-1092.
41. Lezana JL, Maza D, Lezana MA. Fibrosis quística en México. Análisis de sus principales aspectos epidemiológicos. *Bol Med Hosp. Infant Mex* 1994;51:305
42. American Thoracic Society. Standardization of spirometry: 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1107-36.
43. Polgar G, Promadhat V. Pulmonary function testing in children: techniques and standards. *Philadelphia: W.B. Saunders Co.* 1971; 254:170-180.

ANEXOS

Cuadro 1. Principales características de la población.

	Masculino	Femenino	Total/ %
No. de pacientes	77	70	147
Edad del diagnóstico	4.1 ± 0.3	3.8 ± 0.3	4.0 ± 0.2
Edad de primera espirometría	7.3 ± 0.1	7.3 ± 0.1	7.3 ± 0.1
Años de seguimiento	7.0 ± 0.4	6.7 ± 0.4	6.9 ± 0.3
Espirometrías por año	3.9 ± 0.3	5.7 ± 0.4	4.8 ± 0.3
Antecedentes de Ileo meconial	6 (7.8)	5 (7.1)	11 (7.5)
Genotipo			
ΔF508/ΔF508	7 (10.6)	12 (22.6)	19 (16.0)
ΔF508/otro	28 (42.4)	25 (47.2)	53 (44.5)
Otro/ Otro	31 (47.0)	16 (30.2)	47 (39.5)
Insuficiencia pancreática	56 (72.8)	64 (84.4)**	128(82.3)
Cultivo de esputo			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	52 (75.4)	63 (90.0) *	115 (82.7)
<i>Staphylococcus aureus</i>	26 (37.7)	16 (22.9)	42 (30.2)
Muertes	12 (15.6)	25 (35.7) **	37 (25.2)

Valores corresponden a la media ± SEM para n (%),

* p < 0.05 y ** p < 0.01 (chi-cuadrada con corrección de Yates)

Cuadro 2. Valores del VEF₁ basal según diferentes condiciones.

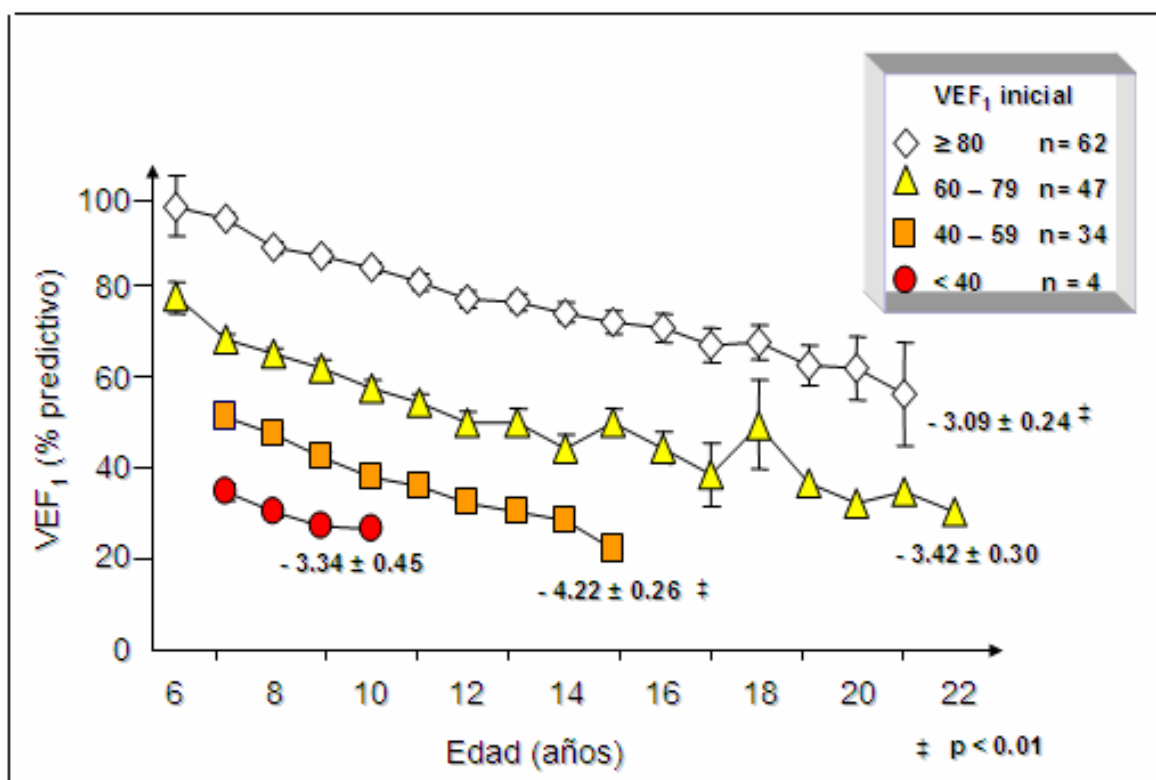
Condición	n	FEV1 basal	Valor p
Género			
Femenino	70	70.35 ± 2.28	
Masculino	77	79.53 ± 2.33	0.006
Antec. de Ileo meconial			
Si	11	51.99 ± 3.37	
No	136	77.03 ± 1.69	<10 ⁻⁴
Genotipo			
ΔF508/ΔF508	19	61.68 ± 4.54	
ΔF508/otro	53	73.98 ± 2.74	0.048 *
Otro/otro	47	81.63 ± 2.78	0.0006 *
Función pancreática			
Insuficiente pancreático	121	70.99 ± 1.76	
Suficiente pancreático	26	94.56 ± 2.22	<10 ⁻⁷
<i>P. aeruginosa</i>			
Si	115	70.79 ± 1.85	
No	32	90.87 ± 2.33	<10 ⁻⁶
VEF₁ global	147	75.20 ± 1.70	

* Comparado con ΔF508/ΔF508

Cuadro 3. Caída anual del VEF₁ de acuerdo a condiciones clínicas seleccionadas.

Características	Condición presente		p
	Si	No	
Femenino	-3.87 ± 0.22	-3.11 ± 0.22	0.014
Ileo Meconial	-5.25 ± 0.71	-3.33 ± 0.15	0.001
Genotipo			
ΔF508/ΔF508	-4.13 ± 0.33		0.238
ΔF508/otro	-3.48 ± 0.23		
Otro/Otro	-3.28 ± 0.31		
Insuficiencia Pancreática	-3.90 ± 0.16	-1.51 ± 0.14	<10 ⁻⁹
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	-3.96 ± 0.16	-1.71 ± 0.21	<10 ⁻⁹
Vivos	-2.95 ± 0.15	-5.02 ± 0.30	<10 ⁻⁸
Caída anual global	-3.47%		

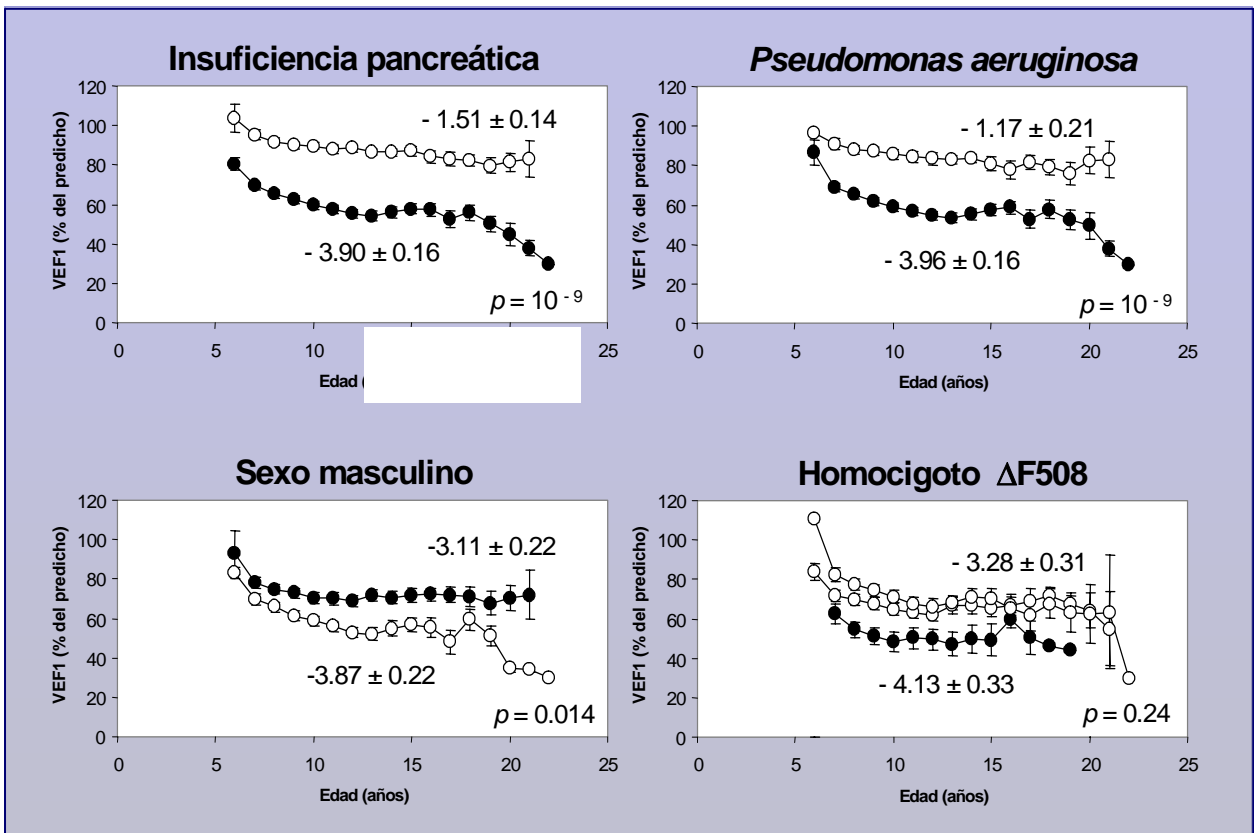
Gráfica 1. Descenso anual del VEF₁ en pacientes con fibrosis quística.



Gravedad de afección pulmonar según VEF₁

◇ Normal ▲ Leve ■ Moderado ● Severa

Gráfica 2. Influencia de diferentes condiciones clínicas en la declinación de VEF₁ en pacientes con fibrosis quística.



Los círculos llenos corresponden a la presencia de la característica señalada en cada gráfica.

Gráfica 3. Supervivencia en pacientes con fibrosis quística según condiciones clínicas. Curvas de Kaplan-Meier.

